

蛇床子素肟醚衍生物的合成与抗菌活性

陈阳密, 佘慧娴, 汪 晴, 杨家强

(遵义医科大学药学院, 贵州省化学药物创制全省重点实验室, 遵义 563000)

摘要 在前期研究的基础上, 运用骨架跃迁原理, 对抗革兰氏阳性菌活性化合物 A 进行结构优化, 设计合成了 18 个蛇床子素肟醚衍生物, 经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和元素分析确证其结构. 抗菌活性测试结果显示, 该类化合物对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*)的活性不显著, 但其对脆弱拟杆菌(*B. fragilis*)和厌氧消化链球菌(*P. anaerobius*)有较好的抑制作用, 尤以化合物 5d 和 5g 最为显著, 对 *B. fragilis* 的最小抑菌浓度(MIC)分别为 1 和 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 与对照药甲硝唑相当, 可作为先导化合物进行深入研究.

关键词 蛇床子素衍生物; 肟醚; 合成; 抗菌活性

中图分类号 O626

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20250147

Synthesis and Antibacterial Activities of Osthole Oxime Ether Derivatives

CHEN Yangmi, SHE Huixian, WANG Qing, YANG Jiaqiang*

(Guizhou Provincial Key Laboratory of Innovation and Manufacturing for Pharmaceuticals,
School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

Abstract Based on previous research, the structure of antibacterial active compound A were optimized using the scaffold hopping principle. Eighteen osthole oxime ether derivatives were designed and synthesized, and confirmed by means of ^1H NMR, ^{13}C NMR and elemental analysis. The antibacterial activities test results revealed that these compounds had insignificant activity against *S. aureus* and *E. coli*. However, they unexpectedly exhibited good inhibitory effects against *B. fragilis* and *P. anaerobius*. Notably, the compounds 5d and 5g demonstrated the most significant activity, with minimum inhibitory concentrations (MIC) of 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ against *B. fragilis*, respectively. Its antibacterial activities are comparable to the control drug metronidazole, which will be extensively studied as novel antibacterial lead compounds.

Keywords Osthole derivatives; Oxime ether; Synthesis; Antibacterial activity

目前, 抗生素的耐药性已成为全球主要的医疗卫生问题, 急需新型抗菌药物来克服令人担忧的问题^[1-4]. 天然产物由于其独特的化学结构和多样的生物活性, 一直是抗菌药物研发的重要来源之一^[5,6], 如黄连素、大蒜素和伏立康唑等.

天然产物蛇床子素, 化学名为 7-甲氧基-8-异戊烯基香豆素, 具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗真菌和杀幼虫等多种生物活性^[7-11], 尤其在抗菌方面的潜在作用受到关注^[12,13], 值得进行结构改造以获取抗菌活性更好的候选化合物. 本课题组^[14-17]前期以蛇床子素为原料, 对其进行结构改造和修饰, 设计合成了

收稿日期: 2025-05-20. 网络首发日期: 2025-06-24.

联系人简介: 杨家强, 男, 硕士, 教授, 主要从事新药物设计、合成及天然产物结构修饰方面的研究. E-mail: yjqcn@126.com

基金项目: 贵州省科技计划项目(批准号: 黔科合基础-ZK[2024]一般265)和国家级大学生创新创业训练计划项目(批准号: 202310661006)资助.

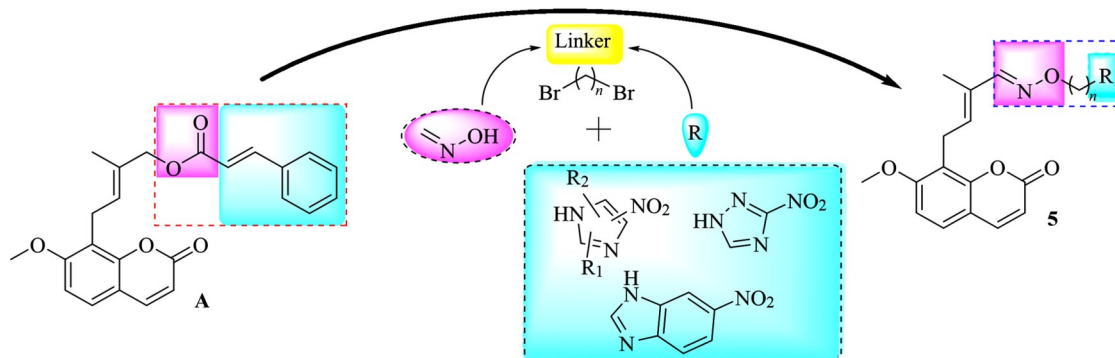
Supported by the Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project, China(No. Qiankehe Foundation ZK[2024]265) and the National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of China(No.202310661006).

多个系列的蛇床子素衍生物,其中,部分化合物具有较显著的抗菌活性,对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、大肠杆菌(*E. coli*)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐氟喹诺酮大肠杆菌(FREC)的活性远优于蛇床子素,具有进一步研究的前景。

脲醚作为一种重要的官能团,在药物设计中被广泛应用于改善药效、增强稳定性和提高靶向性功能^[18,19]。其中,脲醚类化合物可通过干扰细菌的细胞壁合成或影响细菌代谢发挥抗菌作用^[20,21]。如,在抗菌药物头孢克肟的结构中,脲醚增强了对 β -内酰胺酶的稳定性,并延长其作用时间^[22];通过在吉米沙星的7位侧链引入脲醚结构,增强与靶标的亲和力,显著提高了对革兰阳性菌的活性;同时,脲基的亲脂性增强了对铜绿假单胞菌和厌氧菌的渗透性,并显著减少其耐药性^[23]。

硝基咪唑类骨架因其独特的化学结构,在药物设计中具有广泛潜力,其衍生物具有抗菌、抗肿瘤和靶向递送等多种作用^[24,25]。尤其在抗菌方面,可通过产生活性中间体及自由基破坏细菌DNA并引发氧化损伤,从而发挥作用^[26],目前已上市的药物有甲硝唑和奥硝唑等。

基于此,为获取有研究前景的抗菌候选化合物,本文对前期研究^[14]获得的一个活性化合物A进行结构优化,运用骨架跃迁原理,将化合物A结构中的酯键官能团用脲醚替换,并用硝基咪唑骨架代替其苯环结构,设计合成了系列新型蛇床子素脲醚衍生物(设计思路见Scheme 1),并进行了抗菌活性与构效关系研究。



Scheme 1 Design strategy for target compounds

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

蛇床子素、二氧化硒(SeO_2)、盐酸羟胺、1,3-二溴丙烷、1,4-二溴丁烷、甲酸、咪唑或取代咪唑、对硝基邻苯二胺、3-氨基-1,2,4-三唑和过硫酸氢钾(KHSO_5)等其它试剂,纯度99%,安徽泽升科技股份有限公司;碳酸钾(K_2CO_3)、氢氧化钠(NaOH)、碘化钾(KI)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、盐酸、硝酸和硫酸等其它试剂,分析纯,成都金山化学试剂有限公司。

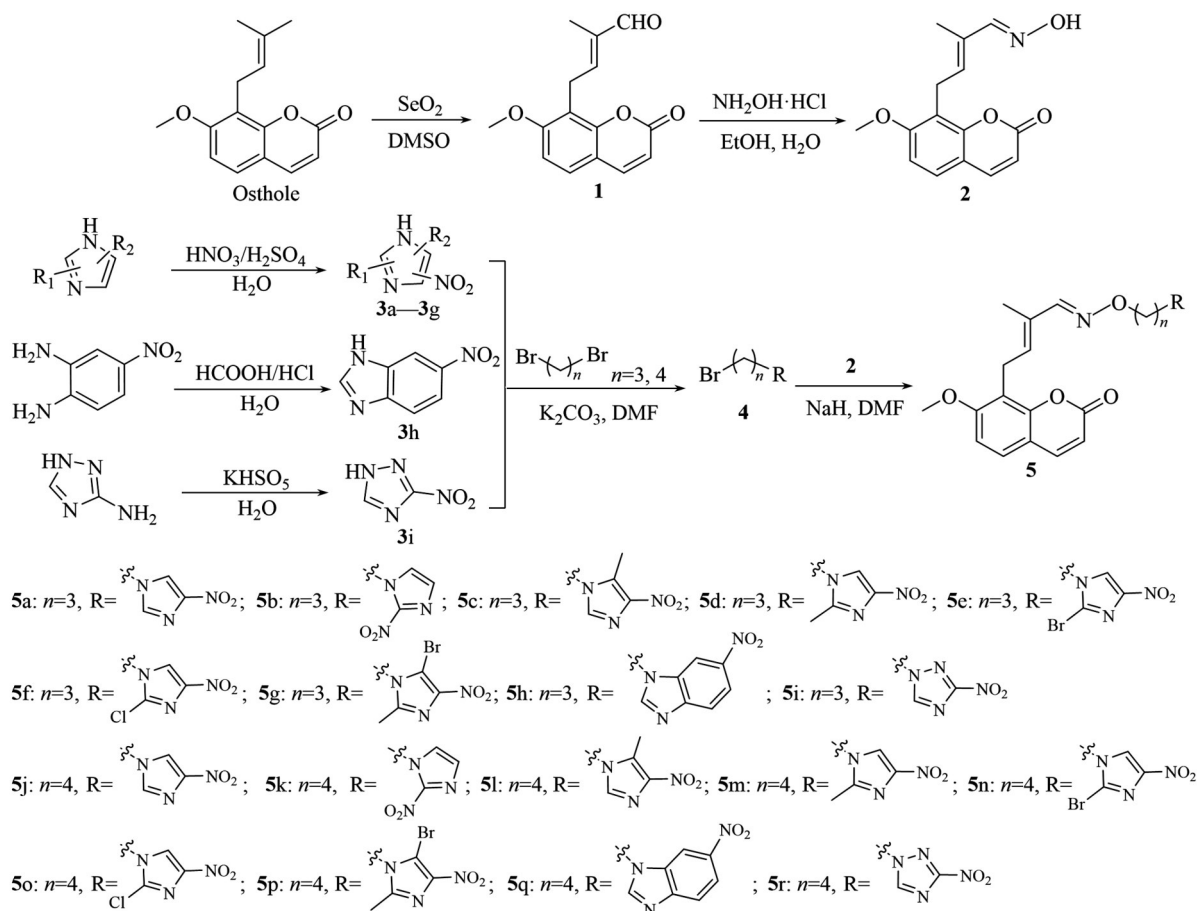
X-4B型显微熔点仪,上海仪电物理光学仪器有限公司;Bruker 400型核磁共振波谱仪(NMR),德国布鲁克公司;Vario EL 5型元素分析仪,德国Elementar公司。

1.2 实验过程

目标化合物的合成路线如Scheme 2所示。

1.2.1 中间体1和2的合成 参照文献^[14]方法合成中间体1。将1.00 mmol(0.50 g)中间体1、1.60 mmol(0.21 g)盐酸羟胺、10.00 mL乙醇和10.00 mL蒸馏水加入至反应瓶中,室温下搅拌反应,用薄层色谱跟踪反应进程,1 h后反应完毕,加入适量蒸馏水,用二氯甲烷萃取4次,以无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比2:1)分离纯化,得白色固体状中间体2, m. p. 184~186 °C。

1.2.2 中间体3和4的合成 中间体3a~3g的合成参考文献^[27]的方法,中间体3h和3i的合成方法分别参考文献^[28]和^[29]。以中间体4a为例:向反应瓶中依次加入1.00 mmol(0.20 g)化合物3a、



Scheme 2 Synthetic routes of target compounds 5a—5r

4.00 mmol (0.72 mL) 1,3-二溴丙烷、2.00 mmol (0.49 g) 碳酸钾和5.00 mL DMF, 室温下搅拌反应, 用薄层色谱跟踪反应进程, 2 h后反应完毕, 加入适量蒸馏水, 用乙酸乙酯萃取水相3次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤3次, 以无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比2:1)分离纯化, 得白色固体状中间体4a, m. p. 50~52 °C.

1.2.3 目标化合物5的合成 以化合物5a为例: 取1.00 mmol (0.10 g) 中间体2a、1.50 mmol (0.13 g) 中间体4a、2.00 mmol (0.03 g) 氢化钠和5.00 mL DMF加入反应瓶中, 于5 °C搅拌反应, 用薄层色谱跟踪反应进程, 30 min后反应完毕, 加入适量蒸馏水, 用乙酸乙酯萃取5次, 以饱和食盐水洗涤3次, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩溶剂, 得粗品, 经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比4:1)分离纯化, 得白色固体状目标化合物5a. 化合物5b~5r采用类似方法制备. 化合物5a~5r的理化数据列于表1, ¹H NMR和¹³C NMR数据列于表2, 相关谱图见本文支持信息图S1~S36.

Table 1 Physical properties of compounds 5a—5r

Compd.	Appearance	Yield (%)	m. p./°C	Elemental analysis (%) Calcd. (Found)		
				C	H	N
5a	White solid	60	109—110	59.15(59.32)	5.20(5.06)	13.14(12.97)
5b	White solid	59	122—124	59.15(58.91)	5.20(5.34)	13.14(13.22)
5c	White solid	63	122—123	59.99(60.18)	5.49(5.63)	12.72(12.55)
5d	White solid	58	95—96	59.99(60.06)	5.49(5.27)	12.72(12.80)
5e	White solid	45	145—146	49.91(49.70)	4.19(4.36)	11.09(11.03)
5f	White solid	40	115—116	54.73(54.85)	4.59(4.78)	12.16(12.39)
5g	White solid	43	115—116	50.88(51.13)	4.46(4.48)	10.79(10.85)
5h	White solid	36	132—133	63.02(62.89)	5.08(4.95)	11.76(11.96)
5i	White solid	50	133—135	56.20(56.49)	4.95(5.07)	16.39(16.13)

Continued

Compd.	Appearance	Yield(%)	m. p./°C	Elemental analysis(%) Calcd.(Found)		
				C	H	N
5j	White solid	63	108—109	59.99(59.76)	5.49(5.32)	12.72(12.52)
5k	White solid	61	115—116	59.99(60.24)	5.49(5.45)	12.72(12.67)
5l	White solid	68	132—134	60.78(60.63)	5.77(5.70)	12.33(12.07)
5m	White solid	60	97—98	60.78(61.07)	5.77(5.94)	12.33(12.15)
5n	White solid	48	139—140	50.88(50.80)	4.46(4.29)	10.79(11.03)
5o	White solid	44	105—106	55.64(55.84)	4.88(5.11)	11.80(11.98)
5p	White solid	42	147—148	51.79(52.02)	4.72(4.66)	10.50(10.67)
5q	White solid	40	119—120	63.66(63.43)	5.34(5.57)	11.42(11.36)
5r	White solid	50	133—135	57.14(57.39)	5.25(5.52)	15.86(16.12)

Table 2 ¹H NMR and ¹³C NMR data of compounds 5a—5r

Compd.	¹ H NMR, δ (400 MHz, CDCl ₃)	¹³ C NMR, δ (101 MHz, CDCl ₃)
5a*	8.40(s, 1H), 7.95(d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.57(d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.05(d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 6.26(d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.75(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.10(t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 3.94(t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.57(d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 2.18—2.00(m, 2H), 1.90(s, 3H)	160.61, 160.18, 153.74, 152.67, 147.35, 145.12, 137.91, 135.88, 131.15, 128.15, 122.06, 114.60, 113.12, 112.79, 108.49, 70.32, 56.80, 45.14, 29.93, 22.03, 11.77
5b	7.62(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.84(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.22(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 5.75(t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 4.51(t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 4.03(t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.71(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.17—2.00(m, 2H), 1.99(s, 3H)	161.11, 160.17, 153.93, 152.82, 143.79, 135.84, 131.18, 128.22, 126.95, 126.61, 115.55, 113.05, 112.96, 107.36, 69.34, 56.12, 47.30, 29.83, 22.02, 11.60
5c	7.62(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.84(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.22(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 5.76(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.09—3.99(m, 4H), 3.91(s, 3H), 3.71(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.58(s, 3H), 2.13—2.02(m, 2H), 1.98(s, 3H)	161.14, 160.17, 154.13, 152.82, 144.77, 143.83, 136.14, 134.66, 131.07, 130.34, 126.99, 115.44, 113.10, 112.95, 107.38, 69.05, 56.13, 42.60, 29.68, 22.03, 11.57, 10.24
5d	7.70(s, 1H), 7.62(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.84(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.22(d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 5.76(t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.06—3.98(m, 4H), 3.91(s, 3H), 3.71(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.15—2.06(m, 2H), 2.00(s, 3H)	161.11, 160.17, 154.12, 152.83, 146.38, 144.84, 143.79, 136.13, 131.09, 126.97, 119.77, 115.47, 113.12, 112.96, 107.36, 68.99, 56.12, 43.94, 29.76, 22.03, 13.01, 11.57
5e	7.85(s, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.84(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.23(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 5.76(t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 4.13(t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 4.06(t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.72(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 2.19—2.11(m, 2H), 2.01(s, 3H)	161.12, 160.18, 154.21, 152.84, 143.78, 136.20, 131.08, 126.96, 121.89, 120.25, 115.47, 113.15, 112.97, 107.36, 69.02, 56.13, 46.23, 29.40, 22.04, 11.60
5f	7.80(s, 1H), 7.62(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.84(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.23(d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 5.76(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.13(t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 4.06(t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.71(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.19—2.12(m, 2H), 2.00(s, 3H)	161.12, 160.19, 154.19, 152.82, 143.80, 136.21, 132.42, 131.05, 126.98, 121.04, 115.45, 113.12, 112.96, 107.37, 69.06, 56.13, 45.14, 29.24, 22.04, 11.58
5g	7.57(d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.28(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.79(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.18(d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 5.70(t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 4.35(t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 3.98(t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.67(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.12—2.03(m, 2H), 1.93(s, 3H)	160.06, 159.18, 152.99, 151.85, 148.06, 142.72, 134.98, 130.13, 125.90, 119.66, 114.56, 112.09, 111.96, 106.32, 68.75, 55.10, 44.02, 28.34, 21.02, 13.04, 10.52
5h	8.66(s, 1H), 8.18(d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.62(d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45(d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.85(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.22(d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 5.76(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.34(t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 4.02(t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.71(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 2.26—2.18(m, 2H), 1.99(s, 3H)	161.12, 160.16, 154.05, 152.83, 146.79, 143.80, 143.57, 143.05, 137.96, 136.03, 131.14, 126.98, 118.68, 117.07, 115.49, 113.15, 112.96, 109.73, 107.38, 69.36, 56.14, 42.26, 29.38, 22.03, 11.59
5i*	8.81(s, 1H), 7.94(d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.56(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.04(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.25(d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 5.74(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.35(t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 4.00(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.56(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.19—2.10(m, 2H), 1.89(s, 3H)	162.40, 160.58, 160.16, 153.69, 152.66, 147.17, 145.07, 135.90, 131.11, 128.12, 114.58, 113.12, 112.78, 108.45, 70.35, 56.79, 48.32, 28.89, 22.02, 11.73

Continued

Compd.	¹ H NMR, δ(400 MHz, CDCl ₃)	¹³ C NMR, δ(101 MHz, CDCl ₃)
5j	7.76(s, 1H), 7.61(d, J=9.5 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.82(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.20(d, J=9.6 Hz, 1H), 5.72(t, J=7.6 Hz, 1H), 4.09—4.00(m, 4H), 3.89(s, 3H), 3.69(d, J=7.5 Hz, 2H), 1.98(s, 3H), 1.95—1.88(m, 2H), 1.71—1.62(m, 2H)	160.13, 159.19, 152.62, 151.81, 147.02, 142.83, 134.96, 134.56, 130.25, 125.96, 118.20, 114.56, 111.98, 111.95, 106.39, 71.50, 55.12, 47.14, 26.67, 24.74, 21.00, 10.57
5k	7.60(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.10(s, 2H), 6.83(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.21(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.71(t, J=7.6 Hz, 1H), 4.41(t, J=7.4 Hz, 2H), 4.05(t, J=6.1 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.70(d, J=7.6 Hz, 2H), 1.99(s, 3H), 1.94—1.87(m, 2H), 1.78—1.62(m, 2H)	161.15, 160.22, 153.54, 152.84, 143.82, 135.37, 131.36, 128.33, 126.95, 125.98, 115.67, 113.01, 107.39, 72.71, 56.13, 50.10, 27.40, 25.85, 22.02, 11.61
5l	7.60(d, J=9.5 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.30(d, J=8.9 Hz, 1H), 6.82(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.21(d, J=9.4 Hz, 1H), 5.70(t, J=7.7 Hz, 1H), 4.31(t, J=7.3 Hz, 2H), 4.03(t, J=6.2 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.69(d, J=7.5 Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.90—1.80(m, 2H), 1.67—1.59(m, 2H)	161.10, 160.22, 153.50, 152.83, 148.16, 145.72, 143.76, 139.28, 135.31, 131.37, 126.91, 115.69, 113.07, 112.98, 107.36, 72.74, 56.12, 48.56, 27.42, 25.78, 22.02, 16.37, 11.61
5m [*]	8.34(s, 1H), 7.99(d, J=9.5 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.61(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.09(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.30(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.78(t, J=7.5 Hz, 1H), 4.05—3.98(m, 4H), 3.92(s, 3H), 3.61(d, J=7.4 Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.82—1.72(m, 2H), 1.64—1.56(m, 2H)	160.20, 153.35, 152.71, 145.76, 145.30, 145.08, 135.59, 131.25, 128.12, 122.50, 113.15, 11.78, 160.59, 114.71, 112.81, 108.48, 72.84, 56.81, 46.57, 26.59, 22.04, 25.88, 13.01
5n [*]	8.59(s, 1H), 7.97(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.58(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.07(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.28(d, J=9.6 Hz, 1H), 5.76(t, J=7.4 Hz, 1H), 4.05(t, J=7.1 Hz, 2H), 4.00(t, J=6.2 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.59(d, J=7.3 Hz, 2H), 1.92(s, 3H), 1.86—1.75(m, 2H), 1.63—1.53(m, 2H)	160.59, 160.20, 153.38, 152.70, 146.70, 145.08, 135.61, 131.25, 128.12, 124.71, 120.94, 114.71, 113.14, 112.80, 108.48, 72.74, 56.81, 48.66, 26.43, 25.75, 22.04, 11.78
5o [*]	8.54(s, 1H), 7.92(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.53(t, J=7.2 Hz, 1H), 7.01(t, J=7.4 Hz, 1H), 6.23(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.72(t, J=7.3 Hz, 1H), 4.02(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.95(t, J=6.3 Hz, 2H), 3.86(s, J=2.1 Hz, 3H), 3.54(d, J=7.4 Hz, 2H), 1.88(s, 3H), 1.81—1.71(m, 2H), 1.60—1.50(m, 2H)	160.59, 160.20, 153.36, 152.70, 145.06, 135.60, 131.94, 131.24, 128.10, 124.04, 114.71, 113.14, 112.79, 108.46, 72.73, 56.79, 47.68, 26.22, 25.74, 22.03, 11.75
5p [*]	7.97(d, J=9.6 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.07(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.28(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.76(t, J=7.7 Hz, 1H), 4.26(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.99(t, J=4.9 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.60(d, J=7.4 Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.79—1.67(m, 2H), 1.65—1.57(m, 2H)	160.63, 160.22, 153.37, 152.69, 150.10, 145.12, 135.59, 135.15, 131.26, 128.15, 120.43, 114.72, 113.14, 112.81, 108.52, 72.84, 56.83, 47.26, 26.31, 25.89, 22.05, 14.06, 11.81
5q	8.68(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.57(s, 1H), 7.44(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.22(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.72(t, J=7.5 Hz, 1H), 4.26(t, J=7.2 Hz, 2H), 4.07(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.71(d, J=7.6 Hz, 2H), 1.99(s, 3H), 1.98—1.95(m, 2H), 1.77—1.70(m, 2H)	161.09, 160.20, 153.60, 152.90, 148.26, 146.31, 143.73, 143.16, 137.90, 135.51, 131.34, 126.92, 118.72, 117.19, 115.70, 113.13, 113.01, 109.72, 107.38, 72.63, 56.13, 45.39, 26.77, 26.17, 22.04, 11.61
5r [*]	8.88(s, 1H), 7.98(d, J=9.5 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.60(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.09(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.30(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.78(t, J=7.6 Hz, 1H), 4.36(t, J=7.0 Hz, 2H), 4.03(t, J=6.3 Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 3.61(d, J=7.5 Hz, 2H), 1.95(s, 3H), 1.94—1.86(m, 2H), 1.65—1.56(m, 2H)	162.49, 160.61, 160.19, 153.34, 152.68, 147.03, 145.06, 135.58, 131.24, 128.10, 114.69, 113.12, 112.77, 108.44, 72.69, 56.78, 50.65, 26.03, 25.75, 22.02, 11.74

* Compounds 5a, 5i, 5m—5p, 5r: ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆; ¹³C NMR: 101 MHz, DMSO-d₆.

1.2.5 抗菌活性测试 金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、大肠杆菌(*E. coli*)、脆弱拟杆菌(*B. fragilis*)和厌氧消化链球菌(*P. anaerobius*)均购于北纳创联生物科技有限公司。以甲硝唑(Metronidazole)和诺氟沙星(Norfloxacin)作为对照药,参照文献[30]方法,采用两倍稀释法测定目标化合物的最小抑菌浓度(MIC)。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成及表征

蛇床子素被 SeO_2 氧化为中间体 **1**，再与盐酸羟胺反应制得中间体 **2**；在合成中间体 **4** 时，以 DMF 为溶剂，在 K_2CO_3 作用下，有较高收率；碱的强弱、反应温度和时间等对化合物 **5** 的制备有较大影响，以化合物 **5a** 为例，在 K_2CO_3 和 KI 作用下，副产物多，反应时间长，收率仅有 15%，而在 NaH 作用下，室温反应 30 min，收率可达 60%。

以化合物 **5a** 为例，在其 ^1H NMR 谱图中， δ 8.40 处的单峰为碳氮双键 H 的信号峰， δ 7.95 处的二重峰为香豆素环 4 号位 H 的信号峰， δ 7.82~7.67 处的单峰为咪唑环上 H 的信号峰， δ 7.57 处的二重峰为香豆素环 5 号位 H 的信号峰， δ 7.05 处的二重峰为香豆素环 6 号位 H 的信号峰， δ 6.26 处的二重峰为香豆素环 3 号位 H 的信号峰， δ 5.75 处的三重峰为碳碳双键 H 的信号峰， δ 4.10~3.57 处的多重峰为结构中 NCH_2 ， OCH_2 ， OCH_3 和 $=\text{CH}_2$ 的信号峰， δ 2.08 处的多重峰为丙基 2 号位的 H 信号峰， δ 1.90 处的单峰为 CH_3 的信号峰。在 ^{13}C NMR 谱图中，芳基碳和双键碳的吸收峰在 δ 160.61~108.49 之间， δ 70.32 和 56.80 处分别为 OCH_2 和 OCH_3 的碳信号峰， δ 45.14 处为 NCH_2 的碳信号峰，其余 CH_2 和 CH_3 的信号峰在 δ 29.93~11.77 之间。

2.2 晶体结构与解析

为了进一步确证目标物的结构，通过室温溶剂缓慢挥发法获得了化合物 **5o** 的晶体，其晶体结构见图 1。该晶体为正交晶系，空间群

$Pbcn$ (no. 60)， $a=2.32932(2)$ nm， $b=1.122080(10)$ nm， $c=1.735620(10)$ nm， $V=4.53636(6)$ nm³， $Z=8$ ， $T=298.81(10)$ K， $\mu(\text{Cu } K\alpha)=1.896$ mm⁻¹， $D_{\text{calc}}=1.391$ g/cm³， $F(000)=1984.0$ 。

晶体结构分析表明，分子结构中 2 个双键 $\text{C}(12)=\text{C}(13)$ 和 $\text{C}(15)=\text{N}(1)$ 的几何异构均为 *E* 构型，可能具有位置互变异构的咪唑环上的硝基位于 4 号位。其晶体学数据 (CCDC: 2452087) 可通过剑桥晶体数据库获得。

2.3 抗菌活性与构效关系

表 3 列出了目标化合物的抗菌活性测试结果，可见目标化合物对所测细菌均有不同的抑制作用，其中，化合物 **5i** 和 **5r** 对 *S. aureus* 的 MIC 值分别为 32 和 32 $\mu\text{g/mL}$ ，化合物 **5c**，**5i**，**5j**，**5o** 和 **5r** 对 *E. coli* 的 MIC 值分别为 32，16，32，32 和 32 $\mu\text{g/mL}$ ，化合物 **5d**，**5e**，**5g**，**5m** 和 **5p** 对 *B. fragilis* 的 MIC 值分别为 1，8，2，8 和 8 $\mu\text{g/mL}$ ，化合物 **5d**，**5e**，**5h**，**5n** 和 **5p** 对 *P. anaerobius* 的 MIC 值分别为 16，32，8，32 和 32 $\mu\text{g/mL}$ ，尤以化合物 **5d** 和 **5g** 尤为突出，抗 *B. fragilis* 活性远优于对照药诺氟沙星，且与甲硝唑接近。总体看来，该类化合物在抗厌氧菌方面明显优于抗革兰氏阳性菌和阴性菌。

构效关系分析如下：当 R 为不同类型环时，苯并硝基咪唑化合物的抗菌活性远低于硝基三氮唑和硝基咪唑类化合物，如化合物 **5h** 的抗 *B. fragilis* 活性远低于化合物 **5a** 和 **5i**，推测可能与空间位阻有关；而硝基三氮唑类化合物的抗 *S. aureus* 和 *E. coli* 活性通常优于硝基咪唑类化合物，如化合物 **5i** 优于化合物 **5a**。

当 R 为硝基咪唑时，大多 4-硝基咪唑化合物的抗菌活性优于 2-硝基咪唑化合物，如化合物 **5a** 的抗 *B. fragilis* 和 *E. coli* 活性优于化合物 **5b**； $n=3$ 时化合物的抗菌活性大多优于 $n=4$ 的化合物，如化合物 **5d** 和 **5g** 的抗 *B. fragilis* 和 *P. anaerobius* 活性分别优于化合物 **5m** 和 **5p**；在 4-硝基咪唑环上，2 位连接给电

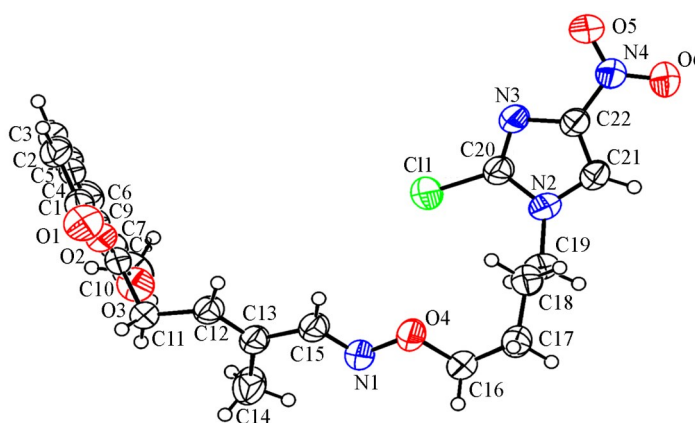


Fig. 1 Crystal structure of compound **5o**

Table 3 MIC values of different target compounds

Compd.	MIC/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>P. anaerobius</i>
5a	128	64	64	128
5b	>128	>128	128	128
5c	64	32	32	64
5d	128	128	1	16
5e	>128	64	8	32
5f	128	64	16	64
5g	64	64	2	8
5h	64	128	>128	>128
5i	32	16	64	>128
5j	>128	32	64	>128
5k	>128	>128	>128	>128
5l	64	64	64	64
5m	64	128	8	64
5n	>128	128	32	32
5o	128	32	32	64
5p	>128	64	8	32
5q	128	128	>128	>128
5r	32	32	128	>128
Metronidazole	64	32	0.5	0.25
Norfloxacin	1	4	64	128

子基的化合物的抗菌活性优于连接吸电子基的化合物,如化合物5d的抗*B. fragilis*和*P. anaerobius*活性优于化合物5e和5f;硝基咪唑环上取代基的个数对抗菌活性有较显著影响,含双取代的化合物有更优的活性,如化合物5g的抗*B. fragilis*和*P. anaerobius*活性明显优于化合物5a,5c和5e,可能与其空间效应有关;与前期化合物A^[14]和其它蛇床子素衍生物^[15-17]比较,该类化合物的抗*S. aureus*和*E. coli*活性均不显著,但意外地发现该系列化合物对厌氧菌有较好的抗菌活性,尤其对*B. fragilis*有较好的抑制作用。

3 结 论

运用骨架跃迁原理对前期活性化合物A进行结构改造和优化,设计合成了18个结构新颖的蛇床子素脒衍生物,该类化合物对所测厌氧菌有较好抑制作用,尤以化合物5d和5g的活性最优,抗*B. fragilis*活性较显著,可作为抗菌先导化合物进行深入研究。

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/cjcu20250147>.

参 考 文 献

- [1] Van Goethem W. M., Marasco R., Hong P. Y., Daffonchio D., *Microb. Biotechnol.*, **2024**, *17*(3), e14430
- [2] Shao W. H., Hu X., Shang J., Lin F., Jin L. M., Quan C. S., Zhang Y. M., Li J., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, *43*(10), 20220132(邵文惠, 胡欣, 尚静, 林峰, 金黎明, 权春善, 张艳梅, 李军. 高等学校化学学报, **2022**, *43*(10), 20220132)
- [3] Sun J., Song S. S., Guo C. Y., Liu L. Q., Sun M. Z., Kuang H., Xu C. L., Guo L. L., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2024**, *40*(6), 1134—1140
- [4] Xu D. J., He L., Zeng F. D., Liu B., Ma J. L., Han D. M., Yang Q. B., Du J. S., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2024**, *40*(6), 1050—1059
- [5] Wright G. D., *Nat. Prod. Rep.*, **2017**, *34*(7), 694—701
- [6] Chen W., Lan Y. X., Jin Y. X., Chen Y., Wu R., Chu C. W., Gao Y. F., *Chem. J. Chinese Universities*, **2023**, *44*(10), 20230179 (陈伟, 兰雨欣, 金彦西, 陈阳, 吴润, 储承文, 高焉凤. 高等学校化学学报, **2023**, *44*(10), 20230179)
- [7] Chou S. Y., Hsu C. S., Wang K. T., Wang M. C., Wang C. C., *Phytother. Res.*, **2007**, *21*(3), 226—230
- [8] Shan X. J., Lv M., Wang J. R., Qin Y. J., Xu H., *Ind. Crop. Prod.*, **2022**, *182*, 114855

- [9] Joshi P., Singh S., Wani A., Sharma S., Jain S. K., Singh B., Gupta B. D., Satti N. K., Koul S., Khan I. A., Kumar A., Bharate S. B., Vishwakarma R. A., *MedChemComm*, **2014**, 5(10), 1540—1547
- [10] Hao M., Lv M., Zhou L., Li H. J., Xu J. W., Xu H., *J. Agric. Food Chem.*, **2022**, 70(30), 9337—9345
- [11] Ren Z. L., Fang S. S., Xu J. W., Ding H. X., Xu H., Lv M., *Chin. J. Pestic. Sci.*, **2023**, 25(6), 1250—1260(任自立, 方珊珊, 徐建伟, 丁海霞, 徐晖, 吕敏. 农药学报, **2023**, 25(6), 1250—1260)
- [12] Singh G., Singh M. K., *Current Bioactive Compounds*, **2023**, 19(8), 30—44
- [13] Yang R. G., Xue Z. H., Li X. H., Xu T., Zhong Y., Hu S. L., Qin S. S., Guo Y., *Eur. J. Med. Chem.*, **2024**, 271, 116449
- [14] Yang J. Q., Wu X. J., Zhou X. R., Deng L., Yang H., *Chin. J. Appl. Chem.*, **2021**, 38(8), 917—922(杨家强, 吴学皎, 周绪容, 邓玲, 杨红. 应用化学, **2021**, 38(8), 917—922)
- [15] Yang J. Q., Wu X. J., Lu Z. C., Chen Y. M., She H. X., Liu H. J., *Chin. J. Org. Chem.*, **2024**, 44(11), 3541—3549(杨家强, 吴学皎, 卢子聪, 陈阳密, 余慧娟, 刘海军. 有机化学, **2024**, 44(11), 3541—3549)
- [16] Yang J. Q., Wu X. J., Lu Z. C., Chen Y. M., She H. X., Liu O. L., *Chem. J. Chinese Universities*, **2024**, 45(7), 20240124(杨家强, 吴学皎, 卢子聪, 陈阳密, 余慧娟, 刘讴灵. 高等学校化学学报, **2024**, 45(7), 20240124)
- [17] Yang J. Q., Zhou X. R., Chen Y. M., She H. X., *Chin. J. Org. Chem.*, **2025**, 45(4), 1306—1314(杨家强, 周绪容, 陈阳密, 余慧娟. 有机化学, **2025**, 45(4), 1306—1314)
- [18] Kosmalski T., Kupczyk D., Baumgart S., Paprocka R., Studzińska R., *Molecules*, **2023**, 28(13), 5041
- [19] She H. X., Chen Y. M., Yang J. Q., *Chem. J. Chinese Universities*, **2025**, 46(5), 20240548(余慧娟, 陈阳密, 杨家强. 高等学校化学学报, **2025**, 46(5), 20240548)
- [20] Chen J. P., Battini N., Ansari M. F., Zhou C. H., *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 217, 113340
- [21] Dhuguru J., Zviagin E., Skouta R., *Pharmaceuticals*, **2022**, 15(1), 66
- [22] Alfei S., Zuccari, G., *Pharmaceuticals*, **2022**, 15(3), 384
- [23] Feng L. S., Lv K., Liu M. L., Wang S., Zhao J., You X. F., Li S. J., Cao J., Guo H. Y., *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 125—136
- [24] Alsoud Y. A., Saber S. O. W., Shtaiwi A., Alsawahneh S. O., Alhelal K. A. L., Salman Q. F. A., *Z. Naturforsch. C*, **2023**, 78(3/4), 93—103
- [25] Li Z. Z., Gopala L., Tangadanchu V. K. R., Gao W. W., Zhou C. H., *Bioorgan. Med. Chem.*, **2017**, 25(24), 6511—6522
- [26] Zhang J. Y., Ba Y. Y., Wang S., Yang H. X., Hou X. H., Xu Z., *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 179, 376—388
- [27] Salnikov O. G., Chukanov N. V., Svyatova A., Trofimov I. A., Kabir M. S. H., Gelovani J. G., Kovtunov K. V., Koptug I. V., Chekmenev E. Y., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2021**, 60(5), 2406—2413
- [28] Alasmay F. A. S., Snelling A. M., Zain M. E., Alafeefy A. M., Awaad A. S., Karodia N., *Molecules*, **2015**, 20(8), 15206—15223
- [29] Zhao X. X., Zhang J. C., Li S. H., Yang Q. P., Li Y. C., Pang S. P., *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, 18(7), 886—890
- [30] Humphries R., Bobenchik A. M., Hindler J. A., Schuetz A. N., *J. Clin. Microbiol.*, **2021**, 59(12), e00213—21

(Ed.: L, V, K)