

利安隆是一家全球领先的生物化学平台型公司，公司秉承以创新驱动发展的经营理念，通过全球化布局实现生产与运营的高效协同，聚焦化学和生物领域前瞻、高效、成熟的新技术，为客户提供高品质的产品和服务，做细分行业的领导者。

为实现百年利安隆品牌的愿景，公司规划布局了第一生命曲线——高分子材料抗老化业务、第二生命曲线——润滑油添加剂业务、第三生命曲线——生命科学业务，基于三条业务曲线扎实的基本盘，公司持续扩展新业务的管理能力、实体经济运营能力和全球营销能力，我们又拓展布局了新兴业务——聚酰亚胺 (PI) 等新材料领域，持续推动公司高质量发展。

利安隆坚持以“客户至上、奋斗为本，创新驱动、追求卓越，简单高效、开放包容”的核心价值观，践行“用化学和生物创造多彩生活”的企业使命，力争成为客户信赖、员工自豪、社会尊重、可持续发展的世界一流企业。



天津汉沽基地 TIANJIN HANGU



宁夏中卫基地 NINGXIA ZHONGWEI



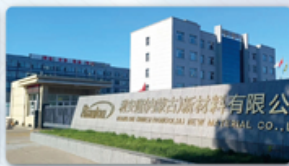
浙江常山基地 ZHEJIANG CHANGSHAN



河北衡水基地 HEBEI HENGSHUI



广东珠海基地 GUANGDONG ZHUHAI



内蒙古赤峰基地 NEIMENGGU CHIFENG



辽宁锦州基地 LIAONING JINZHOU

全球认证



美国

FDA



欧盟

10/2011/EU



日本

JCI



全线产品

REACH

全球客户

通过近三十年的积累和发展，公司客户遍及全球，几乎涵盖所有高分子材料及各个应用领域全球著名的高分子材料公司。



36/50

全球化工50强



30/57

TFS 57家



09/10

全球涂料10强

天津利安隆新材料股份有限公司

地址:天津华苑产业区开华道20号智慧山西塔20层 邮编:300384

电话:022-83718769

邮箱:market@rianlon.com

公司网址:www.rianlon.com



氟喹诺酮-蛇床子素杂合体的合成与抗菌活性

刘讴灵, 吴学皎, 刘海军, 杨家强*

(遵义医科大学 药学院, 贵州 遵义 563000)

摘要: 运用杂合抗菌策略, 将氟喹诺酮类抗菌剂与天然产物蛇床子素杂合, 设计、合成了系列氟喹诺酮-蛇床子素杂合抗菌体。目标化合物结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和元素分析确认。采用 2 倍稀释法进行了抗菌活性测试。结果表明, 该类杂合体对所测细菌具有较好的抑制作用, 其中, 化合物 1-环丙基-6-氟-7-[3-甲基-4-(2-[[8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2H-色烯-7-基]氧]乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (IV f) 的活性最为突出, 其对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐氟喹诺酮大肠杆菌的最小抑菌浓度 (MIC) 分别为 0.125、2.000、2.000、2.000 和 4.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 优于对照药诺氟沙星, 可作为抗菌候选化合物进一步研究。该杂合抗菌体具有抗菌增效作用和协同效应, 可能与作用于多个靶标有关。

关键词: 氟喹诺酮; 蛇床子素; 杂合抗菌剂; 合成; 医药原料

中图分类号: R914.4; O627.51 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2025) 08-1797-05

Synthesis and antibacterial activities of fluoroquinolone-osthole hybrids

LIU Ouling, WU Xuejiao, LIU Haijun, YANG Jiaqiang*

(School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China)

Abstract: A series of hybrid antibacterial agents were designed and synthesized by hybridizing fluoroquinolone antibiotics with osthole via employing a mixed antibacterial strategy, characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and elemental analysis, and evaluated through double dilution method for antibacterial activities. The results showed that these hybrid agents exhibited good inhibitory effect on the tested bacteria, in which, 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(3-methyl-4-(2-[[8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl]oxy)ethyl] piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (IV f) displayed the most significant antibacterial activities, with minimum inhibitory concentrations (MIC) against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* of 0.125, 2.000, 2.000, 2.000 and 4.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, better performance than the control drug norfloxacin, and could be used as an antibacterial candidate compound for further study. The hybrid antibacterial agent had antibacterial enhancing and synergistic effects, which might be related to its action on multiple targets.

Key words: fluoroquinolone; osthole; hybrid antibacterial agents; synthesis; drug materials

自 20 世纪 60 年代第 1 个喹诺酮类抗菌药萘啶酸问世以来^[1], 该类衍生物迅速发展, 广泛用于治疗各种细菌感染, 尤其是氟喹诺酮类药物具有抗菌谱广、活性强及药代动力学参数优良等特点^[2-3], 受到了特别关注。但随着该类物质在临床的过度使用, 其细菌耐药性日益严重。

近年来, 为了对抗耐药性细菌, 各种方法和策

略应运而生, 其中, 运用杂合抗菌策略^[4] (由 2 个或多个具有协同效应的抗菌药物或药效基团, 或由一种抗菌药物与另一种耐药敏化剂通过共价键杂合), 将氟喹诺酮类抗菌药物与其他抗生素或已知生物活性结构组合成新的杂合体, 可有效对抗耐药菌株^[5]。目前已取得重要的进展, 有多个杂合体候选化合物进入临床研究。例如: 氟喹诺酮-噁唑烷酮杂

收稿日期: 2024-10-01; 定用日期: 2024-11-08; DOI: 10.13550/j.jxhg.20240751

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

作者简介: 刘讴灵 (2002—), 女, E-mail: 1724918344@qq.com。联系人: 杨家强 (1979—), 男, 教授, E-mail: yjqcn@126.com。

合物 Cadazolid 对耐药艰难梭菌 (CDAD) 的最小抑菌浓度 (MIC) 为 0.125~0.500 $\mu\text{g/mL}$, 抗菌活性是万古霉素和甲硝唑的 2~4 倍^[6]; 氟喹诺酮-利福平杂合体 TNP-2092 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的 MIC 为 0.008 g/L, 抗菌活性是环丙沙星的 8 倍^[7]。

蛇床子素为天然来源的香豆素类化合物, 已有研究表明, 具有潜在的抗菌活性及抗菌增效作用。2011 年, 郭晓蕾等^[8]发现, 蛇床子素对金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 有抑制作用, 其与苦参碱或氧化苦参碱联用时, 对 *S. aureus* 和白色念珠菌 (*C. albicans*) 均有很好的抗菌增效作用。2014 年, JOSHI 等^[9]通过对天然产物进行筛选, 发现蛇床子素对 P-蛋白 (Pgp) 有抑制活性, 为环丙沙星的 4~8 倍, 与环丙沙星联合使用, 可作为 *S. aureus* 的外排泵 (Nor A) 抑制剂, 其抑制 Pgp 和 Nor A 的作用有助于败血症的治疗。2019 年, ZHOU 等^[10]研究发现, 蛇床子素能够抑制 MCR-1 酶的活性, 与多黏菌素 B 联用后可显著地提高抗大肠杆菌 (*E. coli*) 和肺炎克雷伯 (*K. pneumoniae*) 活性, 可作为 MCR-1 抑制剂与抗生素联用, 提高对耐药菌的选择性。本课题组前期设计并合成的系列蛇床子素衍生物^[11-14]也具有较好的抗菌活性。

基于上述文献与理论研究, 本文运用杂合抗菌药物设计策略, 将氟喹诺酮类抗菌剂与具有抗菌及

增效作用的天然产物蛇床子素, 通过乙基或丙基连接臂结合, 设计并合成了系列氟喹诺酮-蛇床子素杂合抗菌体, 同时进行了抗菌活性的筛选, 以期获取有研究前景的抗菌候选化合物。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙氧基甲叉丙二酸二乙酯 (EMME)、3-氯-4-氟苯胺、溴乙烷、溴代环丙烷、哌嗪、2-甲基哌嗪、半胱氨酸 (Cys)、氢氧化钠、1,2-二溴乙烷、1,3-二溴丙烷、碘化钾、三乙胺、活性炭、氯化钠, CP, 北京百灵威科技有限公司; 其他试剂均为 AR, 成都金山化学试剂有限公司; 实验用水为蒸馏水, 自制。

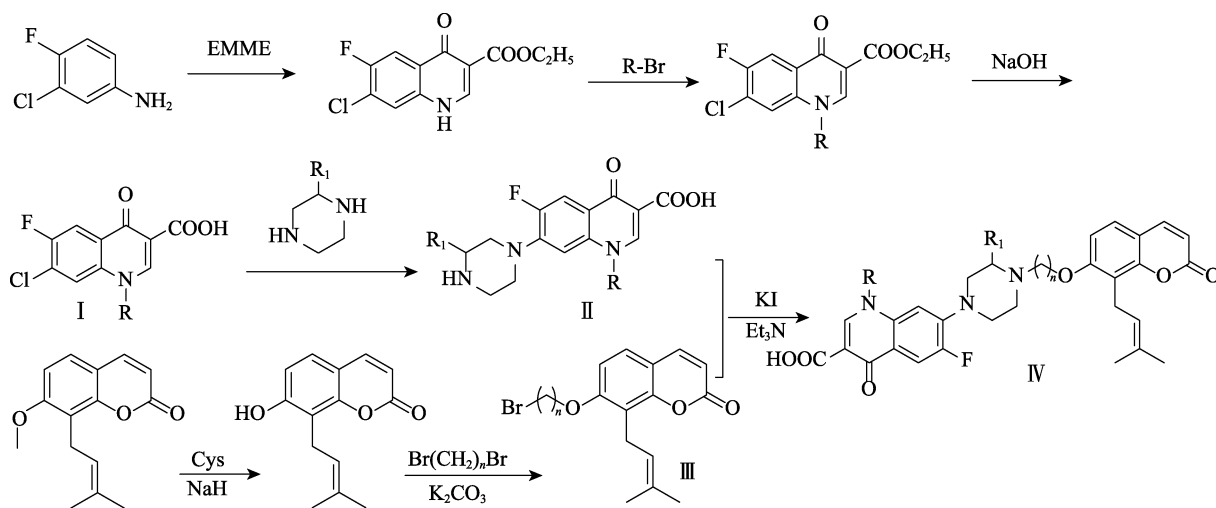
S. aureus、*E. coli*、绿脓杆菌 (*P. aeruginosa*)、MRSA 和耐氟喹诺酮大肠杆菌 (FREC), 由遵义医科大学附属医院分离提供; 诺氟沙星, 百灵威科技有限公司。

X-4 型数显熔点测定仪, 上海精密仪器仪表有限公司; Varian 400 MHz 核磁共振波谱仪, 美国 Varian 技术公司; Vario EL III 元素分析仪, 德国 Elementar 公司。

1.2 方法

1.2.1 目标化合物的合成

合成路线如下所示:



IV a: R=C₂H₅, R₁=H, n=2; IV b: R=C₂H₅, R₁=CH₃, n=2; IV c: R=C₂H₅, R₁=H, n=3; IV d: R=C₂H₅, R₁=CH₃, n=3; IV e: R=C₃H₅, R₁=H, n=2; IV f: R=C₃H₅, R₁=CH₃, n=2; IV g: R=C₃H₅, R₁=H, n=3; IV h: R=C₃H₅, R₁=CH₃, n=3

1.2.1.1 中间体 I 的制备

参照文献^[15]的方法制得中间体 I (R 为乙基或环丙基)。中间体 I a (R=C₂H₅) 为白色固体, 收率 46%, 熔点 245~246 °C, 与文献^[15]一致; 中间体 I b (R=C₃H₅) 为淡黄色固体, 收率 42%, 熔点 242~243 °C。

1.2.1.2 中间体 II 的制备

以 II a 的制备为例, 分别将 2.00 g (7.42 mmol) 中间体 I a、2.56 g (29.67 mmol) 无水哌嗪和 5.00 mL 二甲亚砜加入 50 mL 反应瓶中, 搅拌下升温至 100 °C 反应 3 h, TLC 跟踪 [V(二氯甲烷): V(甲醇)=2:1]。反应结束后, 将反应体系冷却至室温, 加蒸馏水稀

释溶液后, 再加入适量的氯化钠, 搅拌至固体不再析出, 过滤, 固体溶于适量的蒸馏水中, 用冰醋酸调节溶液的 pH 至 6, 加热溶液, 活性炭脱色, 过滤, 再用浓氨水 (质量分数 28%~30%) 调节溶液的 pH 至 7.3, 加入适量的氯化钠, 室温下搅拌至固体不再析出, 过滤, 红外灯下干燥, 得到白色固体, 即中间体 II a, 收率 63%, 熔点 218~220 °C。按照相同的方法, 由 I b 和甲基哌嗪反应, 可制得中间体 II b。

1.2.1.3 中间体 III 的制备

参照文献[12]的方法制得中间体 III ($n=2$ 或 3)。中间体 III a ($n=2$) 为白色固体, 收率 78%, 熔点 101~102 °C, 与文献^[12]一致; 中间体 III b ($n=3$) 为白色固体, 收率 81%, 熔点 105~106 °C。

1.2.1.4 目标化合物 IV 的制备

以 IV a 的合成例, 分别将 0.10 g (0.30 mmol) 中间体 II a、0.05 g (0.15 mmol) 中间体 III a、0.01 g (0.08 mmol) 无水碘化钾和 5.00 mL DMF 加入 50 mL 反应瓶中, 滴加 0.06 mL (0.45 mmol) 三乙胺, 搅拌下升温至 70 °C 反应 8 h, TLC 跟踪 [V(二氯甲烷): V(甲醇)]=2:1]。反应结束后, 将反应体系冷却至室温, 加入蒸馏水稀释, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机层, 分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤有机层 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱层析 [V(二氯甲烷): V(甲醇)=10:1] 分离纯化, 得到目标物 IV a。

1-乙基-6-氟-7-[4-(2-{{8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2H-色烯-7-基}氧}乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (IV a): 黄绿色固体, 产率 92%, 熔点 188~190 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.61 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 176.89 (d, $J = 2.6$ Hz), 167.19, 161.28, 159.20, 154.73, 152.85, 152.22, 147.05, 146.03 (d, $J = 10.7$ Hz), 143.72, 137.07, 132.49, 126.29, 121.26, 120.43 (d, $J = 7.9$ Hz), 118.00, 113.12, 112.63 (d, $J = 23.4$ Hz), 108.18 (d, $J = 7.2$ Hz), 103.78 (d, $J = 3.7$ Hz), 67.03, 56.97, 53.25, 49.86 (d, $J = 5.0$ Hz), 49.77, 29.67, 25.82, 22.06, 18.11, 14.42, 1.00。元素分析 (%): C₃₂H₃₄FN₃O₆ 理论值 C 66.77, H 5.95, N 7.30; 实测值 C 66.75, H 6.08, N 7.33。

1-乙基-6-氟-7-[3-甲基-4-(2-{{8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2H-色烯-7-基}氧}乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (IV b): 黄绿色固体, 产率 64%, 熔点 176~178 °C。¹HNMR (400 MHz,

CDCl₃), δ : 8.62 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.23~3.16 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.96~2.89 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.83~2.74 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 176.88 (d, $J = 2.7$ Hz), 167.24, 161.32, 159.27, 154.71, 152.83, 152.21, 147.03, 146.02 (d, $J = 10.5$ Hz), 143.76, 137.11, 132.53, 126.30, 121.30, 117.95, 113.09, 108.18, 108.11, 103.72, 66.96, 56.73, 54.79, 52.20, 51.32, 49.96, 49.79, 25.82, 22.05, 18.13, 15.83, 14.43。元素分析 (%): C₃₃H₃₆FN₃O₆ 理论值 C 67.22, H 6.15, N 7.13; 实测值 C 67.10, H 6.32, N 7.08。

1-乙基-6-氟-7-[4-(2-{{8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2H-色烯-7-基}氧}丙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (IV c): 黄绿色固体, 产率 92%, 熔点 212~214 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.64 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.68~2.60 (m, 2H), 2.12~1.98 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 167.24, 161.35, 159.47, 152.84, 147.08, 143.74, 132.40, 126.20, 121.30, 117.88, 112.97 (d, $J = 6.2$ Hz), 108.31, 108.06, 66.67, 54.86, 52.83, 49.80, 29.69, 26.63, 25.84, 22.01, 18.08, 14.43。元素分析 (%): C₃₃H₃₆FN₃O₆ 理论值 C 67.22, H 6.15, N 7.13; 实测值 C 67.05, H 6.28, N 6.96。

1-乙基-6-氟-7-[3-甲基-4-(2-{{8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2H-色烯-7-基}氧}丙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (IV d): 黄绿色固体, 产率 64%, 熔点 136~137 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.62 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.01~2.95 (m, 2H), 2.91~2.79 (m, 1H), 2.78~2.67 (m, 1H), 2.57~2.48 (m, 2H), 2.10~1.97 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 176.88 (d, $J = 2.5$ Hz), 167.28, 161.42, 159.47, 154.72, 152.80, 152.21, 147.01, 146.06 (d, $J = 10.6$ Hz), 143.83, 137.11, 132.46, 126.28, 121.26, 117.77, 112.91, 112.56 (d, $J = 23.4$ Hz), 108.15, 108.03, 103.69, 66.69, 56.64 (d, $J = 5.2$ Hz), 54.62, 50.23, 50.04~49.45 (m), 26.08, 25.83, 21.99, 18.09, 15.56, 14.44, 1.02。元素分析 (%): C₃₄H₃₈FN₃O₆ 理论值 C 67.65, H 6.34, N 6.96; 实测值 C 67.75, H 6.55, N 7.04。

1-环丙基-6-氟-7-[4-(2-{{8-(3-甲基丁-2-烯-1-

基)-2-氧代-2*H*-色烯-7-基]氧}乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(IVe): 黄绿色固体, 产率 93%, 熔点 211~212 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.70 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.85 (s, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.22 (s, 1H), 1.18 (s, 2H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ: 177.01, 167.06, 161.34, 159.19, 154.89, 152.83, 152.39, 147.39, 145.78, 143.78, 139.03, 132.53, 126.32, 121.25, 117.98, 113.13, 112.30 (d, *J* = 23.3 Hz), 108.14, 107.97, 104.83, 67.01, 56.99, 53.27, 49.80, 35.35, 25.86, 22.07, 18.14, 8.24, 1.02。元素分析(%): C₃₃H₃₄FN₃O₆理论值 C 67.45, H 5.83, N 7.15; 实测值 C 67.37, H 5.94, N 7.13。

1-环丙基-6-氟-7-[3-甲基-4-(2-{[8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2*H*-色烯-7-基]氧}乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(IVf): 黄绿色固体, 产率 74%, 熔点 109~111 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.71 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63~3.42 (m, 4H), 3.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 15.3 Hz, 3H), 2.81 (s, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 1H), 1.18 (s, 2H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ: 177.01, 167.08, 161.31, 159.22, 154.86, 152.84, 152.36, 147.38, 145.70, 143.73, 139.07, 132.56, 126.29, 121.29, 117.98, 113.13, 108.04 (d, *J* = 12.8 Hz), 66.82, 54.83, 52.21, 51.26, 25.82, 22.07, 18.13, 15.74, 8.22。元素分析(%): C₃₄H₃₆FN₃O₆理论值 C 67.87, H 6.03, N 6.98; 实测值 C 67.79, H 6.12, N 7.07。

1-环丙基-6-氟-7-[4-(2-{[8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2*H*-色烯-7-基]氧}丙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(IVg): 黄绿色固体, 产率 94%, 熔点 129~130 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.66 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.11~1.99 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.21 (s, 1H), 1.16 (s, 2H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ: 166.98, 161.36, 159.49, 154.86, 152.79, 152.36, 147.29, 145.85 (d, *J* = 10.3 Hz), 143.80, 139.02, 132.36, 126.25, 121.30, 119.54 (d, *J* = 7.9 Hz), 117.78, 112.88 (d, *J* = 1.4 Hz), 112.16 (d, *J* = 23.7 Hz), 108.11, 107.89, 104.75, 66.70, 54.85, 52.85, 49.73 (d, *J* = 5.0 Hz), 35.30, 29.67, 26.62, 25.84, 21.99, 18.08, 8.20, 1.00。元素分析(%): C₃₄H₃₆FN₃O₆理论值 C 67.87,

H 6.03, N 6.98; 实测值 C 68.01, H 6.15, N 6.83。

1-环丙基-6-氟-7-[3-甲基-4-(2-{[8-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-2-氧代-2*H*-色烯-7-基]氧}丙基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(IVh): 黄绿色固体, 产率 76%, 熔点 124~126 °C。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.71 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.17 (s, 1H), 3.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.57~2.46 (m, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.38 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 4H)。¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ: 176.99, 167.08, 161.38, 159.46, 152.82, 147.34, 143.79, 139.07, 132.45, 126.26, 121.32, 117.81, 112.93, 108.03, 104.71, 66.71, 56.58, 54.61, 50.20, 49.88, 26.05, 25.81, 22.00, 18.08, 15.48, 8.22。元素分析(%): C₃₅H₃₈FN₃O₆理论值 C 68.28, H 6.22, N 6.82; 实测值 C 68.45, H 6.06, N 7.01。

1.2.2 抗菌活性测试

参考文献[16]进行抗菌活性测试。标准菌株: *S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*; 耐药菌株: MRSA 和 FREC, 以诺氟沙星为对照药品。采用 2 倍稀释法测定目标物的 MIC。

2 结果与讨论

2.1 合成条件优化

以 IVa 的合成例, 按照 1.2.1.4 节步骤进行实验, 先分别选择 K₂CO₃、Cs₂CO₃、Et₃N 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) 为碱, 考察不同的碱对反应的影响, 得到 IVa 的收率分别为 15%、16%、47%和 63%, 表明有机碱更有利于反应的进行。

为提高收率, 再进一步优化 IVa 的反应条件, 在有机碱中加入催化剂 KI, 结果表明, 收率显著提高, 尤以 Et₃N/KI 体系的收率 (92%) 最好, 优于 DIPEA/KI 体系 (88%)。

2.2 抗菌活性分析

采用 1.2.2 节方法, 测定所合成目标化合物的抗菌活性, 结果见表 1。

由表 1 可知, 部分氟喹诺酮-蛇床子素杂合衍生物对 *S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、MRSA 和 FREC 具有较好的抑制作用。其中, 化合物 IVa、IVb、IVe 和 IVf 对 *S. aureus* 的 MIC 分别为 0.500、0.500、0.250 和 0.125 μg/mL, 抗菌活性优于对照药诺氟沙星; 化合物 IVb、IVe 和 IVf 对 *E. coli* 的 MIC 分别为 4.000、2.000 和 2.000 μg/mL, 抗菌活性与对照药相当或更优; 化合物 IVa、IVe 和 IVf 对 *P. aeruginosa* 的 MIC 分别为 4.000、4.000 和 2.000 μg/mL, 抑制作用与对照药相当

或更优; 化合物 IVa、IVe 和 IVf 对 MRSA 的 MIC 分别为 4.000、2.000 和 2.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 活性优于对照药; 化合物 IVa、IVb、IVe 和 IVf 对 FREC 的 MIC 远小于对照药, 抗 FREC 活性显著。尤以化合物 IVf 的抗菌活性最为突出, 其对 *S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、MRSA 和 FREC 的 MIC 分别为 0.125、2.000、2.000、2.000 和 4.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 均优于对照药诺氟沙星, 可作为抗菌候选化合物深入研究。

表 1 目标化合物的 MIC
Table 1 MIC of target compounds

化合物	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	MRSA	FREC
IVa	0.500	8.000	4.000	4.000	16.000
IVb	0.500	4.000	8.000	8.000	16.000
IVc	128.000	>128	128.000	>128	>128
IVd	64.000	>128	128.000	>128	>128
IVe	0.250	2.000	4.000	2.000	4.000
IVf	0.125	2.000	2.000	2.000	4.000
IVg	32.000	128.000	64.000	128.000	>128
IVh	32.000	>128	128.000	64.000	>128
诺氟沙星	1.000	4.000	4.000	8.000	>128

对合成的氟喹诺酮-蛇床子素杂合体进行初步的构效关系研究。结果表明, 大多含环丙基 ($\text{R}=\text{C}_3\text{H}_5$) 的化合物比含乙基 ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) 的化合物有更好的抗菌活性, 如 IVf 抗 *S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、MRSA 和 FREC 活性均优于 IVb, 而 IVg 的抗 *S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa* 和 MRSA 活性优于 IVc; 部分含甲基哌嗪环 ($\text{R}_1=\text{CH}_3$) 衍生物的抗 *S. aureus* 较含哌嗪环 ($\text{R}_1=\text{H}$) 衍生物更优, 如 IVd 优于 IVc、IVf 优于 IVe, 但抗 *E. coli*、*P. aeruginosa*、MRSA 和 FREC 无明显的差异, 需进一步验证; 以 $n=2$ 为连接臂的衍生物的抗菌活性优于 $n=3$ 为连接臂的衍生物, 如 IVa 和 IVb 对所测细菌的抑制作用优于 IVc 和 IVd, IVe 和 IVf 优于 IVg 和 IVh; 与课题组前期的研究比较^[11-14], 杂合体 IVf 的抗菌活性明显优于前期设计合成的不同系列的蛇床子素衍生物, 推测可能作用于多个靶标而发挥协同抗菌作用。

3 结论

本文运用杂合抗菌药物设计策略, 将氟喹诺酮类抗菌剂与具有抗菌及增效作用的天然产物蛇床子素, 通过乙基或环丙基连接臂结合, 设计并合成了系列氟喹诺酮-蛇床子素杂合抗菌体, 以 $\text{Et}_3\text{N}/\text{KI}$ 为碱的条件下合成目标化合物, 收率可达 64%~94%。

该类氟喹诺酮-蛇床子素杂合体有较显著的抗菌活性, 其中化合物 IVf 的抗菌活性最为突出, 其对 *S.*

aureus、*E. coli*、*P. aeruginosa*、MRSA 和 FREC 的 MIC 分别为 0.125、2.000、2.000、2.000 和 4.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 均优于对照药诺氟沙星, 氟喹诺酮与蛇床子素的杂合有增效和协同作用, 为氟喹诺酮类抗菌杂合分子的设计与改造提供了参考, 其抗菌机制有待进一步探究。

参考文献:

- DAVIES W. Treatment of urinary tract infections in children with nalidixic acid[J]. *British Journal of Urology*, 1967, 39(2): 138-142.
- CHAN T, BUNCE P E. Fluoroquinolone antimicrobial drugs[J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2017, 189(17): E638.
- BAKKER T A, KOTSOGIANNI I, AVALOS M, *et al.* Discovery of isoquinoline sulfonamides as allosteric gyrase inhibitors with activity against fluoroquinolone-resistant bacteria[J]. *Nature Chemistry*, 2024, 16(9): 1462-1472.
- CHEN J R (陈佳容), SHAO L (邵雷), CHEN D J (陈代杰). Recent advances in hybrid antibacterial agents[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals* (中国医药工业杂志), 2017, 48(9): 1233-1246.
- EZELARAB H A A, ABBAS S H, HASSAN H A, *et al.* Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents[J]. *Archiv der Pharmazie*, 2018, 351(9): 1800141.
- LOCHER H H, SEILER P, CHEN X, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(2): 892-900.
- MA Z K, LYNCH A S. Development of a dual-acting antibacterial agent (TNP-2092) for the treatment of persistent bacterial infections [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(14): 6645-6657.
- GUO X L (郭晓蕾), ZHU S C (朱思潮), ZHANG C (张晨), *et al.* Study on combined antibacterial activities of matrine, oxymatrine and *cnidium monnieri* cusson[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine* (中华中医药学刊), 2011, 29(6): 1398-1400.
- JOSHI P, SINGH S, WANI A, *et al.* Osthol and curcumin as inhibitors of human Pgp and multidrug efflux pumps of *Staphylococcus aureus*: Reversing the resistance against frontline antibacterial drugs[J]. *Med Chem Comm*, 2014, 5(10): 1540-1547.
- ZHOU Y L, WANG J F, GUO Y, *et al.* Discovery of a potential MCR-1 inhibitor that reverses polymyxin activity against clinical mcr-1-positive enterobacteriaceae[J]. *Journal of Infection*, 2019, 78(5): 364-372.
- ZHOU X R (周绪容), YANG H (杨红), ZHENG J (郑洁), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole amide derivatives[J]. *Fine Chemicals* (精细化工), 2021, 38(4): 790-794.
- YANG J Q (杨家强), WU X J (吴学蛟), LU Z C (卢子聪), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole derivatives containing (hetero) arylsulfonypiperazine[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities* (高等学校化学学报), 2024, 45(7): 115-124.
- YANG J Q (杨家强), WU X J (吴学蛟), LU Z C (卢子聪), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole derivatives containing thiazole fragment[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry* (有机化学), 2024, 44(11): 3541-3549.
- LU Z C (卢子聪), ZHOU X R (周绪容), CHEN Y M (陈阳密), *et al.* Synthesis and antibacterial activities of osthole aromatic acrylate derivatives[J]. *Fine Chemicals* (精细化工), 2024, 41(10): 2273-2279.
- LIU X L (刘希乐). Optimization of the synthesis process of 1-ethyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid [D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology (南京理工大学), 2006.
- SHEN G X (沈关心). *Microbiology and Immunology*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House (人民卫生出版社), 2007: 326-328.