

吡啉衍生物研究: III. 异烟腙类化合物的合成及其生物活性

覃兆海^① 赵铭杰

(中国农业大学基础科学与技术学院)

摘要 本试验合成了一系列异烟肼的腙衍生物。生物活性试验表明,其中大部分有一定的杀菌活性,尤其对水稻纹枯病有良好的抑制作用,部分还有一定的抗烟草花叶病毒活性。

关键词 异烟腙; 合成; 生物活性

分类号 O626.321; O623.512

Studies on Pyridine Derivatives: III. Synthesis and Bioactivities of Isonicotinoyl Hydrazones

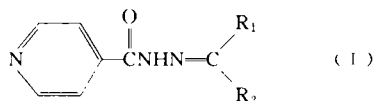
Qin Zhaohai Zhao Mingjie

(College of Basic Sciences and Technology, CAU)

Abstract A series of isonicotinoyl hydrazones are synthesized and tested for fungicidal, tobacco mosaic virucidal and plant growth regulative activities. Most of them are good inhibitors to fungi, especially to *Pellicularia sasakii*. Several compounds also showed considerable tobacco mosaic virucidal activities.

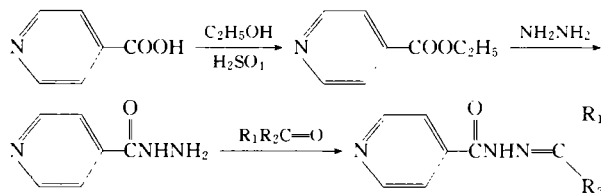
Key words isonicotinoyl hydrazone; synthesis; bioactivity

异烟肼是众所周知的抗结核菌药物,商品名为“雷米封”。国际上的研究表明,其衍生物也具有广泛的生物活性,尤其是杀菌活性^[1,2]。为了研究异烟肼衍生物的结构与活性的关系,开发新型结构的农药品种,我们研究合成了一系列异烟肼的腙类衍生物(I),并测定了其杀菌、杀植物病毒及植物生长调节活性。



1 目标化合物的合成

我们以异烟酸为起始原料,先合成了异烟肼,然后与羰基化合物进行缩合反应,共合成了16个目标化合物。合成路线如下:



收稿日期: 1998-02-24

①覃兆海,北京圆明园西路2号中国农业大学(西校区),100094

1.1 异烟肼的合成

按文献[3]方法合成,总收率62.8%,熔点170~171℃。

1.2 异烟腺的合成(合成通法)

在25 mL三口烧瓶中加入1.37 g(10 mmol)异烟肼和15 mL无水乙醇,加热搅拌至完全溶解,然后加入10 mmol的羰基化合物,继续搅拌回流2~24 h,冷却,有固体析出,滤集,用50%乙醇重结晶,得产品。产品物理常数见表1,2;核磁共振吸收数据见表3(熔点在Yanaginoto MFGCO熔点仪上测定,测得数据未经校正。¹H-NMR在JEOL-FX-90Q核磁共振仪上测定)。

表1 合成化合物的理化常数

| 化合物 | R, R' | 分子式 | 外观 | 收率 $\varphi/\%$ | 熔点 $t/^\circ\text{C}$ |
|-------|--|---|---------|-----------------|-----------------------|
| C-01 | H; 4-Me ₂ NC ₆ H ₄ | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O | 橙色粒状晶体 | 65.3 | 189~191 |
| C-02 | H; C ₆ H ₄ CH=NNHCOC ₅ H ₄ N-4 | C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₂ | 白色粉末 | 43.0 | >285 |
| C-03 | H; 3-ClC ₆ H ₄ | C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O | 白色晶体 | 96.3 | 233~235 |
| C-04* | (CH ₂) ₅ | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O | 无色针状 | 69.1 | 162~164 |
| C-05 | H; 2-ClC ₆ H ₄ | C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O | 白色晶体 | 94.3 | 226~228 |
| C-06 | H; 4-OH, 3-MeOC ₆ H ₃ | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ | 淡黄色粒状晶体 | 79.3 | 233~234 |
| C-07 | H; 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₃ | 白色晶体 | 92.6 | 230~233 |
| C-08 | H; 4-OHC ₆ H ₄ | C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ | 淡黄色晶体 | 72.6 | >285 |
| C-09* | H; C ₆ H ₅ | C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O | 白色颗粒 | 64.4 | 200~202 |
| C-10 | H; 3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃ | C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ | 白色颗粒 | 63.9 | 221~223 |
| C-11 | H; 3-MeO, 4-EtOC ₆ H ₃ | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ | 淡绿色颗粒 | 90.3 | 214~216 |
| C-12 | H; 2-OHC ₆ H ₄ | C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ | 淡黄色晶体 | 62.2 | 251~253 |
| C-13 | H; 2-C ₁ H ₃ O | C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ | 银灰色片状 | 93.9 | 214~217 |
| C-14 | H; CH ₃ (CH ₂) ₂ | C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O | 白色粉末 | 78.5 | 97~99 |
| C-15 | H; CH=CHC ₆ H ₅ | C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O | 淡黄色片状 | 94.7 | 205~208 |
| C-16* | Me; Me | C ₉ H ₁₁ N ₃ O | 白色针状 | 73.4 | 156~157 |

* C-04, C-09, C-16为已知化合物。下同。

表2 合成化合物的元素分析数据

| 化合物 | 元素分析 | | | | | |
|------|------------------------|-------|------------------------|------|------------------------|-------|
| | $\varphi(\text{C})/\%$ | | $\varphi(\text{H})/\%$ | | $\varphi(\text{N})/\%$ | |
| | 理论值 | 实测值 | 理论值 | 实测值 | 理论值 | 实测值 |
| C-01 | 67.15 | 67.18 | 6.01 | 6.16 | 20.88 | 21.11 |
| C-03 | 60.13 | 60.20 | 3.88 | 4.00 | 16.18 | 16.05 |
| C-04 | 66.34 | 66.32 | 6.96 | 6.65 | 19.34 | 19.47 |
| C-05 | 60.12 | 60.00 | 3.88 | 3.96 | 16.18 | 16.02 |
| C-06 | 61.99 | 61.82 | 4.83 | 4.95 | 15.49 | 15.44 |
| C-07 | 57.78 | 57.49 | 3.73 | 4.02 | 20.73 | 19.87 |
| C-08 | 64.72 | 64.64 | 4.60 | 4.68 | 17.42 | 17.30 |

此表转下页。

续表 2

| 化合物 | 元素分析 | | | | | |
|------|------------------------|-------|------------------------|------|------------------------|-------|
| | $\varphi(\text{C})/\%$ | | $\varphi(\text{H})/\%$ | | $\varphi(\text{N})/\%$ | |
| | 理论值 | 实测值 | 理论值 | 实测值 | 理论值 | 实测值 |
| C-09 | 69.32 | 69.21 | 4.92 | 4.83 | 18.65 | 18.51 |
| C-11 | 64.20 | 64.14 | 5.72 | 5.60 | 14.04 | 14.07 |
| C-12 | 64.72 | 64.38 | 4.60 | 4.64 | 17.42 | 17.12 |
| C-13 | 61.39 | 61.30 | 4.21 | 4.33 | 19.52 | 19.71 |
| C-14 | 62.81 | 62.46 | 6.85 | 6.60 | 21.97 | 21.62 |
| C-15 | 71.70 | 71.38 | 5.21 | 5.16 | 16.72 | 16.22 |
| C-16 | 61.00 | 60.85 | 6.26 | 6.11 | 23.71 | 23.70 |

表 3 合成化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据(溶剂 DMSO-d_6 , δ_{ppm})

| 化合物 | $^1\text{HNMR}$ |
|------|---|
| C-01 | 2.99(s, 6H, NMe_2), 6.70~7.60(m, 4H, Ar-H), 7.76~8.74(m, 4H, Het-H), 8.30(s, 1H, =CH), 11.75(s, 1H, NH) |
| C-02 | 7.86(d, 4H, Ar-H), 8.10~8.80(m, 8H, Het-H), 8.50(s, 1H, =CH), 12.16(s, 2H, NH) |
| C-03 | 7.48~7.80(m, 4H, Ar-H), 8.06~8.78(m, 4H, Het-H), 8.42(s, 1H, =CH), 12.20(s, 1H, NH) |
| C-04 | 1.70~2.38(m, 10H, $-(\text{CH}_2)_5-$), 7.62~8.68(m, 5H, Het-H, =CH) |
| C-05 | 7.48~7.80(m, 4H, Ar-H), 7.98~8.85(m, 4H, Het-H), 8.08(s, 1H, =CH), 12.27(s, 1H, NH) |
| C-06 | 3.83(s, 3H, OCH_3), 6.88~7.73(m, 3H, Ar-H), 7.80~8.76(m, 4H, Het-H), 8.32(s, 1H, =CH), 9.75(s, 1H, OH), 11.87(s, 1H, NH) |
| C-07 | 7.64~7.83(m, 4H, Ar-H), 8.20~8.85(m, 4H, Het-H), 8.56(s, 1H, =CH), 12.32(s, 1H, NH) |
| C-08 | 6.68~7.51(m, 4H, Ar-H), 7.82~8.74(m, 4H, Het-H), 8.33(s, 1H, =CH), 9.97(s, 1H, OH), 11.85(s, 1H, NH) |
| C-09 | 7.44~7.77(m, 5H, Ar-H), 8.10~8.75(m, 4H, Het-H), 8.44(s, 1H, =CH), 12.07(s, 1H, NH) |
| C-10 | 6.08(s, 2H, OCH_2O), 6.84~7.28(m, 3H, Ar-H), 7.75~8.72(m, 4H, Het-H), 8.36(s, 1H, =CH), 11.96(s, 1H, NH) |
| C-11 | 1.32(t, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.80(s, 3H, OCH_3), 4.00(q, 2H, OCH_2-), 6.89~7.46(m, 3H, Ar-H), 7.72~8.70(m, 5H, Het-H, =CH), 11.92(s, 1H, NH) |
| C-12 | 6.97~7.60(m, 4H, Ar-H), 7.84~8.64(m, 5H, Het-H, =CH), 11.08(s, 1H, OH), 12.28(s, 1H, NH) |
| C-13 | 6.64~7.80(m, 3H, H on furanyl), 8.32~8.73(m, 4H, Het-H), 8.32(s, 1H, =CH), 11.99(s, 1H, NH) |
| C-14 | 0.89(t, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.48~2.19(m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$), 7.57~8.46(m, 5H, Het-H, =CH), 11.15(s, 1H, NH) |
| C-15 | 6.68~7.40(m, 5H, Ar-H), 7.80~8.68(m, 5H, Het-H, =CH), 11.80(s, 1H, NH) |
| C-16 | 2.98(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.15(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 7.69~8.67(m, 4H, Het-H), 9.00(s, 1H, NH) |

* 溶剂为 CDCl_3

2 生物活性测定

为了研究目标化合物的结构与生物活性的关系,我们测定了所合成化合物的杀菌,杀烟草花叶病毒(TMV)和植物生长调节活性,结果见表4,5。

表4 合成化合物的杀菌和抗烟草花叶病毒活性

溶剂 DMF, 质量浓度 $\rho=50 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$

| 化合物 | 对病菌的抑制率 $\varphi/\%$ | | | | | 相对于对照药(100%) 和空白(0)的防效(%) | | | 烟草花 叶病毒 $\rho=$ $500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|------|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------------|-----------|-----------|---|
| | 小麦赤 霉病 | 番茄早 疫病 | 棉花立 枯病 | 苹果轮 纹病 | 花生褐 斑病 | 水稻纹 枯病 | 小麦叶 锈病 | 黄瓜灰 霉病 | |
| C-01 | 0 | 6.7 | 3.3 | 6.3 | 14.3 | 83.5 | 10 | 40.0 | 0 |
| C-02 | 4.8 | 6.7 | 0 | 18.8 | 7.1 | 71.7 | 0 | 37.6 | 0 |
| C-03 | 28.6 | 13.3 | 30.0 | 50.0 | 0 | 95.7 | 20 | 22.4 | 30 |
| C-04 | 0 | 13.3 | 16.7 | 12.5 | 0 | 67.2 | 0 | 28.0 | 10 |
| C-05 | 19.0 | 53.3 | 20.0 | 37.5 | 0 | 76.0 | 0 | 28.0 | 20 |
| C-06 | 0 | 13.3 | 3.3 | 18.8 | 14.3 | 77.3 | 10 | 36.0 | 0 |
| C-07 | 4.8 | 6.7 | 30.0 | 6.3 | 14.3 | 83.5 | 10 | 28.0 | 0 |
| C-08 | 0 | 6.7 | 10.0 | 43.8 | 7.1 | 76.5 | 0 | 24.0 | 0 |
| C-09 | 9.5 | 0 | 16.7 | 31.3 | 7.1 | 81.1 | 10 | 0 | 10 |
| C-10 | 0 | 6.7 | 13.3 | 12.5 | 7.1 | 55.7 | 0 | 20.0 | 0 |
| C-11 | 0 | 6.7 | 16.7 | 12.5 | 0 | 61.3 | 0 | 12.0 | 0 |
| C-12 | 19.0 | 20.0 | 30.0 | 37.5 | 7.1 | 69.9 | 10 | 8.0 | 0 |
| C-13 | 4.8 | 20.0 | 16.7 | 18.8 | 7.1 | 58.9 | 20 | 20.0 | 10 |

* 同时测得的DADHT(1,5-二乙酰基全氢化均三嗪-2,4-二酮)的防效为0。

表5 合成化合物植物生长调节活性

溶剂 DMF, $\rho=10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$

| 模式 | 油菜下胚轴伸长 | | 黄瓜子叶扩张 | | 小麦胚芽鞘伸长 | | 黄瓜子叶生根 | |
|------|---------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|
| | 活性($\pm\%$) | 活性级 | 活性($\pm\%$) | 活性级 | 活性($\pm\%$) | 活性级 | 活性($\pm\%$) | 活性级 |
| C-1 | 1.2 | -- | 0 | -- | 4.8 | -- | 21.7 | -- |
| C-2 | -2.1 | -- | 12 | + | 4.0 | -- | -4.1 | -- |
| C-3 | -2.9 | -- | 2.3 | -- | 11.2 | + | 13.9 | -- |
| C-4 | 1.2 | -- | 7.1 | -- | 1.6 | -- | 8.8 | -- |
| C-5 | 0 | -- | 0 | -- | 2.4 | -- | 11.3 | -- |
| C-6 | 0.8 | -- | 0 | -- | 5.6 | -- | 26.9 | -- |
| C-7 | 2.5 | -- | 1.7 | -- | 8.8 | -- | 19.1 | -- |
| C-8 | 2.1 | -- | 0 | -- | -0.8 | -- | -11.9 | -- |
| C-9 | 3.7 | -- | 0 | -- | 5.6 | -- | -1.5 | -- |
| C-10 | 2.1 | -- | 2.3 | -- | 6.0 | -- | 39.8 | -- |
| C-11 | 1.2 | -- | 19 | + | 4.0 | -- | 1.0 | -- |
| C-12 | -0.1 | -- | 9.5 | -- | 6.4 | -- | 16.5 | -- |
| C-13 | 4.5 | -- | 0 | -- | 1.0 | -- | 1.0 | -- |
| 标准药 | 多效唑 | | 激动素 | | 吲哚乙酸 | | 吲哚乙酸 | |
| | -70.0 | +++ | 12.0 | +++ | 50.0 | +++ | 150.0 | +++ |

3 讨论

在化合物的核磁共振图谱中,由于苯环和氮原子的影响, $=\text{CH}$ 上质子的吸收信号出现在低场,与吡啶环上质子的吸收信号混在一起,不易分辨,但可从计算质子的数目找出来。本研究确定的该质子的信号是通过与没有该质子的化合物如 C-04, C-16 比较而确定的。

从以上的生物活性测定数据可以看出,该类化合物除 C-03 对油菜下胚轴的伸长稍有抑制外,对植物的生长基本没有多大影响,但对植物病菌却表现出一定的抑制活性,尤其是对水稻纹枯病,该类化合物均有较高的抑制率,个别化合物甚至接近于对照药的水平,说明有可能在该类化合物中寻找较好的杀菌药物。

在抗植物病毒活性上,我们同时测定了目前国际上公认的较好的抗植物病毒药物 DAD-HT 的活性,在测定剂量下,其防效为 0,说明所合成化合物中有些可能具有比其更好的活性。这方面的结论还有待进一步证实。

致谢:本试验的核磁共振数据由本系梁晓梅老师测定,元素分析数据由中科院化学所测定,生物活性由南开大学元素所测定,在此表示衷心感谢!

参 考 文 献

- 1 Desai N C, Shukla H K, Thaker K A. Some new 2-aryl-3-isonicotamido-4-thiazolidinones and their 5-carboxymethyl homologues as potential antitubercular and antibacterial agent. *J Indian Chem Soc*, LXI, 239, 1984
- 2 Shah R R, Mehta R D, Parikh A R. Studies on isoniazide derivatives. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-(pyridylcarbonyl)-5-carboxymethyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc*, LXII, 255, 1985
- 3 张力学,张自义,曾福礼. 酰氨基硫脲及相关杂环衍生物的研究: XI. 1-(3-吡啶甲酰基)-4-芳基氨基硫脲取代 1,2,4-三唑的合成及其波谱性质研究. *高等学校化学学报*, 1990, 11(2): 148