

文章编号: 1000-5862(2012)02-0193-03

橙皮素芳酰脲化合物的微波合成与抑菌活性研究

刘万云^{1,2}, 霍平¹, 梅光泉^{1*}, 熊知行¹, 王瑞君¹

(1. 宜春学院江西省高等学校应用化学与化学生物学重点实验室, 江西 宜春 336000;
2. 宜春学院江西省天然药物活性成分研究重点实验室, 江西 宜春 336000)

摘要: 利用微波辐射技术, 以橙皮素和芳酰脲为原料设计合成 3 种橙皮素芳酰脲类化合物, 应用红外光谱、核磁共振谱、质谱和元素分析等分析手段对化合物进行了结构表征。抑菌活性实验表明, 合成的 3 种橙皮素芳酰脲类化合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的抑菌活性与橙皮素相比均有较大增强。

关键词: 橙皮素; 酰脲; 微波合成; 抑菌活性

中图分类号: O 625.43

文献标志码: A

0 引言

酰脲类化合物具有抗菌、抗肿瘤、消炎和除草等生物活性, 在清除生物体内 O_2^- 自由基、抑菌及治疗结核病方面已有广泛的应用^[1-5]。而橙皮素具有广泛又重要的生物活性, 例如抗菌抗炎、抗氧化、抗肿瘤和心血管系统的调节作用等^[6-9], 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和枯草芽孢杆菌都有较强的抗菌作用, 且碱性条件下抑菌作用强于酸性条件^[10]。因此, 本文以酰脲和橙皮素为目标分子结构, 设计合成橙皮素酰脲类衍生物, 以期实现活性的叠加。

微波合成技术具有高选择性、反应速度快、副反应少、产率高、产品易纯化等优点^[11-12]。本文利用微波辐射技术, 以橙皮素为原料设计合成 3 种未见文献报道的橙皮素芳酰脲类化合物(a~c), 合成路线见

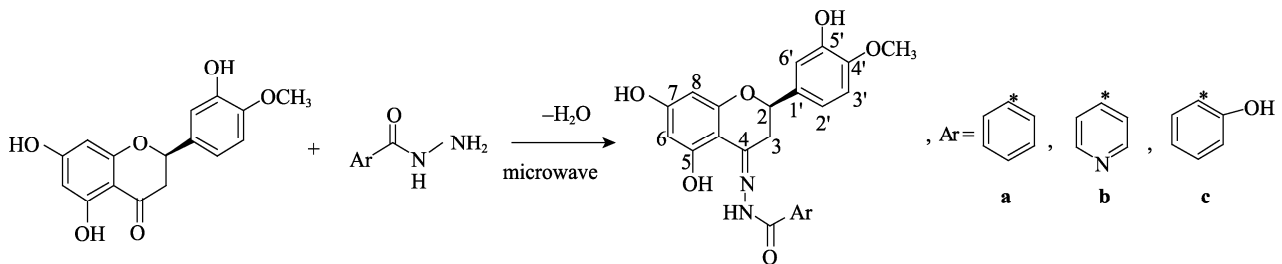
Scheme 1. 通过红外光谱、核磁共振谱、质谱和元素分析等分析手段对化合物进行了结构表征, 并对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌做了初步的抑菌活性研究。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Avance DMX 400 核磁共振仪(TMS 为内标, 400 MHz, Bruker 公司); X-4 数字显示器微熔点测定仪; Nicolet Avatar 360 型红外光谱仪(KBr 压片); Bruker Dalton Esquire 3000 质谱仪; Flash EA 1112 全自动元素分析仪; 格兰仕 G80 型 750 W 家用微波炉(经改造后接回流装置, 输出功率可调, 频率为 2 450 WHz)。

橙皮素(质量分数为 98%, 陕西小草植物提取物销售公司); 苯甲酰脲、异烟酰脲、水杨酰脲(分析



Scheme 1 合成路线

收稿日期: 2011-10-11

基金项目: 江西省教育厅科技课题(GJJ09638)和江西省天然药物活性成分研究重点实验室开放课题资助项目。

作者简介: 梅光泉(1965-), 男, 江西高安人, 教授, 博士, 主要从事应用化学、配位化学研究。

纯, 上海阿拉丁试剂有限公司); 其它试剂均为化学纯或分析纯。

1.2 橙皮素芳酰胺类化合物的微波合成法

将橙皮素 2.72 g (10.0 mmol) 和芳酰胺 10.0 mmol 加入至 250 mL 的圆底烧瓶中, 用 100 mL 无水乙醇和 10 mL 冰醋酸充分溶解。然后将所得的混合物放入微波炉中于 700 W 功率下辐射 3~4 min, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用热蒸馏水和少量乙醇洗涤, 得到橙皮素芳酰胺粗品, 改用无水乙醇和 DMF 的混合溶剂重结晶得产物 (a~c)。

化合物 a: 黄色晶体, 产率 91%, m.p. 为 287~289 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 2.97 (1H, dd, $J=12.3, 17.0$ Hz, 3(a)-H), 3.41 (1H, dd, $J=3.0, 17.0$ Hz, 3(e)-H), 3.79 (3H, s, 4'-OCH₃), 5.09 (1H, dd, $J=3.0, 12.3$ Hz, 2(a)-H), 5.93 (1H, s, 6-H), 5.96 (1H, s, 8-H), 6.91~7.60 (7H, m, PhH, 3'-H, 5'-OH), 7.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 2',6'-H), 9.15 (1H, s, 7-OH), 10.07 (1H, s, —NH—C=O—), 11.14 (1H, s, 5-OH)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 164.39, 161.75, 161.15, 159.46, 155.02, 148.19, 146.90, 133.58, 132.49, 132.24, 128.80, 128.41, 118.06, 114.29, 112.50, 98.70, 97.12, 95.38, 76.37, 56.19, 32.65。

IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 440, 3 238, 2 920~3 040, 1 645, 1 601, 1 521, 1 486。

MS, m/z (%): 421.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

Anal. Calcd/% for C₂₃H₂₀N₂O₆: C, 65.71; H, 4.79; N, 6.66; found/%: C, 65.33; H, 5.10; N, 6.92。

化合物 b: 黄色晶体, 产率 87.0%, m.p. 为 293~295 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 2.97 (1H, dd, $J=12.3, 17.0$ Hz, 3(a)-H), 3.42 (1H, dd, $J=3.0, 17.0$ Hz, 3(e)-H), 3.78 (3H, s, 4'-OCH₃), 5.10 (1H, dd, $J=3.0, 12.3$ Hz, 2(a)-H), 5.92 (1H, s, 6-H), 5.98 (1H, s, 8-H), 6.90~6.96 (5H, m, PhH, 3'-H), 7.78 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 2',6'-H), 8.75 (1H, s, 4'-OH), 9.15 (1H, s, 7-OH), 10.13 (1H, s, —NH—C=O—), 11.37 (1H, s, 5-OH)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 162.86, 162.20, 161.21, 159.64, 156.23, 150.60, 148.23, 146.89, 140.72, 132.39, 122.38, 118.07, 114.31, 112.49, 98.58, 97.15, 95.48, 76.38, 56.19, 32.74。

IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 435, 3 241, 2 910~3 030, 1 644, 1 602, 1 522, 1 484。

MS, m/z (%): 422.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

Anal. Calcd/% for C₂₂H₁₉N₃O₆: C, 62.70; H, 4.54; N, 9.97; found/%: C, 62.51; H, 4.88; N, 10.23。

化合物 c: 黄色晶体, 产率 88.0%, m.p. 为 288~290 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 2.97 (1H, dd,

$J=12.3, 17.0$ Hz, 3(a)-H), 3.41 (1H, dd, $J=3.0, 17.0$ Hz, 3(e)-H), 3.79 (3H, s, 4'-OCH₃), 5.09 (1H, dd, $J=3.0, 12.3$ Hz, 2(a)-H), 5.91 (1H, s, 6-H), 5.98 (1H, s, 8-H), 6.90~7.42 (6H, m, PhH, 5'-OH), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 2',6'-H), 9.14 (1H, s, 7-OH), 10.09 (1H, s, —NH—O—), 11.33 (1H, s, 5-OH), 11.67 (1H, s, Ph-OH)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 162.70, 161.91, 161.08, 159.42, 157.19, 153.41, 148.26, 146.88, 133.98, 132.45, 130.60, 120.03, 118.07, 117.55, 117.23, 114.34, 112.51, 98.66, 97.23, 95.50, 76.36, 56.19, 32.36。

IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 445, 3 243, 2 920~3 030, 1 646, 1 601, 1 521, 1 484。

MS, m/z (%): 437.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

Anal. Calcd/% for C₂₃H₂₀N₂O₇: C, 63.30; H, 4.62; N, 6.42; found/%: C, 63.11; H, 4.98; N, 6.56。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物(a~c)的合成

本文采用微波辐射技术合成橙皮素芳酰胺化合物, 反应时间短, 产率高, 后处理简单, 为黄酮类席夫碱的合成提供了一种简便的合成方法。

2.2 波谱性质

IR 谱中, 3 440 cm^{-1} 附近的峰为 O—H 伸缩振动峰, 3 240 cm^{-1} 附近的峰为 N—H 伸缩振动峰, 同时在 2 910~3 050 cm^{-1} 附近的峰为 C—H 的伸缩振动吸收峰, 在 1 640 cm^{-1} 附近出现羰基 (C=O) 的吸收峰。 ^1H NMR 谱中, 没有原料酰胺中的 —NH₂ 的化学位移值 (δ 4.0 左右) 橙皮素芳酰胺化合物共同的酰胺结构中的氢在 δ 10.0 左右; ^{13}C NMR 谱中, 没有橙皮素的羰基碳原子 (δ 196.0 左右) 峰, 形成了 C=N 键, 说明橙皮素与酰胺已完全形成酰胺席夫碱。在 MS 谱图中, 均出现目标化合物的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 离子峰与相应的分子式一致。因此, 通过核磁共振谱、红外光谱、质谱和元素分析等分析手段对化合物进行了结构表征, 确认化合物 a~c 为目标化合物。

2.3 抑菌活性

用合成的橙皮素芳酰胺类化合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌进行抑菌活性测试, 结果见表 1。

抑菌实验结果表明: 橙皮素芳酰胺类化合物 (a~c) 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌均有较强的抑菌活性; 与橙皮素相比较, 橙皮素芳酰胺类化合物的抑菌活性有较大增强, 抑菌机理有待进一步研究。

表 1 橙皮素及其芳酰肼化合物的抑菌活性

样品(浓度为 1.0 mg/mL)	橙皮素 (抑菌圈直径/mm)	橙皮素苯甲酰肼 (抑菌圈直径/mm)	橙皮素异烟酰肼 (抑菌圈直径/mm)	橙皮素水杨酰肼 (抑菌圈直径/mm)
大肠杆菌	19	26	24	26
金黄色葡萄球菌	24	35	26	28
枯草芽孢杆菌	21	27	25	26

3 结论

本文以酰肼和橙皮素为目标分子结构, 利用微波辐射技术合成 3 种未见文献报道的橙皮素芳酰肼类化合物, 通过 MS、IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和元素分析得到确证, 合成的产物即为目标化合物。橙皮素芳酰肼类化合物的初步抑菌活性表明, 该类化合物与橙皮素相比较对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌均显示出抑菌活性的增强。

4 参考文献

- [1] Alexiou M, Tsivikas I, Dendrinou-Samara C, et al. High nuclearity nickel compounds with three, four or five metal atoms showing antibacterial activity [J]. J Inorg Biochem, 2003, 93(3): 256-264.
- [2] Li Yong, Yang Zhengyin, Wang Mingfang. Synthesis, characterization, DNA binding properties, fluorescence studies and antioxidant activity of transition metal complexes with hesperetin-z-hydroxy benzoyl hydrazone [J]. J Fluoresc, 2010, 20(4): 891-905.
- [3] 麻宝成, 马兴铭, 闫兰, 等. 4 种含羧基酰肼化合物的合成、表征和抑菌活性 [J]. 应用化学, 2005, 22(9): 1021-1023.
- [4] 龙德清, 陈胜胜, 李德江. 间苯双酰肼类化合物的合成及其生物活性 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2006, 30(4): 372-374.
- [5] 黄明智, 黄可龙, 陈灿, 等. 2-甲硫基-1-苯基乙酮苯甲酰肼类化合物的合成和生物活性 [J]. 农药学报, 2004, 6(3): 67-70.
- [6] Ulanowska K, Tkaczyk A, Konopa G, et al. Differential antibacterial activity of genistein arising from global inhibition of DNA, RNA and protein synthesis in some bacterial strains [J]. Archives of Microbiology, 2006, 184(5): 271-278.
- [7] Kim J Y, Jung K J, Choi J S, et al. Hesperetin: A potent antioxidant against peroxynitrite [J]. Free Radical Research, 2004, 38(7): 761-769.
- [8] Choi E J. Hesperetin induced G1-phase cell cycle arrest in human breast cancer MCF-7 cells: involvement of CDK4 and p21 [J]. Nutrition And cancer, 2007, 59(1), 115-119.
- [9] Van-Acker F A, Schouten O, Haenen G R, et al. Flavonoids can replace alpha-tocopherol as an antioxidant [J]. FEBS Letters, 2000, 473(2): 145-148.
- [10] 刘学仁, 张莹, 林志群. 橙皮苷和橙皮素生物活性的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(4): 329-333.
- [11] Bose A, Manhas M S, Ganguly S N, et al. Synthesis and structure of the glutathione conjugate of chloroacetaldehyde [J]. Synthesis, 2002, 32 (10): 1579-1583.
- [12] 李清寒, 李杰, 赵志刚. 芳香醛酮缩氨基硫脲的微波合成及其抗菌活性的研究 [J]. 化学试剂, 2007, 29(12): 742-744.

The Study on Microwave Synthesis and Antibacterial Activity of Hesperetin Aromatic Hydrazone Compounds

LIU Wan-yun^{1,2}, HUO Ping¹, MEI Guang-quan^{1*}, XIONG Zhi-xing¹, WANG Rui-jun¹

(1. Key Laboratory of Jiangxi University for Applied Chemistry and Chemical Biology, Yichun University, Yichun Jiangxi 336000, China; 2. Key Laboratory of Jiangxi Province for Research on Active Ingredients in Natural Medicines, Yichun University, Yichun Jiangxi 336000, China)

Abstract: Three hesperetin aromatic hydrazone compounds are synthesized in good yields under microwave irradiation by reaction of hesperetin with hydrazides. The structures of these compounds are confirmed by IR, ^1H NMR, MS spectra and elemental analysis. Inhibition test showed that the hesperetin aromatic hydrazone compounds against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* have good antibacterial activity, compared with hesperetin, have a greater enhancement of antibacterial activity.

Key words: hesperetin; hydrazone; microwave synthesis; antibacterial activity

(责任编辑: 刘显亮)