含噻唑烷二酮-3-乙酸结构查尔酮衍生物的合成及抗菌活性的研究

孟凡领 郑昌吉 李因晶 孙良鹏 刘学坤
张天一 朴虎日*

(延边大学药学院 长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室 延吉 133002)

摘要 合成了一系列含噻唑烷二酮-3-乙酸结构的新型查尔酮衍生物, 并对化合物进行了抗菌活性测定. 结果显示, 一些化合物对 4 种多重耐药菌显示出较强的抗菌活性, 其中化合物 **8g**, **8i**, **8l** 和 **8m** 在抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的最小抑制浓度(MIC)达到 4 $\mu\text{g/mL}$, 与对照药诺氟沙星(norfloxacin)相当. 另外, 在 64 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 所有化合物对大肠杆菌 1356 均无明显抑制活性.

关键词 查尔酮; 噻唑烷二酮-3-乙酸; 抗菌活性

Synthesis and Anti-bacterial Activity of Novel Chalcone Derivatives Containing 2,4-Thiazolidinedione-3-acetic Acid Moiety

Meng, Fanling Zheng, Changji Li, Yinjing Sun, Liangpeng
Liu, Xuekun Zhang, Tianyi Piao, Huri*

(Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain & Functional Molecules, Ministry of Education,
College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002)

Abstract A series of novel chalcone derivatives bearing the 2,4-thiazolidinedione-3-acetic acid moieties (**8a**~**8p**) were synthesized, and evaluated for their anti-bacterial activity. The results demonstrated that some compounds presented good antimicrobial activities against four multidrug-resistant clinical isolates, among which compounds **8g**, **8i**, **8l** and **8m** with minimum inhibitory concentration (MIC) value of 4 $\mu\text{g/mL}$ showed as active as the standard drug, norfloxacin, against methicillin-resistant *S. aureus*. None of the compounds exhibited obvious activity against the Gram-negative bacteria *E. coli* 1356 at 64 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords chalcone; 2,4-thiazolidinedione-3-acetic acid; anti-bacterial activity

目前, 随着抗菌药物的广泛使用甚至滥用, 细菌耐药性也逐年增加, 耐药性细菌感染严重危害人类健康. 因此, 研发能够有效对付革兰阳性菌特别是耐药型细菌所引起感染新型抗菌药已迫在眉睫^[1].

查尔酮, 其基本骨架结构为 1,3-二芳基丙烯酮, 广泛存在于天然植物中. 查尔酮类化合物分子具有较大的柔性且能与不同的受体结合, 使其本身具有重要的药理作用, 包括抗炎^[2]、抗真菌^[3]、抗肿瘤^[4]、抗菌^[5]等多种生物活性. 此外, 噻唑烷二酮结构也具有优良的生物活性^[6], 其环上的羰基及 N 原子可以参与生物体中氢键的形成, 增加药物与受体的亲和力和选择性^[7], 也是抗糖尿病药物的重要片段. 近来研究发现, 噻唑烷二酮-3-乙

酸衍生物具有较强的抗菌活性^[8].

基于以上研究, 依据生物活性叠加原理, 将查尔酮与噻唑烷二酮两部分拼合, 以期发现抗菌活性更好、毒性低、抗菌谱广的化合物. 本研究合成了 16 个未见报道的化合物, 目标化合物经 IR, ¹H NMR, MS 和元素分析测试确认. 抗菌活性测试结果表明, 部分化合物具有较好的抗菌活性. 合成路线如 Scheme 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点用毛细管法测定, 温度计未经校正; IR 用

* E-mail: piaohuri@ybu.edu.cn

Received July 18, 2011; accepted September 14, 2011; accepted September 14, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20962021).

国家自然科学基金(No. 20962021)资助项目.

8a: R = H, **8b:** R = 4-F, **8c:** R = 4-Cl, **8d:** R = 4-Br, **8e:** R = 4-NO₂, **8f:** R = 4-OCH₃, **8g:** R = 2,4-Cl₂, **8h:** R = 2,4-(OCH₃)₂,

8i: R = 2,4,6-(OCH₃)₃, **8j:** R = 2-F, **8k:** R = 2-Cl, **8l:** R = 2-Br, **8m:** R = 2-OCH₃, **8n:** R = 3-Cl, **8o:** R = 3-Br, **8p:** R = 3-OCH₃

Reagents and conditions: (a) 4-methylbenzaldehyde, EtOH/H₂O, KOH, r.t.; (b) NBS, CCl₄, AIBN, hv, 2 h; (c) EtOH, piperidine/CH₃COOH, reflux, 4 h; (d) K₂CO₃, acetone, reflux, 4 h; (e) BrCH₂CO₂Bu-tf, K₂CO₃, acetone, reflux, 2 h; (f) CF₃COOH, CH₂Cl₂, r.t., 3 h

Scheme 1

FI-IR1730 型红外分光光度计测定(KBr 压片); ¹H NMR 用 BRUKER AV-300 型核磁共振仪测定(TMS 为内标, CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂); ESI-MS 用 Agilent 1100LC/DAD/MSD 型液相色谱质谱联用仪; 元素分析仪为 Perkin-Elmer 204Q 型; 酶标仪为 Bio-RAD 680 型. 本实验所用试剂均为 AR 级或 CP 级.

1.2 化合物的合成

1.2.1 (E)-1-取代苯基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯-1-酮 (2a~2p) 的合成

查尔酮 **2a~2p** 由不同取代的苯乙酮与对甲基苯甲醛在乙醇/碱液体系中室温反应得到^[9].

1.2.2 (E)-3-(4-溴甲基苯基)-1-取代苯基-2-丙烯-1-酮 (3a~3p) 的合成

在 25 mL 单口圆底烧瓶中加入 1 mmol 的查尔酮衍生物 **2**, 1.3 mmol 的 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS), 10 mL 新蒸的 CCl₄, 用偶氮二异丁腈(AIBN)作引发剂, 置光照下反应 2 h, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂. 然后用乙醇洗涤, 抽滤, 得白色粉末状固体 **3a~3p**, 用于下一步.

化合物 **3c**: 产率 93%. m.p. 160~162 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.72 (s, 2H, CH₂), 7.60 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH=CH), 7.92 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH=CH), 7.01~8.06 (m, 8H, ArH).

1.2.3 化合物(Z)-5-(4-羟基苄亚甲基)-2,4-噻唑烷二酮(6)的合成

将 12 mmol 的对羟基苯甲醛(**4**), 10 mmol 的 2,4-噻唑烷二酮(**5**)加入到 25 mL 无水乙醇中, 然后加入无水哌啶和冰醋酸各 5 滴, 回流反应 4 h, 冷却至室温, 将所得沉淀抽滤得深黄色固体 1.98 g, 产率 90%, m.p. 302~304 °C(文献值^[10]: m.p. 301~303 °C).

1.2.4 (Z)-5-{4-[4-((E)-3-氧代-3-取代苯基-1-丙烯基)苄甲氧基]苄亚甲基}-2,4-噻唑烷二酮(7a~7p)的合成

在装有 10 mL 干燥丙酮的 25 mL 的圆底烧瓶中, 加入 1 mmol 中间体 **3**, 1 mmol 的化合物 **6** 及 1.5 mmol 的碳酸钾, 回流反应 4 h, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂. 然后加入适量乙酸乙酯, 搅拌使其溶解, 用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸镁干燥过夜, 过滤, 回收溶剂后得到粗品. 经柱层析[V(二氯甲烷): V(甲醇)=60:1]得到淡黄色固体 **7a~7p**. 其中化合物 **7a** 的产率、熔点及波谱数据如下: 产率 82%. m.p. 150~152 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 4.88 (s, 2H, CH₂), 7.72 (d, *J*=15.3 Hz, 1H, CH=CH), 7.89 (s, 1H, CH), 7.91 (d, *J*=15.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.92~8.15 (m, 13H, ArH), 10.37 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 3306 (NH), 1736 (C=O), 1668 (C=O), 1598 (C=C) 1595 (C=C) cm⁻¹; MS *m/z*: 442 ([M+1]⁺). Anal. calcd for C₂₆H₁₉NO₄S: C 70.73, H 4.34, N 3.17,

S 7.26; found C 70.81, H 4.13, N 3.28, S 7.31.

1.2.5 2-[(Z)-5-{4-[4-((E)-3-氧代-3-取代苯基-1-丙烯基)苄甲氧基]苄亚甲基}-2,4-噻唑烷二酮-3-基]乙酸 (8a~8p)的合成

25 mL 的圆底烧瓶中, 加入 1 mmol 化合物 7, 1.5 mmol 的无水碳酸钾和干燥丙酮 10 mL, 回流 0.5 h. 冷却至室温, 滴加 2 mmol 溴乙酸叔丁酯, 50 °C 下搅拌 2 h, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂. 然后加入适量乙酸乙酯, 搅拌使其溶解, 用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤, 回收溶剂后得到无色油状物. 向装有油状物的圆底烧瓶中加入含 20% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液($V:V=1:4$), 室温反应 3 h 后, 减压蒸除溶剂至瓶底有少量液体时, 加入 5 mL 水, 产生白色沉淀, 抽滤, 水洗滤饼, 干燥, 然后再用少量乙醚洗涤, 抽滤, 干燥得白色固体 8a~8p. 化合物 8a~8p 的产率、熔点及波谱数据如下:

8a: 产率 88%. m.p. 198~200 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.77 (s, 2H, CH_2), 4.87 (s, 2H, CH_2), 7.69 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.89 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.92 (s, 1H, CH), 7.06~8.13 (m, 13H, ArH), 13.08 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3053 (OH), 1736 (C=O), 1678 (C=O), 1595 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z : 500 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$: C 67.32, H 4.24, N 2.80, S 6.42; found C 67.43, H 4.32, N 2.68, S 6.35.

8b: 产率 86%. m.p. 208~210 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.76 (s, 2H, CH_2), 4.86 (s, 2H, CH_2), 7.69 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.92 (s, 1H, CH), 7.06~8.24 (m, 12H, ArH), 13.15 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3060 (OH), 1736 (C=O), 1680 (C=O), 1596 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z : 518 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{FNO}_6\text{S}$: C 64.98, H 3.90, N 2.71, S 6.20; found C 64.92, H 4.13, N 2.83, S 6.15.

8c: 产率 86%. m.p. 252~254 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.76 (s, 2H, CH_2), 4.86 (s, 2H, CH_2), 7.70 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.88 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.92 (s, 1H, CH), 7.06~8.15 (m, 12H, ArH), 13.10 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3048 (OH), 1739 (C=O), 1682 (C=O), 1597 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z : 535 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6\text{S}$: C 62.98, H 3.78, N 2.62, S 6.00; found C 62.92, H 3.91, N 2.55, S 5.93.

8d: 产率 84%. m.p. 251~253 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.82 (s, 2H, CH_2), 4.91 (s, 2H, CH_2), 7.75 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.93 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.96 (s, 1H, CH), 7.10~8.12 (m, 12H, ArH), 13.14 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3058 (OH), 1735 (C=O), 1674 (C=O), 1596 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 579 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6\text{S}$: C 58.14, H 3.49, N 2.42, S 5.54; found C 58.01, H 3.42, N 2.56, S 5.63.

8e: 产率 92%. m.p. 249~251 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.73 (s, 2H, CH_2), 4.87 (s, 2H, CH_2), 7.75 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.91 (s, 1H, CH), 7.06~8.37 (m, 12H, ArH), 13.11 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3049 (OH), 1741 (C=O), 1683 (C=O), 1598 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 545 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C 61.76, H 3.70, N 5.14, S 5.89; found C 61.88, H 3.61, N 5.26, S 5.73.

8f: 产率 86%. m.p. 238~240 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.77 (s, 2H, CH_2), 4.86 (s, 2H, CH_2), 7.65 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.84 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.92 (s, 1H, CH), 7.05~8.14 (m, 12H, ArH), 13.09 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3062 (OH), 1734 (C=O), 1678 (C=O), 1593 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 530 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$: C 65.77, H 4.38, N 2.64, S 6.06; found C 65.83, H 4.32, N 2.78, S 5.99.

8g: 产率 82%. m.p. 224~226 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.79 (s, 2H, CH_2), 4.87 (s, 2H, CH_2), 7.24 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.42 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.08~7.79 (m, 11H, ArH), 7.93 (s, 1H, CH), 13.17 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3051 (OH), 1739 (C=O), 1685 (C=O), 1597 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 569 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$: C 59.16, H 3.37, N 2.46, S 5.64; found C 59.01, H 3.28, N 2.59, S 5.68.

8h: 产率 91%. m.p. 206~208 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.77 (s, 2H, CH_2), 4.85 (s, 2H, CH_2), 7.24 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.53 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.60~6.69 (m, 11H, ArH), 7.91 (s, 1H, CH), 13.08 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3065 (OH), 1737 (C=O), 1674 (C=O), 1592 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 560 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{S}$: C 64.39, H 4.50, N 2.50, S 5.73; found C 64.26, H 4.43, N 2.44, S 5.87.

8i: 产率 89%. m.p. 212~214 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.70 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (s, 2H, CH_2), 4.85 (s, 2H, CH_2), 6.94 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.18 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.31~7.67 (m, 10H, ArH), 7.93 (s, 1H, CH), 13.08 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3055 (OH), 1738 (C=O), 1681 (C=O), 1594 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 590 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{NO}_9\text{S}$: C 63.15, H 4.62, N 2.38, S

5.44; found C 63.23, H 4.57, N 2.27, S 5.16.

8j: 产率 84%. m.p. 198~200 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.78 (s, 2H, CH_2), 4.86 (s, 2H, CH_2), 7.25 (d, $J=16.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.53 (d, $J=16.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.96~7.76 (m, 12H, ArH), 7.93 (s, 1H, CH), 13.13 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3060 (OH), 1736 (C=O), 1680 (C=O), 1596 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 518 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{FNO}_6\text{S}$: C 64.98, H 3.90, N 2.71, S 6.20; found C 64.88, H 4.12, N 2.79, S 6.17.

8k: 产率 88%. m.p. 194~196 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.79 (s, 2H, CH_2), 4.87 (s, 2H, CH_2), 7.26 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.59 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.01~7.77 (m, 12H, ArH), 8.07 (s, 1H, CH), 13.14 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3048 (OH), 1739 (C=O), 1682 (C=O), 1597 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 535 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6\text{S}$: C 62.98, H 3.78, N 2.62, S 6.00; found C 62.86, H 3.82, N 2.53, S 5.97.

8l: 产率 90%. m.p. 208~210 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.79 (s, 2H, CH_2), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.75 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.97 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.09~8.16 (m, 12H, ArH), 7.31 (s, 1H, CH), 13.13 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3058 (OH), 1735 (C=O), 1674 (C=O), 1596 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 579 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6\text{S}$: C 58.14, H 3.49, N 2.42, S 5.54; found C 58.05, H 3.52, N 2.47, S 5.67.

8m: 产率 87%. m.p. 192~194 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.80 (s, 2H, CH_2), 4.87 (s, 2H, CH_2), 7.20 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.55 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.04~7.74 (m, 12H, ArH), 7.94 (s, 1H, CH), 13.14 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3062 (OH), 1734 (C=O), 1678 (C=O), 1593 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 530 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$: C 65.77, H 4.38, N 2.64, S 6.06; found C 65.80, H 4.42, N 2.73, S 5.95.

8n: 产率 93%. m.p. 220~222 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.80 (s, 2H, CH_2), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.54 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.95 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.10~8.12 (m, 12H, ArH), 8.19 (s, 1H, CH), 13.13 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3048 (OH), 1739 (C=O), 1682 (C=O), 1597 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 535 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6\text{S}$: C 62.98, H 3.78, N 2.62, S 6.00; found C 62.91, H 3.89, N 2.58, S 5.93.

8o: 产率 89%. m.p. 226~228 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.78 (s, 2H, CH_2), 4.88 (s, 2H, CH_2), 7.73 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.93 (d, $J=15.6$ Hz, 1H,

$\text{CH}=\text{CH}$), 7.07~8.14 (m, 12H, ArH), 8.30 (s, 1H, CH), 13.11 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3058 (OH), 1735 (C=O), 1674 (C=O), 1596 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 579 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6\text{S}$: C 58.14, H 3.49, N 2.42, S 5.54; found C 58.13, H 3.47, N 2.50, S 5.57.

8p: 产率 95%. m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (s, 2H, CH_2), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.72 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.86 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.05~8.14 (m, 12H, ArH), 7.94 (s, 1H, CH), 13.14 (s, 1H, COOH); IR (KBr) ν : 3062 (OH), 1734 (C=O), 1678 (C=O), 1593 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z 530 ($[\text{M}+1]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}-\text{O}_7\text{S}$: C 65.77, H 4.38, N 2.64, S 6.06; found C 65.81, H 4.29, N 2.57; S 6.11.

1.3 抗菌活性的测试

所测菌株: 金黄色葡萄球菌(*S. aureus* 4220)、变形链球菌(*S. mutans* 3056)、大肠杆菌(*E. coli* 1356)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*)和耐喹诺酮金黄色葡萄球菌(quinolone-resistant *S. aureus*)。

具体测试方法参照文献[11], 以诺氟沙星(norfloxacin)和苯唑西林(oxacillin)为阳性对照药物, 判定指标为最小抑菌浓度(MIC, $\mu\text{g/mL}$)。在抗金黄色葡萄球菌初筛结果基础上, 选择抗菌活性较好的化合物 **8g**, **8i**, **8l** 和 **8m** 做了 4 种多重耐药菌的活性测定。

2 结果与讨论

2.1 合成

在溴化物 **3a**~**3p** 合成过程中, 选择较温和的 NBS 进行溴代。由于文献报道此类反应均没提及光线问题^[12], 所以我们开始在室内正常光线下进行反应, 发现底物不能完全反应, 而且如果继续增加 NBS 的量, 得到的一溴中间体 **3a**~**3p** 会继续溴化为二溴代产物, 蒸除溶剂后得到淡黄色粘稠物, 借助柱层析才能纯化。后来在阳光下进行反应, NBS 能顺利溴代反应, 当 NBS 加入量为 1.3 equiv. 时, 无二溴化产物生成, 且反应时间明显缩短, 产率达 90% 左右, 蒸除反应液后得到白色固体, 经乙醇洗涤可直接用于下步反应。此外, 还发现反应在白炽灯光照射下进行效果也不明显, 这可能与阳光在一定程度上能催化此类反应进程有关。

在化合物 **8a**~**8p** 合成过程中, 开始用 $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$ 进攻噻唑烷二酮 N 上的 H, 发现没有产物生成, 接着我们采用反应活性较好的 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bu-}t$ 代替前者, 反应顺利进行, 接着用 CF_3COOH 水解酯键, 两步反应都有较高的产率, 而且反应时间短, 条件温和, 后处理简单。

2.2 生物活性

目标化合物对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* 4220)、变形链球菌(*S. mutans* 3056)、大肠杆菌(*E. coli* 1356)的活性测试结果见表 1。对革兰氏阳性菌,临床上常见的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*)和耐喹诺酮金黄色葡萄球菌(quinolone-resistant *S. aureus*)活性测试结果见表 2。

表 1 化合物 7a~7p 和 8a~8p 的抗菌活性(最小抑制浓度, $\mu\text{g/mL}$)

Table 1 Inhibitory activity (MIC, $\mu\text{g/mL}$) of compounds 7a~7p and 8a~8p against bacteria

Compd.	<i>S. aureus</i> 4220	<i>S. mutans</i> 3056	<i>E. coli</i> 1356
7a~7p	>64	>64	>64
8a	>64	>64	>64
8b	>64	>64	>64
8c	>64	>64	>64
8d	>64	>64	>64
8e	>64	>64	>64
8f	>64	>64	>64
8g	8	32	>64
8h	>64	>64	>64
8i	8	32	>64
8j	>64	>64	>64
8k	>64	>64	>64
8l	16	32	>64
8m	8	8	>64
8n	>64	>64	>64
8o	>64	>64	>64
8p	>64	>64	>64
Norfloxacin	2	1	16
Oxacillin	1	1	>64

初步活性测试结果表明,噻唑烷酮二酮 N 上无乙酸链取代的中间体 7a~7p 在 64 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下均无抗菌活性。化合物 8g, 8i 和 8m 抗菌效果最好,对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* 4220)的最小抑制浓度达 8 $\mu\text{g/mL}$,但仍不如诺氟沙星和苯唑西林。同样,8g, 8i 和 8m 对变形链球菌(*S. mutans* 3056)也表现出一定抑制作用,与前者相比活性稍弱,说明金黄色葡萄球菌对此类化合物的敏感性高于变形链球菌。另外,对金黄色葡萄球菌和变形链球菌活性顺序: 8g>7g, 8i>7i 和 8m>7m,说明噻唑烷酮二酮 N 上乙酸链能明显提高抗革兰氏阳性菌的活性(至少 8 倍)。所有化合物对大肠杆菌 1356(属于革兰氏阴性

表 2 化合物 8g, 8i, 8l 和 8m 对多重耐药革兰阳性菌的抑制活性(最小抑菌浓度, $\mu\text{g/mL}$)^a

Table 2 Inhibitory activity (MIC, $\mu\text{g/mL}$) of compounds 8g, 8i, 8l and 8m against clinical isolates of multidrug-resistant gram-positive strains

Compd.	MRSA		QRSA	
	3167	3506	3505	3519
8g	4	8	>64	>64
8i	4	4	8	4
8l	4	4	32	16
8m	4	4	4	8
Norfloxacin	8	4	>64	>64
Oxacillin	>64	>64	1	1

^a MRSA 3167, methicillin-resistant *S. aureus* CCARM 3167; MRSA 3506, methicillin-resistant *S. aureus* CCARM 3506; QRSA 3505, quinolone-resistant *S. aureus* CCARM 3505; QRSA 3519, quinolone-resistant *S. aureus* CCARM 3519.

菌)最小抑制浓度均大于 64 $\mu\text{g/mL}$ 。

对多重耐药菌测试结果显示,所测的 4 个化合物抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的最小抑制浓度达到 4 $\mu\text{g/mL}$,活性与诺氟沙星相当,至少 16 倍优于苯唑西林;化合物 8i 和 8m 在抗耐喹诺酮金黄色葡萄球菌的活性方面(MIC=4~8 $\mu\text{g/mL}$),弱于苯唑西林(MIC=1 $\mu\text{g/mL}$)。另外发现,化合物 8g 和 8l 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的活性要明显优于耐喹诺酮金黄色葡萄球菌;而 8i 和 8m 对两种多重耐药革兰阳性菌株的抑制活性无明显差异。

References

- [1] Yuan, Y.; Zhou, C.-H.; Liu, Q.; Song, C.-Z. *Chin. J. New Drugs* **2007**, 16, 343 (in Chinese). (袁勇, 周成合, 刘端, 宋春泽, 中国新药杂志, **2007**, 16, 343.)
- [2] Ghosh, A.; Mandal, S.; Banerji, A.; Kar, M.; Banerji, J. *Nat. Prod. Commun.* **2009**, 4, 209.
- [3] López, S. N.; Castelli, M. V.; Zacchino, S. A.; Domínguez, J. N.; Lobo, G.; Charris-Charris, J.; Cortés, J. C.; Ribas, J. C.; Devia, C.; Rodríguez, A. M.; Enriz, R. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1999.
- [4] Liu, T.; Hu, Y.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 983 (in Chinese). (刘滔, 胡永洲, 有机化学, **2006**, 26, 983.)
- [5] Bekhit, A. A.; Habib, N. S.; Bekhit, A. *Boll. Chim. Farm.* **2001**, 140, 297.
- [6] Bhattarai, B. R.; Kafle, B.; Hwang, J. S.; Khadka, D.; Lee, S. M.; Kang, J. S.; Ham, S. W.; Han, I. O.; Park, H.; Cho, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6161.
- [7] Patil, V.; Tilekar, K.; Mehendale-Munj, S.; Mohan, R.; Ramaa, C. *S. Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 49, 4539.
- [8] Liu, X.-F.; Zheng, C.-J.; Sun, L.-P.; Liu, X.-K.; Piao, H.-R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3469.
- [9] Jung, S. H.; Park, S. Y.; Kim-PAK, Y.; Lim, S. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 368.
- [10] Giles, R. G.; Lewis, N. J.; Quick, J. K.; Sasse, M. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4531.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard M7-A6, Clinical and Laboratory Stan-

- dards Institute, Wayne, PA, USA, **2003**.
- [12] (a) Norikane, Y.; Itoh, H.; Arai, T. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2766.
- (b) Zhao, P.-L.; Wang, F.; Huang, W.; Chen, Q.; Liu, Z.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1567 (in Chinese).
- (赵培亮, 王福, 黄伟, 陈琼, 刘祖明, 有机化学, **2010**, *30*, 1567.)
- (Lu, Y.; Fan, Y.)