

含 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷席夫碱大环化合物的合成及其抑菌活性研究

袁泽利, 吴庆, 胡庆红, 钟永科, 周旭美(遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563003)

摘要: 目的 开发新型抗菌药物。方法 以不同的 β -二酮、二硫化碳、1,2-二溴乙烷等为原料合成含 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷大环席夫碱化合物, 并进行初步抑菌活性研究。结果 合成得到的中间体(I a~I c)及目标席夫碱大环化合物(II a~II c)经元素分析、红外光谱、 $^1\text{H-NMR}$ 、MS 等手段进行了结构表征。合成的席夫碱大环化合物抑菌能力优越。结论 本试验合成了含 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷大环席夫碱化合物, 其具有更加优越的抑菌能力。

关键词: 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷; 席夫碱; 合成; 抑菌活性

中图分类号: R916.695 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2011)13-1331-03

Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Macrocyclic Schiff Base Compounds Containing 2-Substituted-1,3-dithiolane

YUAN Zeli, WU Qing, HU Qinghong, ZHONG Yongke, ZHOU Xumei(School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To exploit a novel antibacterial agent. **METHODS** A series of macrocyclic Schiff base compounds containing 2-substituted-1,3-dithiolane were synthesized from different β -diketonato, carbon disulfide and 1,2-dibromoethane. Their antibacterial activities were tested. **RESULTS** The structure and composition of the middle compounds(I a~I c) and title Schiff base compounds(II a~II c) were elucidated on the basis of elemental analysis, IR, $^1\text{H-NMR}$, and MS. The title Schiff base compounds proved a better antibacterial activity. **CONCLUSION** The title Schiff base compounds(II a~II c) are synthesized, and they show good antibacterial activity.

KEY WORDS: 2-substituted-1,3-dithiolane; Schiff base; synthesis; antibacterial activity

含 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷基团的化合物是一类具有较好开发前景的含硫杂环类化合物^[1], 这些化合物大多数具有不同程度的杀菌、杀虫等活性^[2]。含硫席夫碱类药物具有抑菌、杀菌和抗肿瘤等生物活性^[3-5], 基于目前对先导化合物的设计趋向于将多个具有生物活性的有效药团结构单元聚集, 以期实现活性叠加, 产生活性更强的新结构先导物的理念, 笔者拟将 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷基团、席夫碱 C=N 亚胺官能团两个药团耦合在一个分子中, 合成新型含 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷杂席夫碱类抑菌化合物, 希望从中获得抑菌活性优越的先导化合物。

为探讨前体药物分子结构与生物活性间关系, 以具有不同取代基的 β -二酮(乙酰丙酮、苯甲酰丙酮、2-吡啶甲酰丙酮)、1,2-二溴乙烷为原料, 合成得到含 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷基团的新 β -二酮(I a~I c), 再与乙二胺反应分别合成得到 3

个含 2-取代-1,3-二硫杂环戊烷的大环席夫碱化合物 II a~II c, 见图 1。通过元素分析、红外光谱、 $^1\text{H-NMR}$ 、MS 等手段对其进行组成和结构表征, 并对中间体(I a~I c)和目标化合物(II a~II c)进行了体外抑菌活性测试。

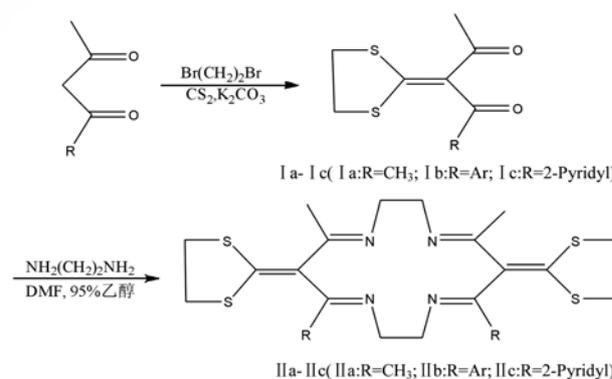


图 1 合成路线图
Fig 1 Synthesis routine

基金项目: 贵州省科学技术基金(黔科合 J 字[2010]2223)

作者简介: 袁泽利, 男, 硕士, 副教授 Tel: (0852)8608579 E-mail: zlyuan2002@126.com

1 实验方法

1.1 仪器与试剂

ELIII 型元素分析仪(德国 Vario 公司); 1000 FT-IR 红外光谱仪(美国瓦利安公司, 4 000~400 cm^{-1} , KBr 压片); AV-500 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); HP-1100 型质谱仪(美国惠普公司); WRS-2A 型熔点仪(上海易测仪器公司)。

N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙酰丙酮、无水碳酸钾、95%乙醇、1,2-乙二胺等均为分析纯。1,2-二溴乙烷为化学纯。苯甲酰丙酮、2-吡啶甲酰丙酮为自制。

1.2 中间体(I a~I c)的合成

向盛有 DMF(20 mL)的 250 mL 三颈瓶中加入碳酸钾 5.5 g(40.0 mmol)、乙酰丙酮(2.1 mL, 20.0 mmol)后, 室温搅拌反应 0.5 h。冰浴冷却下一次性加入 1.33 mL(22.0 mmol)二硫化碳, 继续搅拌反应 1 h。滴加 1,2-二溴乙烷 4.1 g(22.0 mmol), 1 h 内滴完, 滴毕, 室温搅拌反应 14 h。将反应物倾入盛有 200 mL 冰水中, 不断搅拌至析出黄色沉淀, 抽滤, 用水、95%乙醇洗涤滤饼数次, 真空干燥得白色化合物(I a)3.171 g, 产率: 79.28%, mp 165~168 $^{\circ}\text{C}$; MS-ESI m/z 200[M]⁺; ¹H-NMR(DMSO- d_6): δ 3.52~3.75(4H, t, 2SCH₂-), 1.75(6H, s, 2CH₃-); IR(KBr, cm^{-1}): ν 2 919, 2 407, 1 682, 1 193, 970; 元素分析: 实测值%(理论值%): C 47.48(47.50); H 5.02(4.98)。采用类似的方法合成 I b 和 I c。I b: 乳白色化合物 3.770 g, 产率: 71.40%, mp 198~201 $^{\circ}\text{C}$; MS-ESI m/z 266 [M+2]⁺; ¹H-NMR(DMSO- d_6): δ 6.23~7.85(5H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 3.48~3.82(4H, t, $J=6.2$ Hz, 2SCH₂-), 1.68(3H, s, CH₃-); IR(KBr, cm^{-1}): ν 3 028, 2 978, 2 407, 1 682, 1 572, 1 566, 1 120, 972, 764, 698; 元素分析: 实测值%(理论值%): C 59.12(59.06), H 4.59(4.58)。I c: 灰白色化合物 3.633 g, 产率: 73.34%, mp 175~177 $^{\circ}\text{C}$; MS-ESI m/z 264[M-1]⁺; ¹H-NMR(DMSO- d_6): δ 8.76(1H, d, $J=4.0$ Hz, Py-H⁶), 8.16(1H, d, $J=7.6$ Hz, Py-H³), 7.87(1H, t, $J=8.0$ Hz, Py-H⁴), 7.44~7.47(1H, m, Py-H⁵), 3.55~3.80(4H, t, $J=6.0$ Hz, 2SCH₂-), 1.73(3H, s, CH₃-); IR(KBr, cm^{-1}): ν 2 992, 2 407, 1 682, 1 600, 1 193,

970, 644, 576; 元素分析: 实测值%(理论值%): C 54.28(54.32), H 4.15(4.18), N 5.25(5.28)。

1.3 目标化合物(II a~II c)的合成

将(I a)2 mmol溶解于30 mL DMF中, 冰浴搅拌下滴加含4 mmol 的1, 2-乙二胺的20 mL 95%乙醇溶液, 于0.5 h内滴完, 继续搅拌反应7 h, 有白色沉淀生成, 抽滤, 用DMF重结晶, 真空干燥得微黄色晶体(II a)0.387 g, 产率: 31.72%, mp 217~219 $^{\circ}\text{C}$, MS-ESI m/z 454[M+2]⁺; ¹H-NMR(DMSO- d_6): δ 4.84~5.12(8H, t, $J=8.0$ Hz, 4N-CH₂-), 3.66~3.91(8H, t, $J=6.5$ Hz, 4SCH₂-), 1.75(12H, s, 4CH₃-); IR(KBr, cm^{-1}): ν 2981, 2 893, 2 398, 1 563, 1 228, 947; 元素分析: 实测值%(理论值%): C 53.10(53.06), H 6.05(6.23), N 12.40(12.38)。

采用类似的方法将中间体(II b、II c)与1, 2-乙二胺反应生成物用DMF重结晶得微黄色晶 II b, II c。II b: 0.465 g, 产率: 40.50%, mp 258~260 $^{\circ}\text{C}$, MS-ESI m/z 575[M-1]⁺; ¹H-NMR(DMSO- d_6): δ 6.32~7.62(5H, m, Ar-H), 4.68~5.32(8H, t, $J=7.8$ Hz, 4N-CH₂-), 3.64~3.87(8H, t, $J=7.9$ Hz, 4SCH₂-), 1.82(6H, s, 2CH₃-); IR(KBr, cm^{-1}): ν 3 052, 2 990, 2 878, 2 402, 1 605, 1 585, 1 478, 1 230, 947, 764, 698; 元素分析: 实测值%(理论值%): C 62.40(62.46), H 5.62(5.59), N 9.68(9.71)。II c: 0.384 g, 产率: 33.21%, mp 238~240 $^{\circ}\text{C}$, MS-ESI m/z 580 [M+2]⁺; ¹H-NMR(DMSO- d_6): δ 8.79(2H, d, $J=4.0$ Hz, 2Py-H⁶), 8.12(2H, d, $J=7.6$ Hz, 2Py-H³), 7.75(2H, t, $J=6.8$ Hz, 2Py-H⁴), 7.41~7.45(2H, m, 2Py-H⁵), 4.96~5.75(8H, t, $J=8.0$ Hz, 4N-CH₂-), 3.60~3.73(4H, t, $J=7.8$ Hz, 2SCH₂-), 1.89(6H, s, 2CH₃-); IR(KBr, cm^{-1}): ν 2 985, 2 878, 2 405, 1 610, 1 600, 1 578, 1 565, 1 228, 965, 644, 570; 元素分析: 实测值%(理论值%): C 58.14(58.10), H 5.28(5.22), N 14.32(14.52)。

1.4 抑菌试验

1.4.1 试验材料 菌种: 金黄色葡萄球菌, 大肠杆菌, 枯草杆菌, 普通变形杆菌。培养基: 牛肉膏蛋白胨培养基(用于供试菌的培养): 牛肉膏 0.5 g, 蛋白胨 1 g, NaCl 0.5 g, 琼脂 2 g, 水 100 mL, pH 7.2。

1.4.2 试验方法 抑菌试验用琼脂扩散法^[6-8]进行, 将所合成的中间体(I a~I c)目标化合物(II a~II c)用10 mL DMF溶解, 加水稀释成浓度500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 受试细菌于35 $^{\circ}\text{C}$ 孵育24~72 h后观察抑菌圈大小, 依次评价供试化合物的抑菌活性。

2 结果与讨论

2.1 合成得到的中间体(I a~I c)及目标化合物(II a~II c)的结构确证

中间体和目标化合物的元素分析的实测值与理论值基本符合, 由此可以推断出化合物的组成化学式。中间体和目标化合物的质谱分析均观察到相应的分子离子峰。

在中间体和目标化合物¹H-NMR中, 化学位移在3.48~3.91为2-取代-1, 3-二硫杂环戊烷中亚甲基S-CH₂-质子峰。而化学位移在1.68~1.75附近为4个-CH₃吸收峰。在I b和II b中化学位移在6.23~7.62附近为单取代苯环质子峰; 在I c和II c中还分别出现了7.41~8.79的吡啶环质子峰。另外, 在II a~II c中还出现了N-CH₂-亚甲基4.68~5.75吸收峰。

在中间体和目标化合物IR谱中, 中间体中在1 682, 1 685 cm^{-1} 的C=O吸收峰在生成目标化合物后变为席夫碱的C=N特征吸收峰1 563~1 610 cm^{-1} , 这进一步证明了目标化合物的形成^[8-9]。在2 919, 2 893 cm^{-1} 吸收峰证明了中间体和目标化合物中-CH₃和-CH₂-的存在, 又从1 445, 1 402 cm^{-1} 出峰加以证明这两个基团的存在; 而在1 193~1 247 cm^{-1} 和947~978 cm^{-1} 处吸收峰为中间体和目标化合物结构中的C-S吸收峰。另外, 在I b和II b中的3 050 cm^{-1} 附近为苯环 $\nu_{\text{Ar-H}}$ 特征吸收峰^[9], 而在764 cm^{-1} 和698 cm^{-1} 验证了单取代苯环存在^[10]; 而在I c和II c中1 578~1 560, 1 600, 644和576 cm^{-1} 等3个强吸收峰归属于吡啶环^[11]。

2.2 抑菌实验结果

中间体和目标药物的抑菌实验数据见表1。从表中数据可知, 中间体对金黄色葡萄球菌表现一定敏感。而在形成目标化合物后, 均对受试菌在一定程度上表现出较中间体更为优异的抑菌能力。当目标化合物上取代基为苯环和吡啶环时抑菌能力较甲基取代基优越。

表1 中间体(I a~I c)和目标化合物(II a~II c)的抑菌活性

Tab 1 Antibacterial activity of middle compounds(I a~I c) and title compounds(II a~II c)

化合物	菌株				空白实验
	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	枯草杆菌	普通变形杆菌	
I a	+	-	+	-	-
I b	+	-	-	-	-
I c	+	+	-	+	-
II a	++	+	+	+	-
II b	++	++	+	++	-
II c	++	++	++	++	-

注: ++-抑菌圈 10~15 mm; +-抑菌圈 7~10 mm; --抑菌圈<7 mm

Note: ++-inhibition zone 10-15 mm; +-inhibition zone 7-10 mm; --inhibition zone<7 mm

参考文献

- [1] ZHU X K, CHEN H C, WANG Y L, et al. Synthesis and antimicrobial activity of 2-(2'-substituted hydrazono)-1,3-dithiacyclopentane derivatives [J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2005, 25(3): 327-331.
- [2] YAN L, ZHAO J S. Synthesis and fungicidal activity of Schiff bases containing sulfur [J]. Chin J Synthetic Chem(合成化学), 2010, 18(1): 86-89.
- [3] PRAVEEN K S, RAM N H. Synthesis and characterization of some transition metal complexes of N-(2-hydroxy-1-naphthylidene) amino acids [J]. Synth React Inorg Met-Org Chem, 1996, 26(7): 1219-1230.
- [4] TIAN H, WANG Z S, HUANG S Y, et al. Synthesis, characterization and antibacterial activities of 2-[(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene)-amino]-ethanol Schiff base [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2004, 21(6): 432-434.
- [5] TIAN H, LI L, HUANG S Y, et al. Synthesis, characterization and antibacterial activities study of 2-[(3,4-dimethoxybenzylidene)-amino]-ethanol Schiff base [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2006, 23(3): 188-190.
- [6] YUAN Z L, HU Q H, WU Q, et al. Synthesis and antibacterial activity of novel Schiff base macrocyclic compounds [J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2009, 29(2): 279-282.
- [7] HU Q H, YUAN Z L, WU Q, et al. Study on synthesis and antibacterial activity of the binuclear complexes with dithiocarbonylhydrazones Schiff base as ligand [J]. Chin J Appl Chem(应用化学), 2009, 26(5): 534-537.
- [8] YANG S P, GAO W E, WU D M, et al. Synthesis and antibacterial activity of the metal complexes of bis-substituted ethyldiamine [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2004, 21(1): 16-18.
- [9] YUAN Z L, ZHANG Q L, ZHU B X, et al. A new series of dinucleating macrocyclic ligands and their complexes of zinc(II) [J]. Polyhedron, 2008, 27(1): 344-348.
- [10] YUAN Z L, WU Q, YANG X B, et al. Synthesis and characterization of Schiff base macro-cyclic compounds containing diacylhydrazone [J]. Chin Chem World(化学世界), 2010, 51(5): 289-291.
- [11] DU G X, GUO H, JIAO H, et al. Crystal structure of a novel dinuclear nickel(II) complex [C₁₇H₂₀N₄Ni(H₂O)Cl]₂Cl₂·(CH₃OH) and the template synthesis of new ligand [J]. Acta Chim Sin(化学学报), 2007, 65(24): 2863-2867.

收稿日期: 2010-08-23