

一类邻甲氧基苯乙酸类席夫碱的合成及抑菌活性研究

季 春^{1,2}, 周凤丽¹, 司 玲¹

(1. 南京师范大学化学与材料科学学院, 南京 210097)

(2. 常州药物研究所有限公司, 常州 213000)

[摘要] 以邻甲氧基苯乙酸为起始原料制备酰肼, 再与取代苯甲醛在酸性条件下制得 8 个邻甲氧基苯乙酰席夫碱(2a-2h), 产物经红外、核磁、质谱、元素分析确认结构。抑菌性能研究结果表明 2b, 2h 对所选大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、绿脓杆菌均有一定抑制作用, 其中化合物 2b 对枯草杆菌、金黄色葡萄球菌表现出极好的抑菌性能。

[关键词] 邻甲氧基苯乙酸, 合成, 抑菌性

[中图分类号] O629 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2015)02-0069-03

Synthesis and Antibacterial Activities of Some O-methoxy Benzene Acetic Acid Schiff Acids

Ji Chun^{1,2}, Zhou Fengli¹, Si Ling¹

(1. School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

(2. Changzhou Institute of Materia Medica Co Ltd, Changzhou 213000, China)

Abstract: O-methoxy benzene acetic acid was used to produce benzoyl hydrazine, then eight O-methoxy benzene acetic acid schiff were obtained using hydrazide derivatives and eight substituted benzene formaldehyde as starting materials. The structures of these compounds were characterized by IR, ¹H NMR, MS and elemental analysis. Antibacterial activity research indicated that compounds 2b and 2h had a certain inhibitory effect on Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa while 2b showed good antimicrobial properties on B. Subtilis and S. aureus.

Key words: O-methoxy phenyl acetic acid, synthesis, antimicrobial activity

席夫碱是指由含有活泼羰基和氨基的两类物质通过缩水形成含有亚甲氨基的一类化合物。由于席夫碱中 C=N 键上的 N 原子具有孤对电子以及亚胺取代基团的灵活多变性, 使得该类化合物具有独特的光、电、磁等物理性能以及特定的抗癌、除草等生物活性^[1-6], 具有良好的开发前景。在医学领域, 席夫碱具有抑菌、杀菌、抗病毒的生物活性^[7]; 在分析领域, 席夫碱作为良好的配体, 可以用来鉴别、鉴定金属离子和定量分析金属离子的含量^[8]。

本文在实验室前期工作基础之上^[9,10] 寻求一类新型席夫碱类化合物在抑菌方面的应用, 以邻甲氧基苯乙酸为前体制备酰肼, 再与八类取代苯甲醛缩合成邻甲氧基苯乙酸类席夫碱, 考察不同取代基席夫碱及原料的抑菌活性差异, 为从构效关系设计新型席夫碱类化合物在抑菌剂方面的应用奠定了基础。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-4 显微熔点测定仪, 温度未作校正; Nicolet Nexus 670 型红外光谱仪, 固体样品用 KBr 压片; Bruker 公司 ACF-400 型核磁共振仪, CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 双聚焦 VG-ZAB-HS 型质谱仪; Vario EL III 元素分析仪, MALDI-TOF MS 基质辅助飞行时间质谱仪。用于合成的所有溶剂均为化学纯或分析纯。

收稿日期: 2014-02-19.

基金项目: 江苏省高校协同创新工程.

通讯联系人: 司玲, 高级实验师, 研究方向: 有机物合成及性能研究. E-mail: 07162@njnu.edu.cn

牛肉浸膏、蛋白胨、琼脂粉均为生化试剂(国药集团化学试剂有限公司).菌种:大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、绿脓杆菌从江苏省疾病预防控制中心购买;化合物 2 的合成路线见图 1.



图 1 化合物 2a-2h 的合成路线

Fig.1 The synthetic route of compounds 2a-2h

2a: R=H; 2b: R=4-OH; 2c: R=3-NO₂; 2d: R=4-Cl; 2e: R=2-Br; 2f: R=2-NO₂; 2g: R=4-NO₂; 2h: R=4-OCH₃

1.2 目标化合物的制备

将 0.9 g(5 mmol)2-(2-甲氧基苯基)乙酸肼、20 mL 乙醇置于 100 mL 三口烧瓶中,滴加 2.6 mL(25 mmol)各类取代苯甲醛,5 mL 冰醋酸,80 ℃下反应 5~6 h,静置冷却,析出产物,抽滤,粗产物用乙醇重结晶得化合物 2 纯品.合成化合物数据见表 1、表 2.

表 1 化合物 2a-2h 的外观,产率,熔点及元素分析

Table 1 Appearance,yields,melting points and elemental analysis for compounds 2a-2h

物质	外观	产率/%	熔点/℃	元素分析(% ,calcd.)		
				C	H	N
2a	白色晶体	87	144~146	71.62(71.59)	6.01(5.99)	10.44(10.45)
2b	白色晶体	68	223~225	67.59(67.61)	5.67(5.63)	9.85(9.86)
2c	白色晶体	76	181~183	61.34(61.40)	4.83(4.79)	13.41(13.42)
2d	白色晶体	59	156~158	63.58(63.47)	4.97(4.99)	9.27(9.25)
2e	白色晶体	78	169~171	55.49(55.35)	4.35(4.34)	8.07(8.09)
2f	白色晶体	75	194~196	61.34(67.36)	4.83(4.80)	13.41(13.44)
2g	白色晶体	80	163~165	61.34(61.34)	4.83(4.81)	13.41(13.40)
2h	白色晶体	84	172~174	68.44(68.46)	6.08(6.04)	9.39(9.40)

表 2 化合物 2a-2h 的核磁,红外,质谱数据 MS m/z:999.95(M⁺)

Table 2 ¹H NMR,IR and MS data for compounds 2a-2h

物质	¹ H NMR,δ 核磁	红外,ν(cm ⁻¹)	质谱,m/z
2a	3.52(s,2H,-CH ₂),3.75(d,3H,J=6.28HZ,-OCH ₃),7.42(m,9H,ArH),8.0(s,1H,-CH=N),11.37(s,1H,-NH)	3 448,3 206,3 079,1 663,1 537,1 491,1 375,1 237,1 191,1 065,765	268(M ⁺)
2b	3.52(s,2H,-CH ₂),3.75(d,3H,J=6.28HZ,-OCH ₃),7.42(m,9H,ArH),8.0(s,1H,-CH=N),11.37(s,1H,-NH)	3 459,3 299,3 057,1 617,1 514,1 364,1 261,1 157,1 030,835,765	284(M ⁺)
2c	3.35(s,2H,-CH ₂),3.75(d,3H,J=3.52HZ,-OCH ₃),7.94(m,8H,ArH),8.30(s,1H,-CH=N),11.78(s,1H,-NH)	3 448,3 184,3 046,1 687,1 548,1 364,1 261,1 019,846,754,673	313(M ⁺)
2d	3.52(s,2H,-CH ₂),3.75(d,3H,J=4.28HZ,-OCH ₃),7.83(m,8H,ArH),8.10(s,1H,-CH=N),11.35(s,1H,-NH)	3 505,3 413,3 092,1 687,1 491,1 387,1 249,1 134,823,742	302(M ⁺)
2e	3.52(s,2H,-CH ₂),3.76(d,3H,J=7.84HZ,-OCH ₃),7.98(m,8H,ArH),8.09(s,1H,-CH=N),11.21(s,1H,-NH)	3 198,3 060,1 664,1 556,1 244,1 021,744,690	345(M ⁺)
2f	3.44(s,2H,-CH ₂),3.75(d,3H,J=7.90HZ,-OCH ₃),7.21(m,8H,ArH),8.08(s,1H,-CH=N),9.89(s,1H,-OH),11.28(s,1H,-NH)	3 204,3 065,1 676,1 562,1 520,1 345,1 243,1 171,756	313(M ⁺)
2g	3.54(s,2H,-CH ₂),3.75(d,3H,J=5.84HZ,-OCH ₃),7.48(m,8H,ArH),8.19(s,1H,-CH=N),11.55(s,1H,-NH)	3 457,1 676,1 593,1 514,1 388,1 249,1 111,1 045,828,757	313(M ⁺)
2h	3.53(s,2H,-CH ₂),3.76(d,3H,J=1.6HZ,-OCH ₃),7.62(m,8H,ArH),8.57(s,1H,-CH=N),11.65(s,1H,-NH)	3 483,3 413,1 663,1 606,1 502,1 237,1 180,1 030,823,742	298(M ⁺)

2 结果与讨论

抑菌环实验及最小抑菌浓度(MIC)实验过程见参考文献[9,10],实验结果见表 3、表 4.

表 3 化合物 2a-2h 的抑菌数据

Table 3 Inhibition data for compounds 2a-2h

物质 (200 $\mu\text{g/mL}$)	菌种			
	金葡萄菌	枯草杆菌	大肠杆菌	绿脓杆菌
2a	-	-	-	-
2b	+++	+++	++	+
2c	-	-	-	-
2d	-	-	-	-
2e	-	-	-	-
2f	-	-	-	-
2g	-	-	-	-
2h	+	+	+	+

表 4 化合物 2a-2h 的最小抑菌浓度数据

Table 4 MIC data for compounds 2a-2h

物质 (200 $\mu\text{g/mL}$)	菌种			
	金葡萄菌	枯草杆菌	大肠杆菌	绿脓杆菌
2a	200	200	200	200
2b	12.5	12.5	25	50
2c	200	200	200	200
2d	200	200	200	200
2e	200	200	200	200
2f	200	200	200	200
2g	200	200	200	200
2h	50	50	50	50
M1	200	200	200	200
M2	200	200	200	200

M1:邻甲氧基苯乙酸,M2:邻甲氧基苯乙酰肼

由上表所示所选化合物中的 2b,2h 对四种待测菌种(大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、绿脓杆菌均)均有有一定抑制作用.其中 2b 对枯草杆菌、金葡萄菌表现出极好的抑菌性能,其最小抑菌浓度达到 12.5 $\mu\text{g/mL}$,2h 对所选 4 个菌种均表现出较好抑菌性能,其最小抑菌浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$.对比原料化合物显示出较大优势.

3 结论

本文以邻甲氧基苯乙酰肼与各类取代苯甲醛在适当酸性条件下反应得到了 8 种邻甲氧基苯乙酸类席夫碱 2a-2h 结合¹H NMR、IR、MS 和元素分析数据,合成化合物与目标化合物结构相符.该方法原料易得,合成工艺简洁,产率较好.抑菌实验研究表明化合物中的 2b,2h 对 4 种待测菌种均有一定抑制作用.分析化合物结构发现苯基上有羟基及甲氧基取代时,化合物显示较好的抑菌活性.对比原料邻甲氧基苯乙酸,我们发现目标化合物的抑菌性远优于原料.上述研究结果为进一步对该类化合物进行结构修饰,研究该类化合物结构与其抑菌性能的关系等奠定了基础.本文工作为这类新型席夫碱类化合物作为抑菌产品开发应用奠定了基础.

[参考文献]

- [1] Vinod Kumar Gupta, Ashok Kumar Singh, Lokesh Kumar Kumawat. Thiazole Schiff base turn-on fluorescent chemosensor for Al^{3+} ion[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2014, 195: 98-108.
- [2] Al-Rasbi N K, Adams H, Suliman F O. Synthesis, structure and tunable white-light emission of dinuclear Eu(III) Schiff base complex[J]. Dyes and Pigments, 2014, 104: 83-88.
- [3] 景旭, 刘福臣, 张晓琳, 等. 稀土-荧光素双重荧光响应 pH 探针分子的合成与荧光性质研究[J]. 无机化学学报, 2011, 10(27): 2 071-2 075.
- [4] 曹婷婷, 罗光富, 邹彩琼, 等. 席夫碱铁-TiO₂ 复合物光催化降解有毒有机污染物[J]. 化学学报, 2011, 12(69): 1 438-1 444.
- [5] Zahra Asadi, Mozaffar Asadi, Fahimeh Dehghani Firuzabadi, et al. Synthesis, characterization, anticancer activity, thermal and electrochemical studies of some novel uranyl Schiff base complexes[J]. J Iran Chem Soc, 2014, 11: 423-429.
- [6] Arumugam Jayamani, Vijayan Thamilarasan, Nallathambi Sengottuvelan, et al. Synthesis of mononuclear copper(II) complexes of acyclic Schiff's base ligands; spectral, structural, electrochemical, antibacterial, DNA binding and cleavage activity[J]. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2014, 122: 365-374.
- [7] 彭春勇, 卢俊瑞, 辛春伟, 等. 新型 1,2,3-三唑类化合物的合成及抗菌构效关系[J]. 高等学校化学学报, 2013, 34: 1 394-1 402.
- [8] 杨昌晖, 杨志斌, 张纯名. 新席夫碱 3,5-二溴水杨醛缩氨基硫脲的合成及其分析应用研究[J]. 分析化学, 1993, 21(11): 1 272-1 275.
- [9] 江玉亮, 韩巧荣, 周文龙, 等. 3-(2-羟基-4,6-二甲氧基苯基)-5-芳基异噻唑啉的合成及抑菌活性[J]. 高等学校化学学报, 2013, 34: 2 120-2 124.
- [10] 江玉亮, 徐助雄, 王炳祥. 中氮茛类羧酸化合物的合成及抑菌活性[J]. 高等学校化学学报, 2013, 33: 1 718-1 721.

[责任编辑:顾晓天]