

含靛红基新型席夫碱的合成与表征

陈 刚¹, 汤 颖^{1*}, 王满学¹, 张 洁¹, 郝小江²

(1. 西安石油大学化学化工学院, 陕西 西安 710065;

2. 中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204)

摘 要: 以无水乙醇作为溶剂, 回流条件下, 通过靛红、N2甲基靛红、N2苄基靛红和 52甲基靛红与 42氨基安替比林的缩合反应合成了系列 Schiff 碱类化合物, 对加样方式、物料比、反应温度和反应时间等反应条件进行了研究, 产物通过 IR、¹H NMR、MS 和元素分析进行了结构鉴定。其中靛红与 42氨基安替比林在乙醇中, 物料比(靛红 B 42氨基安替比林)为 1 B 0.9, 78 e 反应 1 h, 产物收率可达到 94.4%。

关键词: 靛红; 42氨基安替比林; Schiff 碱

中图分类号: TQ 244.1 **文献标志码:** A

文章编号: 036726358(2009) 1020620203

Synthesis and Characterization of New Isatin Schiff Bases

CHEN Gang¹, TANG Ying^{1*}, WANG Man2xue¹, ZHANG Jie¹, HAO Xia2jiang²

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi an Petroleum University, Shaanxi Xi. an 710065, China;

2. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Yunnan Kunming 650204, China)

Abstract: A series of Schiff base were synthesized by the condensation of isatin derivatives and 42 aminoantipyrine. The synthesis conditions were optimized, under which the reactions were all in high yields. All these compounds were characterized by IR, MS, ¹H NMR and elemental analysis. The condensation of isatin and 42aminoantipyrine in ethanol gave the yield of 94.4% under the conditions of material ratio of isatin: 42aminoantipyrine= 1 B 0.9 and refluxing for 1 h.

Key words: isatin; 42aminoantipyrine; Schiff base

靛红(isatin), 又名吲哚醌, 广泛存在于动植物体内以及微生物的代谢产物中都有发现^[123]。在人体器官、体液, 尤其在脑内海马等部位有较高分布^[3,4]。靛红及其衍生物具有多种生物活性, 在抗肿瘤、抗病毒、神经保护等方面的活性非常有意义。靛红目前可以作为工业品大量合成, 是相对较便宜的原料, 其 1、2、3 位及苯环上可以发生多种类型的化学反应, 为其衍生物的合成提供了广阔的空间, 因此目前对靛红及其衍生物的合成和活性的研究非常活跃^[27]。

含 O、S、N 的 Schiff 碱及其金属配合物, 以其良好的抑菌、抗癌和抗病毒的生物活性一直受到人们的重视。靛红 Schiff 碱类化合物具有较好的抑菌、抗病毒、神经保护活性^[8210]。靛红与芳胺或者酰肼在乙醇中可以缩合得到靛红 Schiff 碱类化合物, 由于采用等物质量反应物以及产物仅采用重结晶分离, 故收率不甚高(低于 80%)。本文以无水乙醇作为溶剂, 通过稍过量靛红、N2甲基靛红、N2苄基靛红和 52甲基靛红与 42氨基安替比林的缩合反应合成了系列 Schiff 碱类化合物, 优化了反应条件, 产物通

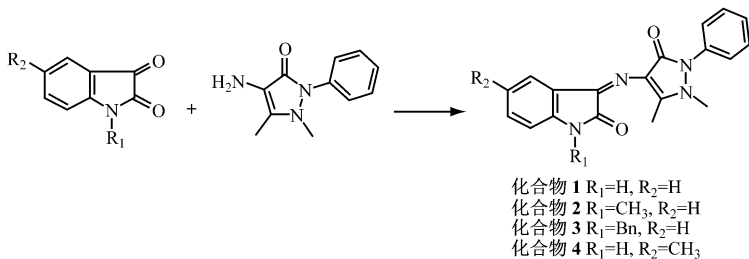
收稿日期: 200920208

基金项目: 国家自然科学基金(50874092); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(SJ08B20)。

作者简介: 陈 刚(1977~), 男, 山东人, 讲师, 主要从事有机合成及天然资源开发的研究。E-mail: gangchen@xsyu.edu.cn

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

过核磁共振、红外、元素分析对其结构进行了鉴定。合成路线如下式所示:



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

H^1 NMR、MS、FT IR、元素分析由 Varian Inova 300 MHz 核磁共振仪(美国 Varian 公司), Hewlett Pakard 2110 质谱仪(美国惠普公司), Nicolet 170 SX FT IR 红外光谱仪(KBr 压片美国 Nicolet 公司), Carlo Erba 1106 型元素分析仪(意大利 Carlo Erba 公司)测定;无水乙醇、石油醚、乙酸乙酯(分析纯,西安化学试剂厂),靛红(分析纯,百灵威化学技术有限公司),42氨基安替比林(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)使用前未经进一步纯化;所用柱层析硅胶为青岛海洋化工厂产品。

1.2 化合物的合成

将 0.5 mmol 取代靛红溶于 10 mL 乙醇中,搅拌下加 10 mL 含适量 42氨基安替比林乙醇溶液,加热使之溶解,约 5 min 即产生红色沉淀,继续加热回流 1 h。冷却至室温,浓缩,过滤,固体用适量乙醇重结晶,母液经硅胶柱分离(石油醚 B 乙酸乙酯= 3 B1),得到取代靛红 32缩24氨基安替比林 Schiff 碱。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的结构鉴定

化合物 124 的结构经 NMR、IR、MS 确认,结构如上合成路线式所示。

化合物 1($C_{19}H_{16}N_4O_2$) 红色粉末; IR(KBr) $M\text{ cm}^{-1}$: 3220(N2H), 2967(CH_3), 2897(CH_3), 1724($C=O$), 1651($C=O$), 1631($C=N$), 1587($C=C$), 1488($C=C$); 1H NMR(CD_3OD , 300 MHz), δ @ 10^{-6} : 10.77(1H, sb), 7.29~7.53(6H, m), 7.20(1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.98(1H, m), 6.85(1H, d, $J=7.8$ Hz), 3.27(3H, s), 2.37(3H, s); MS(EI) m/z : 332(M^+); 元素分析(测定值/计算值): C, 68.61/68.66; H, 4.84/4.85; N, 16.79/16.86。

化合物 2($C_{20}H_{18}N_4O_2$) 红色粉末; IR(KBr) $M\text{ cm}^{-1}$: 2965(CH_3), 2820(CH_3), 1729($C=O$), 1680($C=O$), 1631($C=N$), 1600($C=C$), 1489($C=C$); 1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz), δ @ 10^{-6} : 7.36~7.

44(7H, m), 7.07(1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.82(1H, d, $J=7.8$ Hz), 3.49(3H, s), 3.18(3H, s), 2.46(3H, s); MS(EI) m/z : 346(M^+); 元素分析(测定值/计算值): C, 69.30/69.35; H, 5.28/5.24; N, 16.11/16.17。

化合物 3($C_{26}H_{22}N_4O_2$) 暗红色粉末; IR(KBr) $M\text{ cm}^{-1}$: 2963(CH_3), 2822(CH_3), 1730($C=O$), 1659($C=O$), 1614($C=N$), 1590($C=C$), 1487($C=C$); 1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz), δ @ 10^{-6} : 7.30~7.62(12H, m), 7.05(1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.68(1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.00(2H, s), 3.28(3H, s), 2.48(3H, s); MS(EI) m/z : 422(M^+); 元素分析(测定值/计算值): C, 73.90/73.92; H, 5.29/5.25; N, 13.20/13.26。

化合物 4($C_{20}H_{18}N_4O_2$) 红色粉末; IR(KBr) $M\text{ cm}^{-1}$: 3321(N2H), 2963(CH_3), 2820(CH_3), 1730($C=O$), 1659($C=O$), 1614($C=N$), 1590($C=C$), 1487($C=C$); 1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz), δ @ 10^{-6} : 8.8(1H, s), 7.29~7.44(6H, m), 7.07(1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.70(1H, m), 3.48(3H, s), 3.27(3H, s), 2.29(3H, s); MS(EI) m/z : 346(M^+); 元素分析(测定值/计算值): C, 69.30/69.35; 5.28/5.24; N, 16.11/16.17。

2.2 合成条件的优化

首先采用靛红和 42氨基安替比林为原料考察了加样方式、物料比、反应温度和反应时间进行了研究,进而在此优化条件下合成了系列新型含靛红基的 Schiff 碱。

2.2.1 加样方式的选择

该反应速度较快,产物在乙醇中溶解度较小,反应约进行 5 min 左右即产生沉淀,此时若体系中还有未溶解反应物,则会形成共沉淀,对反应的产率和进一步分离纯化都带来不良影响。因此需要在产生沉淀之前使反应物完全溶解,故在实验中采用先将两反应物分别溶解,混合反应的加样方式。

2.2.2 物料配比的选择

物料比对产率的影响如表 1 所示。从表中可

以看出,该反应产率较高,过量的反应物有利于另一反应物的进一步反应。考虑到两种原料的价格,选择靛红 B 4 氨基安替比林为 1 B 0.9。

表 1 物料比对产率的影响¹⁾

n(靛红) B n(4 氨基安替比林)/摩尔比	温度/℃	时间/h	产率/%
1 B 0.8	78	1	94.8
1 B 0.9	78	1	94.4
1 B 1.0	78	1	88.5
1 B 1.1	78	1	93.2

1) 产率按照非过量反应物计算

2.2.3 反应温度的选择

反应温度对产率的影响如表 2 所示。从表中可以看出,反应温度对产率有较大的影响,高温有利于高产率,因此反应采用回流条件。

表 2 反应温度对产率的影响

温度/℃	时间/h	产率/%
50	1	60.7
60	1	78.3
70	1	90.2
78	1	94.4

2.2.4 反应时间的选择

反应时间对产率的影响如表 3 所示。从表中可以看出,该反应速度较快,30 min 时产率已可达到 86%,为了进一步提高原料利用率可以延长时间至 60 min,继续延长反应时间不能明显提高产率。

表 3 反应时间对产率的影响

时间/min	温度/℃	产率/%
10	78	67.1
30	78	85.6
60	78	94.4
90	78	93.2

在合适的加样方式、有利的物料比、反应温度和反应时间等条件下合成了化合物 124,结果如表 4 所示。

表 4 优化条件下各反应的情况

化合物	温度/℃	时间/h	产率/%
1	78	1	94
2	78	1	90
3	78	1	85
4	78	1	91

3 结论

综上所述,取代靛红与 4 氨基安替比林的优化反应条件为:乙醇做溶剂,采用分别溶解2混合反应的加样方式,物料配比(取代靛红 B 4 氨基安替比林)为 1 B 0.9,反应温度为 78℃,反应时间为 1 h。所合成的新型席夫碱有较高的产率,产物通过 IR、¹H NMR、MS 和元素分析,证明产物的结构分别与所合成的目标物相一致。

参考文献:

[1] 彭少平, 顾振纶. 板蓝根化学成分、药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2005, 24(5): 47.

[2] Gi2Turnes M S, Hay M E, Fenical W. Symbiotic marine bacteria chemically defend crustacean embryos from a pathogenic fungus[J]. Science, 1989, 246: 1162 118.

[3] Glover V, Halket J M, Watkins P J, et al. Isatin: Identity with the purified monoamine oxidase inhibitor tribulin[J]. J Neurochem, 1988, 51: 6562659.

[4] Medvedev A E, Clow A, Sandler M, et al. Isatin: a link between natriuretic peptide and monoamines? [J]. Biol Psychiatry, 1996, 52: 3852391.

[5] Ding K, Lu Y P, Zaneta N C, et al. Structure2based design of potent non2peptide MDM2 inhibitors [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127: 1013010131.

[6] 陈 刚, 汪 冶, 何红平, 等. 靛红衍生物的合成及其对稻瘟菌的生物活性[J]. 云南植物研究, 2007, 29 (6): 712721.

[7] 岳 旺, 王 蕾, 臧东莲, 等. 靛红防治老年神经疾病药物的制备[P]. CN: 1 306 819, 2001208208.

[8] Sridhara S K, Saravanana M, Ramesh A, Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2001, 36: 6152625.

[9] Pandeya S N, Srirama D, Nath G, et al. Synthesis, antibacterial, antifungal and ant2HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N2[42(492chlorophenyl) thiazo22yl] thiosemicarbazide[J]. Eur J Pharm Sci, 1999, (9) : 252 31.

[10] Bramson H N, Corona J, Stephen T D, et al. Oxindol2based inhibitors of cyclin2dependent kinase 2 (CDK2): design, synthesis, enzymatic activities, and X2ray crystallographic analysis [J]. J Med Chem, 2001, 44: 433924358.