

双取代吡啶及碘代氨基甲酸炔丙酯类的合成和防霉抗菌活性

姚 斌, 孙文胜, 金永生, 徐炳祥

(第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 合成双取代吡啶及碘代氨基甲酸炔丙酯类, 考察其体外防霉抗菌活性。 **方法:** 共设计合成了 7 个全新化合物, 其中以 S 置换 N, 设计合成了 3-(2-氮氧吡啶硫代羰基氧)-1-丙炔化合物。选用常见的 8 种工业霉菌(黑曲霉、变色曲霉、桔青霉、绿色木霉、黄曲霉、宛氏拟青霉、腊叶芽枝霉、球毛壳霉)和 5 种细菌(巨大芽孢杆菌、荧光极毛杆菌、大肠杆菌、枯草杆菌、金黄色葡萄球菌)进行了体外防霉抗菌测试。 **结果:** 初步试验表明, 上述化合物均有不同程度的防霉抗菌活性。化合物 3-(2-氮氧吡啶硫代羰基氧)-1-丙炔(**3e**)最低抑制浓度(MIC)在 $(2\sim 30)\times 10^{-6}$ g/ml 之间。 **结论:** 化合物 **3e** 有继续研究开发价值。

[关键词] 氨基甲酸炔丙酯类; 合成; 抗菌药**[中图分类号]** R 978 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)02-0186-03

Synthesis and antimicrobial activity of disubstituted pyridine and I-substituted propynyl carbamates

YAO Bin, SUN Wen-sheng, JIN Yong-sheng, XU Bing-xiang (Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To synthesize disubstituted pyridine and I-substituted propynyl carbamates and study their antimicrobial activities, searching for more potent and less toxic antimicrobial agents. **Methods:** The title compounds were synthesized through the process of electrophilic and nucleophilic substitution. Antimicrobial test *in vitro* was determined with 13 kinds of common mildews and bacteria (*Aspergillus niger*, *aspergillus flavus*, *Aspergillus versicolor*, *Trichoderma viride*, *Paecilomyces varioti* Bainier, *Chaetomium globosum*, *Penicillium citrinum*, *Cladochytrium clodospoium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas fluorescens* *Bacillus fluorescens*, and *Bacillus megatherium*). The chemical structures of all compounds were determined by IR, ^1H NMR and elementary analysis. **Results:** Seven disubstituted pyridine and I-substituted propynyl carbamates obtained were firstly reported. All compounds showed antimicrobial activity, especially compound **3e**, who had more potent activity compared with the that of 3-iodo-2-propynyl-butyl-carbamate (IPBC). MIC of the compound **3e** was between 2×10^{-6} g/ml to 30×10^{-6} g/ml. **Conclusion:** Compound **3e** has the best antimicrobial activity and should be further studied.

[KEY WORDS] propynyl carbamate; synthesis; antimicrobial agent

[Acad J Sec Mil Med Univ. 2005, 26(2): 186-188]

霉菌、细菌在一定温度和湿度下的大量繁殖, 对化妆品、工业制品和军事设备造成严重危害, 采用高效、广谱和低毒的防霉抗菌剂是目前防止霉变、腐蚀的重要手段之一^[1]。

氨基甲酸炔丙酯类抗菌剂是国外研究开发的一种新型结构的防霉抗菌剂, 具有高效、广谱和低毒等特点^[2], 为寻找更好的防霉抗菌剂, 作者根据本室合成的具有优良抗菌效果的吡硫霉净(sodium pyri-thione, sodium-2-pyridinethiol-1-oxide)和良好防霉作用的氯丙炔碘(haloprogin)结构, 及氨基甲酸炔丙酯类系列化合物的抗菌活性研究结果, 设计合成了 7 个新型氨基甲酸炔丙酯类化合物, 并考察了体外抗菌活性。

1 方法和结果

1.1 材料 Yamato model MP-21 型熔点测定仪

(温度计未经校正); MOD-1106 型元素分析仪; Hitachi 270-50 型红外光谱仪, KBr 压片法测定; Bruker Spectrospin AC-p300 型核磁共振仪。2-氨基吡啶和光气分别由上海张江化工厂和上海染化十二厂提供。正丁胺、炔丙醇、碘、溴、碳酸钾和硫酸镁均购自上海市化工原料采购供应站。2-氨基-6-甲基吡啶、2-氮氧吡啶巯基钠由本室合成。碘代丙炔基氨基甲酸酯(IPBC, 商品名 glvcacil)、8 种工业霉菌(黑曲霉、变色曲霉、桔青霉、绿色木霉、黄曲霉、宛氏拟青霉、腊叶芽枝霉、球毛壳霉)和 5 种细菌(巨大芽孢杆菌、荧光极毛杆菌、大肠杆菌、枯草杆菌、金黄色葡萄球菌)由上海市工业微生物研究所提供。

[作者简介] 姚 斌(1969-), 男(汉族), 硕士, 讲师。Tel: 021-25070382, E-mail: ybinzz@yahoo.com.cn

1.2 新化合物的合成 合成化合物 3a~3e 和 1c、1d,合成路线见图 1。

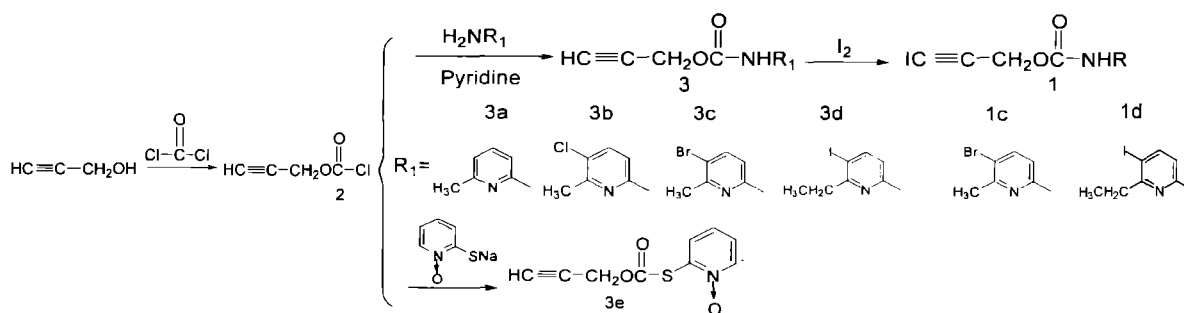


图 1 新化合物合成路线

Fig 1 Synthetic routes of the title compounds

1.2.1 氯甲酸炔丙酯(2)的制备 1 000 ml 四颈瓶中加入炔丙醇 297 ml(5.10 mol),磁力搅拌,冷却至 -2°C ,通入过量光气,再通氮气赶走剩余的光气和反应所产生的氯化氢气体,用冰水洗涤 2 次,加无水硫酸镁干燥过夜,过滤,蒸馏,收集 $118\sim 122^{\circ}\text{C}$ 的馏分,得 484 g,收率 80%。

1.2.2 中间体 2-氨基-5-氯-6-甲基吡啶的制备 将 2-氨基-6-甲基吡啶 5.2 g(0.048 mol)和浓 HCl 40 ml 置于 100 ml 三颈瓶中,升温至 45°C ,慢慢滴加 30% 双氧水 2.5 ml,控制温度不超过 50°C ,加完后,继续反应 0.5 h,滤液在冰浴下加饱和碳酸钠溶液至碱性,过滤得白色固体,以 20% 乙醇重结晶,得 4.1 g 白色晶体, m. p. $68\sim 70^{\circ}\text{C}$,收率 60%。

同法合成 2-氨基-5-溴-6-甲基吡啶(收率 63%, m. p. $79\sim 81^{\circ}\text{C}$) 2-氨基-5-碘-6-乙基吡啶(收率 50%, m. p. $61\sim 63^{\circ}\text{C}$,文献^[3] m. p. $62\sim 65^{\circ}\text{C}$)。

1.2.3 2-炔丙基-N-(6-甲基-2-吡啶基)氨基甲酸酯(3a)的制备 将 2-氨基-6-甲基吡啶 1.4 g(0.012 mol)溶于 10 ml 吡啶中,冷却至 0°C 后滴入 1.7 g(0.014 mol)氯甲酸炔丙酯, 5°C 以下反应 2 h,倾入冰水中,析出固体,过滤,甲醇重结晶,得白色针状结晶 1.8 g,收率 75%, m. p. $97.5\sim 99.5^{\circ}\text{C}$ 。元素分析($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$):计算值(%):C 63.14, H 5.31, N 14.73;实测值(%):C 66.36, H 5.30, N 14.77。

1.2.4 2-炔丙基-N-(5-溴-6-甲基-2-吡啶基)氨基甲酸酯(3c)^[4]的制备 将 2-氨基-5-溴-6-甲基吡啶 2.80 g(0.015 mol)溶于吡啶 10 ml 中,冷却至 0°C ,慢慢滴加氯甲酸炔丙酯 1.9 g(0.016 mol),控制温度在 5°C 以下,反应 2 h,倾入冰水中,待析出固体后过滤,以甲醇重结晶,得白色针状结晶 4.01 g, m. p. $113\sim 115^{\circ}\text{C}$,收率 62.4%。元素分析($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$):计算值(%):C 44.6, H 3.37, N

10.41;实测值(%):C 44.62, H 3.24, N 10.40。IR (cm^{-1}): 3 280, 3 220, 3 020, 2 140, 1 760, 1 585, 1 545, 1 440, 1 220, 1 080, 760。¹HNMR(CDCl_3): 8.35(s, bra, 1H, -NH-); 7.78(d, 1H, $J=8.74$ Hz, pyridine's H); 7.71(d, 1H, $J=8.74$ Hz, pyridine's H); 4.77(d, 2H, $J=2.44$ Hz, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv$); 2.55(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.55(s, $J=2.44$ Hz, 1H, $\text{HC}\equiv$)。

1.2.5 2-炔丙基-N-(5-氯-6-甲基-2-吡啶基)氨基甲酸酯(3b)的制备 合成方法同 3c。白色针状结晶, m. p. $109.5\sim 111.5^{\circ}\text{C}$,收率 60.5%。元素分析($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$):计算值(%):C 53.47, H 4.04, N 12.47;实测值(%):C 53.44, H 3.85, N 12.53。IR (cm^{-1}): 3 325, 3 290, 3 040, 2 150, 1 750, 1 590, 1 550, 1 440, 1 220, 1 085, 760。

1.2.6 2-炔丙基-N-(5-碘-6-乙基-2-吡啶基)氨基甲酸酯(3d)的制备 氯甲酸炔丙酯 1.55 g(0.013 mol)溶于无水乙醚 10 ml,加入 2-氨基-5-碘-6-乙基吡啶 3.24 g(0.013 mol),室温搅拌 5 h,甲苯提取 2 次,然后用稀盐酸洗至中性。以无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,乙醇重结晶,得白色固体 1.60 g, m. p. $78\sim 79^{\circ}\text{C}$ 。元素分析($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_2$):计算值(%):C 40.02, H 3.36, N 8.48;实测值(%):C 40.22, H 3.34, N 8.45。

1.2.7 3-碘-2-炔丙基-N-(5-溴-6-甲基-2-吡啶基)氨基甲酸酯(1c)的制备 将 2-炔丙基-N-(5-溴-6-甲基-2-吡啶基)氨基甲酸酯 1.52 g(0.005 6 mol)溶于甲醇 90 ml 中,冷至 0°C ,加入碘 0.92g(0.004 mol)、氢氧化钠 0.3 g 和新鲜制备的 12.5% 次氯酸钠溶液 2.2 ml,控制温度在 5°C 以下,反应 2 h,倾入冰水中,析出固体,过滤,甲醇重结晶,得白色固体 1.3 g, m. p. $127.5\sim 129.5^{\circ}\text{C}$,收率 58.6%。元素分

析(C₁₀H₈BrIN₂O₂):计算值(%):C 30.41, H 2.05, N 7.09;实测值(%):C 30.56, H 1.93, N 7.24。IR (cm⁻¹):3 330, 2 980, 2 200, 1 725, 1 580, 1 550, 1 445, 1 220, 1 100。¹HNMR(CDCl₃):7.78(s, bra, 1H, -NH-); 7.78(d, 1H, J = 8.75 Hz, pyridine's H); 7.69(d, 1H, J = 8.75 Hz, pyridine's H); 4.92(s, 2H, -CH₂-); 2.55(s, 3H, -CH₃)。

1.2.8 3-碘-2-炔丙基-N-(5-碘-6-乙基-2-吡啶基)氨基甲酸酯(1d)的制备 合成方法同1a,白色固体, m. p. 124~126℃, 收率45.2%。元素分析(C₁₁H₁₀I₂N₂O₂):计算值(%):C 28.97, H 2.12, N 6.14;实测值(%):C 28.89, H 2.10, N 6.02。IR(cm⁻¹):3 320, 2 190, 1 735, 1 560, 1 545, 1 440, 1 240, 1 085。

1.2.9 3-(2-氮氧吡啶硫代羰基氧)-1-丙炔(3e)的制备 将2-氮氧吡啶硫基钠5.04 g(0.034 mol)溶

于40 ml水中冷却至0℃,慢慢滴加氯甲酸炔丙酯3.64 ml(0.037 mol),控制温度在5℃以下,继续反应2 h,放置,析出固体,用乙醇/石油醚重结晶得白色针状结晶6 g, m. p. 96~98℃,收率80.5%。元素分析(C₉H₇NO₃S):计算值(%):C 51.67, H 3.37, N 6.69;实测值(%):C 51.60, H 3.16, N 6.92。IR(cm⁻¹):3 240, 3 140, 2 980, 2 140, 1 740, 1 475。

1.3 新化合物的抗菌效果 用液体振荡培养法,采用MH(Muller-Hiatron)培养基,把合成成品配制成8.0、4.0、2.0、1.0、0.5、0.25、0.125、0.06、0.03 μg/ml溶液。设立空白组并以目前最好的防霉抗菌剂碘代丙炔基氨基甲酸酯(IPBC)为阳性对照组。向每支试管中注入0.2 ml细菌混悬液(5×10⁶个/ml),于(30±1)℃静置,霉菌培养72 h,细菌培养36 h,取出,检测化合物的MIC(表1)。

表1 新合成化合物的体外抗菌活性(MIC)

Tab 1 *In vitro* antimicrobial activity of newly synthesized compounds

(×10⁻⁶, μg/g·ml⁻¹)

Strain	Compounds							
	3a	3b	3c	3d	1c	1d	3e	IPBC
<i>Aspergillus niger</i>	>1 000	>1 000	>1 000	1 000	500	300	5	4
<i>Aspergillus flavus</i>	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	600	500	8	7
<i>Aspergillus versicolor</i>	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	400	300	2	1
<i>Trichoderma viride</i>	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	600	500	5	4
<i>Paecilomium varioti</i> Bainier	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	400	200	3	2
<i>Chaetomium globsum</i>	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	300	200	2	1
<i>Penicillium citrinum</i>	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	500	600	5	4
<i>Cladochytrium clodospoium</i>	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	400	200	3	2
<i>Escherichia coli</i>	600	400	290	200	500	400	20	500
<i>Staphylococcus aureus</i>	800	600	130	150	600	300	10	550
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	800	800	230	250	900	700	30	900
<i>Bacillus fluoescens</i>	1 000	1 000	130	200	1 000	800	30	900
<i>Bacillus megatherium</i>	800	500	130	130	600	100	10	600

2 讨论

所合成的7个化合物均为首次报道,结构经元素分析、红外光谱和核磁共振氢谱确证。

实验结果表明,所合成化合物对霉菌和细菌有不同程度的抑制作用。炔末端的氢被碘取代的氨基甲酸炔丙酯类衍生物抗菌效果优于多数炔末端氢未被取代的氨基甲酸炔丙酯类衍生物。其中化合物3e对霉菌和细菌的MIC分别为(2~8)×10⁻⁶ g/ml和(10~30)×10⁻⁶ g/ml,优于目前最好的防霉抗菌剂IPBC,有进一步开发价值。

[参考文献]

[1] 徐炳祥. 化工百科全书[M]. 第5卷. 北京:化学工业出版社, 1993. 929-933.
 [2] Rosen M, Iandoli KJ. Admixtures of iodopropargyl compounds and a formaldehyde donor[P]. United States Patent: No. 4844891. 1989-07-04.
 [3] 重原格, 光明寺 輝正, 中島 俊雄. N-ピリジルアミド系化合物、それらの、製造方法及びそれらを含むする農園芸用殺菌剤[P]. 日本国特許: 平 3-184960. 1991-08-12.
 [4] Itaru S, Terumasa K, Toshio N, et al. Pyridylcarbamate compounds, process for preparing the same, and biocidal composition containing the same for controlling harmful organisms [P]. Europe Patent: No. 0430127A2. 1991-06-05.

[收稿日期] 2004-07-22

[修回日期] 2004-10-28

[本文编辑] 尹 茶