

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2015.07.002

化学试剂 2015 37(7) 585 ~ 589; 594

研究报告

新型双吲哚酰肼类化合物的微波合成及抗菌活性研究

叶英^{1,2}, 索有瑞^{*1}, 杨芳^{1,2}, 杨永晶^{1,2}, 韩丽娟^{1,2}

(1. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810001; 2. 中国科学院大学研究生院, 北京 100049)

摘要: 微波辐射条件下, 以吲哚羧酸及间苯二甲醛为原料, 经过 3 步反应, 以较高产率合成了一类新的双吲哚酰肼类化合物, 其结构均经 ¹HNMR、IR、MS 和元素分析确证。所得化合物进行了初步抑菌活性实验研究, 结果表明, 部分化合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有较好的抑制作用。

关键词: 双吲哚酰肼化合物; 微波合成; 抑菌活性

中图分类号: O641.3 文献标识码: A 文章编号: 0258-3283(2015)07-0585-05

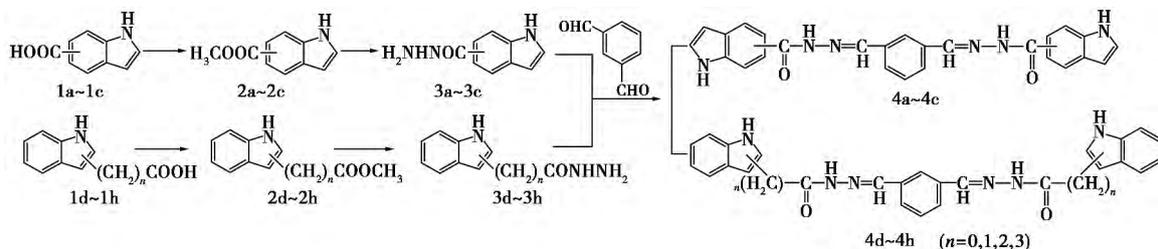
Microwave-assisted Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Hydrazone Compounds with Two Indole Rings YE Ying^{1,2}, SUO You-rui^{*1}, YANG Fang^{1,2}, YANG Yong-jing^{1,2}, HAN Li-juan^{1,2} (1. Northwest Plateau Biology Institute of Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China; 2. Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China), Huaxue Shiji 2015 37(7) 585 ~ 589; 594

Abstract: Under microwave irradiation a novel type of hydrazone compounds with two indole rings were synthesized in high yields through three steps, by using indole carboxylic acid and benzene-1,3-dicarbaldehyde as raw material. The structures were confirmed by ¹HNMR, IR, MS and elemental analysis. Antibacterial activities have been investigated. The results indicate this type of hydrazone compounds has good inhibitory effect on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.

Key words: hydrazone compounds containing two indole rings; microwave synthesis; antibacterial activities

吲哚及其衍生物广泛存在于自然界中, 某些生理活性很强的天然物质都是吲哚衍生物, 比如靛玉红、吲哚乙酸、吲哚丁酸等, 吲哚衍生物作为杂环医药和化工中间体广泛应用于医药、农药、染料、香料等领域^[1-4]。近年来, 具有双吲哚环骨架的很多化合物也被发现具有抗癌^[5,6]、抗菌^[7]、抗炎^[8]等重要生物活性, 这类化合物的合成已引起科研工作者的极大兴趣。酰肼类化合物也因其

具有独特的生物活性及强配位能力, 在医药、农药等领域一直是人们热衷研究的对象^[9-11], 为了进一步拓展双吲哚环及酰肼类化合物的研究与应用, 鉴于不同活性基团的聚集有利于化合物生物活性的改善, 我们以不同位置的取代吲哚羧酸及间苯二甲醛为原料, 将吲哚环与席夫碱结构连接, 形成一类新的具有双吲哚环的酰肼类化合物。此外, 微波合成是一种绿色、高效的有机合成方法,



1a. 吲哚-4-甲酸; 1b. 吲哚-5-甲酸; 1c. 吲哚-6-甲酸; 1d. 吲哚-2-甲酸; 1e. 吲哚-3-甲酸; 1f. 吲哚-3-乙酸; 1g. 吲哚-3-丙酸; 1h. 吲哚-3-丁酸

具有缩短反应时间、提高反应产率、减少溶剂用量等优点^[12,13], 目前该方法已广泛应用于有机反应研究, 本文采用高效的微波合成技术制备目标化合物, 合成路线如上所示。所得目标物结构均经 ¹HNMR、IR、MS 和元素分析确证, 并对目标化合物进行了初步的抗菌活性研究, 以期为新药合成

及筛选提供依据。

收稿日期: 2015-01-08

基金项目: 国家国际科技合作专项资助项目(S2014CR0058)。

作者简介: 叶英(1983-), 女, 湖北咸宁人, 博士, 工程师, 主要研究方向为生物有机化学和天然药物化学。

通讯作者: 索有瑞, E-mail: yrsuo@nwpb.cas.cn。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Varian Inova-400 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标,DMSO 为溶剂,美国 Varian 公司); Finnigan-LCQ^{DECA}型质谱仪(美国 Thermo 公司); FTS 3000 型红外光谱仪(KBr 压片,美国 Bio-Rad 公司); TU-1901 型紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); Carlo-Erba-1106 型元素分析仪(意大利 Carlo-Erba 公司); XT-4 型熔点仪(北京泰克仪器有限公司); XH-100A 型微波反应器(北京祥鹤科技发展有限公司)。

所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

1.2 中间体 2 的合成

在 50 mL 三颈瓶中加入 9 mmol 原料 1、10 mL 无水甲醇和 0.5 mL 浓硫酸 80 °C 下加热回流 2 ~ 3 h(TLC 监测反应进程),待反应物冷却至室温,倒入冰水中,Na₂CO₃ 中和至 pH 7,过滤,干燥,得白色固体 2,收率 91% ~ 99%。

1.3 中间体 3 的微波合成与表征

在 50 mL 三颈瓶中加入 5 mmol 中间体 2、3 mL 80% 的水合肼,于 300 W 微波功率下回流反应 5 ~ 8 min(TLC 监测反应进程),停止反应,冷却后析出固体,过滤,干燥,得中间体 3,收率 83% ~ 98%。

吲哚-4-甲酰肼(3a):灰白色固体,收率 85%, m. p. 136 ~ 138 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.26(s, 1H, indole-NH); 9.48(s, 1H, CONH); 7.52(d, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH); 7.42(s, 1H, indole-2-CH); 7.35(d, 1H, *J* = 7.2 Hz, ArH); 7.10(t, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH); 6.84(s, 1H, indole-3-CH); 4.45(s, 2H, NH₂)。IR(KBr) ν , cm⁻¹: 3401, 3080, 2936, 1659, 1403, 1274, 1136, 737。ESI-MS, *m/z*(%): 174([M - 1]⁺, 100)。元素分析, C₉H₉N₃O, 实测值(计算值) %: C 61.51(61.70); H 5.14(5.18); N 23.86(23.99)。

吲哚-5-甲酰肼(3b):淡黄色固体,收率 91%, m. p. 180 ~ 181 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.30(s, 1H, indole-NH); 9.57(s, 1H, CONH); 8.09(s, 1H, indole-2-CH); 7.60(d, 1H, *J* = 7.2 Hz, ArH); 7.42 ~ 7.39(m, 2H, ArH); 6.51(s, 1H, indole-3-CH); 4.41(s, 2H, NH₂)。IR(KBr) ν , cm⁻¹: 3297, 3027, 2979, 1629, 1581, 1516, 1459, 1315, 766。ESI-MS, *m/z*(%): 174([M - 1]⁺, 100)。元素分析, C₉H₉N₃O, 实测值

(计算值) %: C 61.81(61.70); H 5.19(5.18); N 23.85(23.99)。

吲哚-6-甲酰肼(3c):黄色固体,收率 98%, m. p. 193 ~ 194 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.38(s, 1H, indole-NH); 9.65(s, 1H, CONH); 7.93(s, 1H, indole-2-CH); 7.56(d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH); 7.51 ~ 7.48(m, 2H, ArH); 6.47(s, 1H, indole-3-CH); 4.44(s, 2H, NH₂)。IR(KBr) ν , cm⁻¹: 3437, 3312, 1627, 1526, 1458, 1270, 776。ESI-MS, *m/z*(%): 174([M - 1]⁺, 100)。元素分析, C₉H₉N₃O, 实测值(计算值) %: C 61.66(61.70); H 5.20(5.18); N 23.88(23.99)。

吲哚-2-甲酰肼(3d):白色固体,收率 97%, m. p. 251 ~ 253 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.60(s, 1H, indole-NH); 9.78(s, 1H, CONH); 7.59(d, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH); 7.43(d, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH); 7.16(t, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 7.08(s, 1H, indole-3-CH); 7.02(d, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 4.50(s, 2H, NH₂)。IR(KBr) ν , cm⁻¹: 3305, 3302, 3064, 1625, 1540, 1425, 1314, 745。ESI-MS, *m/z*(%): 174([M - 1]⁺, 100)。元素分析, C₉H₉N₃O, 实测值(计算值) %: C 61.63(61.70); H 5.15(5.18); N 23.81(23.99)。

吲哚-3-甲酰肼(3e):白色固体,收率 98%, m. p. 265 ~ 266 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.52(s, 1H, indole-NH); 9.15(s, 1H, CONH); 8.13(d, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 7.96(s, 1H, indole-2-CH); 7.42(d, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 7.16 ~ 7.07(m, 2H, ArH); 4.31(s, 2H, NH₂)。IR(KBr) ν , cm⁻¹: 3412, 3299, 2926, 1621, 1535, 1433, 1223, 748。ESI-MS, *m/z*(%): 174([M - 1]⁺, 100)。元素分析, C₉H₉N₃O, 实测值(计算值) %: C 61.69(61.70); H 5.13(5.18); N 23.92(23.99)。

吲哚-3-乙酰肼(3f):白色固体,收率 87%, m. p. 183 ~ 185 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.85(s, 1H, indole-NH); 9.11(s, 1H, CONH); 7.56(d, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH); 7.32(d, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 7.17(s, 1H, indole-2-CH); 7.05(t, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 6.96(t, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH); 4.19(s, 2H, NH₂); 3.44(s, 2H, CH₂)。IR(KBr) ν , cm⁻¹: 3285, 3044, 2915, 1649,

1.514, 1.426, 1.357, 7.43。ESI-MS m/z (%): 401 ([2M + Na]⁺, 100)。元素分析, C₁₀H₁₁N₃O, 实测值(计算值), %: C 63.50 (63.48); H 5.76 (5.86); N 22.41 (22.21)。

吲哚-3-丙酰胺(3g): 白色固体, 收率 92%, m. p. 124 ~ 125 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.76 (s, 1H, indole-NH); 9.00 (s, 1H, CONH); 7.51 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.32 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.09 (s, 1H, indole-2-CH); 7.06 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 6.97 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 4.18 (s, 2H, NH₂); 2.91 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH₂); 2.39 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH₂)。IR (KBr) ν , cm⁻¹: 3308, 3024, 2924, 1637, 1525, 1441, 1230, 738。ESI-MS m/z (%): 429 ([2M + Na]⁺, 100)。元素分析, C₁₁H₁₃N₃O, 实测值(计算值), %: C 65.25 (65.01); H 6.25 (6.45); N 20.56 (20.68)。

吲哚-3-丁酰胺(3h): 白色固体, 收率 95%, m. p. 113 ~ 114 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.76 (s, 1H, indole-NH); 8.95 (s, 1H, CONH); 7.49 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.32 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 7.10 (s, 1H, indole-2-CH); 7.05 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 6.96 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 4.18 (s, 2H, NH₂); 2.66 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂); 2.09 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH₂); 1.86 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH₂)。IR (KBr) ν , cm⁻¹: 3319, 3268, 3048, 1666, 1623, 1525, 1448, 1210, 730。ESI-MS m/z (%): 218 ([M + 1]⁺, 100)。元素分析, C₁₂H₁₅N₃O, 实测值(计算值), %: C 66.45 (66.34); H 6.86 (6.96); N 19.30 (19.34)。

1.4 目标化合物4的微波合成与表征

在50 mL三颈瓶中依次加入1.5 mmol中间体3, 3 mL DMF, 0.5 mL 乙酸(36%) 和0.067 g (0.5 mmol) 间苯二甲醛, 于450 W微波功率下回流反应5 ~ 10 min (TLC监测反应进程), 停止反应, 冷却至室温, 向反应体系中加入30 mL水, 产生大量固体, 过滤, 得粗品, 用DMF-乙醇-水重结晶, 得目标化合物4。

1-(4-吲哚甲酰基)-3-(4'-吲哚甲酰基)-苯甲酰双脒(4a): 粉色固体, 收率 81%, m. p. 238 ~ 239 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.87 (s, 2H, indole-NH); 11.39 (s, 2H, CONH); 8.50 (s, 2H, NCH); 7.76 (t, 2H, indole-2-CH); 7.63 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.54 ~ 7.50 (m, 5H, ArH);

7.22 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 6.91 (s, 2H, indole-3-CH)。IR (KBr) ν , cm⁻¹: 3406, 3233, 3041, 1637, 1535, 1347, 1281, 1189, 761。ESI-MS, m/z (%): 919 ([2M + Na]⁺, 30)。元素分析, C₂₆H₂₀N₆O₂, 实测值(计算值), %: C 69.73 (69.63); H 4.56 (4.49); N 18.62 (18.74)。

1-(5-吲哚甲酰基)-3-(5'-吲哚甲酰基)-苯甲酰双脒(4b): 淡黄色固体, 收率 99%, m. p. 141 ~ 143 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.86 (s, 2H, indole-NH); 11.43 (s, 2H, CONH); 8.53 (s, 2H, NCH); 8.25 (s, 2H, indole-2-CH); 8.11 (s, 1H, ArH); 7.77 ~ 7.71 (m, 4H, ArH); 7.58 ~ 7.48 (m, 5H, ArH); 6.60 (s, 2H, indole-3-CH)。IR (KBr) ν , cm⁻¹: 3415, 3249, 3038, 1645, 1617, 1534, 1351, 1281, 1192, 745。ESI-MS, m/z (%): 919 ([2M + Na]⁺, 100)。元素分析, C₂₆H₂₀N₆O₂, 实测值(计算值), %: C 69.62 (69.63); H 4.55 (4.49); N 18.70 (18.74)。

1-(6-吲哚甲酰基)-3-(6'-吲哚甲酰基)-苯甲酰双脒(4c): 淡粉色固体, 收率 90%, m. p. 183 ~ 184 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.91 (s, 2H, indole-NH); 11.50 (s, 2H, CONH); 8.55 (s, 2H, NCH); 8.13 (s, 1H, ArH); 8.07 (s, 2H, indole-2-CH); 7.77 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 7.67 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.62 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH); 7.58 ~ 7.55 (m, 3H, ArH); 6.54 (s, 2H, indole-3-CH)。IR (KBr) ν , cm⁻¹: 3420, 3201, 3029, 1613, 1552, 1311, 1254, 1122, 722。ESI-MS m/z (%): 919 ([2M + Na]⁺, 100)。元素分析, C₂₆H₂₀N₆O₂, 实测值(计算值), %: C 69.75 (69.63); H 4.40 (4.49); N 18.56 (18.74)。

1-(2-吲哚甲酰基)-3-(2'-吲哚甲酰基)-苯甲酰双脒(4d): 白色固体, 收率 99%, m. p. 192 ~ 193 °C。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.02 (s, 1H, indole-NH); 11.87 (s, 1H, indole-NH); 11.60 (s, 1H, CONH); 9.77 (s, 1H, CONH); 8.54 (s, 1H, NCH); 7.80 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, NCH + ArH); 7.70 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 7.58 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.48 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH); 7.42 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH); 7.34 (s, 1H, indole-3-CH); 7.24 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.18 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.14 ~ 7.07 (m, 3H, indole-3-CH + ArH); 7.02 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH)。IR (KBr) ν , cm⁻¹: 3435, 3272, 3058, 1623, 1553,

1 312, 1 241, 1 140, 742。ESI-MS m/z (%) : 919 ($[2M + Na]^+$, 100)。元素分析, $C_{26}H_{20}N_6O_2$, 实测值(计算值) %: C 69.83 (69.63); H 4.55 (4.49); N 18.84 (18.74)。

1-(3-吲哚甲酰基)-3-(3'-吲哚甲酰基)-苯甲醛双脒(4e): 白色固体, 收率 85%, m. p. 182 ~ 183 °C。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 11.74 (s, 2H, indole-NH); 11.47 (s, 2H, CONH); 8.36 (s, 2H, NCH); 8.28 ~ 8.18 (m, 4H, indole-2-CH + 2ArH); 8.01 (s, 1H, ArH); 7.73 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 7.52 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.46 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 7.19 ~ 7.12 (m, 4H, ArH)。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 405, 3 215, 3 050, 1 621, 1 537, 1 373, 1 316, 1 198, 746。ESI-MS m/z (%) : 897 ($[2M + H]^+$, 63)。元素分析, $C_{26}H_{20}N_6O_2$, 实测值(计算值) %: C 69.60 (69.63); H 4.46 (4.49); N 18.70 (18.74)。

1-(3-吲哚乙酰基)-3-(3'-吲哚乙酰基)-苯甲醛双脒(4f): 白色固体, 收率 99%, m. p. 119 ~ 120 °C。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 11.58 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, indole-NH); 11.32 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, indole-NH); 10.90 ~ 10.84 (m, 2H, CONH); 8.23 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, NCH); 8.01 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, NCH); 7.94 (s, 1H, indole-2-CH); 7.73 (s, 1H, indole-2-CH); 7.66 (t, 1H, $J = 7.20$ Hz, ArH); 7.58 ~ 7.54 (m, 2H, ArH); 7.50 ~ 7.45 (m, 1H, ArH); 7.33 ~ 7.28 (m, 2H, ArH); 7.23 ~ 7.19 (m, 2H, ArH); 7.06 ~ 6.89 (m, 4H, ArH); 4.03 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, CH_2); 3.62 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, CH_2)。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 407, 3 246, 3 050, 1 668, 1 552, 1 347, 1 217, 1 171, 744。ESI-MS m/z (%) : 975 ($[2M + Na]^+$, 100)。元素分析, $C_{28}H_{24}N_6O_2$, 实测值(计算值) %: C 70.59 (70.57); H 5.13 (5.08); N 17.56 (17.64)。

1-(3-吲哚丙酰基)-3-(3'-吲哚丙酰基)-苯甲醛双脒(4g): 白色固体, 收率 98%, m. p. 106 ~ 108 °C。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 11.44 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, indole-NH); 11.33 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, indole-NH); 10.77 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz, CONH); 8.17 (s, 1H, NCH); 8.03 (s, 1H, NCH); 7.99 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, indole-2-CH); 7.85 (s, 1H, indole-2-CH); 7.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.64 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH); 7.56 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH); 7.53 ~ 7.44 (m, 2H, ArH);

7.34 ~ 7.31 (m, 2H, ArH); 7.16 ~ 6.93 (m, 5H, ArH); 3.01 ~ 2.96 (m, 6H, CH_2); 2.59 (s, 2H, CH_2)。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 401, 3 190, 3 021, 1 663, 1 570, 1 350, 1 214, 1 096, 742。ESI-MS m/z (%) : 1 031 ($[2M + Na]^+$, 100)。元素分析, $C_{30}H_{28}N_6O_2$, 实测值(计算值) %: C 71.52 (71.41); H 5.62 (5.59); N 16.75 (16.66)。

1-(3-吲哚丁酰基)-3-(3'-吲哚丁酰基)-苯甲醛双脒(4h): 白色固体, 收率 97%, m. p. 94 ~ 96 °C。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 11.43 (s, 1H, indole-NH); 11.29 (s, 1H, indole-NH); 10.77 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, CONH); 8.18 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, NCH); 8.00 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, NCH); 7.84 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, ArH); 7.68 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH); 7.62 ~ 7.42 (m, 4H, ArH); 7.33 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH); 7.12 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz, indole-2-CH); 7.08 ~ 7.03 (m, 2H, ArH); 6.99 ~ 6.91 (m, 2H, ArH); 2.79 ~ 2.69 (m, 6H, CH_2); 2.29 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2); 1.98 ~ 1.91 (m, 4H, CH_2)。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 411, 3 047, 2 926, 1 664, 1 552, 1 347, 1 261, 1 090, 743。ESI-MS m/z (%) : 1 087 ($[2M + Na]^+$, 80)。元素分析, $C_{32}H_{32}N_6O_2$, 实测值(计算值) %: C 72.22 (72.16); H 6.12 (6.06); N 15.56 (15.78)。

1.5 抗菌活性研究

抑菌实验采用微量液体稀释法^[14], 受试菌种有大肠杆菌(*E. coli*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和枯草杆菌(*B. subtilis*)。采用体外活性测试, 培养温度为 37 °C, 24 h 后以最低抑菌浓度(MIC_{50})和最低杀菌浓度(MBC)值判断抑菌效果。

2 结果与讨论

2.1 中间体 3 的合成

将微波辐射技术应用于中间体 3 的合成中, 反应时间由常规合成法的 2 ~ 3 h 缩短为 5 ~ 8 min, 产率由常规合成法的 60% ~ 70% 提高至 85% ~ 98%, 且极大地减少溶剂用量。此反应中, 水合肼既作溶剂又作反应物。由于水合肼沸点较高、不易蒸出, 为了便于目标产物的析出, 水合肼的用量不宜过多, 经反复实验得水合肼的最佳用量为: 每 5 mmol 原料 2 加入 3 ~ 5 mL 水合肼。反应完全后需充分冷却才能得到固体粗品 3, 如冷却至室温后未见固体析出, 可放置冰箱冷冻过夜。

2.2 目标化合物 4 的合成

间苯二甲醛与中间体 3 的配比影响目标化合物的产率。当两者投料物质的量比恰好为 1:2 时,间苯二甲醛反应不完全,产率仅为 50%~65%;适当增加中间体 3 的用量可有效提高目标化合物的产率。经摸索得最佳投料比为 $n(\text{间苯二甲醛}):n(\text{中间体 3})=1:3$,此时目标化合物 4 的产率可提高至 81%~99%。

采用微波法与常规法分别合成目标化合物 4,两种不同加热方法的反应时间、溶剂用量、产率列于表 1。从表中可以看出,与常规加热方法相比,微波合成法能大大缩短反应时间、提高反应产率、减少溶剂用量等。

表 1 微波法与常规法合成目标化合物 4 的比较

Tab.1 Synthetic comparison of compound 4 between microwave irradiation and conventional heating

化合物	传统加热方法		微波辐射方法		t_c/t_{mw} 注
	t_c /min	产率/%	t_{mw} /min	产率/%	
4a	300	55	10	81	30
4b	210	75	7	99	30
4c	240	72	9	90	27
4d	180	77	6	99	30
4e	180	60	6	85	30
4f	120	78	5	99	24
4g	120	76	5	98	24
4h	120	74	5	97	24

注: t_c 为传统加热时间; t_{mw} 为微波辐射时间; 传统回热方法 $V(\text{CH}_3\text{OH})$ 为 10 mL; 微波辐射方法 $V(\text{DMF})$ 为 3 mL。

2.3 目标化合物 4 的结构确证

在目标化合物 4 的 ^1H NMR 谱图中, δ 11.8 左右出现咪唑环 NH 上氢的化学位移; CONH 上的氢化学位移稍微向高场移动,出现在 δ 11.60~10.77 左右,化合物共同的 $\text{CH}=\text{N}$ 结构中的氢在 δ 8.5 左右,且酰肼中 δ 4.4 左右的 NH_2 信号消失,进一步说明了目标化合物中席夫碱结构的形成。在 IR 谱图中,大约在 3400 cm^{-1} 附近出现强的 N—H 键的伸缩振动吸收峰,在 1650 cm^{-1} 附近出现酰胺羰基 ($\text{C}=\text{O}$) 的伸缩振动吸收峰。从所有化合物的质谱数据可见,目标化合物均能给出分子离子峰,其 m/z 与相应分子式的分子量是一致的。元素分析结果表明,所有化合物的组成与其实验式相符。

2.4 抗菌活性研究

从表 2 中可看出,目标化合物对受试菌种显示出不同程度的抗菌活性,化合物 4 对大肠杆菌 (*E. coli*) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的抑制作

用要优于对枯草杆菌 (*B. subtilis*) 的抑制作用。化合物 4d 和 4h 对金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的 MIC_{50} 与临床用的阿米卡星 ($1.56\text{ }\mu\text{g/mL}$) 相当; 化合物 4e、4f 和 4g 对金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的 MIC_{50} 比利唑胺 ($1\sim 8\text{ }\mu\text{g/mL}$) 要小,而与利奈唑酮 ($2.5\sim 5.0\text{ }\mu\text{g/mL}$) 相当; 化合物 4a 对 3 种受试菌种的抑制作用均低于其他化合物,这可能与化合物 4a 咪唑环上的取代位置有关,咪唑环上 4 位取代形成的化合物 4a 稳定性不如其他化合物。此外,咪唑环上 2,3 位取代比 4,5,6 位取代得到的目标化合物的抗菌活性普遍要强些,说明咪唑环的 2,3 位是其活性部位。

表 2 目标化合物 4 的抗菌活性

Tab.2 Antibacterial activities of compound 4

化合物	$\text{MIC}_{50}/(\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$			$\text{MBC}/(\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$		
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>
4a	32	64	>128	>128	>128	>128
4b	32	32	>128	>128	>128	>128
4c	16	8	>128	64	32	>128
4d	16	2	64	16	8	>128
4e	8	4	64	32	16	128
4f	4	4	64	32	16	128
4g	8	4	16	32	32	64
4h	4	2	16	8	8	64

3 结论

在微波辐射条件下,以不同位置的取代咪唑羧酸及间苯二甲醛为原料,合成了 8 个未见报道的新型双咪唑酰胺化合物,其中 7 个中间体为未见报道的化合物。与常规合成法相比,微波法具有快速、高效、溶剂用量小等优点。对目标化合物的抗菌活性研究表明,我们设计合成的双咪唑酰胺类化合物具有开发成新型杀菌剂的前景,可为新药筛选提供依据,有关化合物的抗菌活性与咪唑环上的取代位置及酰肼结构之间的关系有待进一步研究。

参考文献:

- [1] GOLOB T, LIEBL R, VON A E. Sulfamoyloxy-substituted 2-phenylindoles: antiestrogen-based inhibitors of the steroid sulfatase in human breast cancer cells [J]. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10(12): 3 941-3 953.
- [2] 高吉刚, 周杰, 曲祥金. 植物激素咪唑乙酸分子模板聚合物的分子识别特性 [J]. *分析化学* 2003, 31(10): 1 173-1 177.

(下转第 594 页)

- Rev. ,1999 ,**188**(1): 71-95.
- [4]HEEGER A J. Semiconducting and metallic polymers: the fourth generation of polymeric materials (nobel lecture) [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* ,2001 ,**40** (14): 2 591-2 611.
- [5]KÜPPER F C ,FEITERS M C ,OLOFSSON B ,et al. Commemorating two centuries of iodine research: an interdisciplinary overview of current research [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011 **50**(49): 11 598-11 620.
- [6]GALLI R ,OTIVANI F. Negative electrode for solid electrolyte cells: US 3 912 536 [P]. 1975-10-14.
- [7]LAMBERT J L ,FINA G T ,FINA L R. Preparation and properties of triiodide-, pentaiodide-, and heptaoidide-quaternary ammonium stron base anion-exchange resin disinfectants [J]. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* ,1980 ,**19**(2): 256-258.
- [8]WALLACE V M. Self-contained water treatment system: US 5 269 919 [P]. 1993-12-14.
- [9]WANG Yuan ,XUE Yong-qiang ,WANG Xue-ping ,et al. The stable polyiodides: experimental and theoretical studies of formation mechanism [J]. *J. Mol. Struct.* ,2014 ,**1 074**: 231-239.
- [10]STEGEMANN H ,ROHDE A ,REKHE A ,et al. Room temperature molten polyiodides [J]. *Electrochim. Acta* , 1992 **37**(3): 379-383.
- [11]郝燕芝 ,薛永强 ,段燕芳 ,等. 不同聚合度四正丁基高聚碘杀菌剂的结构分析 [J]. *广东化工* ,2012 ,**9**(39): 18-19.
- [12]MITTAG H ,STEGEMANN H ,FÜLLBIER H. Raman spectroscopic investigation of *n*-alkylurotro-pinium polyiodides [J]. *Raman Spectrosc.* ,1989 **20**(4): 251-255.
- [13]NOUR E M ,CHEN L H ,LAANE J. Far-infrared and Raman spectroscopic studies of polyiodides [J]. *J. Phys. Chem.* ,1986 **90**(13): 2 841-2 846.
- [14]DEPLANO P ,DEVILLANOVA F A ,FERRARO J R. et al. FT-Raman study on charge-transfer polyiodide complexes and comparison with resonance Raman results [J]. *Appl. Spectrosc.* ,1994 **48**(10): 1 236-1 241.
- [15]DEPLANO P ,FERRARO J R ,MERCURI M L. Structural and Raman spectroscopic studies as complementary tools in elucidating the nature of the bonding in polyiodides and in donor-I₂ adducts [J]. *Coord. Chem. Rev.* , 1999 **188**(1): 71-95.
- [16]王雷雷 ,王渊 ,薛永强 ,等. 不同聚合物四乙基高聚碘的合成、结构分析及其杀菌活性 [J]. *化学世界* , 2014 **55**(8): 457-461.
- [17]杨华明 ,易滨. 现代医院消毒学 [M]. 北京: 人民军医出版社 2009: 142-150.

(上接第 589 页)

- [3]吕文辉 ,刘兴海 ,刘冬妍 ,等. 铁、钴或镍助剂促进的 Ag/SiO₂ 催化剂上气相催化合成 3-甲基吡啶 [J]. *催化学报* 2009 **30**(12): 1 287-1 290.
- [4]詹伟伸 ,潘石 ,李源作 ,等. 二氢吡啶类染料用于染料敏化太阳能电池光敏剂的比较 [J]. *物理化学学报* , 2009 **25**(10): 2 087-2 092.
- [5]KARTHIK M ,TRIPATHI A K ,GUPTA N M ,et al. Zeolite catalyzed electrophilic substitution reaction of indoles with aldehydes: synthesis of bis(indolyl) methanes [J]. *Catal. Commum.* 2004 **5**(7): 371-375.
- [6]PATHAK T P ,OSIAK J G ,VADEN R M ,et al. Synthesis and preliminary biological study of bisindolylmethanes accessed by an acid-catalyzed hydroarylation of vinyl indoles [J]. *Tetrahedron* 2012 **68**(26): 5 203-5 208.
- [7]CHAKRABARTY M ,BASAK R ,HARIGAYA Y. A sojourn in the synthesis and bioactivity of diindolylalkanes [J]. *Heterocycles* 2001 **55**(12): 2 431-2 447.
- [8]FARHANULLAH ,SHARON A ,MAULIK P R ,et al. Amberlyst 15 catalyzed synthesis of indole-pyrazole based tri (hetero) arylmethanes [J]. *Tetrahedron Lett.* ,2004 **45**(26): 5 099-5 102.
- [9]王建平 ,付永举 ,尹卫平 ,等. 具有生物活性的芳香族脲类衍生物的合成与表征 [J]. *有机化学* ,2007 **27**(4): 524-527.
- [10]龙德清 ,陈胜胜 ,李德江. 间苯双酰脲类化合物的合成及其生物活性 [J]. *江西师范大学学报* ,2006 **30**(4): 372-374.
- [11]范志金 ,钟滨 ,王素华 ,等. 1,3-二甲基-5-甲硫基-4-苯脲基羰基吡啶的合成及抑菌活性 [J]. *应用化学* , 2003 **20**(4): 365-367.
- [12]CADDICK S. Microwave assisted organic reactions [J]. *Tetrahedron* ,1995 **51**(38): 10 403-10 432.
- [13]叶英 ,赵志刚 ,刘兴利 ,等. 吡啶-6-酰脲类化合物的微波合成及其抗菌活性研究 [J]. *有机化学* ,2009 **29**(6): 993-997.
- [14]姜羽佳 ,刘兴利 ,郑礼婷 ,等. 含 1,2,4-三唑和席夫碱结构的新型吡啶衍生物的合成及其抗菌活性 [J]. *有机化学* 2014 **22**(4): 463-470.