

基于 2H-吡喃-2-酮结构的查尔酮类似物的合成及抗菌活性研究

方 晒^{1*}, 江 程¹, 吴家强^{2*}¹深圳技师学院, 深圳 518116; ²五邑大学生物科技与大健康学院, 江门 529020

摘要:首次设计合成了 8 个以 2H-吡喃-2-酮为基本结构的新型查尔酮类似物, 并对系列化合物进行了抗菌活性研究, 所选 4 种菌株为: 金黄色葡萄球菌 252、大肠杆菌 25922、表皮葡萄球菌 12228 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。结果显示: 该系列化合物对金黄色葡萄球菌 252 有一定的选择性抑制作用, 特别是化合物 **12h**, 抑制活性在所有化合物中相对较好, 可作为先导化合物进行进一步的抗菌活性构效关系研究。

关键词: 2H-吡喃-2-酮; 查尔酮; 类似物; 抗菌活性

中图分类号: R914.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023) Suppl-0097-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.S.014

Synthesis of chalcone analogues based on 2H-pyran-2-one and its antibacterial activity

FANG Shai^{1*}, JIANG Cheng¹, WU Jia-qiang^{2*}¹Shenzhen Institute of Technology, Shenzhen 518116, China;²School of Biotechnology and Health Sciences, Wuyi University, Jiangmen 529020, China

Abstract: Eight novel chalcone analogues were designed and synthesized with 2H-pyran-2-one as the basic structure for the first time, and then were evaluated for their anti-bacterial activities against 4 strains, including *Staphylococcus aureus* 252, *Escherichia coli* 25922, *Staphylococcus epidermidis* 12228, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The results demonstrated that the series of compounds exhibited the moderate activity against *S. aureus* 252, especially compound **12h**, which the inhibitory activity was relatively good among all compounds and could be the potential compound for future structure-activity relationship research as lead compound.

Key words: 2H-pyran-2-one; chalcone; analogues; anti-bacterial activity

查尔酮类化合物, 广泛存在于多种天然植物中, 因其特殊的烯酮骨架结构且能与不同的受体结合而显示具有多种药理学活性, 如: 抗菌^[1]、抗炎^[2]、抗肿瘤^[3]等。因此, 药物学家们在过去几十年中, 从未放弃过从天然产物中寻找其类似化学结构或运用化学手段对其结构进行修饰与改造^[4]。

经文献检索, 含有 2H-吡喃-2-酮结构的化合物广泛存在于各种动物、植物、细菌、海洋微生物以及各种昆虫体内外, 同时也表现出多种生物活性, 如抗菌^[5-8]、抗癌^[9]、抗痉挛^[10]、心血管保护^[11]、HIV 蛋白酶抑制剂^[12]以及其他相关的生物活性^[13,14]。经过研究与筛选, 我们发现很多含有 2H-吡喃-2-酮结

构的化合物都具有良好的抗菌活性, 具体结构如图 1 所示^[15-19]。

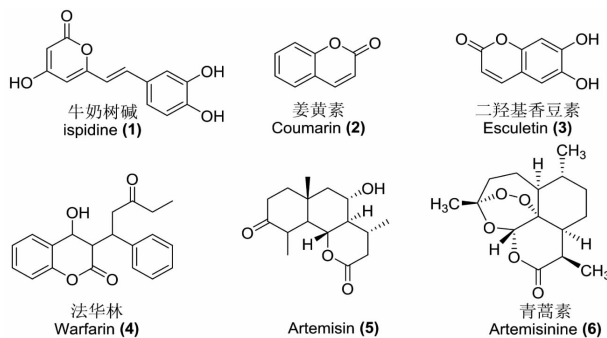


图 1 含 2H-吡喃-2-酮结构的抗菌活性化合物结构式

Fig. 1 Chemical structures containing 2H-pyran-2-one with anti-bacterial activity

因此, 2H-吡喃-2-酮结构独特的生物活性多样性的特点可以被认为是抗菌活性化合物的优势化学

结构,含 2H-吡喃-2-酮结构的化合物可能具有良好的抗菌活性及其它药用价值,值得深入研究。

基于以上研究与探讨,根据生物活性叠加原理,并结合化学分子结构拼合理论,本论文以查尔酮化合物分子结构为起点,与具有抗菌活性 2H-吡喃-2-酮结构进行化学组装,根据合成可行性分析与评估,设计合成了 8 个以 2H-吡喃-2-酮为基本结构的查尔酮类似物,其所合成得到的化合物尚未见文献报道。前期初步活性研究显示,部分化合物具有较为明显的抑菌活性。

2 材料与方法

从结构上来看,白藜芦醇和查尔酮都是属于双芳环链接体系,而苯乙烯基-2-吡喃酮只是将白藜芦醇结构中的两个芳环中的一个芳环用 4-甲氧基-2H-吡喃酮来代替了,并且也具有一定的抗菌活性。因此,我们以查尔酮化学骨架为起点,也将其结构中的一个芳环用 4-甲氧基-2H-吡喃酮来替代,得到全新结构的查尔酮类似物,如图 2 所示,该类化合物尚未见文献报道。前期初步活性研究显示,部分化合物具有较为明显的抑菌活性,为下一步深入研究查尔

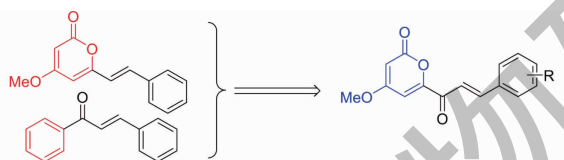


图 2 设计思想示意图

Fig. 2 Design concept

酮类天然产物并探究其抗菌活性提供了较为重要的研究意义。

1.1 试剂与仪器

Bruker Avance III 400 MHz 型核磁共振仪; Agilent 1200 型液相色谱质谱联用仪; 柱色谱硅胶 (200~300 目)、薄层色谱硅胶 G、硅胶 GF₅₂₄ (青岛海洋化工厂); 金黄色葡萄球菌 252 (*Staphylococcus aureus* 252)、大肠杆菌 25922 (*Escherichia coli* 25922)、表皮葡萄球菌 12228 (*Staphylococcus epidermidis* 12228) 及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) (生工生物股份有限公司); 试剂均为市售分析纯。

1.2 目标化合物的合成

为了合成所设计的查尔酮类似物及其衍生物,首先需要合成含有内酯环的 6-乙酰基-4-甲氧基-2H-吡喃酮,然后在碱性条件下与芳香醛发生 Claisen-Schmidt 缩合反应即可得到目标产物,其合成基本路线如图 3 所示。以 4-羟基-2-吡喃酮为起始原料,先通过与硫酸二甲酯发生反应,将羟基转化为甲氧基(8),目的是将羟基保护起来;再利用氧化剂二氧化硒将 6-甲基氧化成醛(9),然后在无水无氧的条件下与格式试剂 CH_3MgBr 反应得化合物 10,再除去溶剂不分离纯化直接与戴斯-马丁氧化剂 (DMP 反应),即可得到乙酰化的 4-甲氧基-2H-吡喃酮(11),最后通过与相关的芳香醛发生 Claisen-Schmidt 缩合反应即可得到我们想要的目标化合物,即系列查尔酮类似物 12。

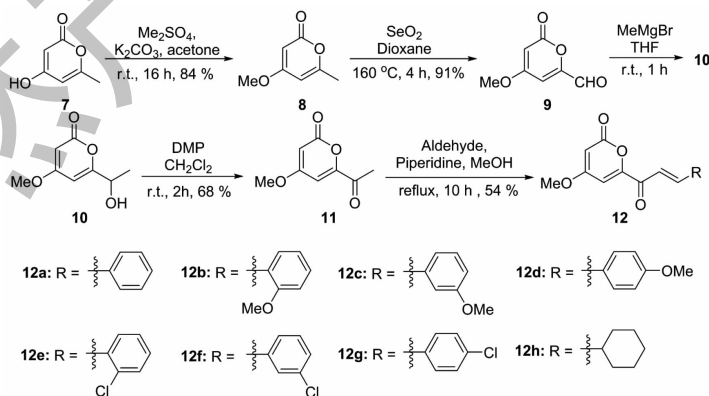


图 3 化合物 12a~12h 的合成路线

Fig. 3 Synthesis of products 12a-12h

1.2.1 合成方法与化学表征

1.2.1.1 化合物 8

4-Methoxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (8): 氮气保

护下,将 K_2CO_3 (62.4 g, 452.4 mmol)、 Me_2SO_4 (9.8 mL, 103.2 mmol) 以及 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮(7) (10.0 g, 79.36 mmol) 溶解在 200 mL 的干燥的丙酮

中,室温搅拌 16 h,有大量沉淀物生成,过滤,所得固体用丙酮洗涤,粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 1/4)得到纯的白色固体产物(9.3 g, 84%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 5.74(1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-5), 5.37(1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-3), 3.75(3H, s, 4-OCH₃), 2.17(3H, s, 6-CH₃)^[20]。

1.2.1.2 化合物 9

4-Methoxy-2-oxo-2H-pyran-6-carbaldehyde (9): 氮气保护下,向 250 mL 的密封管里面加入 4-甲氧基-6-甲基-2-吡喃酮(8)(5.6 g, 40 mmol)和二氧化硒(22 g, 200.0 mmol),然后再加入 150 mL 干燥的二噁烷搅拌溶解。反应加热到 160 °C 下反应 4 h,然后冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,粗产物经柱层析分离纯化(乙酸乙酯/石油醚 = 1/3)得到淡黄色固体(5.6 g, 91%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 9.47(1H, s, 6-CHO), 6.63(1H, s, H-5), 5.70(1H, s, H-3), 3.82(3H, s, 4-OCH₃)^[20]。

1.2.1.3 化合物 11 的合成

6-Acetyl-4-methoxy-2H-pyran-2-one (11): 将化合物 9(0.308 g, 2.0 mmol)加入到 10 mL 的无水 THF 中,搅拌溶解,然后向混合物中逐滴加入 3 M 的 CH₃MgBr(0.733 mL, 2.20 mmol),反应体系在室温下搅拌反应 1 h 后,加入饱和 NH₄Cl 淬灭反应。混合物用 CH₂Cl₂ 萃取 3 次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤 3 次,加入无水 MgSO₄ 干燥 2 h。溶剂真空浓缩,即得到褐色固体 10。然后向固体中加入戴斯-马丁试剂(Dess-Martin periodinane, DMP)(1.02 g, 2.40 mmol)以及 5 mL 的无水 CH₂Cl₂。反应混合物在室温条件下搅拌反应 2 h。随后加入饱和 NaHCO₃ 溶液,用 CH₂Cl₂ 萃取,合并有机相,加入无水 MgSO₄ 干燥 2 h。溶剂真空浓缩,残留物经柱层析分离纯化即可得到白色固体,即为化合物 11(0.228 g, 68%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 6.77(1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-5), 5.73(1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-3), 3.87(3H, s, 4-OCH₃), 2.53(3H, s, H-8)^[21]。

1.2.1.4 化合物 12 系列

将化合物 11(0.5 mmol, 84 mg)溶于 2 mL 的甲醇当中,加入相关的醛(1.2 e. q.),然后缓慢加入 2 d 哌啶,室温搅拌过夜。停止反应后,真空浓缩,除去溶剂,粗产物经柱层析分离纯化(乙酸乙酯/石油醚)即可得到相关的目标产物^[22]。化合物结构见图 4。

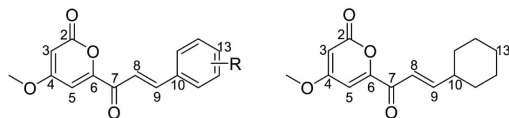


图 4 化合物 12a~12h 的结构

Fig. 4 The structure of compounds 12a-12h

化合物 12a 淡黄色固体;产率:78%。ESI-MS:*m/z* 257.1 [M + H]⁺;分子式为 C₁₅H₁₂O₄; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94(1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-9), 7.67(3H, dd, *J* = 18.2, 10.7 Hz, H-5, 11, 15), 7.44(3H, d, *J* = 5.7 Hz, H-12, 13, 14), 6.92(1H, s, H-8), 5.75(1H, s, H-3), 3.88(3H, s, 4-OCH₃); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 162.5(s, C-2), 93.4(d, C-3), 170.1(s, C-4), 56.4(q, 4-OCH₃), 104.8(d, C-5), 155.6(s, C-6), 181.6(s, C-7), 118.7(d, C-8), 147.5(d, C-9), 134.2(s, C-10), 131.5(d, C-11, 15), 129.1(d, C-12, 14), 129.0(d, C-13)。

化合物 12b 淡黄色固体;产率:67%。ESI-MS:*m/z* 287.1 [M + H]⁺, 309.1 [M + Na]⁺;分子式为 C₁₆H₁₄O₅; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.30(1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-9), 7.69(2H, t, *J* = 11.4 Hz, H-5, 15), 7.41(1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-13), 7.02~6.87(3H, m, H-8, 12, 14), 5.73(1H, s, H-3), 3.92(3H, s, 4-OCH₃), 3.87(3H, s, 11-OCH₃); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 162.7(s, C-2), 93.3(d, C-3), 170.1(s, C-4), 55.6(q, 4-OCH₃), 118.9(d, C-5), 155.9(s, C-6), 181.8(s, C-7), 120.8(d, C-8), 142.7(d, C-9), 123.3(s, C-10), 159.3(s, C-11), 56.4(q, 11-OCH₃), 104.6(d, C-12), 129.3(d, C-13), 111.3(d, C-14), 133.0(d, C-15)。

化合物 12c 淡黄色固体;产率:62%。ESI-MS:*m/z* 287.1 [M + H]⁺, 309.0 [M + Na]⁺;分子式为 C₁₆H₁₄O₅; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.89(1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-9), 7.60(1H, dd, *J* = 15.8, 2.0 Hz, H-14), 7.39~7.24(2H, m, H-11, 15), 7.18(1H, s, H-5), 7.00(1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-8), 6.91(1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-13), 5.74(1H, s, H-3), 3.87(6H, d, *J* = 4.1 Hz, 4, 12-OCH₃); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 162.5(s, C-2), 93.4(d, C-3), 170.0(s, C-4), 55.4(q, 4-OCH₃), 118.9(d, C-5), 155.6(s, C-6), 181.5(s, C-7), 122.1(d, C-8), 147.5(d, C-9), 135.5(s, C-10), 104.8(d, C-11),

56.4 (q, 11-OCH₃), 160.0 (s, C-12), 113.5 (d, C-13), 130.0 (d, C-14), 117.8 (d, C-15)。

化合物 12d 淡黄色固体; 产率: 59%。ESI-MS: m/z 287.1 [M + H]⁺, 309.0 [M + Na]⁺; 分子式为 C₁₆H₁₄O₅; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (1H, d, J = 15.6 Hz, H-9), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-11, 15), 7.52 (1H, d, J = 15.6 Hz, H-8), 6.99 ~ 6.85 (3H, m, H-5, 12, 14), 5.73 (1H, s, H-3), 3.88 (3H, s, 13-OCH₃), 3.87 (3H, s, 4-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.7 (s, C-2), 93.2 (d, C-3), 170.2 (s, C-4), 55.5 (q, 4-OCH₃), 114.6 (d, C-5), 155.9 (s, C-6), 181.4 (s, C-7), 116.3 (d, C-8), 147.4 (d, C-9), 127.1 (s, C-10), 131.2 (d, C-11, 15), 104.5 (d, C-12, 14), 162.6 (s, C-13), 56.4 (q, 13-OCH₃)。

化合物 12e 淡黄色固体; 产率: 54%。ESI-MS: m/z 291.0 [M + H]⁺; 分子式为 C₁₅H₁₁ClO₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-9), 7.84 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz, H-12), 7.63 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-5), 7.45 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz, H-15), 7.39 ~ 7.30 (2H, m, H-13, 14), 6.93 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8), 5.75 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-3), 3.89 (3H, s, 4-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.4 (s, C-2), 93.5 (d, C-3), 170.0 (s, C-4), 56.4 (q, 4-OCH₃), 105.0 (d, C-5), 155.4 (s, C-6), 181.3 (s, C-7), 120.9 (d, C-8), 142.9 (d, C-9), 132.4 (s, C-10), 136.2 (s, C-11), 132.1 (d, C-12), 130.4 (d, C-13), 127.2 (d, C-14), 128.2 (d, C-15)。

化合物 12f 淡黄色固体; 产率: 67%。ESI-MS: m/z 291.1 [M + H]⁺; 分子式为 C₁₅H₁₁ClO₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-9), 7.64 ~ 7.51 (3H, m, H-5, 13, 15), 7.40 ~ 7.31 (2H, m, H-12, 14), 6.89 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8), 5.72 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-3), 3.86 (3H, s, 4-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.4 (s, C-2), 93.6 (d, C-3), 170.0 (s, C-4), 56.4 (q, 4-OCH₃), 105.0 (d, C-5), 155.3 (s, C-6), 181.4 (s, C-7), 119.9 (d, C-8), 145.7 (d, C-9), 136.0 (s, C-10), 127.3 (d, C-11), 135.2 (s, C-12), 130.3 (d, C-13), 131.3 (d, C-14), 128.7 (d, C-15)。

化合物 12g 淡黄色固体; 产率: 57%。ESI-MS: m/z 291.0 [M + H]⁺; 分子式为 C₁₅H₁₁ClO₄; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-9), 7.66 ~ 7.58 (3H, m, H-5, 11, 15), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-12, 14), 6.92 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 5.74 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-3), 3.88 (3H, s, 4-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.4 (s, C-2), 93.5 (d, C-3), 170.0 (s, C-4), 56.4 (q, 4-OCH₃), 104.9 (d, C-5), 155.4 (s, C-6), 181.4 (s, C-7), 119.1 (d, C-8), 145.9 (d, C-9), 132.7 (s, C-10), 130.3 (d, C-11, 15), 129.4 (d, C-12, 14), 137.6 (s, C-13)。

化合物 12h 淡黄色固体; 产率: 36%。ESI-MS: m/z 263.1 [M + H]⁺; 分子式为 C₁₅H₁₈O₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (1H, dd, J = 15.5, 6.8 Hz, H-5), 6.95 (1H, d, J = 15.6 Hz, H-9), 6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-8), 5.70 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-3), 3.86 (3H, s, 4-OCH₃), 2.37 ~ 2.14 (1H, m, H-10), 1.43 ~ 0.98 (10H, m, H-11, 12, 13, 14, 15); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.5 (s, C-2), 93.3 (d, C-3), 170.0 (s, C-4), 56.3 (q, 4-OCH₃), 104.6 (d, C-5), 155.6 (s, C-6), 182.0 (s, C-7), 120.6 (d, C-8), 158.2 (d, C-9), 41.3 (d, C-10), 31.6 (t, C-11, 15), 25.6 (t, C-12, 14), 25.8 (t, C-13)。

1.3 抗菌活性测试

以万古霉素、氨苄西林及未经修饰的查尔酮为阳性对照, 以金黄色葡萄球菌 252、大肠杆菌 25922、表皮葡萄球菌 12228 及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌为待测菌株, 通过细胞水平对该系列化合物进行抗菌活性评价^[23]。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

化合物 **11** 的合成是根据文献^[21]进行的。在制备化合物 **12** 系列的过程中, 我们原计划是使用化合物 **9** 与苯乙酮类化合物反应, 结果未能得到我们预期的查尔酮类似物, 通过核磁鉴定我们猜测可能原因是 2H-吡喃-2-酮环的存在导致共轭体系效应不够强, 难以脱水形成 α, β-不饱和酮。因此, 我们改变策略, 通过化合物 **11** 与相关的芳香醛在碱性条件下发生 Claisen-Schmidt 缩合反应, 即可得到目标化合物 **12**。当然, 整个反应体系 pH 值若大于 9, 将破坏 2H-吡喃-2-酮环的结构, 因此, 我们使用哌啶来替代传统的 NaOH 作为碱试剂, 整个反应条件温和, 后处理简单, 产物易于分离纯化。

2.2 生物活性

系列目标化合物对金黄色葡萄球菌 252、大肠

杆菌 25922、表皮葡萄球菌 12228 及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的活性测试结果见表 1。

表 1 化合物 12a ~ 12h 的抗菌活性

Table 1 Inhibitory activity of compounds 12a-12h against bacteria

化合物 Compound	最小抑制浓度 MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	<i>S. aureus</i> 252	<i>E. coli</i> 25922	<i>S. epidermidis</i> 12228	MRSA
12a	64	>64	>64	>64
12b	64	>64	>64	>64
12c	64	>64	>64	>64
12d	64	>64	>64	>64
12e	64	>64	>64	>64
12f	64	>64	>64	>64
12g	64	>64	>64	>64
12h	16	64	>64	32
查尔酮 Chalcone	>64	>64	>64	>64
万古霉素 Vancomycin	1	1	2	1
氨苄西林 Ampicillin	2	64	-	-

初步抗菌活性测试结果表明,基于 2H-吡喃-2-酮的查尔酮类似物具有一定的抗菌活性,相比于未经结构修饰的查尔酮(chalcone)对照物,其抑制活性有了一定的提高。其中,该系列化合物针对金黄色葡萄球菌 252 有较好的选择性抑制作用,特别是化合物 12h, MIC 值达到了 $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。然而,该系列化合物对大肠杆菌 25922、表皮葡萄球菌 12228 及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等抑制活性不够理想,除化合物 12h 外,活性相比查尔酮对照物基本没有变化。当然,需要特别指出的是化合物 12h,其抑制活性在所有化合物中相对较好,其不仅针对黄色葡萄球菌有较好的选择性抑制作用,也对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有一定的抑制作用,同时对大肠杆菌 25922 的抑制活性也优于查尔酮对照物。

3 结论

本论文根据生物活性叠加原理与化学分子结构拼合理论,通过引入具有抗菌活性的 2H-吡喃-2-酮结构,结合合成可行性分析与评估,设计并合成了 8 个以 2H-吡喃-2-酮为基本骨架的新型查尔酮类似物,其设计并合成得到的 8 个化合物尚未见国内外文献报道,其化学结构亦通过了 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、HRMS 等结构验证。通过初步体外活性测试,对所合成的系列化合物 12a ~ 12h 进行了抗菌活性测试(金黄色葡萄球菌 252、大肠杆菌 25922、表皮葡萄球

菌 12228 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)。结果表明:该系列化合物对金黄色葡萄球菌 252 有较好的选择性抑制作用,特别是化合物 12h,抑制活性在所有化合物中相对较好,可作为潜在先导化合物进行进一步的抗菌活性构效关系研究,也为进一步深入研究查尔酮类天然产物并探究其抗菌活性提供了较为重要的研究意义。

参考文献

- Lopez SN, Castelli MV, Zacchino SA, et al. *In vitro* antifungal evaluation and structure activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9:1999-2013.
- Ghosh A, Mandal S, Banerji A, et al. A new chalcone from *Pongamia pinnata* and its antioxidant properties [J]. *Nat Prod Commun*, 2009, 4:209-210.
- Liu T, Hu YZ. Mannich reaction of 2'-hydroxychalcone and biological activity of its Mannich base [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2006, 26:983-987.
- Wang S, Dong G, Sheng C. Structural simplification of natural products [J]. *Chem Rev*, 2019, 119:4180-4220.
- Claydon N, Allan M. Antifungal alkyl pyrones of *Trichoderma harzianum* [J]. *Trans Br Mycol Soc*, 1987, 88:503-513.
- Simon A, Dunlop RW, Ghisalberty EL, et al. *Trichoderma koningii* produces a pyrone compound with antibiotic proper-

- ties [J]. *Soil Biol Biochem*, 1988, 20: 263-264.
- 7 Yao T, Larock RC. Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via electrophilic cyclization [J]. *J Org Chem*, 2003, 68: 5936-5942.
- 8 Fairlamb IJS, Marrison LR, Dickinson JM, et al. 2-Pyrones possessing antimicrobial and cytotoxic activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 4285-4299.
- 9 Kondoh M, Usui T, Kobayashi S, et al. Cell cycle arrest and antitumor activity of pironetin and its derivatives [J]. *Cancer Lett*, 1998, 126: 29-32.
- 10 Aytemir MD, Calis U, Ozalp M. Synthesis and evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities of 3-hydroxy-6-methyl-2-substituted 4H-Pyran-4-one derivative [J]. *Arch Pharm Med Chem*, 2004, 337: 281-288.
- 11 Liu Z, Meinwald J. 5-(Trimethylstannyl)-2H-pyran-2-one and 3-(trimethylstannyl)-2H-pyran-2-one: new 2H-Pyran-2-one Synthons [J]. *J Org Chem*, 1996, 61: 6693-6699.
- 12 Douglas CJ, Sklenicka HM, Shen HC, et al. Synthesis and UV studies of a small library of 6-aryl-4-hydroxy-2-pyrones. A relevant structure feature for the inhibitory property of arisugacin against acetylcholinesterase [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55: 13683-13696.
- 13 Kobayashi S, Tsuchiya K, Kurokawa T, et al. Pironetin, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. NK10958. II. Structural elucidation [J]. *J Antibiot*, 1994, 47: 703-707.
- 14 Tsuchiya K, Kobayashi S, Nishikiori T, et al. NK 10958P, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp [J]. *J Antibiot*, 1997, 50: 259-260.
- 15 McCracken ST, Kaiser M, Boshoff HI, et al. Synthesis and antimalarial and antituberculosis activities of a series of natural and unnatural 4-methoxy-6-styryl-pyran-2-ones, dihydro analogues and photo-dimers [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 4: 1482-1493.
- 16 Qin HL, Zhang ZW, Ravindar L, et al. Antibacterial activities with the structure-activity relationship of coumarin derivatives [J]. *Euro J Med Chem*, 2020, 207: 112832.
- 17 Sharma RK, Negi DS, Gibbons S, et al. Chemical and antibacterial constituents of *Skimmia anquetelia* [J]. *Planta Med*, 2008, 74: 175-177.
- 18 Rice PJ, Perry RJ, Afzal Z, et al. Antibacterial prescribing and warfarin: a review [J]. *Br Dent J*, 2003, 194: 411-415.
- 19 Huang M, Shen JC, Du CC, et al. Preliminary study on antibacterial activity of artemisinin and its derivatives [J]. *China J Chin Mate Med (中国中药杂志)*, 2019, 44: 1946-1952.
- 20 Soldi C, Moro AV, Pizzolatti MG, et al. Heck-Matsuda arylation as a strategy to access kavalactones isolated from *Polygala sabulosa*, *Piper methysticum*, and analogues [J]. *Eur J Org Chem*, 2012, 19: 3607-3616.
- 21 Fang Z, Liao PC, Yang YL, et al. Synthesis and biological evaluation of polyenylpyrrole derivatives as anticancer agents acting through caspases-dependent apoptosis [J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 7967-7978.
- 22 Boeck P, Falcao CAB, Leal PC, et al. Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 1538-1545.
- 23 Zhuang W, Liu H, Li J, et al. Regulation of class A β -lactamase CzoA by CzoR and IscR in *Comamonas testosteroni* S44 [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2573.