

# *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼的合成和抗炎活性

金龙飞 张亚 李培娟 吴腊梅

(中南民族大学 化学与材料科学学院 武汉 430074)

**摘要** 为探讨双酰肼类化合物的合成方法和抗炎活性,以水杨酸甲酯和水合肼合成了水杨酰肼,通过傅克酰基化反应合成了3-苯甲酰丙烯酸,再与二氯亚砷反应获得了相应的3-苯甲酰丙烯酰氯,最后用水杨酰肼与3-苯甲酰丙烯酰氯反应得到*N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼.并对化合物进行了元素分析、IR、<sup>1</sup>H NMR和<sup>13</sup>C NMR表征,应用爪掌肿胀法进行了生物体抗炎活性测试.结果表明:*N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼具有较好的抗炎活性,值得进一步研究探讨.

**关键词** *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼;3-苯甲酰丙烯酸;合成;表征;抗炎性

**中图分类号** TQ217 **文献标识码** A **文章编号** 1672-4321(2014)04-0012-04

## Synthesis and Anti-inflammatory Activity of *N*-(3-benzoyl acryloyl) Salicyloylhydrazine

Jin Longfei, Zhang Ya, Li Peijuan, Wu Lamei

(College of Chemistry and Materials Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

**Abstract** To investigate the synthesis and anti-inflammatory activity of diacylhydrazine compounds, salicyloylhydrazine was synthesized using methyl salicylate and hydrazine hydrate. Meanwhile 3-benzoyl acrylic acid was synthesized by Friedel-Crafts acylation and then reacted with thionyl chloride to obtain the corresponding 3-benzoyl acryloyl chloride. *N*-(3-benzoyl acryloyl) salicyloylhydrazine was synthesized by the reaction of 3-benzoyl acryloyl chloride and salicyloylhydrazine. The structures of the compounds were characterized by element analysis, IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR. The anti-inflammatory activity *in vivo* was tested by the palm paw swelling method. The results showed that *N*-(3-benzoyl acryloyl) salicyloylhydrazine had good anti-inflammatory activity and were worthy of further research.

**Keywords** *N*-(3-benzoyl acryloyl) salicyloylhydrazine; 3-benzoyl acrylic; synthesis; characterization; anti-inflammatory

酰肼类衍生物是一类结构通式为 RCONHNHR<sub>1</sub>的化合物,它不仅是重要的有机合成结构单元,而且具有优良的生物活性.该类化合物是一类被广泛应用的氮杂原子化合物,它所提供的氧和氮等配位原子,能与许多金属离子形成较稳定的结构特殊的螯合物<sup>[1]</sup>,故表现出良好的络合金属离子等性能,是目前聚炔稳定剂<sup>[2-5]</sup>、无铅焊料<sup>[6]</sup>、感染显影技术<sup>[7]</sup>、农药、除草剂、有机凝胶因子、配位化学等方面的研究热点之一.由于 CONN 结构片段的存,使其具备一定的立体化学结构特征,被用于许多重要有机分子(如杂环、药物、染料及液晶材料等)的

合成前体或中间体.研究还表明:其结构中存在的不同取代的肽键-CONH-是抑制酶的活性基本骨架,存在于许多酶抑制剂、生物模拟肽等生物活性物质,使酰肼类化合物具有广泛的生物活性,如抑菌活性、抗炎性、除草活性、植物生长调节活性、杀虫杀螨活性、酶选择性抑制剂和酶底物模型等<sup>[8-12]</sup>.故该类化合物在新药研发中具有广泛的应用和发展前景.

基于酰肼类衍生物的结构优势和生物活性,为了进一步探讨双酰肼衍生物在生物体内的生物活性,本文设计并合成了一种具有多官能团、多生物活性位点的双酰肼类化合物*N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)

收稿日期 2014-06-14

作者简介 金龙飞(1962-)男,教授,博士,研究方向:化学生物学与药物化学, E-mail: longfei\_jin@163.com

基金项目 湖北省自然科学基金重点项目(2008CDA067)

水杨酰肼(见图1),并检测了对其生物体抗炎活性。

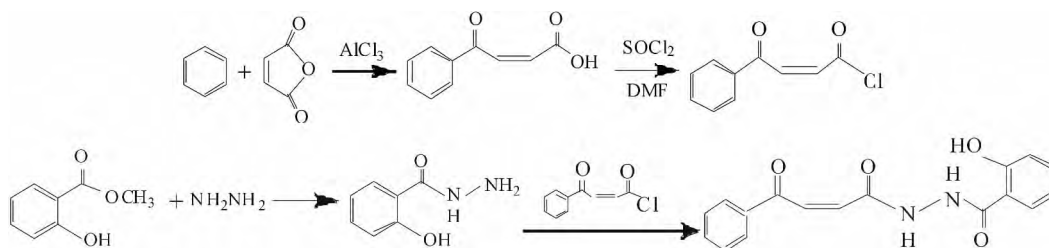


图1 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼合成路线

Fig. 1 Synthesis of *N*-(3-benzoyl acryloyl) salicyloylhydrazine

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

元素分析仪( Elementar Analysensysteme GmbH, Vario EL III ), 红外光谱仪( Thermo Nicolet Corporation NEXUS 470 FT-IR spectrometer. KBr 压片法, 扫描范围  $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$  ), 可见紫外分光光度计( Perkin Elmer Inc., Lambda 35 UV/Vis spectrometer.  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $190 \sim 700 \text{ nm}$  ), 核磁共振仪( Bruker Co., Avance III 400 MHz spectrometer.  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR, 溶剂  $\text{DMSO-}d_6$ , 内标 TMS ), 数字熔点仪( 北京泰克仪器有限公司 XT-4 型, 温度未经校正)。

水杨酸甲酯、水合肼、顺丁烯二酸酐、二氯甲烷、苯、无水三氯化铝、甲醇、无水乙醇、浓盐酸、碳酸氢钠、*N,N*-二甲基甲酰胺, 以上试剂均为分析纯, 使用前未进一步处理。

### 1.2 水杨酰肼的合成

水杨酰肼的制备参考文献[13, 14]。取  $15.2 \text{ g}$  ( $0.1 \text{ mol}$ ) 水杨酸甲酯于  $100 \text{ mL}$  圆底烧瓶中, 搅拌下加入  $10.0 \text{ g}$  ( $0.2 \text{ mol}$ )  $85\%$  水合肼和  $20 \text{ mL}$  甲醇, 加热回流  $8 \text{ h}$ 。反应完成后, 置于  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  中冷却  $12 \text{ h}$ , 有白色针状晶体析出。抽滤、水洗  $3$  次, 得白色固体  $12.5 \text{ g}$ 。产率  $82.0\%$ 。m. p.  $151 \sim 152 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

### 1.3 3-苯甲酰丙烯酸的合成

称取  $4.9 \text{ g}$  ( $0.05 \text{ mol}$ ) 顺丁烯二酸酐加入到  $250 \text{ mL}$  圆底烧瓶中, 加入  $100 \text{ mL}$  二氯甲烷, 将  $16.67 \text{ g}$  ( $0.125 \text{ mol}$ ) 无水三氯化铝缓慢加入到反应瓶中,  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  下搅拌直至溶液澄清。取  $0.05 \text{ mol}$  苯滴加到反应瓶中,  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  反应  $5 \text{ h}$ 。反应结束后, 将反应液倒入到冰冻过的  $33\%$  盐酸中, 用分液漏斗分离, 减压蒸出溶剂, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤, 去除铝离子。

再用浓盐酸调节体系至 pH 值为 2, 抽滤。热水洗涤产物, 烘干得淡黄色固体产物 3-苯甲酰丙烯酸。产率:  $85.0\%$ 。m. p.  $94 \sim 97 \text{ }^\circ\text{C}$ 。Anal. calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ : C 68.18, H 4.55; found C 68.23, H 4.53。FT-IR (KBr pellet,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): OCO-H  $3390 \text{ s}$ , C = O  $1706 \text{ s}$ , C = C  $1667 \text{ s}$ 。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 8.03 (d, 1H; Ph-CO-CH=), 8.02 ~ 8.00 (m, 2H; *o*-PhCH-), 7.68 ~ 7.64 (m, 1H; *p*-PhCH-), 7.57 ~ 7.53 (m, 2H; *m*-PhCH-), 6.94 (d, 1H; =CH- $\text{COOH}$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  184.50 (Ph-CO-), 165.66 (-COOH), 133.66 (Ph-CO-CH=), 131.62 (PhC- $\text{C}_\alpha$ ), 129.37 (=CH- $\text{COOH}$ ), 129.32 (*p*-PhC-), 126.67 (*o*-PhC-), 124.22 (*m*-PhC-)。

### 1.4 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼的合成

称取 3-苯甲酰丙烯酸  $3.52 \text{ g}$  ( $0.02 \text{ mol}$ ) 加入  $50 \text{ mL}$  二氯甲烷、两滴 *N,N*-二甲基甲酰胺和  $2.38 \text{ g}$  ( $0.02 \text{ mol}$ ) 二氯亚砷。回流反应  $3 \text{ h}$  后冷却。冰浴条件下, 慢慢滴加入到水杨酰肼溶液中 [ $1.52 \text{ g}$  水杨酰肼 ( $0.01 \text{ mol}$ ) +  $80 \text{ mL}$  二氯甲烷]。滴加完毕后, 升温至  $28 \text{ }^\circ\text{C}$  继续反应  $6 \text{ h}$ 。抽滤, 得粗产物。对粗产物分别用水和饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤, 再用乙醇重结晶, 得产物 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼。产率:  $71.3\%$ 。m. p.  $231 \sim 235 \text{ }^\circ\text{C}$ 。Anal. calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : C 65.81, H 4.52, N 9.03; found C 65.78, H 4.51, N 9.05。FT-IR (KBr pellet,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): O-H  $3264 \text{ s}$ , N-H  $3186 \text{ s}$ , C = O  $1681 \text{ s}$ , C = C  $1602 \text{ s}$ 。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 11.77 (bs, 1H; salPh-OH), 11.22 (bs, 1H; salPh-CO-NH-), 10.91 (bs, 1H; salPh-CO-NH-NH-), 8.06 (m, 2H; *o*-PhCH-), 7.92 (m, 1H; *o*-salPhCH-), 7.89 (m, 1H; *p*-PhCH-), 7.72 (m, 1H; *p*-salPhCH-), 7.61 (t, 2H; *m*-PhCH-), 7.45 (d, 1H; Ph-CO-CH=), 7.16 (d, 1H; Ph-CO-CH=CH-), 6.99 ~ 6.96 (m, 2H; *m*-

salPhCH-).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 189.94 (Ph-CO-), 165.53 (salPh-CO-), 161.76 (Ph-CO-CH=CH-CO-), 158.71 (salPhC-OH), 136.90 (PhC-CO-), 134.51 (*p*-salPhC-), 134.35 (Ph-CO-CH=), 133.85 (*p*-PhC-), 129.50 (*o*-salPhC-), 129.42 (Ph-CO-CH=CH-), 129.30 (*o*-PhC-), 129.20 (*m*-PhC-), 119.75 (*m*-salPhC-), 117.67 (*m*-salPhC(OH)=C-), 115.58 (salPhC-CO).

### 1.5 抗炎活性测试

采用 Kasahara 等<sup>[15]</sup>提出的爪掌肿胀法,对化合物 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼进行了抗炎活性测试,以  $\gamma$ -卡拉胶为引发剂,二氟尼柳为参照品,甲基纤维素为空白对照.将 18 只 20~25 g 雌雄不分小白鼠分为 3 组.先让小白鼠适应环境 2 d.采用标准颗粒饲料喂食,自由方式饮水.自测试当天仅提供饮水.灌胃给药后 1 h,在每只小白鼠的右后掌分趾组织处分别注射 25  $\mu\text{L}$  新鲜配制的  $\gamma$ -卡拉胶盐水溶液.灌胃后 4 h,用千分尺测量每只小白鼠的左、右后掌的肿胀尺寸.

## 2 结果与讨论

### 2.1 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼的合成

以水杨酸甲酯和水合肼为原料,先合成了水杨酰肼,再与合成的中间体 3-苯甲酰丙烯酰氯反应,得 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼(见图 1).在制备 3-苯甲酰丙烯酰氯时,须严格控制无水,少量的水会立即使酰氯水解并严重影响反应进行,导致产率低下甚至合成失败.为了获得更高的产率,未将在无水条件下反应后的 3-苯甲酰丙烯酰氯化合物纯化,而将化合物体系减压蒸馏后获得的固体剩余物,直接用于下一步反应,以避免纯化过程中中间体的损失.此外,水杨酰肼与 3-苯甲酰丙烯酰氯反应时,在冰浴条件下将 3-苯甲酰丙烯酰氯滴加到水杨酰肼溶液中使反应稳定而顺利地进行.提高反应温度和延长反应时间均未能提高产率,故以 28  $^{\circ}\text{C}$  反应 6 h 为反应条件.反应副产物较少,故分离过程相对简单,用硅胶柱层析分离或用乙醇重结晶即可获得纯净产物.

### 2.2 红外光谱

在 3-苯甲酰丙烯酸的红外光谱中,3390  $\text{cm}^{-1}$  处的宽强吸收峰,可指定为 OCO-H 的振动峰.1706  $\text{cm}^{-1}$  处的强吸收峰,可指定为 C=O 的特征吸收峰.1667  $\text{cm}^{-1}$  处的强谱峰为 C=C 振动峰.

在 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼的红外光谱中,OCO-H 振动峰消失,证明酰氯与酰肼发生了反应.3264  $\text{cm}^{-1}$  处的强宽吸收峰,可指定为 O-H 的特征吸收峰.3186  $\text{cm}^{-1}$  处的强谱峰为 N-H 的振动峰,1681  $\text{cm}^{-1}$  处的强峰为 C=O 振动峰,1602  $\text{cm}^{-1}$  处的强峰为 C=C 振动峰.

### 2.3 核磁共振谱

在 3-苯甲酰丙烯酸的  $^1\text{H}$  NMR 谱图中, $\delta$ .03 处的双峰为 PhCOCH= 的 1 个质子, $\delta$ .02~8.00 处的多重峰为 *o*-PhCH- 的 2 个质子,7.68~7.64 处的多重峰为 *o*-PhCH- 的 1 个质子,7.57~7.53 处的多重峰为 *m*-PhCH- 的 2 个质子,6.94 处的双重峰为 =CH-COOH 的 1 个质子.在  $^{13}\text{C}$  NMR 中,184.50 处的谱峰可指认为 Ph-CO- 的 C 原子,165.66 处的谱峰可指认为 -COOH 的 C 原子,133.66 为 Ph-CO-CH= 的 C 原子,131.62 为 PhC-CO- 的 C 原子,129.37 为 =CH-COOH 的 C 原子,129.32 为 *p*-PhC- 的 C 原子,126.67 为 *o*-PhC- 的两个 C 原子,124.22 为 *m*-PhC- 的两个 C 原子.

在 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼的  $^1\text{H}$  NMR 谱图中,11.77 处的单峰为 salPh-OH 的 1 个质子,11.22 处的单峰为 salPh-CO-NH- 的 1 个质子,10.91 处的单峰为 salPh-CO-NH-NH- 的 1 个质子,8.06 处的多重峰为 *o*-PhCH- 的 2 个质子,7.92 处的多重峰为 *o*-salPhCH- 的 1 个质子,7.89 处的多重峰为 *p*-PhCH- 的 1 个质子,7.72 处的多重峰为 *p*-salPhCH- 的 1 个质子,7.61 处的多重峰为 *m*-PhCH- 的 2 个质子,7.45 处的双重峰为 Ph-CO-CH= 的 1 个质子,7.16 处的双重峰为 Ph-CO-CH=CH- 的 1 个质子,6.99~6.96 处的多重峰为 *m*-salPhCH- 的 2 个质子.在  $^{13}\text{C}$  NMR 谱图中,189.94 处的谱峰可认为 Ph-CO- 的 C 原子,165.53 为 salPh-CO- 的 C 原子,161.76 为 Ph-CO-CH=CH-CO- 的 C 原子,158.71 为 salPhC-OH 的 C 原子,136.90 为 PhC-CO- 的 C 原子,134.51 为 *p*-salPhC- 的 C 原子,134.35 为 Ph-CO-CH= 的 C 原子,133.85 为 *p*-PhC- 的 C 原子,129.50 为 *o*-salPhC- 的 C 原子,129.42 为 Ph-CO-CH=CH- 的 C 原子,129.30 为 *o*-PhC- 的两个 C 原子,129.20 为 *m*-PhC- 的两个 C 原子,119.75 为 *m*-salPhC- 的 C 原子,117.67 为 *m*-salPhC(OH)=C- 的 C 原子,115.58 为 salPhC-CO- 的 C 原子.

### 2.4 抗炎活性

抗炎活性的测试结果见表 1.从表 1 可见,采用 T 检验法<sup>[16]</sup>参照品二氟尼柳的 *T* 值为 22.000,*P* 值

为 0.002, 与对照组有显著不同 ( $p < 0.01$ )。样品 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼的 *T* 值为 7.639, *P* 值为 0.002, 也与对照组有显著不同 ( $p < 0.01$ )。样

品 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼较参照品二氟尼柳抗炎效果更好, 其化合物类型值得进一步研究探讨。

表 1 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼的抗炎测试结果Tab. 1 Results of anti-inflammatory of *N*-(3-benzoyl acryloyl) salicyloylhydrazine

测试值	对照组(甲基纤维素)	参照组(二氟尼柳)	样品组 [ <i>N</i> -(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼]
右左腿肿胀差均值/cm	0.048	0.033	0.024
抗炎活性/%*	—	31.300	50.000
<i>T</i> 值	—	22.000	7.639
<i>P</i> 值	—	0.002	0.002

\* Inhibition / % = [(*n*-*n*)/*n*] × 100% *n* 为对照组右左腿肿胀差 *n*' 为样品组或参照组右左腿肿胀差

### 3 结语

本文通过傅克酰基化反应合成了 3-苯甲酰丙烯酸, 再与二氯亚砷反应得到了中间体 3-苯甲酰丙烯酰氯, 同时以水杨酸甲酯和水合肼为原料合成了水杨酰肼, 再用水杨酰肼与中间体 3-苯甲酰丙烯酰氯反应得到了终产物 *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼, 并对相关化合物进行了熔点、元素分析、IR、<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 表征, 测试了其抗炎活性, 抗炎活性值为 50.0%。结果表明: *N*-(3-苯甲酰丙烯酰基)水杨酰肼具有较好的抗炎活性, 值得进一步研究探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] Song Pingan, Fang Zhengping, Tong Lifang, et al. Effects of metal chelates on a novel oligomeric intumescent flame retardant system for polypropylene [J]. J Anal Appl Pyrol, 2008, 82 (2): 286-291.
- [2] Kurt S, Helmut M, Siegfried R. Bis-salicyloyl-dicarboxylic acid dihydrazides as stabilizers for polyolefines: US, 4012360 [P]. 1977-03-15.
- [3] Etsuo T, Naoshi K, Tsuyoshi U, et al. Polylactic acid resin composition and molded article thereof and process of producing the molded article: US, 20040214983 [P]. 2004-10-28.
- [4] 范平, 吕通健, 李俊, 等. 己二酰二肼脂肪族双酰基衍生物的金属减活作用 [J]. 应用化学, 2000, 17 (3): 328-330.
- [5] Mohamed N A. Aromatic hydrazides as stabilizers for rigid PVC against thermo-oxidative degradation [J]. Poly Degrad Stab, 1997, 56: 317-329.
- [6] 蔡进, 陈朗秋, 郭起, 等. 癸二酸二水杨酰肼的合成 [J]. 合成化学, 2009, 17(3): 6354-6356.
- [7] 孙仁德, 陈萍. 酰基苯肼的感染显影及反差促进剂的作用 [J]. 感光科学与光化学, 1992, 10(4): 310-318.
- [8] Lindauer E, Holler E. Cellular distribution and cellular reactivity of platinum (II) complexes [J]. Biochem Pharmacol, 1996, 52(1): 7-14.
- [9] Jian L, Ming Y Z, Wei T, et al. Syntheses of triazole modified zanamivir analogues via click chemistry and anti-AIV activities [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19): 5009-5013.
- [10] Sui Z, Guan J, Ferro M P, et al. 1-β-Diarylcycloalka-nopyrazoles and diphenyl hydrazides as selective inhibitors of cyclooxygenase-2 [J]. Bioorg Med Chem Lett 2000, 10(6): 601-604.
- [11] Alemán C, Puiggali J. Conformational preferences of the 1, 2-hydrazine dicarboxylic acid dimethyl ester. A comparison with the hydrazide analogue [J]. J Mol Struct. 2001, 541: 179-183.
- [12] Sheppard G S, Wang J, Kawai M, et al. 3-Amino-2-hydroxyamides and related compounds as inhibitors of methionine aminopeptidase-2 [J]. Bioorg Med Chem Lett 2004, 14(4): 865-868.
- [13] 龚筱群, 陈宏超. 水杨酰肼的合成工艺研究 [J]. 华西药学杂志, 1997, 12(4): 240-242.
- [14] 金龙飞, 杨明, 毛骁, 等. (*Z*)-3-水杨酰肼基丙烯酸乙酯的合成 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2014, 33(1): 11-14.
- [15] Kasahara Y, Hikino H, Tsurufuji S, et al. Anti-inflammatory actions of ephedrine in acute inflammations I [J]. Planta Med. 1985, 51(4): 325-331.
- [16] 张良圣, 倪永年. *t* 检验法用于评价中药色谱指纹图谱的相似度 [J]. 分析科学学报, 2007, 23(5): 511-514.