

含 α, β -不饱和酮的 Mannich 碱的合成及抑菌活性

顾尚香 姚卡玲* 谷永红

(兰州大学化学系, 兰州 730000)

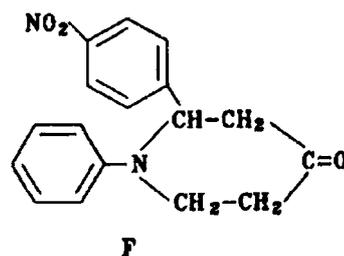
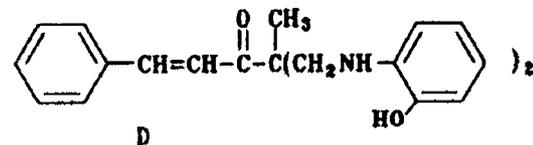
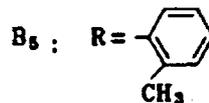
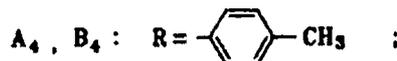
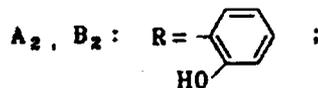
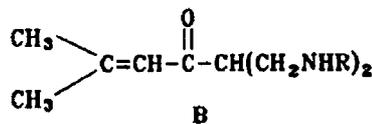
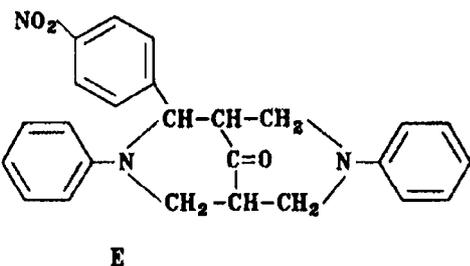
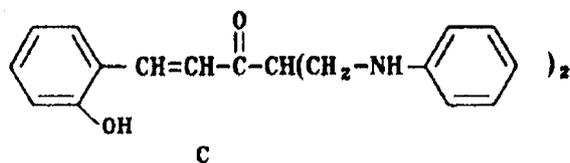
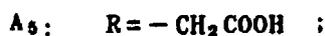
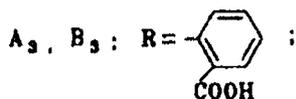
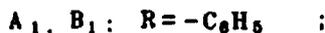
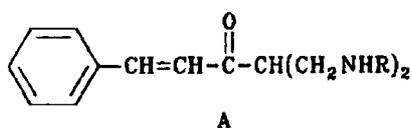
摘要 合成了 12 个含 α, β -不饱和酮的 Mannich 碱化合物及 1 个环状 Mannich 碱, 经元素分析、红外、紫外、核磁及质谱确定其化学结构, 并对其抑菌作用进行了研究。

关键词 α, β -不饱和酮; Mannich 碱; 抑菌作用

含 α, β -不饱和酮的 Mannich 碱及其衍生物在医药方面的应用使人们对其产生了极大的兴趣, 与其相应的苯胺已被用作抗白血病新药^[1,2]。据文献^[3]报道, 一般含烯键、芳环、羟基、羧基等基团的化合物有较明显的药理作用。因此, 本文设计、合成了 12 个有上述基团且含有 α, β -不饱和酮的 Mannich 碱及 1 个 Mannich

碱环化物, 以便了解这些化合物抑菌作用的情况及不同基团对抑菌作用的影响, 为进一步研究 Mannich 碱类衍生物的抑菌作用做出了有意义的探索。

设计合成的 13 个化合物中包括 5 个 A, 5 个 B 和 C, D, E, 其结构式如下:



* 本文联系人

13 个目标化合物均未见文献报道。其化学结构经元素分析、红外、核磁共振及质谱等确证(表 1)。部分化合物的紫外光谱图见图 1。

Tab 1 Physical and chemical data of the title compounds(A₁~₅, B₁~₅, C, D, E)

Compd	Formula	Yield %	MP °C	Elemental anal			IR(cm ⁻¹)		¹ HNMR(δ ppm) and MS(m/z)
				Found % (calcd)			ν _{C=O}	ν _{N-H}	
				C	H	N			
A ₁	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O	53	231~233	80.66 (80.90)	6.56 (6.74)	8.22 (7.87)	1656	3288	6.56~7.63(17H, m, 3×ArH, ArCH=CH); 3.10(2H, s, 2×NH); 2.39~2.43 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]
A ₂	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃	75	247(d)	73.98 (74.23)	6.03 (6.19)	7.47 (7.22)	1664	3301	6.53~7.63(15H, m, 3×ArH, ArCH=CH); 4.43~4.81(2H, m, 2×OH); 2.92~2.98(2H, m, 2×NH); 2.30~2.38 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]
A ₃	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅	63	284~286	70.54 (70.27)	5.83 (5.41)	6.01 (6.31)	1668	3363	10.80(2H, s, 2×COOH); 7.28~8.22 (15H, m, 3×ArH, ArCH=CH); 2.96(2H, s, 2×NH); 2.47~2.63 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]
A ₄	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O	88	261(d)	80.89 (81.25)	7.41 (7.29)	6.98 (7.29)	1658	3293	6.38~7.73(15H, m, 3×ArH, ArCH=CH); 2.75~2.82(2H, m, 2×NH); 2.37~2.53 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]; 2.15~2.23 (6H, m, 2×ArCH ₃)
A ₅	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅	61	228(d)	59.73 (60.00)	6.12 (6.25)	8.99 (8.75)	1654	3300	10.80~11.25(2H, m, 2×COOH); 6.69~7.66(7H, m, ArH, ArCH=CH); 3.60(2H, s, 2×NH); 3.13~3.18(4H, m, 2×CH ₂ COO); 2.39~2.61 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]
B ₁	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	82	164~166	77.67 (77.92)	7.98 (7.79)	9.34 (9.09)	1656	3320	6.30~7.02(10H, m, 2×ArH); 5.15(1H, s, =CH); 2.67(2H, s, 2×NH); 2.26~2.33 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]; 1.85(6H, s, 2×CH ₃)
B ₂	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	73	220(d)	70.31 (70.59)	6.92 (7.06)	8.51 (8.24)	1662	3308	6.39~7.18(8H, m, 2×ArH); 5.50(1H, s, =CH); 4.30~4.67(2H, m, 2×OH); 2.80~3.10(2H, m, 2×NH); 2.33~2.57 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]; 1.80(6H, s, 2×CH ₃)
B ₃	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₅	67	240(d)	66.88 (66.67)	5.78 (6.06)	6.73 (7.07)	1665	3370	10.80(2H, s, 2×COOH); 7.50~8.29 (8H, m, 2×ArH); 5.38(1H, m, =CH); 2.93(2H, s, 2×NH); 2.24~2.60 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]; 1.68(6H, s, 2×CH ₃)
B ₄	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	87	232~234	78.32 (78.57)	8.17 (8.33)	8.58 (8.33)	1658	3327	6.49~7.20(8H, m, 2×ArH); 5.43(1H, s, =CH); 2.95(2H, s, 2×NH); 2.30~2.65 [5H, m, CH(CH ₂) ₂]; 2.10~2.17 (6H, m, 2×ArCH ₃); 1.84(6H, s, 2×CH ₃)

continued

Compd	Formula	Yield %	MP °C	Elemental anal			IR (cm ⁻¹)		¹ HNMR (δ ppm) and MS (m/z)
				Found % (calcd)			ν _{C=O}	ν _{N-H}	
				C	H	N			
B₅	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	80	195~196	78.29 (78.57)	8.62 (8.33)	8.02 (8.33)	1659	3322	6.37~7.12(8H, m, 2×ArH); 5.30(1H, s, =CH); 2.89(2H, s, 2×NH); 2.22~2.60[5H, m, CH(CH ₂) ₂]; 2.01~2.20(6H, m, 2×ArCH ₃); 1.83(6H, s, 2×CH ₃)
C	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	78	238(d)	77.17 (77.42)	6.63 (6.45)	7.28 (7.53)	1661	3437	6.53~7.66(16H, m, 3×ArH, ArCH=CH); 4.48(1H, s, OH); 3.17~3.26(2H, m, 2×NH); 2.26~3.05[5H, m, CH(CH ₂) ₂]
D	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃	68	262(d)	74.33 (74.63)	6.68 (6.47)	7.27 (6.97)	1673	3311	6.55~7.68(15H, m, 3×ArH, ArCH=CH); 4.52~4.86(2H, m, 2×OH); 2.81~3.08(2H, m, 2×NH); 2.30~2.41[4H, m, CH(CH ₂) ₂]; 2.01(3H, s, CH ₃)
E	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	52	268~270	72.85 (72.61)	9.94 (10.16)	5.67 (5.61)	1732	—	7.50~8.02(4H, m, O ₂ NArH); 6.66~6.82(10H, m, 2×ArH); 2.83~3.32(7H, m, 3×NCH ₂ , NCH); 2.53~2.94(2H, m, 2×CHCO); 414(M+1), 413(M ⁺), 308(M-C ₆ H ₅ NCH ₂), 291(M-C ₆ H ₅ NO ₂), 226(C ₆ H ₅ NCHC ₆ H ₄ NO ₂ ⁺), 187(M-C ₆ H ₅ NCHC ₆ H ₄ NO ₂), 119(C ₆ H ₅ N(CH ₂) ₂ ⁺), 105(C ₆ H ₅ NCH ₂ ⁺)

目标化合物的合成分两步进行。先由相应的醛合成 α,β-不饱和酮(亚苄基丙酮^[4]、异丙叉丙酮^[4]、邻羟基亚苄基丙酮^[5]、亚苄基丁酮^[6]、对硝基亚苄基丙酮^[4]),然后以此为原料与甲醛、芳胺盐酸盐进行缩合。

环化物 **E** 的 IR 和 UV 谱与其它化合物明显不同,由此可推断其结构有较大差别。在 **E** 的 IR 图谱中无仲氨基峰,其羰基峰也由 α,β-不饱和酮的 1660 cm⁻¹移至 1732 cm⁻¹,说明环 **E** 为非共轭酮。紫外光谱中,**E** 在 320 nm 附近没有共轭羰基所具有的特征 R 吸收带,这也是碳碳双键消失的有力佐证。

由 MS 图谱可确定 **E** 的分子量为 413,按下述方式裂解,可得到相应的碎片峰。元素分析与推测的分子式吻合,误差小于 0.25%。

由此可推断,由于对硝基亚苄基丙酮中

-NO₂ 的强吸电子共轭与诱导效应和羰基氧的

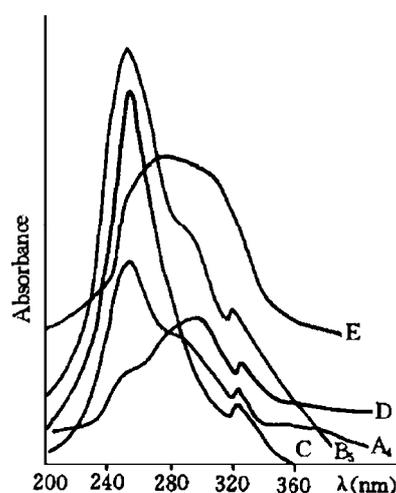
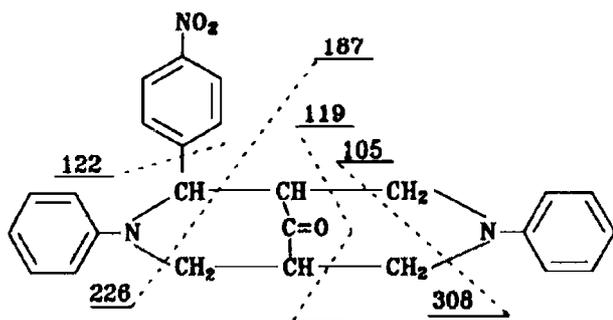


Fig 1 UV spectra of some compounds.

共同作用,使烯键极化程度增强,即亚苄基碳上电荷密度降低,其反应活性增大。首先,对硝基

亚苄基丙酮与甲醛、芳胺发生 Mannich 反应和



环化反应,生成氢化吡啶酮衍生物 F,此物再与甲醛、苯胺继续缩合,生成 Bispidine 类化合物 E。文献^[7]也曾报道,有 Bispidine 结构的化合物可用分步合成法制备,这为环化物 E 的结构式确定提供了依据。

抑菌试验初步结果表明(表 2): A_1, A_2 对金黄色葡萄球菌的抑菌作用较强,用标准青霉素作对照,经计算其效价分别为 12.6 和 6.3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。其它化合物对该菌的抑菌效果不明显。化合物 E 抗链球菌效果非常好。E, A_2, A_4 对黑曲霉菌有较强抑制作用。试验结果可以看出, B 类化合物(母体为脂肪族 α, β -不饱和酮)对试验的这几种菌的抑制作用不明显。关于结构与药效的关系及抑菌机制尚有待于进一步研究和探讨。

Tab 2 Inhibition zone diameter(mm) of some Mannich bases under maximum (minimum) inhibition concentration

	E	A_2	A_3	A_4	B_4
Streptococcus beta	27(17)		19(14)		
Aspergillus niger	24(15)	23(14)		25(16)	
Aspergillus glaucus		21(13)			
Epidermophyton floccosum					18(12)

实 验 部 分

熔点用 X_4 显微熔点测定仪测定,温度未校正;元素分析用 1106 型元素分析仪测定;红外光谱用 5-XD 型红外光谱仪测定, KBr 压片;核磁共振谱用 JEOL PMX 60SI 核磁共振仪测定, CDCl_3 (E 用 DMSO) 为溶剂, TMS 为内标;质谱用 VGZAB-HS 色/质谱联用仪测定。所用试

剂为 AR 级,均未经进一步纯化处理。

1 4,4-二苯胺甲基-1-苯基-1-丁烯-3-酮(A_1)

苯胺 1.0 g(0.01 mol)溶于无水乙醇 5 ml 中,通入 HCl 气体,苯胺盐酸盐析出并放热。搅拌下加入 37% w/v 甲醛水溶液 1.2 ml 和亚苄基丙酮 1.8 g(0.012 mol),在 0~5℃ 下搅拌 14 h,析出固体放置过夜,滤集,乙醇洗涤后,将其悬浮于少量乙醇中,用 10% Na_2CO_3 溶液中和至碱性,抽滤,丙酮重结晶。

按类似的方法,用相应的胺分别制得 A_2, A_3 和 A_4 。

A_5 的制备与上述方法略有不同。取氨基酸盐酸盐 1.1 g(0.01 mol)溶于水—乙醇 7 ml (1:8 v/v)中,加入 37% w/v 甲醛水溶液 1.2 ml 和亚苄基丙酮 2.0 g(0.012 mol)于 40~50℃ 回流 1 h,得金黄色溶液,冷却至室温析出固体,滤集,用上述醇—水混合溶剂重结晶。

2 5,5-二苯胺甲基-2-甲基-2-戊烯-4-酮(B_1)

将苯胺 1.6 g(0.017 mol), 37% w/v 甲醛水溶液 2 ml 加入到无水乙醇 60 ml 中,20℃ 下搅拌 8 h,析出沉淀,在搅拌下加入异丙叉丙酮 2.0 g(0.02 mol)和 HCl 饱和的无水乙醇溶液 8 ml,使醛胺缩合物溶解,继续搅拌至析出棕红色固体,放置过夜,滤集,用无水乙醇洗涤后悬浮于乙醇中,搅拌下加入 10% Na_2CO_3 溶液中和至碱性,用水稀释,滤集,乙醇重结晶。

用类似方法,用相应的胺分别制得 B_2, B_3, B_4 和 B_5 。

3 4,4-二苯胺甲基-1-邻羟基苯基-1-丁烯-3-酮(C)

苯胺 0.77 g(0.0083 mol)溶于无水乙醇 60 ml 中,通 HCl 气体至苯胺盐酸盐析出,搅拌 7 h 后加入 37% w/v 甲醛水溶液 1 ml 和邻羟基亚苄基丙酮 1.6 g(0.01 mol),18℃ 下继续搅拌 7 h,析出产物,滤集,用无水乙醇洗涤。后处理同 B_1 。

4 4,4-二邻羟基苯胺甲基-1-苯基-1-戊烯-3-酮(D)

将邻羟基苯胺 1.1 g(0.01 mol)溶于无水乙醇 6 ml 中,加入 37% w/v 甲醛水溶液 1.2

ml, 18℃下搅拌 5 h, 放置过夜, 有醛胺缩合物析出, 搅拌下加入亚苄基丁酮 1.8 g (0.012 mol) 及饱和 HCl 乙醇溶液 6.5 ml, 醛胺缩合物溶解, 继续搅拌反应 3 h, 析出固体, 滤集。后处理同 B₁。

5 2-(对硝基苯基)-3,7-二苯基-9-氧代-3,7-二氮双环[3,3,1]壬烷(E)

苯胺 1.0 g (0.01 mol) 溶于无水乙醇 6 ml 中, 加入 37% w/v 甲醛水溶液 1.0 ml, 对硝基亚苄基丙酮 2.2 g (0.012 mol) 及饱和 HCl 无水乙醇溶液 7 ml, 在 18℃ 下搅拌反应 12 h, 生成红棕色固体, 滤集, 用少量乙醇洗涤一次后, 将固体悬浮于少量乙醇中, 用 10% Na₂CO₃ 水溶液中和至碱性, 用水稀释, 滤集, 产品用乙醇—石油醚(2:1 v/v) 混合溶剂洗涤 3 次, 然后干燥备用。

6 抑菌试验

所有化合物均进行了金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、黑曲霉 (*Aspergillus niger*)、灰绿曲霉 (*Aspergillus glaucus*)、絮状表皮癣菌 (*Epidermophyton floccosum*) 和乙型链球菌 (*Streptococcus beta*) 等 5 种菌的抑菌试验。

对金黄色葡萄球菌的抑菌作用按文献^[8]用二倍稀释法测定, 其余的抑菌试验用平皿抑菌法测定^[8], 结果见表 2。抑菌圈直径小于 18 (12) mm 的均未列入。

参 考 文 献

- 1 Dimmock JR, Philips OA, Wonka SL, *et al.* Evaluation of some Mannich bases of conjugated styryl ketones and related compounds versus the WiDr colon cancer *in vitro*. *Eur J Med Chem*, 1989, **24**:217
- 2 Dimmock JR, Jonnalagadda SS, Leck DM, *et al.* Evaluation of styryl ketones and related hydrazones for activity against P388 leukemia. *Neoplasma*, 1988, **35**:715
- 3 彭司勋主编. 《药物化学》. 北京: 人民卫生出版社, 1959:117
- 4 樊能廷编著. 《有机合成事典》. 北京: 北京理工大学出版社, 1992:822, 592, 827
- 5 Harries CD. Ueber Methyl-o-oxycinnamylketon (methyl-o-oumarketon) und abkommlinge Desselben. *Chem Ber*, 1891, **24**:3180
- 6 Hiroshi Midolikwa. The condensation of benzaldehyde with methyl ethyl ketone by aqueous sodium hydroxide. *Bull Chem Soc Jap*, 1954, **27**:131
- 7 Jeyaraman R, Avila S. Chemistry of 3-azabicyclo [3.3.1] nonanes. *Chem Rev*, 1981, **81**:149
- 8 徐淑云, 卞如濂, 陈修主编. 《药理实验方法学》. 北京: 人民卫生出版社, 1982:1063

STUDY ON THE SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MANNICH BASES CONTAINING α , β -UNSATURATED KETONE

SX Gu, KL Yao and YH Gu

(Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

ABSTRACT Twelve Mannich bases containing α , β -unsaturated ketone were synthesized and characterized by elemental analysis, IR, ¹HNMR, UV and MS spectra. All of the title compounds were unreported in the literature, some of these compounds showed marked antibacterial activity.

KEY WORDS α , β -Unsaturated ketone; Mannich base; Mannich reaction; Antibacterial activity