

阿魏酸酰胺类化合物的合成与表征^{*}

汪秋安^{1†}, 李兴¹, 徐雨¹, 汪钢强²

(1. 湖南大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410082; 2. 湖北科技学院 核技术与化学生物学院, 湖北 咸宁 437100)

摘要:阿魏酸及其酰胺类化合物是一类具有重要生物活性和药理作用的天然产物及其衍生物. 本论文以廉价易得的香兰素为原料, 经克脑文盖尔(Knoevenagel)缩合反应得到阿魏酸(**1**), 然后以 *N,N'*-二环己基碳酰亚胺(DCC)为脱水剂, 4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂, 阿魏酸分别与8种芳香胺反应合成了8种阿魏酸酰胺类化合物**2-9**. 其中**7**和**8**是未见文献报道的新化合物. 所合成的阿魏酸酰胺类化合物通过核磁共振氢谱(¹H NMR)、核磁共振碳谱(¹³C NMR)、质谱(MS)和红外光谱(IR)进行了结构表征. 该阿魏酸酰胺类化合物合成方法原料易得、工艺简便、收率较高.

关键词:阿魏酸; 阿魏酸酰胺; 合成; 结构表征

中图分类号:O622.5

文献标志码:A

Synthesis and Structure Characterization of Ferulamides

WANG Qiu'an^{1†}, LI Xing¹, XU Yu¹, WANG Gangqiang²

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China;

2. School of Nuclear Technology and Chemistry & Biology, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China)

Abstract: Ferulic acid and ferulamides are a class of natural products and derivatives with important biological activity and pharmacological effect. Ferulic acid (**1**) was synthesized from vanillin through Knoevenagel reaction. Then, a series of ferulamides (**2-9**) were synthesized through reaction of ferulic acid with amines using DCC as dehydrating agent and DMAP as the catalyst. Compounds **7** and **8** are new compounds. The structures of all synthetic compounds were characterized by NMR, MS and IR spectra. This synthetic method has the advantages of easy availability of starting materials, simple operation and high yield.

Key words: ferulic acid; ferulamides; synthesis; structure characterization

阿魏酸(ferulic acid, FA)化学名为4-羟基-3-甲氧基苯丙烯酸,是植物界普遍存在的一种酚酸,在细胞壁中与多糖和蛋白质结合成细胞壁的骨架,广泛存在于川芎、当归、红花、升麻、木贼和阿魏等中草

药中,常作为中药成份及其制剂中定性定量的化学指标用于评价和控制制剂的质量.阿魏酸的药理活性有抗氧化和清除自由基^[1]、抗癌和抗突变^[2]、增强免疫^[3]、对心血管系统^[4]的作用等,被广泛应用

* 收稿日期:2017-01-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(J1210040), National Natural Science Foundation of China(J1210040);湖北科技学院博士科研启动基金(BK1434)资助项目

作者简介:汪秋安(1962-),男,湖南常德人,湖南大学教授,博士生导师

† 通讯联系人, E-mail: WangQA@hnu.edu.cn

于医药、农药、保健品、化妆品原料和食品添加剂等方面。

Lee 等^[5]发现阿魏酸酰胺类天然产物在 U937 细胞中抑制依托泊苷诱导细胞凋亡。Nesterenko 等^[6]设计合成的一系列阿魏酸酰胺衍生物能诱导 U937 和 HL60 凋亡。Okombi 等^[7]将阿魏酸与胺、氨基酸和杂环中的氨基反应生成了具有抑制人黑色素细胞酪氨酸酶作用的阿魏酸酰胺类化合物。Jung 等^[8]合成了具有抗氧化作用阿魏酸酰胺类化合物。

此外,阿魏酸酰胺类化合物还具有降血压^[9]、乙酰胆碱酯酶抑制剂^[10]和促进胰岛素分泌^[11]等药理活性。为了进一步研究阿魏酸酰胺类化合物的生物活性以及药物开发的需要,我们合成了一系列阿魏酸酰胺类化合物 **2-9**(如图 1 所示),其中 **7** 和 **8** 是未见文献报道的新化合物。所合成的阿魏酸酰胺类化合物通过核磁共振氢谱(¹H NMR)、核磁共振碳谱(¹³C NMR)、质谱(MS)和红外光谱(IR)进行了结构表征。

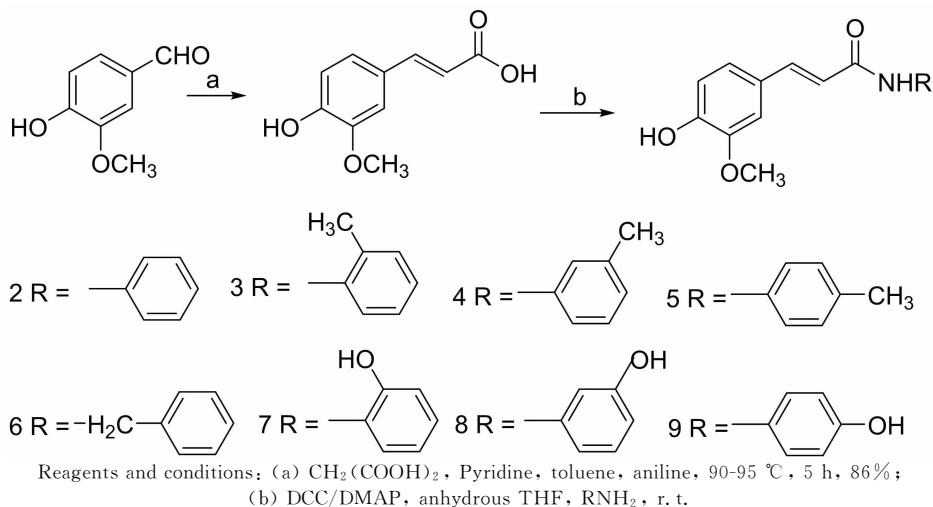


图1 阿魏酸(**1**)和阿魏酸酰胺类化合物 **2-9** 的合成
Fig.1 Synthetic route of ferulic acid (**1**) and ferulamides **2-9**

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点由 XT-4 型双目显微熔点测定仪测定,温度计未校正;IR 由 FT-5DX 型红外光谱仪,KBr 压片法测定;¹HNMR 和¹³CNMR 由 Varian INOVA-400 型和 Bruker-AV 400 型核磁共振仪(溶剂 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$, TMS 为内标)测定,其中¹HNMR 均在 400 MHz 下测定,¹³CNMR 均在 101 MHz 下测定;MS 由 ZAB-HS 型质谱仪测定。所有试剂和溶剂均为商品化的化学纯或分析纯级。要求无水的溶剂均经除水和重蒸处理。

1.2 阿魏酸(**1**)的合成

在装有回流冷凝管、温度计的 100 mL 三颈圆底烧瓶中加入 3-甲氧基-4-羟基苯甲醛 6.10 g (0.04 mol),丙二酸 5.20 g (0.05 mol),再加入 5 mL 无水吡啶和 15 mL 无水甲苯的混合溶剂,使之溶解后,滴加 0.5 mL 苯胺,控制反应瓶内的温度在 90~95 °C,磁力搅拌反应 5 h,反应完毕。冷却至室温,边搅

拌边加入 25 mL 25% K_2CO_3 水溶液,有固体析出。加热溶解,趁热用分液漏斗分出水层,水层用盐酸调节 pH 值为 2 左右,在此酸化的过程中有大量的气体冒出并伴有乳白色的固体生成。抽滤,并用 1.0 mol · L⁻¹ 的稀盐酸洗涤(10 mL × 3)滤饼,然后用热水重结晶,得到白色针状晶体 6.73 g,产率 86%。m. p. 170-171 °C [文献^[12] m. p. 172.5-173.5 °C]。 ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (1H, s, COOH), 7.49 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, α -H), 7.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, 2-H), 7.08 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 5-H), 6.78 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, 6-H), 6.37 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, β -H), 3.82 (3H, s, 3-OCH₃)。 MS (ESI) m/z: 193[M-H]⁺。

1.3 阿魏酸酰胺类化合物 **2-9** 的合成

在氮气保护条件下,在 100 mL 干燥的单口圆底烧瓶中,将 0.22 mmol 4,4'-二甲基吡啶(DMAP)溶于 30 mL 干燥的 THF 中,再加入 2.2 mmol 相对应的胺和 42.4 mmol 阿魏酸。冰水浴冷至 0 °C,搅拌反应 30 min,然后在 0 °C 时加入 4.4 mmol N,N'

-二环己基碳酰亚胺(DCC),胺、酸、DCC、DMAP 的物质的量比为 1 : 1.1 : 2 : 0.1. 反应温度自然升至室温,薄层色谱检测反应完成后,停止反应. 过滤,去除白色不溶物 *N,N'*-二环己基脲(DCU),旋除滤液中 THF,残留黄色油状物加适量水后用乙酸乙酯萃取 3 次(10 mL×3),再用 CH₂Cl₂ 萃取 3 次(10 mL×3),合并有机相后,饱和食盐水洗涤 3 次(20 mL×3),无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂. 快速硅胶柱层析,用石油醚和乙酸乙酯按 13 : 1~3 : 1 体积比洗脱,得到 **2-9** 的纯化合物.

(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-苄基丙烯酰胺(**2**):黄色固体,产率 72%. m. p. 128–130 °C. IR (KBr) ν : 3 340, 3 058, 2 930, 2 850, 2 360, 1 655, 1 585, 1 514, 1 354, 1 277, 1 159, 1 120, 1 027, 816, 766, 660 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (1H, s, NH), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.43 (2H, t, J = 7.8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.28 (1H, d, J = 15.6 Hz, α -H), 7.10 (1H, t, J = 7.3 Hz, 4'-H), 7.01 (1H, s, 2-H), 6.91 (1H, d, J = 15.6 Hz, β -H), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz, 5-H), 6.50 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 6-H), 3.80 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.49, 146.58, 142.22, 138.10, 128.90, 127.02, 124.12, 122.06, 119.79, 114.65, 109.78, 55.74, 33.81, 25.42, 24.78. MS (ESI) m/z : 270[M+H]⁺.

(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-(邻甲基苯基)丙烯酰胺(**3**):白色固体,产率 68%. m. p. 185–186 °C. IR (KBr) ν : 3 333, 3 272, 2 927, 2 850, 2 360, 1 658, 1 629, 1 597, 1 527, 1 450, 1 428, 1 245, 1 117, 963, 745, 611 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (1H, s, NH) 7.69 (1H, d, J = 15.8 Hz, α -H), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 3'-H), 7.39 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 6'-H), 7.25 (1H, t, J = 8.9 Hz, 5'-H), 7.08 (1H, s, 2-H), 7.07 (1H, t, J = 8.0 Hz, 4'-H), 6.99 (1H, d, J = 15.8 Hz, β -H), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz, 5-H), 6.49 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 6-H), 3.89 (3H, s, 3-OCH₃), 2.30 (3H, s, 2'-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.92, 147.63, 146.72, 142.32, 135.78, 130.44, 127.09, 126.69, 125.22, 123.26, 122.21, 118.15, 114.76, 109.88, 55.86, 17.83. MS (ESI) m/z : 284[M+H]⁺.

(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-(间甲基苯基)丙烯酰胺(**4**):黄色固体,产率 70%. m. p. 66–69 °C. IR (KBr) ν : 3 341, 3 272, 2 983, 2 866, 2 360, 1 658, 1 629, 1 597, 1 527, 1 450, 1 428, 1 364, 1 245, 1 155, 963, 745, 644 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, s, NH), 7.56 (1H, d, J = 15.7 Hz, α -H), 7.41 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 6'-H), 7.33 (1H, s, 2'-H), 7.18 (1H, s, 2-H), 7.13 (1H, t, J = 7.8 Hz, 5'-H), 6.98 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 4'-H), 6.89 (1H, d, J = 15.7 Hz, β -H), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz, 5-H), 6.81 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 6-H), 3.79 (3H, s, 3-OCH₃), 2.25 (3H, s, 3'-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.38, 147.53, 146.64, 142.23, 138.91, 138.05, 128.81, 127.13, 125.05, 122.17, 120.52, 118.41, 116.92, 114.71, 109.79, 55.83, 21.48. MS (ESI) m/z : 284[M+H]⁺.

(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-(对甲基苯基)丙烯酰胺(**5**):白色固体,产率 75%. m. p. 213–214 °C. IR (KBr) ν : 3 336, 3 272, 2 927, 2 850, 1 658, 1 629, 1 597, 1 527, 1 514, 1 450, 1 428, 1 264, 1 155, 938, 826, 770 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (1H, s, NH), 9.60 (1H, s, 4-OH), 7.56 (2H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.45 (1H, d, J = 15.5 Hz, α -H), 7.16 (1H, s, 2-H), 7.11 (2H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.06 (1H, d, J = 15.5 Hz, β -H), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz, 5-H), 6.61 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 6-H), 3.81 (3H, s, 3-OCH₃), 2.07 (3H, s, 4'-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.32, 148.99, 148.30, 140.88, 137.32, 132.60, 129.59, 126.67, 122.37, 119.58, 119.33, 116.12, 111.26, 55.99, 20.90. MS (ESI) m/z : 284[M+H]⁺.

(*E*)-*N*-苄基-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)丙烯酰胺(**6**):白色固体,产率 66%. m. p. 116–117 °C. IR (KBr) ν : 3 328, 3 066, 2 933, 2 864, 1 637, 1 575, 1 514, 1 378, 1 231, 1 133, 1 090, 816, 755, 691 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (1H, d, J = 15.5 Hz, α -H), 7.33 (2H, t, J = 8.2 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.31 (2H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.03 (1H, s, 2-H), 7.27 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 4'-H), 6.96

(1H, d, $J = 8.2$ Hz, 5-H), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 6-H), 6.31 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, β -H), 4.55 (2H, s, NCH₂), 3.86 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.18, 147.47, 146.73, 141.37, 138.18, 128.64, 127.78, 127.44, 127.14, 122.02, 117.86, 114.75, 109.68, 55.80, 43.75. MS (ESI) m/z : 284[M+H]⁺.

(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-(2-羟基苯基)丙烯酰胺(7): 白色固体, 产率 63%. m. p. 185–186 °C. IR (KBr) ν : 3 327, 3 275, 2 926, 2 840, 2 362, 1 668, 1 622, 1 590, 1 424, 1 360, 1 341, 1 148, 1 036, 962, 818, 741, 607, 536 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (1H, s, NH), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 6'-H), 7.69 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, α -H), 7.46 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, 4'-H), 7.23 (1H, s, 2-H), 7.06 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, 5'-H), 6.93 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 3'-H), 6.88 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, β -H), 6.81 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, 5-H), 6.78 (1H, d, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 6-H), 5.59 (1H, s, 2'-OH), 3.83 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.61, 153.73, 152.96, 152.58, 145.90, 131.85, 131.42, 129.56, 127.39, 126.64, 124.19, 123.89, 120.85, 120.70, 115.77, 60.61. HRMS (EI) : m/z Calcd for C₁₆H₁₅NO₄, 285.100, Found 285.0996(M).

(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-(3-羟基苯基)丙烯酰胺(8): 白色固体, 产率 67%. m. p. 162–163 °C. IR (KBr) ν : 3 331, 3 276, 2 926, 2 850, 2 362, 1 668, 1 628, 1 596, 1 424, 1 360, 1 345, 1 148, 1 036, 962, 818, 743, 615, 536 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (1H, s, NH), 9.51 (2H, s, 4-OH, 3'-OH), 7.52 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, α -H), 7.35 (1H, s, 2'-H), 7.23 (1H, s, 2-H), 7.15 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, 5'-H), 7.12 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 6'-H), 7.10 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, 4'-H), 6.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 5-H), 6.68 (1H, d, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 6-H), 6.50 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, β -H), 3.88 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.94, 162.63, 153.63, 152.89, 145.53, 134.45, 131.25, 127.00, 124.01, 120.73, 115.78, 115.35, 114.98, 111.28, 60.54. HRMS

(EI) : m/z Calcd for C₁₆H₁₅NO₄, 285.099, Found 285.0996(M).

(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-(4-羟基苯基)丙烯酰胺(9): 白色固体, 产率 62%. m. p. 205–206 °C. IR (KBr) ν : 3 327, 3 272, 2 930, 2 845, 2 360, 1 661, 1 629, 1 590, 1 424, 1 363, 1 241, 1 127, 1 036, 960, 818, 746, 637 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 (1H, s, NH), 9.28 (1H, s, 4'-OH), 7.48 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2'-H), 7.46 (1H, dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 6'-H), 7.43 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, α -H), 7.16 (1H, s, 2-H), 6.81 (2H, d, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 3'-H, 5'-H), 6.72 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, 5-H), 6.70 (1H, dd, $J = 6.5, 1.3$ Hz, 6-H), 6.59 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, β -H), 5.60 (1H, s, 4-OH), 3.82 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.87, 153.72, 148.91, 148.31, 140.32, 131.65, 126.78, 122.25, 121.22, 119.58, 116.14, 115.60, 111.18, 55.97. MS (ESI) m/z : 286[M+H]⁺.

2 结果与讨论

2.1 合成方法讨论

本文第一步采用克脑文盖尔(Knoevenagel)缩合反应合成阿魏酸,这是合成 α, β -不饱和酸的常用方法.首先将丙二酸以苯胺和吡啶为碱催化得到碳负离子,然后与香草醛发生缩合反应.该反应需控制反应温度在90~95 °C左右,原因是该反应的产物有顺反两种异构体,而反式产物才是我们所需要的,经过多次试验探索,当反应温度过高(超过100 °C),会得到顺式油状物.

本合成的关键步骤是酰胺化,我们以阿魏酸为原料,DCC/DMAP为催化剂,无水THF为溶剂,与多种胺反应.DCC(Dicyclohexylcarbodiimide, *N, N'*-二环己基碳酰亚胺)是一种常用的缩合剂,在此反应中可活化羧基并起到脱水作用;DMAP(4-dimethylamioopyridine, 4-二甲氨基吡啶)是一种新型的高效催化剂.与传统的酰化反应相比较,DCC/DMAP催化酰胺化反应具有反应条件温和(可以在室温下进行)、反应时间短、反应速度快(比吡啶催化快一万倍)、操作简便、产率较高等优点.DCC吸水后生成不溶于溶剂的*N, N'*-二环己基脲(DCU),容易与产物分离.我们通过分析DCC-DMAP法合成

阿魏酸酰胺类化合物的反应,发现反应溶剂、催化剂、反应温度、加料顺序和胺的极性大小等对反应有着至关重要的影响。

2.1.1 反应溶剂的选择

在阿魏酸酰胺类化合物的合成过程中,曾在二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、无水四氢呋喃等不同极性的溶剂中反应,实验结果表明,溶剂的极性大小对实验的成败至关重要。在二氯甲烷中由于阿魏酸和胺类的溶解度较小,反应1天,TLC检测几乎没有反应;在*N,N*-二甲基甲酰胺体系中的反应,TLC检测有反应,但是DMF沸点较高,后处理麻烦;在无水四氢呋喃体系中,通过TLC检测发现在极性适中的THF体系中反应效果最佳。

2.1.2 催化剂的选择

催化剂的用量在一定范围内,产率随着催化剂用量的增加而升高,否则产率反而会下降。本文试验以DCC、DCC/DMAP、DCC/*N,N*-二甲基苯胺等3种不同催化剂组合制备阿魏酸酰胺类化合物,以DCC/DMAP催化效果最佳,DCC:胺为2:1(摩尔比),DMAP:胺为0.1:1(摩尔比)时收率最高。DCC/DMAP催化具有应用范围广、反应条件温和、反应时间短和产率较高等优点。

2.1.3 反应温度的选择

在以阿魏酸为原料,DCC/DMAP为催化剂,THF为溶剂的反应中,我们选择刚开始在0℃左右反应,一段时间后,将其移至室温。原因是反应温度太低时,反应速度较慢,反应产物的收率也不高;反应温度太高时,反应速率过快,容易有副产物生成,反应难以控制。

2.1.4 加料顺序的选择

从DCC/DMAP的催化反应机理可以看出,阿魏酸的羧基先和DCC反应,然后再与胺的氨基反应生成酰胺键。但是在实际的反应过程中,加料顺序对反应结果并无太大影响,可能是由于使用具有超强亲核的酰化作用催化剂DMAP,其催化效果很好。

2.1.5 胺的选择

反应机理表明,当苯环上引入供电子取代基时,增加芳香胺的亲核性,有助于酰胺化反应的进行,容易得到阿魏酸酰胺化合物。此外,2-氨基苯酚、3-氨基苯酚和对氨基苯酚都有氨基和酚羟基双官能团,与阿魏酸反应的产物应该既有酰胺化产物又有酯化产物,但目标化合物经过分离和提取只得到酰胺化产物。原因是整个反应在弱碱性环境中进行,酚羟基在碱性条件下发生解离形成了氧负离子,由于氧负

离子上的孤对电子和苯环间强的p- π 共轭效应使得N原子电子云密度提高,增强了氨基的亲核性,从而有助于氨基进攻羰基碳,有利于酰胺的形成。

2.1.6 反应后处理

反应后处理中,用到水、饱和食盐水等进行洗涤,需要在低温下进行。先将配好的洗涤液放置于冰箱内冷冻一段时间,在操作时停留时间要尽可能的短,否则在有机相和水相之间会有一层白色絮状沉淀生成,所产生的白色絮状物是产品的水解产物和未反应的*N,N'*-二环己基碳酰亚胺(DCC)吸水生成的*N,N'*-二环己基脲(DCU)。其原因可能是用作后处理的有机溶剂与洗涤剂接触时发生反应而迅速放热,从而导致有副产物的生成,大大降低产率。

2.2 结构表征实例

以(*E*)-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-*N*-(2-羟基苯基)丙烯酰胺7为例,对其结构进行波谱解析。

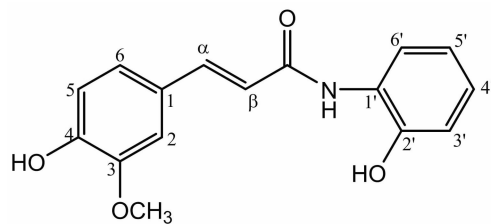


图2 化合物7的分子结构
Fig. 2 Molecular structure of compound 7

化合物7的氢谱分析:¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 3.83处峰面积为3的单峰可归属为3位甲氧基的氢; δ 5.59处峰面积为1的单峰可归属为与N原子相连的苯环上2'位羟基的氢; δ 6.78处峰面积为1的耦合常数为7.1,1.9 Hz的双峰是6位的氢; δ 6.81处峰面积为1的耦合常数为7.1 Hz的双峰是5位的氢; δ 7.69处峰面积为1的耦合常数为15.7 Hz的双峰是 α 位的氢, δ 6.88处峰面积为1的耦合常数为15.7 Hz的双峰是 β 位的氢,该耦合常数证明了构建的烯键为反式构型; δ 6.93处峰面积为1的耦合常数为8.1,1.8 Hz的双峰是与N原子相连的苯环上3'位的氢; δ 7.06处峰面积为1的耦合常数为8.1 Hz的双峰是与N原子相连的苯环上5'位的氢; δ 7.23处峰面积为1的单峰可归属为2位的氢; δ 7.46处峰面积为1的耦合常数为8.5 Hz的双峰是与N原子相连的苯环上4'位的氢; δ 9.37处峰面积为1的单峰是氮原子的氢,因为羰基和氮原子的吸电子作用使其氢化学位移向低场移动。 δ 9.36处的单峰是4位羟基氢。

化合物 7 的碳谱分析:¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 60.61 可归属为 3 位甲基的碳; δ 120.70, 124.19, 126.64, 129.56, 131.42, 152.96 归属为与氮原子相连的苯环上的 6 个碳; δ 115.77, 120.85, 127.39, 131.85, 152.58, 153.73 归属为另一个苯环上的 6 个碳; δ 123.89 归属为 β 位的碳; δ 145.90 归属为 α 位的碳; 与氧原子、双键连接的碳原子, 化学位移比较大, δ 169.61 归属为羰基的碳。

化合物 7 的 IR 图谱解析: 3 327 cm⁻¹ 和 3 275 cm⁻¹ 处分别归属于 O-H 伸缩振动吸收峰和 N-H 伸缩振动峰; 2 926 cm⁻¹ 和 2 840 cm⁻¹ 处为 C-H 伸缩振动吸收峰; 1 658 cm⁻¹ 可归属于 C=O 伸缩振动吸收峰, 1 622 cm⁻¹, 1 590 cm⁻¹, 1 507 cm⁻¹, 1 424 cm⁻¹ 为苯环骨架 C=C 吸收峰; 1 260 cm⁻¹ 处归属于甲氧基 C-O-C 伸缩振动吸收峰; 818 cm⁻¹ 处归属于苯环上 C-H 面外弯曲振动吸收峰。

3 结 论

本文以廉价易得的香兰素为原料, 经克脑文盖尔(Knoevenagel)缩合反应得到阿魏酸(1), 阿魏酸(1)经 DCC/DMAP 催化脱水合成阿魏酸酰胺类化合物 2-9。对阿魏酸和 8 种胺的酰胺化反应条件进行了优化。所合成的 8 种阿魏酸酰胺类化合物中, 化合物 7 和化合物 8 是未见文献报道的新化合物。该阿魏酸酰胺类化合物合成方法原料易得、工艺简便、收率较高, 具有较大的应用价值。我们正在研究阿魏酸酰胺类化合物的自由基仿生氧化偶合反应, 以期得到生物活性更好的天然苯并呋喃类新木脂素化合物。

参 考 文 献

[1] OGIWARA T, SATOH K, KADOMA Y, *et al.* Radical scavenging activity and cytotoxicity of ferulic acid[J]. *Anticancer Research*, 2002, 22(5): 2711-2717.

[2] KAWABATA K, YAMAMOTO T, HARA A, *et al.* Modifying effects of ferulic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats[J]. *Cancer Letters*, 2000, 157(1): 15

-21.

[3] CHIANG L C, NG L T, CHIANG W, *et al.* Immunomodulatory activities of flavonoids, monoterpenoids, triterpenoids, iridoid glycosides and phenolic compounds of *Plantago* species [J]. *Planta Medica*, 2003, 69(7): 600.

[4] 袁卓, 张军平, 杨萃. 阿魏酸对血管内皮细胞生长因子诱导的血管平滑肌细胞迁移的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(2): 229-233.

YUAN Z, ZHANG J P, YANG C. Study on the effects of ferulic acid on the vascular smooth muscle cell migration in vitro [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2012, 32(2): 229-233. (In Chinese)

[5] LEE C, KIM J, LEE H, *et al.* Two new constituents of *Isodon excisus* and their evaluation in an apoptosis inhibition assay [J]. *Journal of Natural Products*, 2001, 64(5): 659.

[6] NESTERENKO V, PUTT K S, HERGENROTHER P J. Identification from a combinatorial library of a small molecule that selectively induces apoptosis in cancer cells [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125(125): 14672-14673.

[7] OKOMBI S, RIVAL D, BONNET S, *et al.* Analogues of N-hydroxycinnamoylphenalkylamides as inhibitors of human melanocyte-tyrosinase [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(8): 2252-2255.

[8] JUNG Y S, KANG T S, YOON J H, *et al.* Synthesis and evaluation of 4-hydroxyphenylacetic acid amides and 4-hydroxycinnamamides as antioxidants [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 34(6): 2599-2602.

[9] CARMIGNANI M, VOLPE A R, BOTTA B, *et al.* Novel hypotensive agents from *Verbesina caracasana*. 8. Synthesis and pharmacology of (3,4-dimethoxycinnamoyl)-N(1)-agmatine and synthetic analogues [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, 44(18): 2950-2958.

[10] LIU H, LIN L, GAO X, *et al.* Novel ferulic amide derivatives with tertiary amine side chain as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: The influence of carbon spacer length, alkylamine and aromatic group [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 126: 810.

[11] KAZMIERSKI W, BIFULCO N, YANG H, *et al.* Recent progress in discovery of small-molecule CCR5 chemokine receptor ligands as HIV-1 inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, 11(13): 2663-2676.

[12] LIN L C, SHEN C C, SHEN Y C, *et al.* Anti-inflammatory Neolignans from *Piper kadsura* [J]. *Journal of Natural Products*, 2006, 69(5): 842-844.