

医药与日化原料

大麻二酚类似物的合成及其抗氧化性和抑菌性

吴 淇^{1,2}, 邹亮华³, 胡学一², 夏咏梅^{1*}

(1. 江南大学 食品科学与技术国家重点实验室, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学 化学与材料工程学院, 江苏 无锡 214122; 3. 江南大学 药学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 以 α -水芹烯为烷基化试剂, 烷基酚为受体, 在三氯化铁催化下, 通过傅克烷基化反应合成了 4 种大麻二酚 (CBD) 的类似物 (I~IV); 并以 8,9-二氢大麻二酚 (H2CBD) 和 2,2,8,9-四氢大麻酚 (2,2,8,9-THC) 为原料, 通过与有机溴化物的 *O*-烷基化反应合成了另外 8 种 CBD 类似物 (V~XII)。对 CBD 及其类似物的抗氧化活性及抑菌活性进行了测试。结果表明, 所合成化合物中, 仅 2'-异丙基-5'-甲基-1',2'-二氢-3',4'-四氢-[1,1'-联苯]-2,4,6-三醇 (类似物 I) 有抑菌性和抗氧化性。类似物 I 具有三羟基结构, 表现出比 CBD 更好的抗氧化能力, 其 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 和 2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸 (ABTS) 自由基清除的半最大效应浓度 (EC₅₀) 分别是 CBD 的 23.8% 和 25.1%, 略低于 V_C。类似物 I 对 4 种细菌均表现出较好的抑菌活性, 最小抑菌浓度均 < 100 $\mu\text{g/mL}$, 表明酚羟基的存在可能是 CBD 类似物具有抗氧化性和抑菌性的必要条件。

关键词: 大麻二酚; α -水芹烯; 傅克烷基化; 抑菌性; 抗氧化性; 医药原料

中图分类号: TQ28 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 03-0584-08

Synthesis and antioxidant and bacteriostatic properties of cannabidiol analogs

WU Qi^{1,2}, ZOU Lianghua³, HU Xueyi², XIA Yongmei^{1*}

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China; 2. School of Chemical and Material Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China; 3. School of Pharmaceutical Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: Four analogues of cannabidiol (CBD) were synthesized by Friedel-Crafts alkylation using α -phellandrene as alkylation reagent, alkylphenols as nucleophilic receptor in the catalytic amount of ferric chloride. Other eight cannabinol analogues were synthesized from 8,9-dihydrocannabidiol and 2,2,8,9-tetrahydrocannabinol by *O*-alkylation with organic bromide compounds. The antioxidant and antibacterial activities of CBD and its analogues were tested. The results showed that among the synthesized compounds, only 2'-isopropyl-5'-methyl-1',2'-dihydro-3',4'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2,4,6-triol (analogue I) had antibacterial and antioxidant activities. Analogue I exhibited better antioxidative activity than CBD due to its trihydroxyl structure in the molecular. The concentration for 50% of maximum effect (EC₅₀) of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) and 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) free radical scavenging were 23.8% and 25.1% of that of CBD, respectively, even slightly lower than that of V_C. Analogue I presented better antibacterial activity against four kinds of assayed bacteria and the minimum antibacterial concentrations were all lower than 100 $\mu\text{g/mL}$, indicating that the presence of phenolic hydroxyl might be a necessary condition for the antioxidant and bacteriostatic properties of CBD analogues.

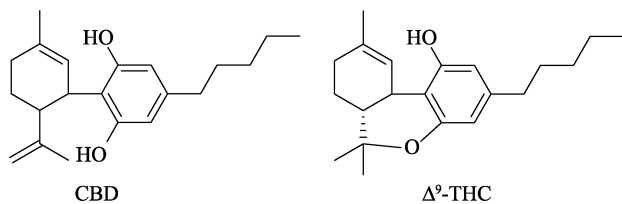
Key words: cannabinol; α -phellandrene; Friedel-Crafts alkylation; antibacterial activity; antioxidant activity; drug materials

收稿日期: 2021-10-30; 定用日期: 2021-12-27; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211112

基金项目: 江南大学食品科学与技术国家重点实验室开放项目 (SKLF-KF-202005)

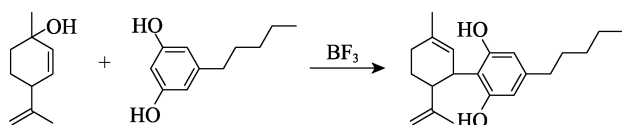
作者简介: 吴 淇 (1997—), 男, 硕士生, E-mail: wuqi0518@163.com. 联系人: 夏咏梅 (1965—), 女, 教授, E-mail: ymxia@jiangnan.edu.cn.

大麻二酚 (CBD) 是大麻中含量最高的大麻素之一, 具有广泛的生物活性, 如抗氧化^[1-2]、抑菌^[3-5]和抗抑郁性^[6-7]。CBD 由于其抗氧化性和对细菌的抑制作用, 曾被用于特效护肤品中。然而, 由于 CBD 容易转化为有精神危害性的大麻素 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -THC), 所以 2021 年起中国药监局禁止使用 CBD, 其他地区和国家也有相应的限用政策^[8]。CBD 和 Δ^9 -THC 结构式如下所示:



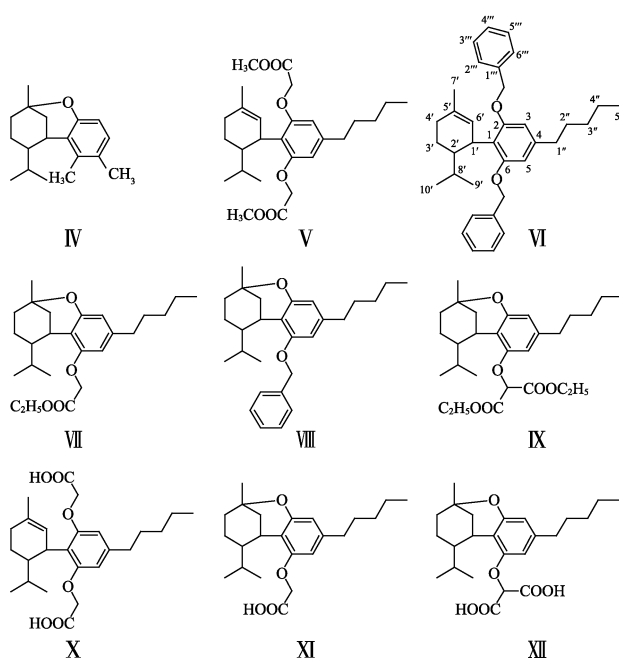
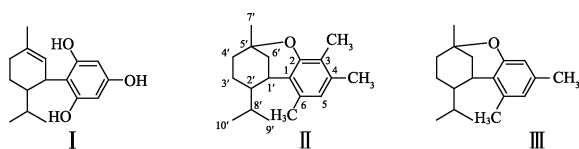
由于 CBD 对某些超级细菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有显著的抑菌作用^[5], 还可协同增强杆菌肽对革兰氏阳性菌的抑制作用 [最小抑菌浓度 (MIC) 降低 64 倍]^[4], 因此 CBD 或可对抗生素的耐药性。CBD 的抗氧化性也较强, 其 DPPH 自由基清除能力强于 α -生育酚^[9], 与异硫氰酸酯也有协同抗氧化作用^[10]。

CBD 主要由植提获得, 而化学合成更有利于量产和纯化, 还便于构效关系研究, 以获得具有生物活性的新型 CBD 类似物。经典的 CBD 合成^[11]为在三氯化硼催化下, 以对薄荷-2,8-二烯-1-醇与 3,5-二羟基戊苯进行缩合, CBD 收率为 41%:



综上, 本实验以三氯化铁为催化剂, 从 α -水芹烯和几种常见酚出发, 制备 CBD 类似物 I~IV; 再分别以 CBD 和 Δ^9 -THC 的类似物—8,9-二氢大麻二酚 (H2CBD) 和 2,2,8,9-四氢大麻酚 (2,2,8,9-THC) 为原料, 通过 O-烷基化反应, 制备 CBD 类似物 V~XII。

所设计合成的 12 种目标化合物保留了 CBD 的部分骨架 (结构式如下所示), 同时由于 α -水芹烯环外没有 CBD 的环外双键, 故而不会与酚羟基缩合生成类 Δ^9 -THC。最后, 对照性研究 CBD 及其类似物的抗氧化和抑菌活性, 以探讨结构对其生物活性的影响。



1 实验部分

1.1 材料与仪器

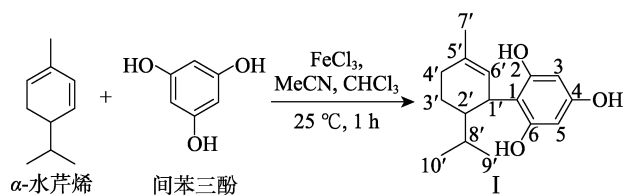
CBD (质量分数 98%)、8,9-二氢大麻二酚 (H2CBD, 质量分数 98%)、2,2,8,9-四氢大麻酚 (2,2,8,9-THC, 质量分数 98%), 桂林莱茵生物科技股份有限公司; α -水芹烯 (质量分数 85%), 西格玛奥德里奇 (上海) 贸易有限公司; 大肠杆菌 (CICC 20549)、金黄色葡萄球菌 (CICC 23656) 菌株、粪肠球菌 (XQ 4318) 和蜡状芽孢杆菌 (XQ 3855), 中国工业微生物菌种保藏管理中心 (CICC); 表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG, 质量分数 98%), 杭州禾田生物技术有限公司; 抗坏血酸 (V_C , 质量分数 99%), 中国东北制药有限公司; 其他化学品均购自中国上海国药集团化学试剂有限公司, 除特别说明, 所有化学品均为分析级。

Avance III 400 MHz 核磁共振波谱仪, 德国布鲁克公司; MALDI SYNAPT 质谱仪, 美国沃特世公司; SGWX-4 型熔点仪, 上海精密科学仪器有限公司; T6 新世纪紫外-可见分光光度计, 北京普析通用仪器公司; Synergy H4 酶标仪, 美国伯腾仪器有限公司。

1.2 CBD 类似物的合成

1.2.1 类似物 I~IV 的合成

以类似物 I 的合成为例, 合成路线如下:



将间苯三酚 1.26 g (10 mmol)、三氯化铁 81 mg (0.05 mmol)、乙腈 (MeCN, 5 mL) 均匀分散在氯仿 (5 mL) 中。加入 α -水芹烯 1.36 g (10 mmol), 25 °C 下搅拌反应 1 h。粗产品经减压蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱层析并梯度洗脱, 洗脱液为体积比 40 : 1~20 : 1 的石油醚和乙酸乙酯。以 TLC (展开剂为体积比 20 : 1 的石油醚和乙酸乙酯) 跟踪。从含有目标产物的洗脱液中得到 1.89 g 白色固体 I。

类似物 I (2'-异丙基-5'-甲基-1',2'-二氢-3',4'-四氢-[1,1'-联苯]-2,4,6-三醇): 白色固体, 收率 72%, 熔点: 259.6~262.4 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 6.23 (s, 2H, 3-H, 5-H), 5.93 (s, 2H, 2-OH, 6-OH), 5.48 (s, 1H, 6'-H), 3.74 (dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 1H, 1'-H), 2.39 (br s, 1H, 4-OH), 2.17~2.03 (m, 2H, 4'-H), 1.74 (s, 3H, 5'-甲基), 1.62~1.51 (m, 2H, 3'-H), 1.42~1.32 (m, 1H, 2'-H), 1.28~1.24 (m, 1H, 8'-H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 9'-甲基, 10'-甲基)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 155.02 (C-4), 140.25 (C-2, C-6), 124.97 (C-5'), 109.67 (C-6'), 97.08 (C-1), 95.65 (C-3, C-5), 43.90 (C-2'), 35.21 (C-1'), 30.65 (C-4'), 27.76 (C-8'), 23.62 (C-3'), 22.09 (C-7'), 21.70 (C-9', C-10')。MS (ESI-TOF), $m/Z(C_{16}H_{22}O_3)$: 测试值 262.16 [M-H]⁻ (计算值 262.16)。

按照上述步骤, 将间苯三酚分别换成 2,3,5-三甲基苯酚、3,5-二甲基苯酚、3,4-二甲基苯酚, 60 °C 下反应分别得到类似物 II~IV。

类似物 II (2'-异丙基-5',3,4,6-四甲基-1',2'-二氢-3',4',6'-六氢-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环辛三烯): 黄色油状物, 收率 58%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 6.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 3.10 (m, $J = 3.2$ Hz, 1H, 1'-H), 2.16~2.08 (m, 6H, 4-甲基, 6-甲基), 2.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H, 3-甲基), 1.89~1.68 (m, 2H, 4'-H), 1.60~1.57 (m, 1H, 2'-H), 1.52~1.36 (m, 3H, 3'-H, 8'-H), 1.25 (s, 2H, 6'-H), 1.14~0.83 (m, 9H, 5'-甲基, 9'-甲基, 10'-甲基)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 153.42 (C-2), 133.59 (C-4), 130.55 (C-6), 121.56 (C-1), 120.93 (C-5), 119.12 (C-3), 43.45 (C-5'), 36.88 (C-2'), 34.24 (C-4'), 31.08 (C-6'), 29.78 (C-1'), 28.41

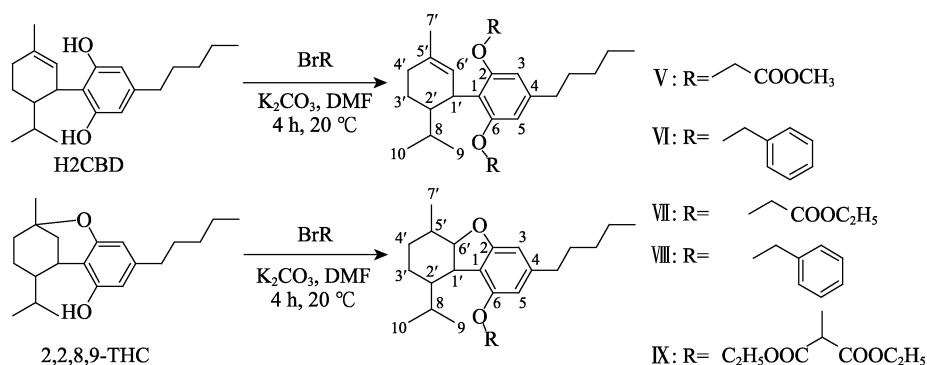
(C-8'), 25.84 (C-7'), 24.11 (C-9'), 23.26 (C-10'), 21.37 (C-4''), 18.78 (C-6''), 16.81 (C-3''), 11.13 (C-3'')。MS (ESI-TOF), $m/Z(C_{19}H_{28}O)$: 测试值 272.53 [M-H]⁻ (计算值 272.43)。

类似物 III (2'-异丙基-5',4,6-三甲基-1',2'-二氢-3',4',6'-六氢-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环辛三烯): 黄色油状物, 收率 52%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 6.42 (s, 2H, 3-H, 5-H), 3.11 (q, $J = 3.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, 4-甲基, 6-甲基), 1.85~1.74 (m, 2H, 4'-H), 1.66~1.60 (m, 1H, 2'-H), 1.48 (ddd, $J = 13.2, 8.0, 5.0$ Hz, 2H, 3'-H), 1.40~1.31 (m, 2H, 6'-H), 1.25 (s, 3H, 5'-甲基), 1.13~1.08 (m, 1H, 8'-H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 9'-甲基), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 10'-甲基)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 155.51 (C-2), 135.43 (C-4), 134.09 (C-6), 121.65 (C-1), 120.86 (C-5), 112.58 (C-3), 72.93 (C-5'), 43.35 (C-2'), 33.94 (C-4'), 29.96 (C-6'), 29.48 (C-1'), 28.30 (C-8'), 25.27 (C-7'), 20.96 (C-9'), 20.12 (C-10'), 19.99 (C-4''), 19.32 (C-6''), 17.01 (C-3')。MS (ESI-TOF), $m/Z(C_{18}H_{26}O)$: 测试值 258.35 [M-H]⁻ (计算值 258.40)。

类似物 IV (2'-异丙基-5',5,6-三甲基-1',2'-二氢-3',4',6'-六氢-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环辛三烯): 黄色油状物, 收率 56%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 6.63 (s, 1H, 3-H), 6.51 (s, 1H, 4-H), 2.88 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 6H, 5-甲基, 6-甲基), 1.75~1.60 (m, 3H, 2'-H, 4'-H), 1.53~1.46 (m, 2H, 3'-H), 1.38 (dt, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 2H, 6'-H), 1.23 (s, 3H, 5'-甲基), 1.09~1.05 (m, 1H, 8'-H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 9'-甲基), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 10'-甲基)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 153.49 (C-2), 134.39 (C-4), 127.96 (C-6), 125.71 (C-1), 123.80 (C-5), 114.92 (C-3), 73.24 (C-5'), 46.31 (C-2'), 34.16 (C-4'), 33.08 (C-6'), 29.84 (C-1'), 28.37 (C-8'), 25.24 (C-7'), 21.03 (C-9'), 20.23 (C-10'), 19.01 (C-5''), 18.52 (C-6''), 17.65 (C-3')。MS (ESI-TOF), $m/Z(C_{18}H_{26}O)$: 测试值 258.22 [M-H]⁻ (计算值 258.20)。

1.2.2 类似物 V~XIII 的合成

以类似物 V 和 X 的合成为例, 合成路线如下:



氮气保护下, 将 H2CBD 1.58 g (5 mmol)、溴代乙酸甲酯 2.29 g (15 mmol) 和 K₂CO₃ 2.07 g (15

mmol) 均匀分散于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF, 5 mL) 中, 20 °C 下搅拌 4 h。过滤反应混合物, 滤液真空

浓缩。残余物溶解在乙酸乙酯中, 所得溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤3次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得2.07 g淡黄色油状物V(收率90%)。按照上述步骤, 将溴代乙酸甲酯换成溴化苄制得化合物VI。将原料H2CBD换成2,2,8,9-THC, 分别与溴代乙酸乙酯、溴化苄、溴代丙二酸二乙酯, 在相同条件下, 制得化合物VII~IX。

进一步地, 将化合物V 1.15 g (2.5 mmol) 溶于4 mL 甲醇, 加入0.42 g KOH于35 °C下搅拌1 h。加入4 mL水终止反应, 再用盐酸酸化至pH 2, 用乙醚(3×5 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 脱溶剂得1.04 g白色固体X(收率96%)。按照上述步骤, 将化合物V分别换成VII、IX, 分别得到化合物XI和XII。

类似物V〔2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-1',2'-二氢-3',4'-四氢-[1,1'-联苯]-2,6-二基双(氧)二乙酸甲酯〕: 淡黄色油状物, 收率90%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.28 (s, 2H, 3-H, 5-H), 5.16 (s, 1H, 6'-H), 4.55 (s, 4H, 邻羰基亚甲基), 4.02~3.93 (m, 1H, 1'-H), 3.78 (s, 6H, 邻酯甲基), 2.60~2.44 (m, 2H, 4'-H), 2.21~2.07 (m, 2H, 3'-H), 2.00~1.91 (m, 1H, 2'-H), 1.77~1.71 (m, 1H, 8'-H), 1.69~1.12 (m, 14H, 5'-甲基, 戊基), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, 9'-甲基), 0.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H, 10'-甲基)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 169.60 (C-羰基), 157.49 (C-2, C-6), 142.19 (C-4), 125.72 (C-1), 121.27 (C-3, C-5), 66.45 (C-5'), 52.04 (C-邻羰基亚甲基), 41.97 (C-2'), 36.14 (C-4'), 36.05 (C-1''), 31.53 (C-6'), 30.92 (C-3''), 30.86 (C-2''), 28.38 (C-1'), 23.46 (C-7'), 22.90 (C-4''), 22.54 (C-9', C-10'), 21.63 (C-3'), 16.14 (C-5''), 14.04 (C-邻酯甲基)。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6)$: 测试值460.33 [M-H] $^-$ (计算值460.28)。

类似物VI(2,6-双苄氧基-2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-1',2'-二氢-3',4'-四氢-1,1'-联苯): 淡黄色油状物, 收率80%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.37~7.16 (m, 10H, 苯基), 6.38 (s, 2H, 3-H, 5-H), 5.17 (s, 1H, 6'-H), 4.93 (s, 4H, 邻醚亚甲基), 3.92 (s, 1H, 1'-H), 2.47 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H, 1''-H), 2.09~1.99 (m, 1H, 2'-H), 1.78 (s, 2H, 4'-H), 1.48 (s, 3H, 5'-甲基), 1.25 (s, 3H, 3'-H, 8'-H), 1.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 4H, 3''-H, 4''-H), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 5''-甲基), 0.65 (dd, $J = 23.9$ 、 6.9 Hz, 6H, 9'-甲基, 10'-甲基)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 156.21 (C-2), 154.41 (C-6), 140.92 (C-4), 136.65 (C-1'''), 130.54, 127.26 (C-3''', C-5'''), 126.45 (C-4'''), 126.30 (C-2''', C-6'''), 125.80 (C-1), 118.65 (C-3), 104.87 (C-5), 69.42 (C-5'), 40.54 (C-2'), 35.37 (C-4'), 35.06 (C-1''), 30.64 (C-6'), 29.95 (C-3''), 30.01 (C-2''), 29.78 (C-1'), 27.34 (C-7'), 22.35 (C-4''), 21.90 (C-9'), 21.56 (C-10'), 20.72 (C-3'), 15.40 (C-8'), 13.04 (C-5'')。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_2)$: 测试值

496.47 [M-H] $^-$ (计算值496.33)。

类似物VII〔2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-3',4',6'-六氢-2H-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环-6-基(氧)乙酸乙酯〕: 淡黄色油状物, 收率85%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.36 (s, 1H, 5-H), 6.09 (s, 1H, 3-H), 4.68~4.53 (m, 2H, 邻羰基亚甲基), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 邻醚亚甲基), 3.63~3.45 (m, 1H, 1'-H), 2.56~2.45 (m, 2H, 1''-H), 1.93~1.71 (m, 3H, 邻酯甲基), 1.64~1.55 (m, 4H, 3'-H, 6'-H), 1.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, 2'-H), 1.37~1.28 (m, 12H, 4'-H, 8'-H, 2''~4''-H, 5'-甲基), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5''-甲基), 0.98~0.89 (m, 6H, 9'-甲基, 10'-甲基)。 ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3), δ : 168.07 (C-羰基), 156.30 (C-2), 153.52 (C-6), 141.06 (C-4), 112.91 (C-1), 107.81 (C-3), 101.31 (C-5), 73.54 (C-5'), 64.70 (C-邻羰基亚甲基), 60.07 (C-邻醚亚甲基), 43.17 (C-2'), 35.11 (C-4'), 34.14 (C-1''), 30.56 (C-6'), 29.86 (C-3''), 29.51 (C-2''), 28.32 (C-1'), 26.70 (C-7'), 25.28 (C-4''), 21.53 (C-9'), 21.08 (C-10'), 20.04 (C-3'), 19.55 (C-8'), 13.19 (C-5''), 13.00 (C-邻酯甲基)。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4)$: 测试值402.27 [M-H] $^-$ (计算值402.28)。

类似物VIII(6-苄氧基-2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-1',2'-二氢-3',4',6'-六氢-2H-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环): 淡黄色油状物, 收率80%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.41~7.20 (m, 5H, 苯基), 6.24 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H, 3-H, 5-H), 5.00~4.88 (m, 2H, 邻醚亚甲基), 3.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 1'-H), 2.48~2.40 (m, 2H, 1''-H), 1.81~1.61 (m, 3H, 3'-H, 2'-H), 1.55~1.39 (m, 6H, 6'-H, 8'-H, 5'-甲基), 1.25 (q, $J = 5.2$ 、 4.2 Hz, 8H, 4'-H, 2''~4''-H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5''-甲基), 0.85~0.78 (m, 6H, 9'-甲基, 10'-甲基)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 156.21 (C-2), 154.41 (C-6), 141.14 (C-4), 136.62 (C-1'''), 127.28 (C-3''', C-5'''), 126.60 (C-4'''), 126.16 (C-2''', C-6'''), 112.56 (C-1), 107.17 (C-3), 101.68 (C-5), 73.39 (C-5'), 43.08 (C-2'), 35.20 (C-4'), 34.14 (C-1''), 30.62 (C-6'), 29.95 (C-3''), 29.60 (C-2''), 28.34 (C-1'), 26.82 (C-7'), 25.27 (C-4''), 21.56 (C-9'), 21.12 (C-10'), 19.93 (C-3'), 19.66 (C-8'), 13.02 (C-5'')。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2)$: 测试值406.27 [M-H] $^-$ (计算值406.29)。

类似物IX〔2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-1',2'-二氢-3',4',6'-六氢-2H-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环-6-基(氧)丙二酸二乙酯〕: 淡黄色油状物, 收率90%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.54 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.40~6.29 (m, 1H, 5-H), 4.33~4.14 (m, 5H, 邻醚亚甲基, 邻羰基亚甲基), 3.46~3.39 (m, 1H, 1'-H), 2.45~2.38 (m, 2H, 1''-H), 1.81 (dd, $J = 13.3$ 、 2.6 Hz, 2H, 6'-H), 1.74~1.69 (m, 1H, 8'-H), 1.67~1.61 (m, 1H, 2'-H), 1.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, 4'-H), 1.46~1.41 (m, 2H, 3'-H), 1.26 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H, 邻酯甲基), 1.19 (t,

$J = 7.1$ Hz, 6H, 2''~4''-H), 1.13~1.09 (m, 3H, 5'-甲基), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5''-甲基), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 9'-甲基), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 10'-甲基)。

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 162.55 (C-羰基), 156.46 (C-6), 149.47 (C-4), 141.00 (C-1), 114.45 (C-3), 110.07 (C-2), 104.60 (C-5), 87.20 (C-邻羰基亚甲基), 73.72 (C-5'), 62.68 (C-邻醚亚甲基), 42.92 (C-2'), 34.86 (C-4'), 34.03 (C-1''), 30.32 (C-6'), 29.71 (C-3''), 29.27 (C-2''), 28.22 (C-1'), 26.95 (C-7'), 25.21 (C-4''), 21.50 (C-9'), 21.14 (C-10'), 19.82 (C-3'), 19.46 (C-8'), 13.00 (C-5''), 12.69 (C-甲酯)。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_6)$: 测试值 474.43 [M-H]⁻ (计算值 474.30)。

类似物 X [2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-1',2'-二氢-3',4'-四氢-[1,1'-联苯]-2,6-二基双(氧)二乙酸]: 白色固体, 收率 96%, 熔点: 229.1~232.4 °C。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.34 (s, 2H, 3-H, 5-H), 5.46 (s, 1H, 1H, 6'-H), 4.61 (s, 4H, 邻羰基亚甲基), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 1'-H), 2.61~2.52 (m, 2H, 1''-H), 2.17 (s, 1H, 2'-H), 1.86 (d, $J = 22.8$ Hz, 2H, 4'-H), 1.73 (s, 3H, 5'-甲基), 1.61 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2''-H), 1.36 (s, 3H, 3'-H, 8'-H), 1.28 (s, 4H, 3''-H, 4''-H), 0.93 (s, 3H, 5''-甲基), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 9'-甲基, 10'-甲基)。

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3), δ : 149.79 (C-羰基), 146.07 (C-2, C-6), 143.98 (C-4), 131.19 (C-1), 123.45 (C-3, C-5), 35.15 (C-5'), 34.63 (C-邻羰基亚甲基), 33.85 (C-2'), 33.51 (C-4'), 30.91 (C-1''), 30.60 (C-6'), 30.55 (C-3''), 30.45 (C-2''), 30.42 (C-1'), 29.18 (C-7'), 28.68 (C-4''), 28.38 (C-9', C-10'), 21.67 (C-3'), 12.61 (C-5'')。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6)$: 测试值 432.44 [M-H]⁻ (计算值 432.56)。

类似物 XI [2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-3',4',6'-六氢-2H-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环-6-基(氧)乙酸]: 白色固体, 收率 98%, 熔点: 185.9~188.6 °C。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.37 (s, 1H, 5-H), 6.10 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 3-H), 4.69~4.60 (m, 2H, 邻羰基亚甲基), 3.53~3.46 (m, 1H, 1'-H), 2.53~2.47 (m, 2H, 1''-H), 1.89 (dd, $J = 13.2$ 、2.5 Hz, 1H, 2'-H), 1.83~1.69 (m, 2H, 6'-H), 1.64~1.52 (m, 4H, 5'-甲基, 8'-H), 1.49 (dq, $J = 14.1$ 、4.8、4.2 Hz, 2H, 3'-H), 1.36~1.28 (m, 8H, 4'-H, 2''~4''-H), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5''-甲基), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 9'-甲基), 0.91~0.87 (m, 3H, 10'-甲基)。

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 173.36 (C-羰基), 156.39 (C-2), 153.12 (C-6), 141.24 (C-4), 112.92 (C-1), 108.21 (C-3), 101.39 (C-5), 73.64 (C-5'), 64.11 (C-邻羰基亚甲基), 43.26 (C-2'), 35.08 (C-4'), 34.08 (C-1''), 30.55, (C-6') 29.86 (C-3''), 29.46 (C-2''), 28.27 (C-1'), 26.77 (C-7'), 25.26 (C-4''), 21.52 (C-9'), 21.06 (C-10'), 19.95 (C-3'), 19.53 (C-8'), 13.00 (C-5'')。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4)$: 测试值 374.42 [M-H]⁻ (计算值 374.25)。

类似物 XII [2'-异丙基-5'-甲基-4-戊基-1',2'-二氢-3',4',6'-六氢-2H-1',2-甲氧苯并[b]氧杂环-6-基(氧)丙二酸]: 白色固体, 收率 99%, 熔点: 242.7~245.4 °C。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.46 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.31 (s, 1H, 3-H), 3.69 (s, 1H, 邻羰基次甲基), 3.49 (s, 1H, 1'-H), 2.59~2.37 (m, 2H, 1''-H), 1.79 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, 2'-H), 1.72~1.61 (m, 2H, 6'-H), 1.45 (s, 3H, 5'-甲基), 1.33 (s, 2H, 3'-H), 1.26 (m, 8H, 4'-H, 2''~4''-H), 1.01 (dd, $J = 7.2$ 、5.3 Hz, 3H, 5''-甲基), 0.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, 9'-甲基), 0.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H, 10'-甲基)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 166.79 (C-羰基), 156.31 (C-6), 149.76 (C-4), 141.39 (C-1), 114.37 (C-3), 109.76 (C-2), 105.72 (C-5), 97.79 (C-邻羰基次甲基), 73.71 (C-5'), 52.32 (C-4'), 51.08 (C-2'), 42.96 (C-1''), 34.83 (C-6'), 34.00 (C-3''), 30.39 (C-2''), 29.79 (C-1'), 29.41 (C-7'), 28.24 (C-9'), 25.21 (C-9, C-10'), 21.48 (C-3'), 19.50 (C-8'), 12.99 (C-5'')。MS (ESI-TOF), $m/Z(\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6)$: 测试值 418.41 [M-H]⁻ (计算值 418.24)。

1.3 CBD 类似物抗氧化活性的测定

1.3.1 DPPH 自由基清除率

将 100 μL 不同质量浓度的样品溶液和 100 μL 0.06 mmol/L 的 DPPH 工作液依次加入 96 孔板中, 于 30 °C 下反应 30 min (80 °C 下的测定值系样品在 80 °C 水浴中反应 30 min)。然后测定溶液在 517 nm 处的吸光度, 计算清除率^[12-13]:

$$\text{DPPH 自由基清除率}/\% = [1 - (A - A_1)/A_0] \times 100 \quad (1)$$

其中: A 、 A_1 和 A_0 分别为样品、无水乙醇对照和空白对照 (不含样品) 的吸光度。

1.3.2 ABTS 自由基清除率

将 ABTS 水溶液 (7 mmol/L) 和过硫酸钾水溶液 (45 mmol/L) 按体积比 1 : 2 混匀, 避光静置 15 h。将混合液用甲醇制成 734 nm 下吸光度为 0.70±0.02 的 ABTS 工作液。将 20 μL 不同质量浓度的样品溶液和 200 μL ABTS 工作液依次加入 96 孔板中, 30 °C 下反应 10 min。测定溶液在 734 nm 处的吸光度, 计算清除率^[14]:

$$\text{ABTS 自由基清除率}/\% = (1 - A/A_0) \times 100 \quad (2)$$

其中: A 和 A_0 分别为样品和空白对照 (不含样品) 的吸光度。

1.3.3 铁离子还原能力

铁离子还原能力的评价^[15]: 在 2 mL 质量浓度 0.1 g/L 样品溶液 (溶剂为 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液, pH 6.6) 中加入 2 mL 质量分数为 1% 的铁氰化钾溶液, 在 50 °C 下放置 20 min; 然后加入 2 mL 质量分数为 10% 的三氯乙酸水溶液, 混匀后在 4000 r/min 下离心 10 min; 取 2 mL 上清液, 加入 2 mL 去离子

水和0.4 mL质量分数为0.1%三氯化铁水溶液,于50 °C水浴中放置10 min,测定溶液在700 nm处的吸光度。

1.3.4 抗脂质过氧化能力

抗脂质过氧化能力的评价^[16]:在0.15 mL质量浓度为2 g/L的过氧化氢水溶液中加入0.5 mL橄榄油-乙醇溶液(两者质量比为1:3),加入1 mL质量浓度0.1 g/L的样品乙醇溶液和2 mL质量分数0.2%的硫代巴比妥酸溶液于37 °C下反应25 min;然后加入2 mL质量分数为20%的三氯乙酸水溶液,转移至90 °C水浴中显色30 min后冷却至室温,加入1 mL三氯甲烷萃取有机相,测定上层溶液在532 nm的吸光度,其抑制率按式(3)计算:

$$\text{脂质过氧化抑制率}/\%=[1-(A-A_1)/A_0]\times 100 \quad (3)$$

其中:A、A₁和A₀分别表示样品、以去离子水代替过氧化氢溶液和以乙醇代替样品的吸光度。

1.3.5 黄嘌呤氧化酶(XOD)抑制能力

XOD抑制能力的评价^[17]:将2 mL不同质量浓度的样品(用0.2 mol/L磷酸盐缓冲液溶解,pH 7.5)、20 μL XOD(10 μmol/L)和1 mL黄嘌呤(6 mmol/L)加入到比色皿中,分别读取0和60 s时295 nm处溶液的吸光度,计算抑制率:

$$\text{XOD抑制率}/\%=(1-\Delta A/\Delta A_0)\times 100 \quad (4)$$

其中:ΔA和ΔA₀分别为样品和空白对照的吸光度变化量;ΔA=A_{60s}-A_{0s}。

1.4 CBD类似物最小抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)的测定

MIC和MBC的测定^[3,18]:在无菌96孔板中,每孔加入100 μL LB液体培养基后,在第1孔中加入一定浓度的100 μL样品(二甲基亚砜为溶剂),混匀后取100 μL加入第2孔中;继续用二倍稀释法加样至相应各孔;然后分别将100 μL细菌液(1×10⁶ CFU/mL)加入各样品孔,再设置阴性对照(无药物)、空白(仅LB培养基200 μL)和阳性对照(盐酸四环素)孔;将载样孔板于37 °C下培养24 h,无细菌生长孔的药物最低浓度即为受试菌的MIC;然后,将以上96孔板的含药菌液接种于相应的培养基平板,37 °C下继续培养24 h;无细菌生长的药物浓度即为MBC。所有检测均为3次平行实验。

2 结果与讨论

2.1 反应温度对收率的影响

主要产物及其收率如表1所示。

依照傅克反应原理^[19],推测大麻二酚类似物合成的反应机理为:α-水芹烯经催化生成碳正离子,再与酚类化合物发生烷基化反应。由于反应位点为酚羟基的邻位,Ⅱ~Ⅳ为底物酚羟基与α-水芹烯的

环内双键缩合的环化产物。酚原料中苯环上供电子基团的活性及数量越大,烷基化反应速度越快且产物收率越高^[20]。

表1中,因为酚羟基的供电子能力大于甲基,所以间苯三酚的苯环上电子云密度高于其他3个烷基酚,这使得产物Ⅰ在25 °C有较好的收率,而单烷基酚室温下几乎不与α-水芹烯反应。

类似物Ⅰ的NMR数据见1.2.1节。类似物Ⅰ的¹H NMR中,δ 3.74(1H,1'-H)双重峰和δ 5.48(1H,6'-H)的单峰分别对应α-水芹烯反应后环上取代位的氢(C-1')和烯炔的氢(C-6');同时反应后α-水芹烯失去一对双键,处于δ 5.80和5.90的多重峰和双重峰消失(该双键上的两个氢),表明烷基化反应的完成。¹³C NMR数据中,δ 124.97和109.67处的两个单峰对应新生成的C-5'和C-6'处的烯炔碳。

表1 主要产物及其收率
Table 1 Main products and their yields

底物	产物	25 °C 收率/%	60 °C 收率/%
		72	74
		—	58
		—	52
		—	56

注:“—”代表无产物生成。

2.2 类似物Ⅰ与CBD及V_C的抗氧化活性比较

以CBD及V_C为对照,考察了类似物Ⅰ的抗氧化活性,结果见图1~4。由图1可见,CBD及其类似物Ⅰ和V_C的DPPH和ABTS自由基清除能力均呈剂量依赖性,并且类似物Ⅰ对DPPH和ABTS自由基清除的EC₅₀值分别是CBD的23.8%和25.1%(表2),即抗氧化活性最强,其他化合物未检出对自由基的清除能力。文献也报道多酚的抗氧化活性随酚羟基的数量增加而增加^[21]。

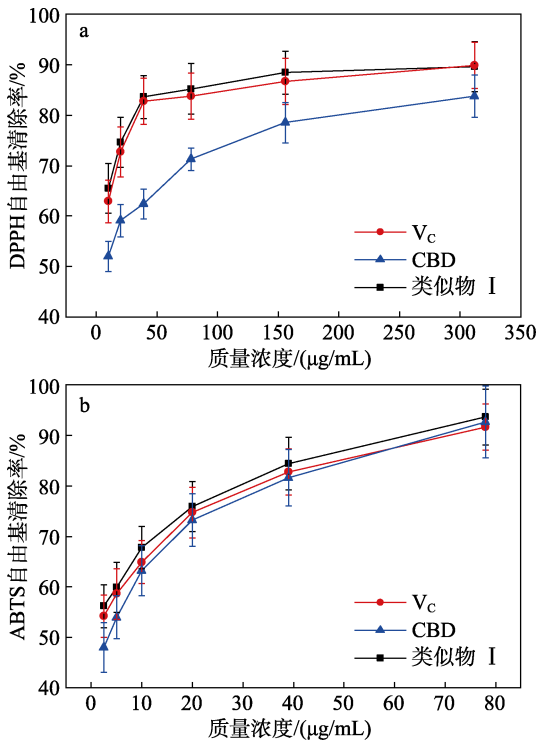


图 1 类似物 I 对 DPPH (a) 和 ABTS (b) 的自由基清除能力
Fig. 1 Scavenging ability of analogue I on DPPH (a) and ABTS (b) free radicals

表 2 类似物 I 对 DPPH 和 ABTS 自由基的 EC₅₀
Table 2 EC₅₀ of analogue I against DPPH and ABTS free radicals

样品	DPPH-EC ₅₀ /(µg/mL)	ABTS-EC ₅₀ /(µg/mL)
Vc	2.42±0.35	1.36±0.27
CBD	9.15±0.41	4.94±0.38
类似物 I	2.18±0.22	1.24±0.13

此外, 80 °C 下抗氧化实验表明 (图 2), 类似物 I 和 CBD 抗氧化性的温度稳定性均比 Vc 的好。

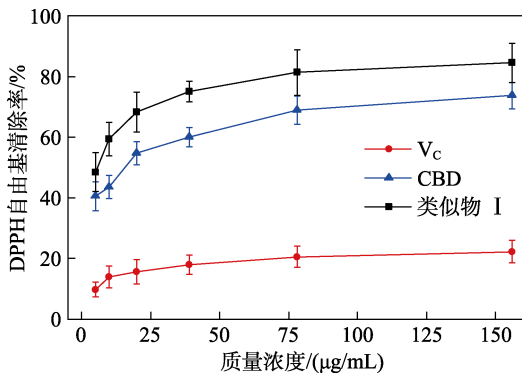


图 2 80 °C 下类似物 I 对 DPPH 自由基的清除率
Fig. 2 Scavenging ability of analogue I on DPPH free radicals at 80 °C

CBD 及其类似物的铁离子还原能力和抗脂质

过氧化能力如图 3 所示。相似地, 在 100 µg/mL 下, 化合物 I 的铁离子还原能力强于 CBD, 较 Vc 稍弱; 而它们的抗脂质过氧化能力接近。化合物 I 具有较多的可置换结构, 或可导致化合物 I 具有比 CBD 更强的抗脂质过氧化作用^[22]。

由样品对 XOD 的 60 s 抑制率曲线 (图 4) 得到其 IC₅₀ 值。表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)、CBD 和类似物 I 对 XOD 的 IC₅₀ 值分别为 35.19、50.94 和 39.01 µg/mL, 其抑制力均呈浓度依赖关系; 类似物 I 具有比 CBD 更强的抑制力。

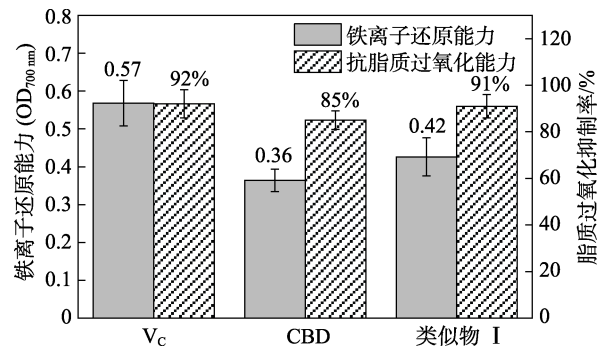


图 3 类似物 I 的铁离子还原能力和抗脂质过氧化能力
Fig. 3 Ferric reducing power and anti-lipid peroxidation activity of analogue I

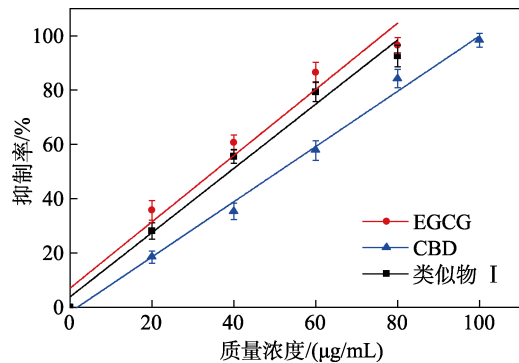


图 4 类似物 I 对 XOD 的抑制能力
Fig. 4 Inhibitory ability of analogue I on XOD

2.3 类似物 I 对细菌的抑菌活性

以 CBD 和盐酸四环素为对照, 考察类似物 I 的抑菌活性, 结果见图 5。发现类似物 I 对革兰氏阳性菌 (金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和蜡状芽孢杆菌) 和革兰氏阴性菌 (大肠杆菌) 均有较好的抑菌和杀菌活性, MIC 和 MBC 值均低于 100 µg/mL。而其他无酚羟基的类似物同样条件下并无抑菌活性, 因而分子中酚羟基的存在可能是其具有抑菌性的关键。多酚通过破坏细胞形态抑制菌体生长^[23]; 而酚羟基数量并不决定其抑菌性, 例如某些三酚比二酚具有更强的抑菌活性^[24], 而 EGCG 的抑菌性不强。

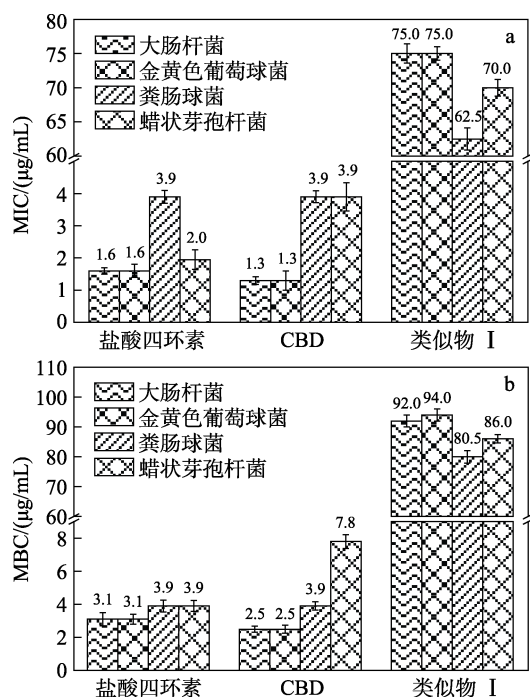


图5 类似物 I 的 MIC (a) 和 MBC (b)

Fig. 5 MIC (a) and MBC (b) of analogue I

3 结论

通过 α -水芹烯与烷基酚的傅克烷基化反应合成了 4 种 CBD 类似物; 并以 8,9-二氢大麻二酚和 2,2,8,9-四氢大麻酚为原料, 通过与烷基溴化物的 *O*-烷基化反应合成了另外 8 种 CBD 类似物。

类似物 I 由于具有多酚结构, 其抗氧化能力优于 CBD, 其 DPPH 和 ABTS 自由基清除的 EC_{50} 分别是 CBD 的 23.8% 和 25.1%, 与 V_C 接近, 且具有比 V_C 更好的抗氧化活性的温度稳定性。类似物 I 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和蜡状芽孢杆菌均表现出较好的抑菌活性, MIC 和 MBC 均在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下。

相同条件下, 不含酚羟基的 CBD 类似物既未显示抗氧化性, 对所试细菌也无抑菌活性; 表明酚羟基可能是维持抑菌活性和抗氧化能力的必要条件。

参考文献:

[1] JASTRZAB A, JAROCKA-KARPOWICZ I, MARKOWSKA A, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory effect of cannabidiol contributes to the decreased lipid peroxidation of keratinocytes of rat skin exposed to UV radiation[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021(1): 6647222.

[2] HAMPSON A J, GRIMALDI M, AXELROD J, *et al.* Cannabidiol and (-)delta(9)-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(14): 8268-8273.

[3] APPENDINO G, GIBBONS S, GIANA A, *et al.* Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: A structure-activity study[J]. *Journal of Natural Products*, 2008, 71(8): 1427-1430.

[4] WASSMANN S, HJRUP P, KLITGAARD K. Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill

Gram-positive bacteria[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 4112.

[5] MARTINENGI L D, JONSSON R, LUND T, *et al.* Isolation, purification, and antimicrobial characterization of cannabidiolic acid and cannabidiol from *Cannabis sativa* L.[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 15.

[6] WANG Y C (王语聪), XIE Z X (谢智鑫), YANG W M (杨文敏), *et al.* Separation, purification and antidepressant function of cannabidiol from *Cannabis sativa* leaves[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(4): 795-800.

[7] MA H, LI C Y, WANG J P, *et al.* Amygdala-hippocampal innervation modulates stress-induced depressive-like behaviors through AMPA receptors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(6): e2019409118.

[8] PISANTI S, MALFITANO A M, CIAGLIA E, *et al.* Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 175(41): 133-150.

[9] TURA M, MANDRIOLI M, TOSCHI T G. Preliminary study: Comparison of antioxidant activity of cannabidiol (CBD) and alpha-tocopherol added to refined olive and sunflower oils[J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 15.

[10] RAJAN T S, GIACOPPO S, IORI R, *et al.* Anti-inflammatory and antioxidant effects of a combination of cannabidiol and moringin in LPS-stimulated macrophages[J]. *Fitoterapia*, 2016, 112(24): 104-115.

[11] MECHOULAM R, HANUS L. Cannabidiol: An overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: Chemical aspects[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2002, 121(1/2): 35-43.

[12] XI G L (席高磊), XU K J (许克静), WANG H W (王宏伟), *et al.* Antioxidant properties of 4-methyl-7-hydroxycoumarin and derivative [J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2019, 36(6): 1159-1165.

[13] SOWMYA R, SACHINDRA N M. Evaluation of antioxidant activity of carotenoid extract from shrimp processing byproducts by *in vitro* assays and in membrane model system[J]. *Food Chemistry*, 2012, 134(1): 308-314.

[14] ZILIC S, SERPEN A, AKILLIOGLU G, *et al.* Phenolic compounds, carotenoids, anthocyanins, and antioxidant capacity of colored maize (*Zea mays* L.) kernels[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, 60(5): 1224-1231.

[15] BENZIEI F F, STRAIN J J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay[J]. *Analytical Biochemistry*, 1996, 239(1): 70-76.

[16] MAIRA M, SADAT M, LJUBKA T, *et al.* Antioxidant and prooxidant properties of a polyphenol-rich extract from *Geranium sanguineum* L. *in vitro* and *in vivo*[J]. *Phytotherapy Research*, 2008, 22(6): 746-751.

[17] ZHU M, PAN J H, HU X, *et al.* Epicatechin gallate as xanthine oxidase inhibitor: Inhibitory kinetics, binding characteristics, synergistic inhibition, and action mechanism[J]. *Foods*, 2021, 10(9): 2191.

[18] WANG C L (王春莉), CHEN Z Q (陈忠琴), XU L L (徐蕾蕾), *et al.* Green synthesis of silver nanoparticles with aqueous *Folium Mori* extracts and their antimicrobial and anticancer activities[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(1): 130-137.

[19] GROVES J K. The Friedel-Crafts acylation of alkenes[J]. *Chemical Society Reviews*, 1972, 1(1): 73-97.

[20] RUEPING M, NACHTSHEIM B. A review of new developments in the Friedel-Crafts alkylation from green chemistry to asymmetric catalysis[J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2010, 6: 6.

[21] RICEEVANS C A, MILLER N J, PAGANGA G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 1996, 20(7): 933-956.

[22] AL KHOURY A, SLEIMAN R, ATOUI A, *et al.* Antifungal and anti-aflatoxicogenic properties of organs of *Cannabis sativa* L.: Relation to phenolic content and antioxidant capacities[J]. *Archives of Microbiology*, 2021, 203(7): 4485-4492.

[23] NOHYNEK L J, ALAKOMI H L, KAHKONEN M P, *et al.* Berry phenolics: Antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens[J]. *Nutrition and Cancer*, 2006, 54(1): 18-32.

[24] TAGURI T, TANAKA T, KOUNO I. Antibacterial spectrum of plant polyphenols and extracts depending upon hydroxyphenyl structure [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2006, 29(11): 2226-2235.