

医药与日化原料

# 芳香丙烯酸酯类蛇床子素衍生物的合成与抗菌活性

卢子聪, 周绪容, 陈阳密, 杨家强\*

(遵义医科大学 药学院, 贵州 遵义 563000)

**摘要:** 在前期对蛇床子素研究的基础上, 保留其优势结构, 与芳香丙烯酸组合, 设计合成了 24 个酯类衍生物, 经  $^1\text{H}$ NMR、 $^{13}\text{C}$ NMR 和元素分析对其进行结构确证。抗菌活性测试结果显示: 化合物(*E,E*)-4-硝基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III h)和(*E,E*)-噻唑-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III t)的抗菌效果最为显著, 前者对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、大肠杆菌(*E. coli*)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐氟喹诺酮大肠杆菌(FREC)的最小抑菌浓度(MIC)分别为 4、16、8 和 16 mg/L, 后者对 *S. aureus*、MRSA、*E. coli* 和 FREC 的 MIC 分别为 2、8、4 和 8 mg/L, 对所测细菌的抑制活性优于前期化合物, 具有潜在的研究价值。

**关键词:** 芳香丙烯酸酯; 蛇床子素衍生物; 合成; 抗菌活性; 医药原料

中图分类号: R914.5; TQ465 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214(2024)10-2273-07

## Synthesis and antibacterial activities of osthole aromatic acrylate derivatives

LU Zicong, ZHOU Xurong, CHEN Yangmi, YANG Jiaqiang\*

(School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China)

**Abstract:** On the basis of previous research on osthole, twenty-four ester derivatives were designed and synthesized from combination of advantageous structure of osthole with aromatic acrylic acids, with their structures confirmed by  $^1\text{H}$ NMR,  $^{13}\text{C}$ NMR and elemental analysis. Data from antibacterial activity analysis showed that (*E,E*)-4-nitrophenylacrylic acid[(7-methoxy-2-oxo-2*H*-chromoene-8-yl)-3-methyl-2-butene]ester (III h) and (*E,E*)-thiazole-2-acrylic[(7-methoxy-2-oxo-2*H*-chromoene-8-yl)-3-methyl-2-butene]ester (III t) displayed the most significant antibacterial effect, with the minimum inhibitory concentrations (MIC) of compound III h against *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* (FREC) of 4, 16, 8 and 16 mg/L, respectively, while those of III t of 2, 8, 4, 8 mg/L, respectively. Their inhibitory activities against the tested bacteria were better than those of previous compounds, showing potential research value.

**Key words:** aromatic acrylates; osthole derivatives; synthesis; antibacterial activities; drug materials

长期以来, 由于抗菌药物的长期不规范使用和滥用, 导致细菌产生耐药, 至今已产生具有多抗药性的“超级细菌”<sup>[1-2]</sup>, 如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐多药肺炎链球菌和耐万古霉素肠球菌等, 它们对多种抗菌药物产生不同程度的耐药性, 一旦发生医源性传播则极难控制。因此, 除了合理使用抗生素外, 开发新的抗菌药物迫在眉睫。

前期, 课题组对天然产物蛇床子素(Osthole)

的 7 位和 8 位进行结构修饰, 设计合成了多个系列的酰胺类<sup>[3]</sup>、酯类<sup>[4-5]</sup>、磺酸酯类<sup>[5-6]</sup>和醚类<sup>[7]</sup>衍生物。结果表明, 不同类型的蛇床子素修饰物都具有潜在的抗菌活性, 部分衍生物的活性优于蛇床子素。尤其是 8 位改造后的一些酯类化合物, 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、MRSA 和大肠杆菌(*E. coli*)呈现显著的活性, 表明对此位置的结构改造和优化值得进一步研究。

收稿日期: 2023-10-16; 定用日期: 2023-11-21; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230869

基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合[2018]5772-48); 贵州省中医药管理局项目(QZYY[2022]038)

作者简介: 卢子聪(1998—), 男, 硕士生, E-mail: 1316309751@qq.com. 联系人: 杨家强(1979—), 男, 教授, E-mail: yjqcn@126.com.

芳香丙烯酸及衍生物作为肉桂酸及衍生物类似物<sup>[8-9]</sup>, 具有结构简单、原料易得、毒性低和抗菌活性优越等特点, 深受研究者的广泛关注。早在 2004 年, NARASIMHAN 等<sup>[10]</sup>设计合成了系列肉桂酸取代物和酯类衍生物, 结果表明, 部分化合物对 *S. aureus*、枯草芽胞杆菌 (*B. subtilis*) 和 *E. coli* 的最小抑菌浓度 (MIC) 为 0.0185 mg/L; 2010 年, CHENNA 等<sup>[11]</sup>对设计合成的噻吩和呋喃丙烯酸衍生物进行了抗菌活性与构效关系研究, 发现了新的 SrtA 抑制剂; 2018 年, JIA 等<sup>[12]</sup>对克拉霉素的构造进行了改造, 设计合成了系列芳香丙烯酸酰胺和酯类衍生物, 活性最好的化合物对耐药性金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的抑制活性分别是克拉霉素的 8 倍和 32 倍; 2017 年, MAHMOUD 等<sup>[13]</sup>运用分子杂合原理, 以芳香丙烯酸为活性片段, 通过酰胺键杂合, 得到的香豆素新化合物对 *S. aureus*、*B. subtilis* 和 *E. coli* 等的抑菌活性与环丙沙星相当; 2022 年, KARUNA 等<sup>[14]</sup>通过“一锅法”合成了一系列噻唑丙烯酸衍生物, 部分化合物对 *S. aureus* 和 *B. subtilis* 具有显著的抗菌活性。

基于此, 本文在前期研究基础上, 保留蛇床子素 8 位酯类化合物的优势结构, 将含苯基、噻吩、噻唑、吡啶和呋喃等芳香丙烯酸引入, 通过酯键与蛇床子素连接, 设计合成含芳香丙烯酸结构的蛇床

子素酯类衍生物, 对其进行抗菌活性研究。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

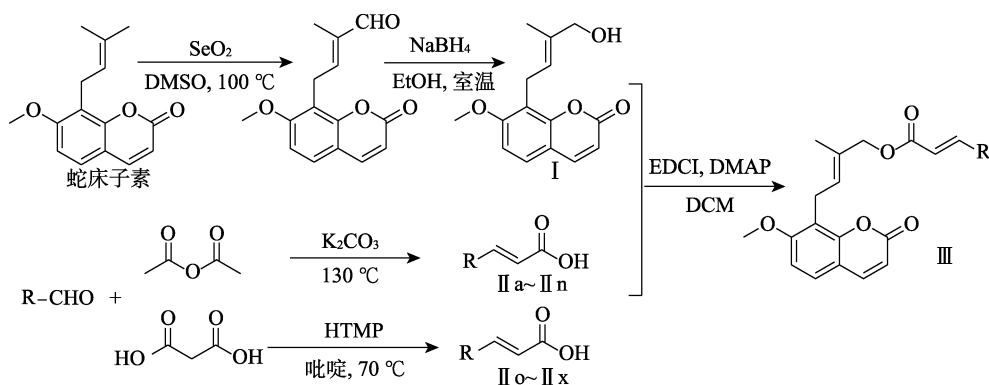
蛇床子素、 $\text{SeO}_2$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、2-氟苯甲醛、4-氟苯甲醛、3,4,5-三氟苯甲醛、2-氯苯甲醛、4-氯苯甲醛、2-溴苯甲醛、4-溴苯甲醛、4-硝基苯甲醛、2,4-二硝基苯甲醛、2-甲氧基苯甲醛、4-甲氧基苯甲醛、3,4,5-三甲氧基苯甲醛、2-甲基苯甲醛、4-甲基苯甲醛、噻吩-2-甲醛、4-甲基噻吩-2-甲醛、4-硝基噻吩-2-甲醛、吡啶-2-甲醛、吡啶-3-甲醛、噻唑-2-甲醛、4-甲基噻唑-5-甲醛、呋喃-2-甲醛、4-甲基呋喃-2-甲醛、4-硝基呋喃-2-甲醛、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP), CP, 百灵威试剂有限公司; 其余试剂均为分析纯, AR, 萨恩化学技术有限公司。

X-4 型数显熔点测定仪, 上海精密仪器仪表有限公司; Varian 400 MHz 核磁共振波谱仪, 美国 Varian 技术公司; Vario EL III 元素分析仪, 德国 Elementar 公司; SuperNova 单晶 X 射线衍射仪, 美国安捷伦科技公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 目标化合物的合成

合成路线如下所示:



III a: R=2-氟苯基; III b: R=4-氟苯基; III c: R=3,4,5-三氟苯基; III d: R=2-氯苯基; III e: R=4-氯苯基; III f: R=2-溴苯基; III g: R=4-溴苯基; III h: R=4-硝基苯基; III i: R=2,4-二硝基苯基; III j: R=2-甲氧基苯基; III k: R=4-甲氧基苯基; III l: R=3,4,5-三甲氧基苯基; III m: R=2-甲基苯基; III n: R=4-甲基苯基; III o: R=2-噻吩基; III p: R=5-甲基-2-噻吩基; III q: R=5-硝基-2-噻吩基; III r: R=2-吡啶基; III s: R=3-吡啶基; III t: R=2-噻唑基; III u: R=4-甲基-5-噻唑基; III v: R=2-呋喃基; III w: R=5-甲基-2-呋喃基; III x: R=5-硝基-2-呋喃基

#### 1.2.1.1 (E)-8-(4-羟基-3-甲基丁-2-烯-1-基)-7-甲氧基二氢香豆素 (化合物 I) 的制备

参照文献[4]的方法, 制得白色固体, 收率 72%, 熔点 110~111 °C, 即化合物 I。

#### 1.2.1.2 化合物 II 的制备

II a~II n 的制备: 以化合物 II a 为例, 称取 1.12 g (9.0 mmol) 邻氟苯甲醛、0.86 g (8.4 mmol) 乙酸酐和 0.58 g (4.2 mmol) 无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 加入到 50 mL

反应瓶中, 于 130 °C 下反应, 薄层色谱法 (TLC) 跟踪 [展开剂  $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:1$ ], 反应 30 min 完毕, 冷却, 加入适量蒸馏水, 用质量浓度 100 g/L NaOH 溶液调节 pH 至 8, 活性炭脱色, 抽滤, 浓盐酸调 pH=2, 冷却、抽滤、干燥, 即得白色晶体 II a, 熔点 178~179 °C, 收率 76%。

II o~II x 的制备: 以化合物 II o 为例, 在 50 mL 反应瓶中, 称取 0.56 g (5.00 mmol) 噻吩-2-甲醛、

1.22 g (11.75 mmol) 丙二酸、1.38 g (17.50 mmol) 吡啶和 0.64 g (0.65 mmol) 4-甲基哌啶 (HTMP), 于 70 °C 下反应, TLC 跟踪 [展开剂  $V$ (乙酸乙酯):  $V$ (石油醚)=1:1], 反应完毕, 冷却、结晶、抽滤、干燥, 即得白色晶体 II o, 熔点 145~146 °C, 收率 63%。

### 1.2.1.3 目标物 III 的制备

以化合物 III a 为例, 在 0 °C 下将 0.083 g (0.50 mmol) II a、0.160 g (0.83 mmol) EDCI、0.026 g (0.21 mmol) DMAP 和 5.0 mL 二氯甲烷 (DCM) 加入到 50 mL 反应瓶中, 搅拌, 再加入 0.100 g (0.40 mmol) I, TLC 跟踪 [展开剂  $V$ (乙酸乙酯):  $V$ (石油醚)=2:1], 反应完毕, 浓缩溶剂, 硅胶柱层析分离纯化, 即得 III a。

(*E,E*)-2-氟苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III a): 白色固体, 收率 79%, 熔点 111~112 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.56~7.65 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.47 (dd,  $J$ =8.6、5.4 Hz, 2H, ArH), 7.22~7.34 (m, 1H, ArH), 6.99~7.08 (m, 2H, ArH), 6.82 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H, ArH), 6.32 (s, 1H, ArH), 6.21 (d,  $J$ =9.4 Hz, 1H, CH=C), 5.59 (t,  $J$ =8.2 Hz, 1H, CH=C), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (d,  $J$ =7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.73, 165.06, 162.57, 161.25, 160.22, 152.82, 143.79, 143.42, 131.10, 129.98, 126.63, 126.20, 117.85, 116.55, 116.09, 115.87, 113.01, 107.32, 70.20, 56.06, 21.64, 14.22。元素分析 (%): C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>5</sub> 理论值 C 70.63, H 5.19; 实测值 C 70.77, H 5.32。

(*E,E*)-4-氟苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III b): 白色固体, 收率 80%, 熔点 125~126 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.57~7.66 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.44~7.53 (m, 2H, ArH), 7.23~7.32 (m, 1H, ArH), 7.04 (t,  $J$ =8.6 Hz, 2H, ArH), 6.82 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H, ArH), 6.35 (d,  $J$ =16.0 Hz, 1H, CH=C), 6.22 (d,  $J$ =9.4 Hz, 1H, ArH), 5.60 (t,  $J$ =7.3 Hz, 1H, CH=C), 4.55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d,  $J$ =7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.75, 165.07, 162.57, 161.27, 160.22, 152.83, 143.79, 143.43, 131.11, 130.62, 129.98, 129.90, 126.62, 126.21, 117.82, 116.57, 116.10, 115.88, 113.04, 107.31, 70.22, 56.07, 21.64, 14.23。元素分析 (%): C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>5</sub> 理论值 C 70.63, H 5.19; 实测值 C 70.50, H 5.33。

(*E,E*)-3,4,5-三氟苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III c): 白色固体, 收率 77%, 熔点 119~120 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.63 (d,  $J$ =9.5 Hz, 1H, ArH), 7.49 (d,  $J$ =16 Hz, 1H, CH=C), 7.32 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H, ArH), 7.13 (q,  $J$ =7.6 Hz, 2H, ArH), 6.84 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H, ArH), 6.35 (d,  $J$ =16.0 Hz, 1H, CH=C), 6.24 (d,  $J$ =9.5

Hz, 1H, ArH), 5.60 (t,  $J$ =8.6 Hz, 1H, CH=C), 4.56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (d,  $J$ =7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 165.93, 161.22, 160.21, 152.86, 152.57, 150.21, 150.11, 150.07, 143.76, 141.36, 141.33, 130.84, 126.63, 120.60, 116.52, 113.05, 111.90, 107.32, 70.50, 56.06, 21.63, 14.20。元素分析 (%): C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 理论值 C 64.86, H 19.15; 实测值 C 65.01, H 4.44。

(*E,E*)-2-氯苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III d): 白色固体, 收率 79%, 熔点 116~117 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.08 (d,  $J$ =16.0 Hz, 1H, ArH), 7.70~7.75 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.21~7.44 (m, 4H, ArH), 6.84 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H, ArH), 6.43 (d,  $J$ =16.0 Hz, 1H, CH=C), 6.24 (d,  $J$ =9.5 Hz, 1H, ArH), 5.62 (t,  $J$ =7.5 Hz, 1H, CH=C), 4.58 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (d,  $J$ =7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.34, 161.24, 160.26, 152.82, 143.75, 140.49, 134.89, 132.66, 131.02, 130.98, 130.11, 127.61, 127.04, 126.61, 126.17, 120.74, 116.61, 113.03, 112.96, 107.33, 70.27, 56.06, 21.64, 14.20。元素分析 (%): C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>5</sub> 理论值 C 67.84, H 4.98; 实测值 C 67.81, H 4.83。

(*E,E*)-4-氯苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III e): 白色固体, 收率 80%, 熔点 134~135 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.63 (d,  $J$ =1.1 Hz, 1H, ArH), 7.58~7.62 (m, 1H, CH=C), 7.44 (d,  $J$ =8.2 Hz, 2H, ArH), 7.28~7.38 (m, 3H, ArH), 6.84 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H, ArH), 6.41 (d,  $J$ =16 Hz, 1H, CH=C), 6.24 (d,  $J$ =9.5 Hz, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J$ =7.4 Hz, 1H, CH=C), 4.57 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 167.98, 161.71, 157.66, 154.26, 143.76, 143.27, 135.66, 132.89, 131.06, 129.23, 126.61, 125.45, 118.70, 116.18, 112.96, 107.31, 71.82, 55.39, 21.07, 12.74。元素分析 (%): C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>5</sub> 理论值 C 67.84, H 4.98; 实测值 C 67.72, H 5.10。

(*E,E*)-2-溴苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III f): 白色固体, 收率 76%, 熔点 101~102 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.03 (d,  $J$ =15.9 Hz, 1H, ArH), 7.51~7.67 (m, 3H, ArH+CH=C), 7.30 (t,  $J$ =8.2 Hz, 2H, ArH), 7.16~7.24 (m, 1H, ArH), 6.84 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H, ArH), 6.38 (d,  $J$ =15.8 Hz, 1H, CH=C), 6.23 (d,  $J$ =9.4 Hz, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J$ =6.7 Hz, 1H, CH=C), 4.58 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (d,  $J$ =7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.23, 161.24, 160.26, 152.82, 143.76, 143.07, 134.43, 133.36, 131.16, 131.00, 127.74, 126.61, 126.12, 125.31, 120.91, 116.60, 113.02, 107.33, 70.24, 56.07, 21.63, 14.20。元素分析 (%): C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>5</sub> 理论值 C

61.41, H 4.51; 实测值 C 61.64, H 4.62。

(*E,E*)-4-溴苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III g): 白色固体, 收率 78%, 熔点 130~131 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.55~7.66 (m, 2H, ArH), 7.47~7.52 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.30~7.39 (m, 3H, ArH), 6.84 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.43 (d,  $J=16.1$  Hz, 1H, CH=C), 6.24 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H, CH=C), 4.56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 173.29, 173.18, 169.41, 168.79, 160.76, 158.92, 145.30, 135.22, 130.63, 130.57, 130.53, 128.96, 128.93, 128.53, 128.39, 127.82, 127.80, 121.30, 121.19, 114.04, 113.52, 113.34, 113.27, 90.03, 89.12, 74.41, 26.63, 26.13, 21.18, 20.16, 19.35, 19.19。元素分析(%) : C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>5</sub> 理论值 C 61.41, H 4.51; 实测值 C 61.19, H 4.66。

(*E,E*)-4-硝基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III h): 黄色固体, 收率 75%, 熔点 129~130 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.59~7.74 (m, 4H, ArH+CH=C), 7.33 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.85 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.56 (d,  $J=16$  Hz, 1H, CH=C), 5.62 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H, ArH), 5.62 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H), 5.66 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H, CH=C), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.60, 161.26, 160.21, 152.82, 143.79, 143.35, 133.30, 132.08, 131.04, 129.46, 126.63, 126.29, 124.45, 118.79, 116.54, 113.03, 107.31, 70.30, 56.07, 21.65, 14.24。元素分析(%) : C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub> 理论值 C 66.20, H 4.86, N 3.22; 实测值 C 66.05, H 5.05, N 3.37。

(*E,E*)-2,4-二硝基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III i): 白色固体, 收率 61%, 熔点 182~183 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.87 (q,  $J=1.8$  Hz, 1H, ArH), 8.40~8.51 (m, 1H, ArH), 8.08 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H, ArH), 7.84 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 7.61 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, CH=C), 7.22~7.35 (m, 1H, ArH), 6.84 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H, ArH), 6.47 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H, CH=C), 6.21 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 164.80, 161.27, 160.21, 152.84, 147.94, 143.81, 137.80, 136.50, 130.70, 130.53, 127.66, 126.71, 126.48, 120.57, 116.40, 113.01, 107.35, 70.85, 56.09, 21.63, 14.21。元素分析(%) : C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> 理论值 C 60.00, H 4.20, N 5.83; 实测值 C 59.88, H 4.42, N 5.89。

(*E,E*)-2-甲氧基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III j): 白色固体,

收率 81%, 熔点 140~141 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.89~8.06 (m, 1H, ArH), 7.22~7.66 (m, 4H, ArH+CH=C), 6.75~7.06 (m, 3H, ArH), 6.44~6.63 (m, 1H, CH=C), 6.16~6.30 (m, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, CH=C), 4.49~4.67 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.77~4.04 (m, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.62 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 167.42, 161.27, 160.27, 158.30, 152.80, 143.78, 140.23, 131.41, 128.99, 126.59, 125.99, 123.35, 120.62, 118.59, 116.66, 113.02, 111.05, 107.32, 70.02, 56.06, 55.43, 21.65, 14.22。元素分析(%) : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> 理论值 C 71.41, H 5.75; 实测值 C 71.49, H 5.90。

(*E,E*)-4-甲氧基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III k): 白色固体, 收率 82%, 熔点 146~147 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.56~7.65 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.44 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H, ArH), 7.29 (q,  $J=5.8$  Hz, 1H, ArH), 6.76~6.91 (m, 3H, ArH), 6.16~6.34 (m, 2H, ArH+CH=C), 5.63 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 167.20, 161.29, 160.24, 152.82, 144.40, 143.77, 131.27, 129.71, 127.12, 126.60, 125.99, 116.62, 115.55, 114.25, 113.01, 112.96, 107.32, 69.99, 56.06, 55.35, 21.64, 14.22。元素分析(%) : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> 理论值 C 71.41, H 5.75; 实测值 C 71.25, H 5.83。

(*E,E*)-3,4,5-三甲氧基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III l): 白色固体, 收率 80%, 熔点 67~68 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.55~7.64 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.31 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.84 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.74 (s, 2H, ArH), 6.31~6.38 (m, 1H, CH=C), 6.23 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (d,  $J=3.2$  Hz, 9H, 3OCH<sub>3</sub>), 3.62 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.81, 161.24, 160.22, 153.34, 152.84, 144.69, 143.77, 139.91, 131.13, 129.92, 126.61, 126.23, 117.35, 116.58, 113.01, 107.31, 105.10, 70.17, 60.94, 56.10, 21.64, 14.23。元素分析(%) : C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub> 理论值 C 67.49, H 5.87; 实测值 C 67.30, H 5.99。

(*E,E*)-2-甲基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III m): 白色固体, 收率 83%, 熔点 123~124 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.95 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H, ArH), 7.61 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H, ArH), 7.51~7.54 (m, 1H, CH=C), 7.15~7.32 (m, 4H, ArH), 6.83 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.35 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H, CH=C), 6.22 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H, ArH), 5.60 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H, CH=C), 4.56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.03 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 167.02, 161.32, 160.33, 152.91, 143.86,

142.50, 137.72, 133.42, 131.24, 130.83, 130.06, 126.70, 126.38, 126.16, 119.15, 116.70, 113.11, 107.40, 70.20, 56.14, 21.73, 21.14, 19.86。元素分析 (%) :  $C_{25}H_{24}O_5$  理论值 C 74.24, H 5.98; 实测值 C 74.09, H 6.06。

(*E,E*)-4-甲基苯基丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III n): 白色固体, 收率 82%, 熔点 121~122 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.58~7.68 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.40 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H, ArH), 7.31 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 7.17 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H, ArH), 6.83 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H, ArH), 6.39 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H, CH=C), 6.23 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H, ArH), 5.60 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.56 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 167.06, 161.24, 160.24, 152.81, 144.74, 143.76, 140.62, 131.65, 131.21, 129.56, 128.05, 126.59, 126.06, 116.97, 116.62, 113.02, 112.96, 107.30, 70.08, 56.04, 22.64, 21.63, 21.45。元素分析 (%) :  $C_{25}H_{24}O_5$  理论值 C 74.24, H 5.98; 实测值 C 74.45, H 6.11。

(*E,E*)-噻吩-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III o): 白色固体, 收率 74%, 熔点 130~131 °C。  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.76 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H, ArH), 7.61 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 7.20~7.39 (m, 3H, ArH+CH=C), 7.00~7.07 (m, 1H, ArH), 6.83 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H, ArH), 6.15~6.23 (m, 2H, ArH+CH=C), 5.60 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.55 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 166.70, 161.22, 160.24, 152.82, 143.75, 139.55, 137.17, 131.14, 130.91, 128.40, 128.04, 126.61, 126.18, 116.85, 116.59, 113.02, 112.96, 107.32, 70.16, 56.06, 21.64, 14.21。元素分析 (%) :  $C_{22}H_{20}O_5S$  理论值 C 66.65, H 5.08; 实测值 C 66.66, H 5.15。

(*E,E*)-5-甲基噻吩-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III p): 白色固体, 收率 74%, 熔点 107~108 °C。  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.51~7.72 (m, 2H, ArH), 7.18~7.34 (m, 1H, CH=C), 7.02 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, ArH), 6.83 (q,  $J=5.5$  Hz, 1H, ArH), 6.61~6.68 (m, 1H, ArH), 6.23 (q,  $J=6.8$  Hz, 1H, ArH), 6.09 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H, CH=C), 5.60 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.54 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 166.92, 161.22, 160.24, 152.82, 143.96, 143.75, 137.58, 137.55, 131.68, 131.23, 126.59, 126.46, 126.06, 116.62, 115.34, 113.02, 112.96, 107.32, 70.04, 56.05, 21.64, 15.81, 14.21。元素分析 (%) :  $C_{23}H_{22}O_5S$  理论值 C 67.29, H 5.40; 实测值 C 67.28, H 5.64。

(*E,E*)-5-硝基噻吩-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III q): 白色固体, 收率 69%, 熔点 159~160 °C。  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.84 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H, ArH), 7.55~7.74 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.08~7.41 (m, 2H, ArH), 6.86 (t,  $J=9.9$  Hz, 1H, ArH), 6.41 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H, CH=C), 6.24 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 5.62 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.57 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.93 (s, 2H,  $\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 165.38, 161.23, 160.19, 152.87, 152.12, 145.54, 143.78, 135.22, 130.67, 129.01, 128.90, 126.77, 126.67, 122.01, 116.44, 113.06, 107.33, 70.78, 56.09, 21.65, 14.23。元素分析 (%) :  $C_{22}H_{19}NO_7S$  理论值 C 59.85, H 4.34, N 3.17; 实测值 C 59.75, H 4.55, N 3.03。

(*E,E*)-吡啶-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III r): 白色固体, 收率 76%, 熔点 88~89 °C。  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.62 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H, ArH), 7.58~7.75 (m, 3H, ArH+CH=C), 7.41 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.21~7.35 (m, 2H, ArH), 6.90 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H, CH=C), 6.83 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.23 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H, ArH), 5.56 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, CH=C), 4.57 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 166.52, 161.22, 160.25, 152.90, 152.81, 150.04, 143.75, 143.32, 136.79, 131.00, 126.59, 126.03, 124.14, 122.35, 116.60, 113.01, 107.33, 70.22, 56.06, 21.61, 14.15。元素分析 (%) :  $C_{23}H_{21}NO_5$  理论值 C 70.57, H 5.41, N 3.57; 实测值 C 70.57, H 5.51, N 3.40。

(*E,E*)-吡啶-3-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III s): 白色固体, 收率 77%, 熔点 121~122 °C。  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.72 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H, ArH), 8.58 (q,  $J=3.6$  Hz, 1H, ArH), 7.84 (d,  $J=6.2$  Hz, 1H, ArH), 7.58~7.69 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.25~7.32 (m, 2H, ArH), 6.84 (q,  $J=5.8$  Hz, 1H, ArH), 6.51 (d,  $J=18.7$  Hz, 1H, CH=C), 6.23 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.57 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 166.19, 161.28, 160.30, 152.93, 150.77, 149.56, 143.84, 140.94, 134.49, 131.00, 130.38, 126.73, 126.52, 123.89, 120.55, 116.60, 113.11, 113.05, 107.42, 70.50, 56.16, 21.73, 14.30, 14.20。元素分析 (%) :  $C_{23}H_{21}NO_5$  理论值 C 70.57, H 5.41, N 3.57; 实测值 C 70.39, H 5.60, N 3.44。

(*E,E*)-噻唑-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯 (III t): 白色固体, 收率 72%, 熔点 112~113 °C。  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.89 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H, ArH), 7.76 (dd,  $J=16.0$ 、1.9 Hz, 1H, ArH), 7.54~7.70 (m, 1H, ArH), 7.27~7.50

(m, 2H, ArH+CH=C), 6.62~6.94 (m, 2H, ArH+CH=C), 6.22 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 5.60 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, CH=C), 4.57 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 165.77, 163.52, 161.22, 160.22, 152.80, 144.67, 143.78, 135.86, 130.80, 126.65, 122.97, 121.40, 116.47, 113.02, 107.33, 70.60, 56.08, 21.63, 14.19。元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S 理论值 C 63.46, H 4.82, N 3.52; 实测值 C 63.26, H 4.92, N 3.50。

(*E,E*)-4-甲基噻唑-5-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III u): 黄色固体, 收率 73%, 熔点 125~126 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.68 (s, 1H, ArH), 7.78 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, ArH), 7.62 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, CH=C), 7.25~7.36 (m, 1H, ArH), 6.84 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, ArH), 6.11~6.26 (m, 2H, ArH+CH=C), 5.60 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, CH=C), 4.56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.23, 161.22, 160.21, 155.69, 152.83, 152.75, 143.75, 133.75, 130.98, 128.32, 126.62, 126.40, 119.71, 116.54, 113.04, 107.31, 70.37, 56.06, 21.64, 15.61, 14.21。元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S 理论值 C 64.21, H 5.14, N 3.40; 实测值 C 64.02, H 5.34, N 3.27。

(*E,E*)-呋喃-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III v): 白色固体, 收率 79%, 熔点 87~88 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.59 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H, ArH), 7.35~7.49 (m, 2H, ArH+CH=C), 7.29 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.81 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.57 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H, ArH), 6.43 (q,  $J=2.4$  Hz, 1H, ArH), 6.28 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H, CH=C), 6.20 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H, ArH), 5.58 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.88, 161.28, 160.21, 152.75, 150.81, 144.72, 143.84, 131.13, 131.10, 126.66, 126.00, 116.47, 115.64, 114.84, 112.90, 112.28, 107.34, 70.05, 56.05, 21.60, 14.17。元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> 理论值 C 69.46, H 5.30; 实测值 C 69.40, H 5.48。

(*E,E*)-5-甲基呋喃-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III w): 黄色固体, 收率 80%, 熔点 98~99 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.61 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, ArH), 7.27~7.40 (m, 2H, ArH+CH=C), 6.83 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 6.48 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H, ArH), 6.15~6.29 (m, 2H, ArH+CH=C), 6.05 (q,  $J=2.3$  Hz, 1H, ArH), 5.58 (t,  $J=7.4$ , 1H, CH=C), 4.53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 167.21, 161.25, 160.24, 155.41, 152.80, 149.49, 143.78, 131.28, 131.16, 126.59, 125.81, 116.63, 116.50,

113.81, 112.99, 112.94, 108.79, 107.32, 69.91, 56.05, 21.61, 14.16, 13.88。元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> 理论值 C 70.03, H 5.62; 实测值 C 69.91, H 5.81。

(*E,E*)-5-硝基呋喃-2-丙烯酸[(7-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-8-基)-3-甲基-2-丁烯]酯(III x): 白色固体, 收率 72%, 熔点 145~146 °C。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.63 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 7.30~7.44 (m, 3H, ArH+CH=C), 6.81 (q,  $J=16.2$  Hz, 2H, ArH), 6.64 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H, CH=C), 6.24 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 5.61 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, CH=C), 4.57 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>CNMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 165.41, 161.21, 160.21, 152.86, 152.44, 143.76, 130.64, 128.79, 126.65, 126.58, 122.71, 116.48, 115.35, 113.05, 112.97, 107.34, 70.70, 56.08, 21.63, 14.18。元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub> 理论值 C 62.11, H 4.50, N 3.29; 实测值 C 62.05, H 4.70, N 3.22。

## 1.2.2 抗菌活性测试

*S. aureus*、*E. coli* 源于北京北纳创联生物技术研究院; MRSA 和耐氟喹诺酮大肠杆菌 (FREC) 由遵义医科大学附属医院分离提供。以苯唑西林和诺氟沙星对照药, 采用 2 倍稀释法测定目标物的 MIC, 测试方法参照文献[15]。

## 2 结果与讨论

### 2.1 目标物晶体结构与解析

目标物 III d 通过室温溶剂缓慢挥发法, 从溶剂 [ *V*(二氯甲烷) : *V*(石油醚)=3 : 1 ] 中获得结晶。

化合物 III d 的晶体结构见图 1。晶体属于单斜晶系, 晶胞参数:  $a=1.66358(16)$  nm、 $b=1.00576(8)$  nm、 $c=1.29549(14)$  nm、 $\alpha=90^\circ$ 、 $\beta=106.887(11)^\circ$ 、 $\gamma=90^\circ$ 、 $V=2.0741(4)$  nm<sup>3</sup>、 $Z=4$ 、 $T=150.00(10)$  K、 $\mu=0.218$  mm<sup>-1</sup>、 $D_c=1.361$  g/cm<sup>3</sup>、 $F(000)=888.0$ 。晶体结构分析表明, 分子结构中存在 2 个双键, C(11)=C(12) 和 C(15)=C(16), 几何异构均为反式构型; 结构中有 3 个环, 其中, 香豆素环中的两个环共平面, 但与侧链芳香丙烯酸中的苯环不在同一平面。

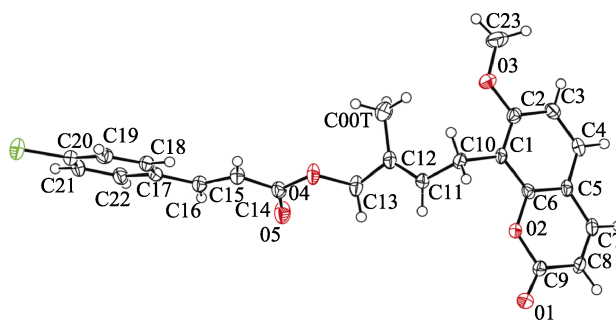


图 1 化合物 III d 的晶体结构

Fig. 1 Crystal structure of compound III d

## 2.2 抗菌活性分析

表 1 为目标化合物的 MIC。

表 1 目标化合物的 MIC  
Table 1 MIC of target compounds

化合物	R	MIC/(mg/L)			
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	MRSA	FREC
III a	2-氟苯基	128	>128	128	>128
III b	4-氟苯基	16	32	32	64
III c	3,4,5-三氟苯基	32	32	32	32
III d	2-氯苯基	>128	>128	>128	>128
III e	4-氯苯基	128	>128	>128	>128
III f	2-溴苯基	>128	>128	>128	>128
III g	4-溴苯基	>128	>128	>128	>128
III h	4-硝基苯基	4	16	8	16
III i	2,4-二硝基苯基	32	32	64	32
III j	2-甲氧苯基	>128	>128	>128	>128
III k	4-甲氧苯基	>128	>128	>128	>128
III l	3,4,5-三甲氧苯基	8	32	8	32
III m	2-甲基苯基	>128	>128	>128	>128
III n	4-甲基苯基	>128	>128	>128	>128
III o	2-噻吩基	128	64	128	128
III p	5-甲基-2-噻吩基	>128	>128	>128	>128
III q	5-硝基-2-噻吩基	4	32	4	32
III r	2-吡啶基	64	64	64	>128
III s	3-吡啶基	64	128	128	>128
III t	2-噻唑基	2	8	4	8
III u	4-甲基-5-噻唑基	32	64	64	64
III v	2-咪唑基	64	64	64	128
III w	5-甲基-2-咪唑基	128	>128	>128	>128
III x	5-硝基-2-咪唑基	16	16	32	32
苯唑西林		0.5	16	256	64
诺氟沙星		1	4	128	>128

由表 1 可知, 该类衍生物对 *S. aureus*、MRSA、*E. coli* 和 FREC 均有不同程度的抑制作用。其中, 化合物 III b、III c、III h、III i、III l、III q、III t、III u 和 III x 对 *S. aureus* 的 MIC 分别为 16、32、4、32、8、4、2、32 和 16 mg/L, III h、III q 和 III t 的活性与对照药苯唑西林相当, 与诺氟沙星接近; 化合物 III b、III c、III h、III i、III l、III q、III t 和 III x 对 *E. coli* 的 MIC 分别为 32、32、16、32、32、32、8 和 16 mg/L, III h、III t 和 III x 的活性接近于对照药苯唑西林和诺氟沙星; 化合物 III b、III c、III h、III l、III q、III t 和 III x 对 MRSA 的 MIC 分别为 32、32、8、8、4、4 和 32 mg/L, 均远优于对照药苯唑西林和诺氟沙星; 化合物 III c、III h、III i、III l、III q、III t 和 III x 对 FREC 的 MIC 分别为 32、16、32、32、32、8 和 32 mg/L, 均优于对照药苯唑西林和诺氟沙星。尤其是 III h 和 III t 的抗菌活性最为显著, 前者对 *S. aureus*、MRSA、*E. coli* 和 FREC 的 MIC 分别为 4、16、8 和 16 mg/L, 后者对 *S. aureus*、MRSA、*E. coli* 和 FREC 的 MIC

分别为 2、8、4 和 8 mg/L, 具有潜在的研究价值。

构效关系研究:

(1) 当 R 为苯基时, 大多对位取代的化合物抗菌活性更显著, 如 III b 优于 III a, III e 对 *S. aureus* 的作用优于 III d; 对位单取代化合物的抗菌活性通常更好, 如 III b 优于 III c, III h 优于 III i; 对位有吸电子基的化合物抗菌活性更优, 如 III h (4-硝基) 的 MIC 远小于 III k (4-甲氧基) 和 III n (4-甲基); 但也有例外, 如 III l (3,4,5-三甲氧基) 的活性较显著; 含氟取代的化合物总体优于含氯或溴取代的化合物。

(2) 当 R 为芳香杂环时, 大多含五元芳香杂环的目标物活性更好, 如 III q (噻吩基)、III t (噻唑基) 和 III x (咪唑基); 连有吸电子硝基的 III q 和 III x 的抗菌活性明显优于无取代的 III o、III v 和含有给电子甲基的 III p、III w。

(3) 整体来看, 大多芳香杂环取代的目标物都对所测细菌表现出良好的抑制作用; 该类衍生物的抗菌活性受取代基的种类、数目、位置、电子效应和空间效应等多因素影响。

## 3 结论

基于前期研究, 设计合成的 24 个芳香丙烯酸酯类蛇床子素衍生物均具有较好的抗菌活性, 尤以化合物 III h 和 III t 最为显著, 芳香环的种类及环上取代基的性质、数目、位置等因素均对抗菌活性有重要影响, 该类化合物对耐药菌 MRSA 和 FREC 的显著抑制作用值得后续深入研究。

## 参考文献:

- [1] GEETIKA D, RIYA M, DEBAJYOTI B, *et al.* Small-molecular adjuvants with weak membrane perturbation potentiate antibiotics against gram-negative superbugs[J]. *ACS Infectious Diseases*, 2022, 8(5): 1086-1097.
- [2] SAKSHI P, PRABHAKAR S, ROHIT S, *et al.* Superbugs or multidrug resistant microbes: A new threat to the society[J]. *Health Science Reports*, 2023, 6(8): e1480
- [3] ZHOU X R (周绪容), YANG H (杨红), ZHENG J (郑洁), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole amide derivatives[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(4): 790-794.
- [4] YANG J Q (杨家强), WU X J (吴学姣), ZHOU X R (周绪容), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole ester derivatives[J]. *Chinese Journal of Applied Chemistry (应用化学)*, 2021, 38(8): 917-922.
- [5] ZHOU X R (周绪容), YAN B Y (鄢伯钰), WU X J (吴学姣), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole ester/sulfonate derivatives[J]. *Chemistry Bulletin (化学通报)*, 2022, 85(11): 1371-1375.
- [6] YANG J Q (杨家强), ZHENG J (郑洁), AN J L (安家丽), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of novel osthole sulfonate derivatives[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal (中国药学杂志)*, 2022, 57(2): 102-108.
- [7] WU X J (吴学姣), YAN B Y (鄢伯钰), ZHOU X R (周绪容), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole ether derivatives[J]. *Chemical Research and Application (化学研究与应用)*, 2022, 34(7): 1532-1537.

(下转第 2289 页)