姜黄素-*N*-取代吡唑类衍生物合成及抑菌活性

刘志昌* 王应红 张元勤 向清祥

(乐山师范学院化学与生命科学学院 乐山 614000)

摘要 为了寻求杀菌剂的新的先导化合物,用姜黄素与取代酰肼反应得到 13 个新的姜黄素-*N*-取代吡唑类衍生物,其结构经 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 和元素分析所表征,初步抑菌实验结果表明,在 1×10^{-4} mol/L 浓度下,所有衍生物与姜黄素对比,对枯草杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、青霉、黑霉有较好的抑菌效果. 其中,3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-脒基吡唑(**3c**),3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(苯并噻唑-2-硫基乙酰基)吡唑(**3k**),3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(香豆素-3-甲酰基)吡唑(**3m**)有优异的抑菌效果(抑菌圈 16.34~23.81 mm). 这些结果表明含有噻唑环、脒基、香豆素环取代基可能有助于提高姜黄素-*N*-取代吡唑类衍生物的活性.

关键词 姜黄素; 吡唑; 酰肼; 合成; 抑菌活性

Synthesis and Antibacterial Activities of *N*-Substituted Pyrazole Curcumin Derivatives

Liu, Zhichang* Wang, Yinghong Zhang, Yuanqin Xiang, Qinxian

(College of Chemistry and Life Sciences, Leshan Normal University, Leshan 614000)

Abstract In order to find new lead compounds for the design of new antibacterial drugs, 13 novel *N*-substituted pyrazole curcumin derivatives were synthesized from curcumin and substituted hydrazide. The structures of all new compounds were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS techniques and elemental analysis. The results of their *in vitro* antibacterial tests indicated that, at the concentration of 1×10^{-4} mol/L, all of the derivatives displayed better activities than curcumin against *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *A. niger*, and *Penicillium ch*. The compounds 3,5-bis(4-hydroxy-3-methoxystyryl)-1-amidinopyrazole (**3c**), 3,5-bis(4-hydroxy-3-methoxystyryl)-1-(banzothiazol-2-sulfonyl)pyrazole (**3k**) and 3,5-bis(4-hydroxy-3-methoxystyryl)-1-(coumarin-3-formyl)pyrazole (**3m**) showed remarkable antibacterial activities (with inhibition zone of up 16.34 to 23.81 mm). The results showed that thiazole ring, or guanyl and coumarin ring substituents may enhance the activities of *N*-substituted pyrazole curcumin derivatives.

Keywords curcumin; pyrazole; hydrazide; synthesis; antibacterial activity

近年来,药物化学和药理学研究发现姜黄素具有多种药理作用. 因为姜黄素的低分子量、毒性小,被认为是非常安全的、理想的化学治疗药物之一,但是,在新的研究中发现姜黄素水溶性差,在体外容易被氧化,体内的生物利用度低. 为了充分利用其药物安全性,以姜黄素为先导化合物,通过进行结构修饰,引入药效基团合成姜黄素衍生物,增加其抗炎^[1,2]、抗氧化^[3~5]、抗菌^[6,7]、抗疟疾^[8]、抗病毒^[9,10]、抗肿瘤^[11~16],作为多肽配体^[17]等活性,并对其进行了大量评估和筛选研究,正成为当前新药研究的热点之一. 本文报道以姜黄素为先

导物,姜黄素的 β -二羰基与酰肼类化合物缩合得到一类新型姜黄素-*N*-取代吡唑类衍生物. 初步抑菌结果表明,它们比姜黄素有更有效的抑菌活性. 合成反应如 Eq. 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XRC-1 型显微熔点测定仪,温度计未经校正;红外光谱: Nicolet-IR 170SX 红外分光光度计, KBr 压片;核磁共振谱: Bruker AC-P 300 型核磁共振仪, DMSO- d_6 为

* E-mail: liu_zhichang04@163.com

Received February 5, 2012; revised March 3, 2012; published online April 11, 2012.

Project supported by the Key Foundation of Science and Technology Bureau of Leshan City in Sichuan Province (No. 08SZD092) and the Application of Basic Project of Science and Technology Agency of Sichuan Province (No. 2010JY0148).

四川省乐山市科技局重点(No. 08SZD092)和四川省科技厅应用基础(No. 2010JY0148)资助项目.

溶剂, TMS 为内标; 元素分析用 Carlo Erba 1106 型元素分析仪。

酰肼类化合物 **2d~2m** 参照文献[18]合成。2-巯基苯并噻唑、氨基脲盐酸盐 **2a**(化学纯, 国药集团化学试剂有限公司)、氨基硫脲 **2b**(化学纯, 上海三友试剂厂)、2-氨基胍盐酸盐 **2c**(化学纯, 上海三友试剂厂)、三氯生(纯度符合 USP30, 武汉驰飞化工有限公司)和其他药品均为试剂公司购买, 使用前未经纯化。无水四氢呋喃、乙腈、无水丙酮、二氧六环等溶剂经常规处理, 再经蒸馏。

1.2 目标化合物 **3a~3m** 的合成

取(2.4 mmol)姜黄素溶于 10 mL 冰乙酸和 10 mL 无水乙醇混合液中, 加入(3.0 mmol)氨基脲盐酸盐 **2a**(或酰肼 **2b~2m**)的 20 mL 无水乙醇溶液, 加热回流 8~20 h, TLC 检测反应, 反应结束后, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于 30 mL 乙酸乙酯, 用 10%碳酸氢钠溶液调节 pH 6~7, 用水洗涤, 收集有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩余少量液体, 转移至柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=6:4\sim9$]分离纯化得到化合物 **3a~3m**。

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-氨基甲酰基吡唑(**3a**): 深红色结晶 0.568 g, 产率 58.1%。m.p. 208~210 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.67 (s, 2H, CONH₂), 9.02 (s, 2H, ArOH), 6.88 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 7.02~6.80 (m, 6H, ArH), 6.77 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 6.49 (s, 1H, C⁴-H), 3.84 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 171.5, 148.0, 142.0, 135.2, 129.9, 128.7, 120.2, 118.5, 115.8, 109.4, 99.3, 55.8; IR (KBr) ν : 3448, 3064, 2964, 2939, 2837, 1627, 1593, 1510, 1463, 1452, 1376, 1278, 1153, 1033 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 413.3 (M^++6 , 46), 404.6 (M^+-3 ,

22). Anal. calcd for C₂₂H₂₁N₃O₅: C 64.86, H 5.20, N 10.31; found C 64.73, H 5.12, N 10.14.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-氨基硫代甲酰基吡唑(**3b**): 黄褐色结晶 0.622 g, 产率 61.2%。m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.68 (s, 2H, CONH₂), 9.07 (s, 2H, ArOH), 7.07~6.74 (m, 6H, ArH), 6.87 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 6.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 6.53 (s, 1H, C⁴-H), 3.84 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.3, 148.1, 147.0, 142.0, 135.0, 129.8, 128.7, 120.3, 119.5, 115.9, 109.5, 99.4, 55.8; IR (KBr) ν : 3431, 3066, 2960, 2935, 2839, 1625, 1595, 1510, 1463, 1450, 1381, 1273, 1155, 1031 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 448.2 ($\text{M}^++\text{Na}+2$, 58), 423.4 (M^+-1 , 7). Anal. calcd for C₂₂H₂₁N₃O₄S: C 62.39, H 5.00, N 5.81; found C 62.48, H 5.10, N 5.73.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-脒基吡唑(**3c**): 浅黄色针状结晶 0.547 g, 产率 56.1%。m.p. 218~220 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.79 (s, 1H, C=NH), 9.21 (s, 2H, ArOH), 7.15 (s, 2H, NH₂), 7.36~6.83 (m, 6H, ArH), 6.95 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 6.79 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 6.62 (s, 1H, C⁴-H), 3.84 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 171.5, 148.1, 147.9, 143.9, 132.0, 129.9, 128.7, 120.2, 115.7, 109.3, 99.3, 55.8; IR (KBr) ν : 3424, 3061, 3011, 2938, 2842, 1699, 1511, 1471, 1407, 1381, 1279, 1166, 1022 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 406.4 (M^+ , 6), 374.4 ($\text{M}^+-\text{OCH}_3-1$, 34), 363.0 ($\text{M}^+-\text{C}=\text{CHNH}_2-2$, 100). Anal. calcd for C₂₂H₂₂N₄O₄: C 65.01, H 5.46, N 13.19; found C 64.89, H 5.23, N 13.01.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(苯甲硫基

硫代酰基吡唑(**3d**): 黄褐色结晶 0.725 g, 产率 56.9%. m.p. 95~97 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.39 (s, 2H, ArOH), 7.91 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 7.17 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 7.36~7.03 (m, 5H, PhH), 7.01~6.95 (m, 6H, ArH), 6.82 (s, 1H, C⁴-H), 4.47 (s, 2H, CH₂), 3.84 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 199.6, 153.8, 148.4, 147.9, 136.8, 135.4, 129.8, 128.2, 127.9, 121.8, 121.0, 116.1, 111.0, 107.6, 56.0, 40.7; IR (KBr) ν : 3440, 3054, 2944, 2848, 1641, 1601, 1561, 1521, 1466, 1426, 1384, 1317, 1273, 1230, 1184, 1161, 1075, 1027, 613 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 530.8 (M^+ , 9). Anal. calcd for C₂₉H₂₆N₂O₄S₂: C 53.64, H 4.94, N 5.28; found C 53.47, H 4.76, N 5.13.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(2-羟基苯甲酰基)吡唑(**3e**): 橙红色粉末 0.664 g, 产率 57.1%. m.p. 207~209 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.21 (s, 2H, OH), 8.11 (s, 1H, ArOH), 7.62~7.01 (m, 2H, ArH), 7.36 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 7.11 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 7.31~6.97 (m, 2H, ArH), 6.92~6.55 (m, 6H, ArH), 6.14 (s, 1H, C⁴-H), 3.86 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.2, 158.6, 148.2, 147.1, 142.3, 141.6, 135.7, 133.4, 131.1, 130.8, 128.6, 124.8, 123.6, 121.6, 119.9, 116.6, 113.2, 107.3, 56.3; IR (KBr) ν : 3455, 3428, 3018, 2964, 2937, 2839, 1754, 1664, 1619, 1597, 1579, 1508, 1423, 1381, 1284, 1159, 1123, 1034 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 508 (M^++23+1 , 12), 482 (M^+-2 , 10). Anal. calcd for C₂₈H₂₄N₂O₆: C 69.41, H 4.99, N 5.78; found C 69.23, H 4.87, N 5.59.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(4-羟基苯甲酰基)吡唑(**3f**): 橙红色粉末 0.692 g, 产率 59.5%. m.p. 218~220 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.25 (s, 2H, OH), 8.19 (s, 1H, ArOH), 7.62~7.72 (m, 2H, ArH), 7.36 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 7.11 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 6.91~6.97 (m, 2H, ArH), 6.92~6.55 (m, 6H, ArH), 6.18 (s, 1H, C⁴-H), 3.86 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.1, 161.5, 158.6, 148.0, 147.1, 141.0, 135.7, 134.1, 131.1, 130.8, 128.6, 124.8, 123.6, 121.6, 119.9, 116.6, 113.2, 107.3, 56.1; IR (KBr) ν : 3455, 3071, 3018, 2937, 2839, 1754, 1619, 1579, 1534, 1508, 1423, 1387, 1275, 1163, 1034, 1007 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 508 (M^++23-1 , 13), 482 (M^+-2 , 9). Anal. calcd for C₂₈H₂₄N₂O₆: C 69.41, H 4.99, N 5.78; found C 69.32, H 4.51, N 5.62.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(4-氨基苯甲酰基)吡唑(**3g**): 棕红色粉末 0.601 g, 产率 51.8%. m.p.

215~217 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 (s, 2H, ArOH), 7.82~7.45 (m, 2H, ArH), 7.32 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 7.08 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 6.78~6.99 (m, 2H, ArH), 6.69~6.62 (m, 6H, ArH), 6.06 (s, 1H, C⁴-H), 4.23 (s, 2H, NH), 3.84 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.1, 152.6, 148.7, 147.1, 146.7, 141.6, 134.2, 130.1, 129.9, 128.5, 126.4, 123.8, 119.9, 116.6, 115.8, 113.2, 104.2, 56.1; IR (KBr) ν : 3455, 2964, 2928, 2857, 1736, 1619, 1606, 1579, 1534, 1508, 1423, 1387, 1275, 1181, 1034 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 506 (M^++23 , 16), 482 (M^+-1 , 12). Anal. calcd for C₂₈H₂₅N₃O₅: C 69.55, H 5.21, N 8.69; found C 69.36, H 5.07, N 8.52.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(4-二甲氨基苯甲酰基)吡唑(**3h**): 棕红色粉末 0.758 g, 产率 61.7%. m.p. 235~237 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 (s, 2H, ArOH), 7.84~7.65 (m, 2H, ArH), 7.32 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 7.02 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 6.76~6.92 (m, 2H, ArH), 6.69~6.62 (m, 6H, ArH), 6.18 (s, 1H, C⁴-H), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 2.98 (s, 6H, NCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.6, 169.0, 166.2, 165.8, 152.7, 149.8, 148.4, 148.2, 147.1, 141.1, 130.0, 129.2, 129.0, 126.7, 123.5, 121.4, 120.4, 119.6, 119.6, 119.3, 116.3, 116.1, 116.0, 111.7, 111.2, 101.2, 56.0, 46.0; IR (KBr) ν_{max} : 3455, 3428, 2964, 2937, 2857, 1736, 1619, 1579, 1561, 1543, 1508, 1423, 1391, 1284, 1163, 1034 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 534 (M^++23 , 14), 528 ($\text{M}^++\text{H}_2\text{O}-1$, 10). Anal. calcd for C₃₀H₂₉N₃O₅: C 70.41, H 5.71, N 8.21; found C 70.53, H 5.66, N 8.03.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(2,4-二氯苯氧基乙酰基)吡唑(**3i**): 褐色粉末 0.854 g, 产率 62.7%. m.p. 212~214 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.08 (s, 2H, ArOH), 7.59~7.38 (m, 3H, ArH), 7.35 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C¹-H, C⁷-H), 7.17 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, C²-H, C⁶-H), 6.95~6.62 (m, 6H, ArH), 6.42 (s, 1H, C⁴-H), 4.71 (s, 2H, COCH₂), 3.83 (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.4, 166.2, 165.7, 153.0, 148.3, 147.2, 133.4, 130.0, 129.7, 128.7, 128.3, 128.0, 125.4, 125.3, 122.9, 121.2, 120.4, 116.0, 115.7, 110.0, 100.2, 67.3, 56.0; IR (KBr) ν : 3402, 3018, 2964, 2937, 2848, 1754, 1619, 1593, 1579, 1526, 1508, 1423, 1374, 1266, 1159, 1034 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 591 (M^++23+1 , 62), 570 (M^++3 , 54), 569 (M^++2 , 18). Anal. calcd for C₂₉H₂₄N₂O₆Cl₂: C 61.38, H 4.26, N 4.94; found C 61.19, H 4.16, N 4.79.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(苯并咪

唑-2-巯基乙酰基)吡唑(**3j**): 棕红色粉末 0.774 g, 产率 58.2%. m.p. 196~198 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.89 (s, 1H, NH), 8.10 (s, 2H, ArOH), 7.70~7.26 (m, 4H, ArH), 7.29 (d, $J=16.0$ Hz, 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$), 6.89 (d, $J=16.0$ Hz, 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 6.84~6.57 (m, 6H, ArH), 6.64 (s, 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 4.24 (s, 2H, COCH_2), 3.84 (s, 6H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.52, 148.3, 146.1, 141.7, 140.3, 138.2, 137.4, 135.0, 130.0, 128.7, 123.5, 123.1, 121.5, 120.4, 116.0, 115.9, 115.2, 110.1, 103.4, 56.1, 37.8; IR (KBr) ν : 3455, 3009, 2937, 2843, 1754, 1619, 1579, 1534, 1508, 1423, 1382, 1280, 1159, 1034 672 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 577 ($\text{M}^+ + 23$, 42), 556 ($\text{M}^+ + 2$, 34). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: C 64.99, H 4.73, N 10.11; found C 64.83, H 4.81, N 10.21.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(苯并咪唑-2-巯基乙酰基)吡唑(**3k**): 橙红色粉末 0.907 g, 产率 66.1%. m.p. 147~149 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.16 (s, 2H, ArOH), 8.08~7.53 (m, 4H, ArH), 7.34 (d, $J=15.9$ Hz, 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$), 7.07 (d, $J=15.9$ Hz, 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.16~6.79 (m, 6H, ArH), 6.76 (s, 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.39 (s, 2H, CH_2), 3.86 (s, 6H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.7, 154.5, 151.3, 148.9, 145.4, 135.5, 134.7, 133.6, 132.5, 127.0, 126.3, 125.2, 124.8, 123.7, 122.6, 122.3, 121.7, 116.5, 112.0, 103.1, 56.0, 37.6; IR (KBr) ν : 3455, 3071, 2964, 2843, 1754, 1610, 1579, 1526, 1508, 1423, 1387, 1280, 1168, 1034, 672 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 595 ($\text{M}^+ + 23 + 1$, 22), 573 ($\text{M}^+ + 2$, 10), 571 (M^+ , 20). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$: C 63.03, H 4.41, N 7.35; found C 63.17, H 4.24, N 7.29.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(苯并咪唑-1-基乙酰基)吡唑(**3l**): 黄色粉末 0.685 g, 产率 54.6%. m.p. 113~115 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.20 (s, 1H, $\text{ImC}^2\text{-H}$), 8.19 (s, 2H, ArOH), 7.82~7.37 (m, 4H, ArH), 7.57~6.67 (m, 6H, ArH), 7.32 (d, $J=15.9$ Hz, 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$), 6.82 (d, $J=15.9$ Hz, 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 6.32 (s, 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.24 (s, 2H, CH_2), 3.86 (s, 6H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 187.5, 153.9, 150.3, 148.9, 148.2, 147.3, 147.0, 142.8, 137.2, 135.0, 129.9, 128.7, 123.5, 121.5, 120.4, 116.8, 116.0, 115.9, 109.9, 99.7, 67.7, 56.0; IR (KBr) ν : 3492, 3057, 2961, 2842, 1751, 1591, 1511, 1461, 1383, 1275, 1149, 1124 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 525 ($\text{M}^+ + 3$, 9). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$: C 68.95, H 5.02, N 10.72; found C 68.82, H 4.93, N 10.58.

3,5-二(4-羟基-3-甲氧基苯基乙烯基)-*N*-(香豆素-3-甲酰基)吡唑(**3m**): 浅黄色结晶 0.726 g, 产率 56.4%.

m.p. 219~221 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.39 (s, 2H, ArOH), 8.02 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, 4-H), 7.91 (d, $J=16.2$ Hz, 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.46~7.49 (m, 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 7.26 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.22~7.23 (m, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.16 (s, $J=16.2$ Hz, 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.01~6.95 (m, 6H, ArH), 6.82 (s, 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 4.47 (s, 2H, CH_2), 3.84 (s, 6H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 199.6, 162.2, 160.7, 153.8, 148.4, 147.9, 142.1, 136.8, 135.4, 131.8, 129.8, 128.2, 127.9, 126.1, 122.9, 121.8, 121.0, 116.1, 111.0, 107.6, 56.0; IR (KBr) ν : 3440, 3054, 2944, 2848, 1751, 1601, 1561, 1521, 1426, 1384, 1273, 1230, 1184, 1161, 1027 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 533.54 ($\text{M}^+ + 3$, 12), 530.8 (M^+ , 9). Anal. calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$: C 69.40, H 4.51, N 5.22; found C 69.24, H 4.35, N 5.04.

1.3 抑菌活性测定

采用抑菌圈测定法, 具体试测方法见文献[19], 二甲亚砜作溶剂, 分别将化合物 **3a**~**3m**、姜黄素和三氯生(Triclosan)配制成浓度为 1×10^{-4} mol/L 的溶液, 供测试的有枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*) (四川大学生命科学学院提供)、黑曲霉菌(*Aspergillus niger*)和青霉菌(*Penicillium chrysogenum*) (四川大学轻纺与食品学院提供), 试菌培养液中含细菌 1.0×10^7 cfu/mL, 试真菌培养液中含霉菌的孢子个数为 5.5×10^6 个/mL, 分别取试菌培养液 50 μL , 观察并测量抑菌圈直径, 每个实验平行 3 次, 抑菌数据(mm)取 3 次平均值列于表 1 中.

2 结果与讨论

2.1 光谱分析

在红外谱图中, 特征吸收峰 3429 cm^{-1} 可认为是由 N—H 伸缩振动引起, 也可能是 O—H 伸缩振动引起; 特征吸收峰 3489 cm^{-1} 可认为是由酚羟基 O—H 伸缩振动引起. C=N 伸缩振动在 1500 cm^{-1} 左右有吸收峰, 在 1720 与 1230 cm^{-1} 附近分别有 C=O 键的振动吸收峰, 表明化合物中含有 *N*-酰基吡唑基团. 在 3010~3070 cm^{-1} 有=C—H 的特征峰, 同时在 1620, 1560, 1430 cm^{-1} 有芳环特征吸收峰. ^1H NMR 图谱中, δ 8.2~8.4 有酚羟基 O—H 吸收单峰, δ 3.80 附近有 OMe 的吸收单峰, δ 6.00~6.64 有吡唑环的 $\text{C}^4\text{-H}$ 特征吸收峰, 其吸收峰与姜黄素 $\text{C}^4\text{-H}$ 的吸收峰 δ 4.71^[8]相比向低场发生明显的位移, 这是吡唑环的特征. 质谱图中, 由于姜黄素-*N*-取代吡唑类化合物不稳定, 导致分子离子峰值比较小, 一般在 10%~20%, 说明较易形成碎片峰. 这些光谱数据表征了化合物 **3a**~**3m** 的结构.

表 1 姜黄素取代吡唑类衍生物 **3a~3m** 的抑菌活性测试结果(mm)^{a,b}
Table 1 Results of antibacterial activities (mm) of curcumin pyrazole compounds **3a~3m**

Compd.	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. niger</i>	<i>Penicillium ch.</i>
3a	18.84	15.21	16.44	15.24	14.93
3b	15.64	14.21	18.42	14.42	14.30
3c	23.12	23.81	17.89	19.47	20.63
3d	17.47	19.47	17.15	16.63	19.68
3e	17.00	15.62	18.52	14.72	15.24
3f	16.80	14.64	15.70	16.74	16.02
3g	17.52	14.80	16.32	16.54	16.94
3h	16.64	18.22	16.64	16.78	16.16
3i	19.38	18.12	15.66	15.78	15.70
3j	15.48	18.70	15.28	17.32	15.84
3k	17.60	20.43	20.40	16.92	16.96
3l	18.21	16.26	15.40	14.76	17.40
3m	18.06	16.34	17.94	20.36	17.82
Triclosan	14.48	16.14	13.48	15.40	14.64
Curcumin	12.10	11.32	11.59	12.34	12.89

^a Concentration: 1×10^{-4} mol/L; ^b inhibition zone: mm.

2.2 抑菌活性

采用抑菌圈测定法, 姜黄素-*N*-取代吡唑类化合物 **3a~3m** 和参照药物的抑菌测定数据(表 1)结果表明: 在同样的浓度下, 与参照药物姜黄素和三氯生的抑菌活性进行对比, 发现合成的化合物 **3a~3m** 有更为广泛的杀菌谱. 它们与三氯生对枯草杆菌、金色葡萄球菌、大肠杆菌(*Escherichia coli*)有相似的良好抑菌作用, 而化合物 **3a~3m** 比姜黄素和三氯生对青霉、黑霉有更好的抑菌作用. 其中, 化合物 **3a**, **3c**, **3i**, **3l**, **3m** 对枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)抑菌效果(抑菌圈 18.06~23.12 mm), 化合物 **3c**, **3d**, **3h**, **3i**, **3k** 对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)抑菌效果(抑菌圈 18.12~23.81 mm), 化合物 **3b**, **3e**, **3k** 对大肠杆菌(*Escherichia coli*)抑菌效果(抑菌圈 18.42~20.40 mm), 化合物 **3b**, **3c**, **3l**, **3m** 对青霉抑菌效果(抑菌圈 17.40~20.63 mm), 化合物 **3c**, **3m** 对黑霉的抑菌效果(抑菌圈 19.47~20.36 mm), 显示它们对不同细菌或不同真菌有较好的抑菌活性, 总体来看化合物 **3c**, **3k**, **3m** 的抑菌效果(抑菌圈 16.34~23.81 mm)更好. 由此可见, 在取代母体姜黄素吡唑相同的时候, 如果引入的取代基含有噻唑环、脒基、香豆素环, **3c**, **3k**, **3m** 的生物活性会有明显的提高.

3 结论

为了寻求杀菌剂的新的先导化合物, 用姜黄素与取代酰肼反应得到 13 个新的姜黄素-*N*-取代吡唑类衍生物, 其结构经 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 和元素分析所表征. 初步抑菌实验结果表明, 在 1×10^{-4} mol/L 浓度下, 所有衍生物与姜黄素对比, 对枯草杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、青霉、黑霉有较好的抑菌效果. 其中, 化

合物 **3c**, **3k**, **3m** 有优异的抑菌效果(抑菌圈 16.34~23.81 mm). 这些结果表明: 在取代母体姜黄素吡唑相同的时候, 如果引入的取代基含有噻唑环、脒基、香豆素环, **3c**, **3k**, **3m** 的生物活性会有明显的提高, 是一类具有可进一步结构优化和深入研究的化合物. 将为寻找更加理想的杀菌剂提供有益的帮助.

References

- [1] Rao, T. S.; Basu, N.; Siddiqui, H. H. *Indian J. Med. Res.* **1982**, *75*, 574.
- [2] Claramunt, R. M.; Bouissane, L.; Cabildo, M. P.; Cornago, M. P.; Elguero, J.; Radziwon, A.; Medina, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1290.
- [3] Sun, Y. M.; Zhang, H. Y.; Chen, D. Z.; Liu, C. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2909.
- [4] Masuda, T.; Toi, Y.; Bando, H.; Maekawa, T.; Takeda, Y.; Yamaguchi, H. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 2524.
- [5] Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793.
- [6] Zhong, Y. N.; Zhen, H. S.; Teng, J. B.; Meng, B. H. *Chin. J. Exper. Trad. Med. Form.* **2008**, *14*, 46 (in Chinese). (钟益宁, 甄汉深, 滕建北, 孟保华, 中国实验方剂学杂志, **2008**, *14*, 46.)
- [7] Mishra, S.; Narain, U.; Mishra, R.; Misra, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1477.
- [8] Mishra, S.; Karmodoya, K.; Surolia, N.; Surolia, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2894.
- [9] Mazumder, A.; Neamati, N.; Sunder, S.; Schulz, J.; Pertz, H.; Eich, E.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3057.
- [10] Mazumder, A.; Raghavan, K.; Weinstein, J.; Kohn, K. W.; Pommier, Y. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *49*, 1165.
- [11] Ireson, C. R.; Jones, D. J. L.; Samantha, O. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2002**, *11*, 105.
- [12] Shim, J. S.; Kim, D. H.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lim, D.; Lee, S. K.; Kim, K. W.; Ahn, J. W.; Yoo, J. S.; Rho, J. R.; Shin, J.; Kwon, H. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2987.
- [13] Lin, L.; Shi, Q.; Alexander, K.; Nyarko, A. K.; Bastow, K. F.; Wu,

- C. C.; Su, C. Y.; Shih, C. C.-Y.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3963.
- [14] Simoni, D.; Rizzi, M.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Marchetti, P.; Invidiata, F. P.; Labbozzetta, M.; Poma, P.; Carina, V.; Notarbartolo, M.; Alaimo, A.; D'Alessandro, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 845.
- [15] Labbozzetta, M.; Baruchello, R.; Marchetti, P.; Gueli, M. C.; Poma, P.; Notarbartolo, M.; Simoni, D.; D'Alessandro, N. *Chem.-Biol. Interact.* **2009**, *181*, 29.
- [16] Zhou, S. S.; Xue, X.; Jiang, B.; Lu, C. H.; Tian, Y. P.; Jiang, M. H. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2335 (in Chinese).
(周双生, 薛璇, 姜波, 鲁传华, 田玉鹏, 蒋明华, 化学学报, **2011**, *69*, 2335.)
- [17] Airolidi, C.; Zona, C.; Sironi, E.; Colombo, L.; Messa, M.; Aurilia, D.; Gregori, M.; Masserini, M.; Salmona, M.; Nicotra, F.; Ferla, B. *L. J. Biotechnol.* **2011**, *156*, 317.
- [18] Gong, X. Q.; Chen, N. C. *West China J. Pharm. Sci.* **1997**, *12*, 240 (in Chinese).
(龚筱群, 陈洪超, 华西药学杂志, **1997**, *12*, 240.)
- [19] Li, Y. L. *Clinical Microbiology and Inspection*, People's Health Press, Beijing, **1995**, pp. 77~82 (in Chinese).
(李影林, 临床微生物学及检验, 人民卫生出版社, 北京, **1995**, pp. 77~82.)

(Qin, X.)