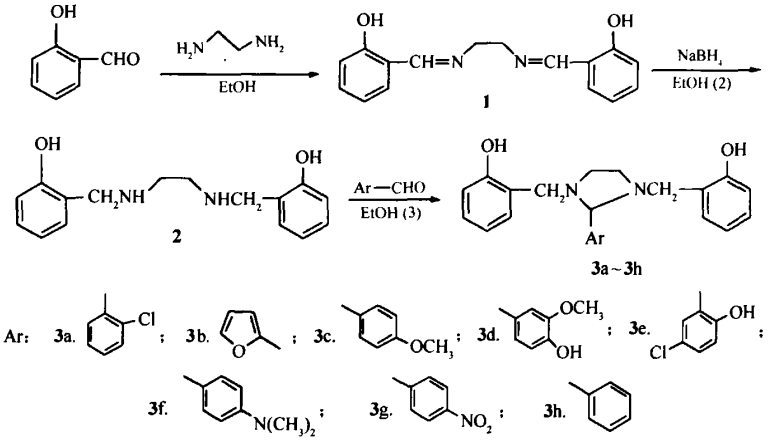
N,*N*′-二(2-羟苄基)取代咪唑烷的合成、表征及抑菌活性

张　明　卢俊瑞*　辛春伟　刘　芳　高蕙涵　鲍秀荣　陈丽然
(天津理工大学化学化工学院　天津 300384)

摘　要　利用生物活性叠加原理,将"邻羟苯基"和"咪唑烷"分子片断有机结合,以水杨醛和乙二胺为起始原料,经缩合、$NaBH_4$还原制得 *N*,*N*′-二邻羟苄基乙二胺(**2**),进而与芳醛类化合物缩合关环,合成了 8 种 *N*,*N*′-二(2-羟苄基)取代咪唑烷类化合物(**3a**～**3h**)。化合物的结构经^{1}H NMR、IR、MS 和元素分析等测试技术进行了表征。结果表明,水杨醛与乙二胺的缩合反应,可专一性地生成对称双缩席夫碱化合物(**1**);芳醛上的取代基对缩合关环反应有显著影响,邻、对位吸电基可使芳醛的羰基活化,有利于缩合关环反应的进行,邻、对位供电基可使芳醛的羰基钝化,不利于缩合关环反应进行。抑菌测试结果表明,质量分数为 0.1% 时,*N*,*N*′-二(2-羟苄基)取代咪唑烷化合物对不同菌株的抑菌活性具有明显的特异性,对白色念珠菌、大肠杆菌的抑菌率达 100%。

关键词　*N*,*N*′-二(羟苄基)取代咪唑烷,合成,表征,抑菌活性
中图分类号:O626.2　　文献标识码:A　　文章编号:1000-0518(2009)11-1282-05

邻羟基二苯醚类化合物对革兰氏阳(阴)性菌、酵母及病毒、抗生素菌、非抗生素菌等具有高效杀灭和抑制作用,被广泛用作广谱高效杀菌剂[1,2]。生物信息学研究表明,邻羟基二苯醚类化合物是通过模拟细菌特异性酶的自然作用底物使酶失活,破坏和阻断了脂肪酸的正常生物合成实现杀菌作用[3～5]。"邻羟苯基"分子片段,对 ENR 酶的特异性 FabI 基因和 NAD^+ 辅酶等具有很好的亲合性,在抑杀病原体过程中起着关键作用[6～9]。唑类化合物对念珠菌、新型隐球菌、粗球霉菌、皮炎芽生霉菌和曲霉菌等具有较好抑杀效果,对金黄色葡萄球菌、变形杆菌及沙门氏杆菌也有一定抑制作用[10],是一类低毒广谱高效的抗真菌药[11～14]。唑类化合物的杀菌机制是通过干扰病原菌体内酶系活性,阻断麦角甾醇前体羊毛甾醇 14α-脱甲基化反应,从而抑制麦角甾醇的合成,引发细胞膜不可修复性损伤,抑制病原菌生成或使



Scheme 1　Synthesis route of compounds **3a**～**3h**

2008-11-01 收稿,2008-12-28 修回
国家自然科学基金(20576103)、天津市高校科技发展基金重点(2006ZD33)资助项目
通讯联系人:卢俊瑞,男,博士,教授,博士生导师; E-mail:lujunrui@tjut.edu.cn; 研究方向:新型精细化学品

万方数据

其死亡。因此,唑环是该类抗菌药的基本活性基团[15~17]。初步研究显示,含四氢咪唑环的化合物具有抗炎、抗菌活性[18]。本文利用生物活性叠加原理,将"邻羟苯基"和"咪唑烷"分子片断有机结合,设计合成了 8 种*N*,*N*′-二(2-羟苄基)取代咪唑烷化合物,合成路线如 Scheme 1 所示。其中 3 种未见报道,初步测试了它们对白色念珠菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌的抑菌活性。

1　实验部分

1.1　仪器、试剂和试验菌种

Avatar 380 型红外光谱仪(美国 Nicolet 仪器公司),KBr 压片;300 MHz 型核磁共振仪(美国 Bruker 公司),400 MHz 型核磁共振仪(美国 Varian 公司),TMS 为内标,$CDCl_3$ 为溶剂;MAT4510 型质谱仪(ESI,美国 Finnigan 公司);CHN Corder MT-3 型自动分析仪(日本 Yanaco 公司);RE-52C 型旋转蒸发仪;X-4 型数字显示熔点测定仪,温度计未校正;水杨醛、乙二胺、芳香醛类化合物及溶剂等均为分析纯。乙二胺双缩席夫碱(**1**)与 *N*,*N*′-二邻羟苄基乙二胺(**2**)的合成均按文献[18]方法合成。试验菌种为大肠杆菌(8099)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)、白色念珠菌(ATCC 10231)和枯草芽孢杆菌(ACCC 11060),均由预防医学科学院消毒检测中心提供。

1.2　化合物 3a ~ 3h 的合成

100 mL 单口瓶中,加入 1.36 g(5 mmol)化合物 **2**、15 mL 无水乙醇,搅拌,水浴加热至 40 ℃,使其溶解完全。于 55 ~ 60 ℃滴加 5.5 mmol 取代芳香醛乙醇溶液,反应液变浑浊并逐渐析出大量沉淀,TLC 跟踪反应(*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚) = 1:5),化合物 **2** 斑点消失为反应终点。冷却至室温,然后置冰箱中冷藏,使产品充分析出,抽滤,粗品用无水乙醇重结晶,得产品 **3a** ~ **3h**。

2　结果与讨论

2.1　目标化合物的合成

芳香醛类型及其芳环上的取代基对 *N*,*N*′-二邻羟苄基乙二胺(**2**)的缩合关环反应有显著影响。呋喃醛的羰基碳的亲电性较强,缩合关环反应容易进行,产品较为单一、收率较高(如化合物 **3b**)。取代苯甲醛中,芳环上的邻、对位吸电基(如—Cl)使羰基活化,在较温和条件、无催化剂存在时,缩合关环反应即可顺利进行,产品收率较高(如化合物 **3a**),而芳醛上的邻、对位为供电基(如—OCH_3、—OH、—$N(CH_3)_2$)时则使羰基钝化,需要较强的反应条件或加入少量醋酸等催化剂,才会使缩合关环反应顺利进行,且产品收率降低(如化合物 **3c** ~ **3f**)。

2.2　目标化合物结构的波谱分析

目标化合物的产率、物理化学性质、波谱数据,分别列于表 1、表 2。

表 1　化合物 3a ~ 3h 的物理化学、MS 与红外数据

Table 1　Physicochemical constants and MS and IR data for compounds 3a ~ 3h

Comp.	Yied/%	mp/℃	MS(*m*/*z*)	IR(KBr),σ/cm^{-1}
3a	72.3	179 ~ 180	395.1	3 363(O—H);1 589(C=C);2 881,1 473,1 406(CH_2);1 350(C—N);1 334(CH);757
3b	77.5	173 ~ 175	351.7	3 389(O—H);1 589(C=C);2 846,1 463,1 406(CH_2),1 350(C—N);752
3c	67.8	153 ~ 155	391.1	3 396(O—H);1 591(C=C);2 870,1 531,1 457(CH_2),1 350(C—N);758
3d	42.6	158 ~ 161	407.1	3 364(O—H);1 590(C=C);2 958(O—CH_3);2 879,1 517,1 463,1 395(CH_2),1 350(C—N);763
3e	33.5	153 ~ 154	411.1	3 348(O—H);1 598(C=C);2 882,1 481,1 455(CH_2);1 353(C—N);763
3f	52.5	152 ~ 153	404.7	3 396(O—H);2 875(CH_3);1 611(C=C);1 523,1 463(CH_2);1 349(C—N);759
3g	48.7	182 ~ 183	405.1	3 356(O—H);1 587(C=C);2 870,1 531,1 457(CH_2),1 350(C—N);758
3h	67.6	174 ~ 176	360.1	3 376(O—H);1 590(C=C);2 870,1 531,1 457(CH_2),1 350(C—N)

万方数据

表2 化合物3a～3h的元素分析与^{1}H NMR谱数据

Table 2 Elemental analysis and ^{1}H NMR spectral data for compounds 3a～3h

Comp.	Elemental analysis(calcd.)/%			^{1}H NMR($CDCl_3$),δ
	C	H	N	
3a	69.92 (69.87)	5.76 (5.82)	7.15 (7.08)	9.94(s,2H,O—H),7.75～7.77(d,J=6.9Hz,1H,Ar—H),7.28～7.48(m,3H,Ar—H),7.13～7.19(m,2H,Ar—H),6.99～7.01(d,J=7.2 Hz,2H,Ar—H),6.75～6.81(m,4H,Ar—H),4.61(s,1H,CH),4.03～4.07(d,J=13.2 Hz,2H,CH_2),3.48～3.52(d,J=13.5 Hz,2H,CH_2),3.38～3.39(d,J=4.8 Hz,2H,CH_2),2.74～2.76(d,J=4.8 Hz,2H,CH_2)
3b	71.62 (71.79)	6.35 (6.27)	7.94 (7.98)	9.93(s,2H,O—H),7.53～7.54(d,J=1.2 Hz,1H,Ar—H),7.13～7.19(m,2H,Ar—H),6.93～6.95(d,J=6.3 Hz,2H,Ar—H),6.73～6.83(m,4H,Ar—H),6.48～6.49(t,J_1=0.60 Hz,J_2=3 Hz,1H,Ar—H),6.35～6.37(q,J=1.8 Hz,1H,Ar—H),4.20(s,1H,CH),4.03～4.07(d,J=13.5 Hz,2H,CH_2),3.46～3.50(d,J=13.5 Hz,2H,CH_2),3.25～3.26(d,J=4.5 Hz,2H,CH_2),2.73～2.74(d,J=4.2 Hz,2H,CH_2)
3c	73.52 (73.66)	6.71 (6.65)	7.25 (7.16)	10.13(s,2H,O—H),7.43～7.46(d,J=8.4 Hz,2H,Ar—H),7.10～7.15(t,J=7.5 Hz,2H,Ar—H),6.93～6.98(m,4H,Ar—H),6.71～6.79(m,4H,Ar—H),4.03～4.07(d,J=13.2 Hz,2H,CH_2),3.81(s,3H,O—CH_3),3.77(s,1H,CH),3.30～3.35(m,4H,CH_2),2.6～2.65(q,J=4.8 Hz,2H,CH_2)
3d	70.61 (70.77)	6.45 (6.39)	6.93 (6.88)	10.18(s,2H,O—H),7.11～7.17(m,3H,Ar—H),6.92～6.96(m,4H,Ar—H),6.74～6.80(m,4H,Ar—H),4.05～4.08(d,J=13.2 Hz,2H,CH_2),3.96(s,3H,O—CH_3),3.72(s,1H,CH),3.29～3.34(m,4H,CH_2),2.62～2.66(q,J=4.8 Hz,2H,CH_2)
3e	67.20 (67.15)	5.74 (5.60)	6.79 (6.81)	9.38(s,2H,O—H),7.11～7.18(m,4H,Ar—H),7.03～7.05(d,J=7.6 Hz,2H,Ar—H),6.78～6.87(m,5H,Ar—H),4.10－4.13(d,J=12.8 Hz,2H,CH_2),3.91(s,1H,CH),3.43～3.46(d,J=13.2 Hz,2H,CH_2),3.26～3.27(d,J=4.4 Hz,2H,CH_2),2.65～2.69(d,J=4.4 Hz,2H,CH_2)
3f	74.38 (74.26)	7.29 (7.18)	10.32 (10.40)	10.25(s,2H,O—H),7.36～7.38(d,J=8.7 Hz,2H,Ar—H),7.08～7.14(m,2H,Ar—H),6.92～6.95(d,J=7.5 Hz,2H,Ar—H),6.69～6.79(m,6H,Ar—H),4.05(s,2H,CH_2),3.71～3.73(d,J=6.6 Hz,1H,CH),3.30～3.41(m,4H,CH_2),2.95～3.08(m,6H,CH_3),2.62(s,2H,CH_2)
3g	68.07 (68.13)	5.68 (5.72)	10.41 (10.36)	10.17(s,2H,O—H),8.17～8.20(d,J=9.0 Hz,2H,Ar—H),7.69～7.74(dd,J_1=6.6 Hz,J_2=8.4 Hz,4H,Ar—H),7.17～7.26(m,2H,Ar—H),6.88～6.98(m,4H,Ar—H),5.93(s,1H,CH),4.01～4.06(dd,J_1=6.9 Hz,J_2=17.1 Hz,2H,CH_2),3.71～3.76(d,J=16.8 Hz,2H,CH_2),2.79～2.82(m,4H,CH_2)
3h	76.58 (76.64)	6.73 (6.71)	7.81 (7.77)	10.06(s,2H,O—H),7.53～7.56(dd,J_1=1.8 Hz,J_2=7.8 Hz,2H,Ar—H),7.41～7.49(m,3H,Ar—H),7.12～7.17(m,J_1=1.2 Hz,J_2=8.1 Hz,2H,Ar—H),6.94～6.96(d,J=9.0 Hz,2H,CH_2),6.72～6.80(m,4H,Ar—H),4.01～4.06(d,J=13.5 Hz,2H,CH_2),3.81(s,1H,CH),3.33～3.38(t,J=6.0 Hz,4H,CH_2),2.65～2.70(dd,J_1=4.8 Hz,J_2=9.6 Hz,2H,CH_2)

核磁数据显示,化合物3a～3h的2组邻羟苄基H的化学位移分别在δ 4.03～4.13和δ 3.29～3.52处出现为双峰,耦合常数J为12.8～13.5 Hz;咪唑烷环上的2组亚甲基H的化学位移分别在δ 3.25～3.41和δ 2.60～2.76处出现,也是2组双峰,耦合常数J为4.2～4.8 Hz。上述结果表明,缩合关环生成的化合物3a～3h,由于生成咪唑烷刚性N杂环结构,致使邻羟苄基上的2组H、咪唑烷环上的2组亚甲基H均处于不对称状态,且同一组氢均显示出同碳偶合现象,表明同一组的2个H处于2种不同构型。

芳环上取代基的电子效应对其相连咪唑环仲碳H的化学位移影响显著,芳环邻、对位存在吸电基(如—Cl、—NO_2),导致咪唑环仲碳电子云密度降低,仲碳H的化学位移移向低场,反之,芳环邻、对位存在供电基(如—OCH_3、—OH、—$N(CH_3)_2$),导致咪唑环仲碳电子云密度升高,仲氢的化学位移移向高场。

上述IR、^{1}H NMR、MS、元素分析和熔点等数据,确证了化合物3a～3h与预测结构相符。

2.3 目标化合物的抑菌活性

参照GB15979-2002《一次性使用卫生标准》中的溶出性抑菌产品抑菌性能实验方法,测定了药物质量分数为0.1%时,化合物3a～3h对白色念珠菌(真菌)、大肠杆菌(革兰氏阴性)、金黄色葡萄球菌(革兰氏阳性)、枯草芽孢杆菌(革兰氏阳性)等标准菌株的抑菌活性,并与广谱高效杀菌剂三氯生作了对

万方数据

比,结果见表 3。结果表明,在所试浓度下,化合物 **3a** ~ **3h** 对白色念珠菌的抑菌率均高达 100%,具有强抑菌活性;化合物 **3c** ~ **3f** 对大肠杆菌的抑菌率均高达 100%,具有强抑菌活性;化合物 **3a**、**3b** 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌的抑菌率均高于 50%,具有抑菌活性;化合物 **3e**、**3f**、**3g** 对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌的抑菌率均高于 50%,具有抑菌活性。进一步测定了质量浓度为 0.05% 时,化合物 **3a** ~ **3h** 对白色念珠菌的抑菌活性,表明抑菌率均高达 100%,具有强抑菌活性,抑菌活性与三氯生相近。

表 3　化合物 3a ~ 3h 的抑菌活性

Table 3　Antibacterial activities of title compounds 3a ~ 3h (inhibitory ratio/%)

Compd.	Reaction time/min	Inhibitory ratio/%			
		Ma	*Ec*	*Sa*	*Bs*
3a	20	100	71.53	52.55	56.87
3b	20	100	82.34	53.05	58.84
3c	20	100	100	32.55	44.54
3d	20	100	100	36.75	33.34
3e	20	100	100	53.05	53.78
3f	20	100	100	60.83	56.85
3g	20	100	66.14	56.88	52.16
3h	20	100	92.43	47.65	57.75
triclosan	20	100	100	100	100

上述结果表明,*N*,*N*′-二(2-羟苄基)取代咪唑烷化合物,对不同菌株的抑菌活性具有明显的选择性和特异性,对白色念珠菌、大肠杆菌具有很强的抑菌活性,是一类极具潜力的抗真菌、抗革兰氏阴性菌的化合物,对抗真菌、抗革兰氏阴性菌药物的设计与合成具有重要意义。

N,*N*′-二(2-羟苄基)取代咪唑烷化合物对白色念珠菌、大肠杆菌的抑菌活性,与化合物咪唑烷仲碳相连的芳环及其取代基性质有关,呋喃环的引入、芳环邻位及对位引入—Cl、—NO_2 等吸电基均会使化合物的抑菌活性下降,芳环邻、对位引入—OCH_3、—OH、—$N(CH_3)_2$ 等供电基会使化合物的抑菌活性提高,原因可能是供电基的引入,提高了咪唑烷和邻羟苄基的电子云密度,从而提高了化合物与细菌特异性酶(或基因)的亲合性,因此抑菌活性得到提高。

参 考 文 献

1　Herbert P S. *FEMS Microbiology Lett*[J],2001,**202**:1

2　LU Jun-Rui(卢俊瑞). *China Surfactant Detergent Cosmetics*(日用化学工业)[J],2000,**6**:33

3　Rock C O,Jackowski S. *Res Commun*[J],2002,**292**:1 155

4　Roberts C W,McLeod R,Rice D W. *Mol Biochem Parasiteology*[J],2003,**126**:129

5　McMurray L M,Oethinger M,Levy S B. *Nature*[J],1998,**394**:531

6　LU Jun-Rui(卢俊瑞),MA Xia-Miao(马霞苗),LIU Mei(刘梅),YIN Ning(尹宁),CHEN Li-Ran(陈丽然),BAO Xiu-Rong(鲍秀荣). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报)[J],2007,**28**(11):2 081

7　Perozzo R,Kuo M,Sidh A S. *Biol Chem*[J],2002,**277**:1 513 106

8　Sharada Sivaraman,Jacque Zwahlen,Alasdair F Bell,Lizbeth Hedstrom,Peter J Tonge. *Biochemistry*[J],2003,**42**:4 406

9　Sharada Sivaraman,Todd J Sullivan,Francis Johnson,Polina Novichenok,Guanglei Cui,Carlos Simmerling,Peter J Tonge. *J Med Chem*[J],2004,**47**:509

10　FENG Zhi-Xiang(冯志祥),ZHANG Wan-Nian(张万年),ZHOU You-Jun(周有骏),ZHU Ju(朱驹),LV Jia-Guo(吕加国),LI Ke(李科). *Acta Pharmaceutica Sin*(药学学报)[J],1999,**34**:12 902

11　ZHONG Wu(钟武),ZHANG Wan-Nian(张万年),LI Ke(李科),ZHOU You-Jun(周有骏),ZHU Ju(朱驹),LV Jia-Guo(吕加国). *Acta Pharmaceutica Sin*(药学学报)[J],1999,**34**:10 744

12　ZHANG Hong(张红). *Chinese J Med Chem*(中国药物化学杂志)[J],1997,**7**(4):303

13　LI De-Jiang(李德江),MA Wen-Zhan(马文展). *Tianjin Chem Ind*(天津化工)[J],2002,**5**:72

14　Fromtling R A,Castaner J Voriconazole. *Drugs Future*[J],1996,**21**:3 266

万方数据

15 Helmerhost Eva J, Breeuwer Pieter, Van't HofWim. *J Biol Chem*[J], 1999, **274**(11): 7 286
16 Ji H T, Zhang W N, Zhou Y J, Zhang M, Zhu J, Song Y L. *J Med Chem*[J], 2000, **43**(13): 2 493
17 SHENG Chun-Quan(盛春泉), JI Hai-Tao(季海涛), ZHANG Wan-Nian(张万年). *Chinese J New Drugs*(中国新药杂志)[J], 2002, **11**(4): 278
18 Patel V, Bhattacharya Pabitra K. *Indian J Chem*[J], Section A: Inorganic, Physical, Theoretical & Analytical; English, 1984, **23**(6): 527

Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of *N*,*N*′-Bis(2-hydroxybenzyl) Substituted Imidazolidine Derivatives

ZHANG Ming, LU Jun-Rui*, XIN Chun-Wei, LIU Fang, GAO Hui-Han, BAO Xiu-Rong, CHEN Li-Ran
(*College of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin* 300384)

Abstract A series of *N*, *N*′-bis(2-hydroxy benzyl) substituted imidazolidine derivatives (**3a** ~ **3h**) were designd and synthesized by means of combining segments *o*-hydroxy phenyl and imidazolidine compounds, according to the reinforcement of biological activities. The *N*,*N*′-bis-*o*-hydroxy benzyl diaminoethane(**2**) was synthesized using salicylaldehyde and 1,2-diaminoethane, through condensation reaction and then reduction by $NaBH_4$, and further cyclization with aromatic aldehydes. The structures of all the compounds were confirmed by ^1H NMR, IR, mass spectra and elemental analysis. The results show that the reaction of salicylaldehyde with 1,2-diaminoethane only formed the symmetric Schiff base(**1**), the condensation of aromatic aldehyde with compound **2** was noticeably different for different substituents: *o*-, *p*-substituted electron-withdrawing groups can activate aromatic aldehyde and result in a higher yield of ring closing reaction, but *o*-,*p*-substitute electron-donating groups have opposite effects. The result of preliminary bioassay shows that the target compounds had obvious specificity to different bacteria at 0.1% (mass concentration), and had an inhibitory rate of 100% on *Monilia albican* and *Escherichia coli*.

Keywords *N*, *N*′-bis (hydroxybenzyl) substitute imidazolidine, synthesis, characterization, antibacterial activity

万方数据