

新型蒎烷基含氮杂环化合物的合成及抑菌活性研究

魏柏松^a 谷文^{a,b} 徐徐^{a,b} 杨益琴^c 王石发^{*,a,b}^(a) 南京林业大学化学工程学院 南京 210037^(b) 江苏省生物质绿色燃料与化学品重点实验室 南京 210037^(c) 南京林业大学轻工科学与工程学院 南京 210037

摘要 以(−)- α -蒎烯为原料, 合成了新型蒎烷基-2-氨基嘧啶类化合物和蒎烷基异噁唑啉类化合物。(−)- α -蒎烯经选择性氧化得到(+)-2-羟基-3-蒎酮; (+)-2-羟基-3-蒎酮与多种芳香醛缩合制得 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒎酮类化合物 **2a~2f**; 在 NaOH 溶液或叔丁醇钾中, 再与盐酸胍或盐酸羟胺反应, 合成了蒎烷基-2-氨基嘧啶类化合物 **3a~3e** 和异噁唑啉类化合物 **4a~4d**。采用 ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, GC-MS 和元素分析等手段对所合成化合物的结构进行表征。考察了化合物 **3a~3e** 和 **4a~4d** 对白色念珠菌(*C. albicans*)、黑曲霉(*A. niger*)、热带假丝酵母(*G. tropicalis*)、大肠杆菌(*E. coli*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)、荧光假单胞菌(*P. fluorescens*)等的抑制活性。结果表明, 化合物 **3b**, **3e** 对大肠杆菌和枯草芽孢杆菌有很强的抑制作用; 化合物 **3a**, **3d**, **4b** 和 **4d** 对大肠杆菌表现出较强的抑制活性。

关键词 (−)- α -蒎烯; 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒎酮; 蒎烷基-2-氨基嘧啶; 蒎烷基异噁唑啉; 抑菌活性

Synthesis and Antibacterial Activity of New Pinanyl Nitrogen-Containing Heterocycles

Wei, Baisong^a Gu, Wen^{a,b} Xu, Xu^{a,b} Yang, Yiqin^c Wang, Shifa^{*,a,b}^(a) College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037^(b) Jiangsu Key Laboratory of Biomass-based Green Fuels and Chemicals, Nanjing 210037^(c) College of Light Industry and Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037

Abstract New types of pinanyl-2-aminopyrimidines and pinanyl isoxazolines were synthesized from (−)- α -pinene. (−)- α -Pinene was selectively oxidized into (+)-2-hydroxy-3-pinanone, which was condensed with aromatic aldehydes to obtain 4-arylidene-2-hydroxy-3-pinanones **2a~2f**. Pinanyl-2-aminopyrimidines **3a~3e** and pinanyl isoxazolines **4a~4d** were prepared by cyclization of 4-arylidene-2-hydroxy-3-pinanones with guanidine hydrochloride and hydroxylamine hydrochloride under catalysis of NaOH or *t*-BuOK. The structures of the synthesized compounds were determined by ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, GC-MS, and elemental analyses. Antibacterial and antifungal activities tests of the synthesized pinanyl-2-aminopyrimidines **3a~3e** and pinanyl isoxazolines **4a~4d** against *C. albicans*, *A. niger*, *G. tropicalis*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, and *P. fluorescens* were also carried out, and it has been observed that compounds **3b** and **3e** had strong antibacterial effects to *E. coli* and *B. subtilis*, **3a**, **3d**, **4b** and **4d** had good activities to *E. coli*.

Keywords (−)- α -pinene; 4-arylidene-2-hydroxy-3-pinanones; pinanyl-2-aminopyrimidines; pinanyl isoxazolines; antibacterial activity

含氮杂环化合物数量庞大, 在有机化合物中所占的比例有增无减, 并且在医药、农药、染料、材料、食品等领域有着广泛的应用^[1~4]。

嘧啶类化合物是一类非常重要的含氮杂环化合物, 具有较好的生物活性, 如杀虫、杀菌、除草、抗病毒、

抗癌等^[5~10]。含嘧啶环的 4-氨基噻唑啉类化合物具有对表皮生长因子受体(EGFR)的抑制作用, 具体表现出抗肺癌、胃癌、前列腺癌、卵巢囊肿和胆囊癌等作用^[11]。Ingarsal 等^[12]发现 2-氨基-4-萘基-6-取代苯基嘧啶对肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌具有良好的抑菌杀菌效

* E-mail: wsfyq@njfu.com.cn

Received May 15, 2013; revised June 6, 2013; published online June 21, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31170538).

国家自然科学基金(No. 31170538)资助项目。

果. 2-二烷氨基-4-芳基嘧啶则是良好的促肾上腺皮质激素释放因子受体拮抗剂, 可用于治疗精神疾病^[13]. Ramiz 等^[14]研究了 4,6-二取代嘧啶衍生物的抗菌活性, 发现对枯草芽孢杆菌、假单胞菌、链霉菌等具有很好的抗菌活性, 其效果与青霉素相当. 2-甲基磺酰-4,6-二甲氧基嘧啶则是合成杀菌剂、除草剂和植物生长调节剂的必需中间体^[15,16].

异噁唑啉在天然产物中存在种类少、含量低^[17], 是一类重要的医药中间体及先导化合物^[18~20]. 异噁唑啉环上带有不同取代基, 对其杀菌、抗癌、除草等生物活性有很大影响^[21~25]. 提取的蝇蕈醇是含异噁唑啉环骨架的化合物, 具有天然抗癌、抗菌及安神功能^[26]. 2003 年 Barbachyn 等^[27]设计合成了含有异噁唑啉母核的系列化合物, 通过活性筛选发现部分物质有比利奈唑胺更好的抗菌活性和良好的药代性质. 2012 年张长水等^[28]报道了 5-磷酸基-3-芳基异噁唑啉, 对神经氨酸酶有一定的抑制活性.

关于松节油的研究报道主要集中在合成香料等方面, 其它化学品的研究报道则相对较少^[29,30]. 本文以松节油中的主要成分(一)- α -蒎烯为原料, 参考文献[31], 合成了 α,β -不饱和酮类化合物 **2a~2f**, 再与盐酸胍或盐酸羟胺在 NaOH 溶液或叔丁醇钾的催化作用下, 制得新型蒎烷基-2-氨基嘧啶类化合物 **3a~3e** 和异噁唑啉类化合物 **4a~4d**, 并进行了抑菌活性测试. 力求通过化合物结构的改变, 实现活性成分的优化叠加, 以便筛选出具有更高生物活性的化合物. 所得化合物的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, GC-MS 和元素分析等手段表征. 其合成路线如 Scheme 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

德国 Bruker AV 500 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标,

DMSO 为溶剂); 美国 Agilent 7890A 气相色谱仪; 美国 Agilent 5975C 质谱仪; 美国 Thermo Electron Corporation Nicolet 380 FT-IR 红外光谱仪; 德国 Elementar Vario EL cube 元素分析仪; 北京泰克 X-6 显微熔点测定仪(温度计未经校正); 上海精密科学 WZZ-2S 数字式自动旋光仪; 南京恒裕 SP-300B 生化培养箱; 北京发恩 D-1 型自动蒸汽灭菌锅; 上海精密科学 PHS-25 型数显 pH 计; 美国 Mettler Toledo MS105DU 型天平(Max=42 g, d=0.001 mg).

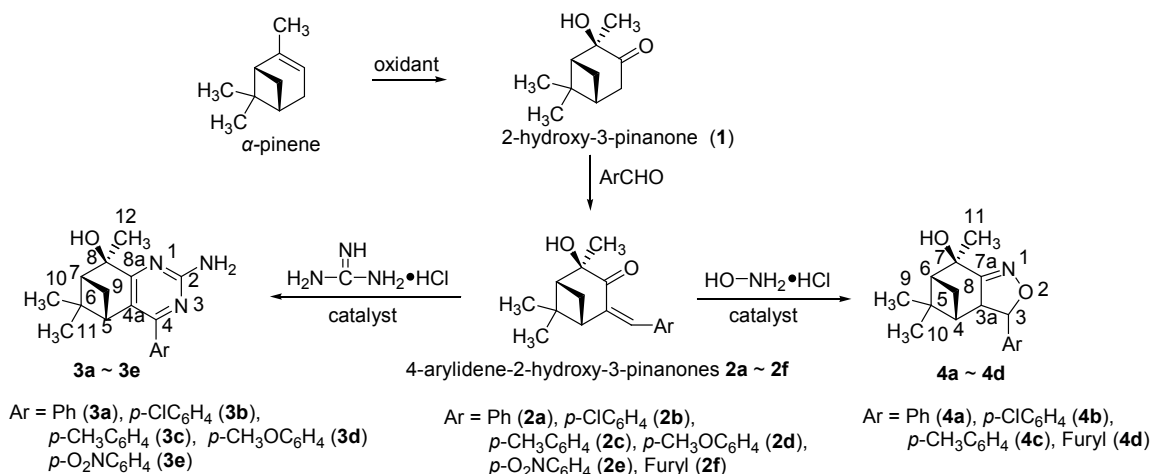
(一)- α -蒎烯购自江西省吉水县宏达天然香料有限公司; 苯甲醛、对氯苯甲醛、对甲基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、对硝基苯甲醛、糠醛均购自国药集团化学试剂有限公司, 分析纯; 盐酸胍和盐酸羟胺购自南京化学试剂有限公司, 分析纯; 其它试剂和溶剂均为市售分析纯, 未处理直接使用.

1.2 2-羟基-3-蒎酮(1)的合成

(+)-2-羟基-3-蒎酮的合成参考文献[31]方法. 无色透明固体, 产率 75.6%, 纯度为 98.3% (GC). 分子式 C₁₀H₁₆O₂, m.p. 38.1~39.0 °C; [α]_D²⁵ +37.5 (c 0.5, CHCl₃).

1.3 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒎酮类化合物 **2a~2f** 的合成

根据文献[31]的合成方法, 制得 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒎酮类化合物 **2a~2f**. 将一定量的(+)-2-羟基-3-蒎酮、芳香醛、溶剂和碱性催化剂依次加入配有搅拌器、温度计和冷凝器的三口烧瓶中, 控温反应(GC 跟踪监测). 反应液中加入一定量去离子水, 用乙酸乙酯分 3 次萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩后得到粗产物, 再经乙酸乙酯/石油醚重结晶得到 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒎酮类化合物 **2a~2f**.



Scheme 1

1.4 新型蒽烷基含氮杂环类化合物 3a~3e 和 4a~4d 的合成

1.4.1 5,6,7,8-四氢-4-苯基-6,6,8-三甲基-8-羟基-5,7-亚甲基桥-2-噻唑啉胺(3a)的合成

在配有温度计和冷凝器的 50 mL 三口烧瓶中,依次加入 0.64 g (2.5 mmol) 化合物 **2a**, 0.96 g (10 mmol) 盐酸胍, 10 mL 无水乙醇, 电磁搅拌下加入 5 mL 30% NaOH 溶液后, 升温至 70 °C 反应 16 h (GC 跟踪监测). 冷却后, 反应液中加入 50 mL 去离子水, 用 180 mL 乙酸乙酯分 3 次萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗, 经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩后得到黄色固体. 粗产物经 3 mL 冰乙酸/15 mL 无水乙醇重结晶得无色透明晶体 **3a**. 用同样方法制得蒽烷基-2-氨基嘧啶类化合物 **3b**~**3d**.

化合物 **3e** 的合成: 在配有温度计和冷凝器的 50 mL 三口烧瓶中, 依次加入 0.75 g (2.5 mmol) 化合物 **2e**, 0.96 g (10 mmol) 盐酸胍, 20 mL 叔丁醇, 电磁搅拌下加入 1.03 g (原料总质量的 60%) 叔丁醇钾后, 升温至 70 °C 反应 8 h (GC 跟踪监测). 后处理参照化合物 **3a**.

1.4.2 3,3a,4,5,6,7-六氢-3-苯基-5,5,7-三甲基-7-羟基-4,6-亚甲基桥-2,1-苯并异噻唑(4a)的合成

在配有温度计和冷凝器的 100 mL 三口烧瓶中, 依次加入 3.20 g (12.5 mmol) 化合物 **2a**, 1.75 g (25.0 mmol) 盐酸羟胺, 50 mL 无水乙醇, 在电磁搅拌下加入 25 mL 20% NaOH 溶液后, 升温至 60 °C 反应 2 h (GC 跟踪监测). 冷却后, 反应液中加入 50 mL 饱和食盐水, 用 90 mL 乙酸乙酯分 3 次萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗, 经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩后得到黄色粘稠粗产物. 粗产物加少量乙酸乙酯溶解, 放置一段时间长出晶体, 向其中加入适量的环己烷, 搅拌洗涤, 抽滤即得白色针状晶体 **4a**. 用同样方法制得蒽烷基异噻唑类化合物 **4b**~**4d**.

1.5 抑菌活性试验

1.5.1 供试材料与菌种

所合成的 5 个蒽烷基-2-氨基嘧啶类化合物 **3a**~**3e**, 4 个蒽烷基异噻唑类化合物 **4a**~**4d**, 均经过纯化处理; 牛肉膏、蛋白胨为生化试剂; 葡萄糖、琼脂、NaCl、NaOH 均为市售分析纯; 土豆购买于锁金农贸市场.

白色念珠菌(*C. albicans*)、黑曲霉(*A. niger*)、热带假丝酵母(*G. tropicalis*)、大肠杆菌(*E. coli*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)、荧光假单胞菌(*P. fluorescens*)均由南京林业大学化学工程学院微生物实验室提供.

1.5.2 培养基的制备

马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA 培养基)的制备: 称

取 200 g 洗净并去皮的马铃薯丁置于 1000 mL 水中, 煮沸 30 min 后, 用 4 层纱布过滤, 再加入 20.0 g 葡萄糖和 18.0 g 琼脂, 加热融化后再补足水至 1000 mL, pH 自然, 分装于三角瓶中, 分别塞上棉花塞, 在 121 °C 下灭菌 20 min 后备用.

牛肉膏蛋白胨培养基(NA 培养基)的制备: 称取 5.0 g 牛肉膏、10.0 g 蛋白胨、1.0 g 葡萄糖、5.0 g NaCl 和 18.0 g 琼脂加入到 1000 mL 水中, 加热溶解, 用 10% NaOH 溶液调节 pH 至 7.0~7.2, 本实验省略过滤, 分装于三角瓶中, 分别塞上棉花塞, 在 121 °C 下灭菌 20 min 后备用.

1.5.3 菌悬液的制备

将测试真菌和细菌分别接种于无菌的 PDA 和 NA 平板培养基上. 真菌于 28 °C 恒温箱中培养 72 h, 细菌于 37 °C 下培养 24 h. 用接种环分别挑取少许已活化的菌体置于装有 PDA 或 NA 液体培养基的试管中, 振荡摇匀, 制成一系列 $10^6 \sim 10^7$ CFU·mL⁻¹ 的菌悬液.

1.5.4 最低抑菌浓度的测定

最低抑菌浓度(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)采用二倍稀释法测定^[32]. 先将第 2 孔到第 12 孔加入 75 μ L 无菌水, 再将待测化合物和阳性对照品酮康唑及卡那霉素分别用 DMSO 配成 500 μ g·mL⁻¹ 的溶液 150 μ L 加到第 1 个孔, 在 96 孔分析板上进行二倍稀释, 从第 1 到第 12 孔配成一系列的浓度梯度(500~0.244 μ g·mL⁻¹), 每孔含 75 μ L 溶液, 以纯的 DMSO 作为参照. 然后向每个孔中加入 75 μ L 预先配好的菌悬液, 充分摇匀. 最后将 96 孔分析板在 30 °C 下培养. 细菌培养 24 h, 真菌培养 48 h 后观察, 以不产生混浊的最低浓度的孔对应的浓度作为该样品对该测试菌的最低抑菌浓度. 每个样品对每种测试菌重复三次, 结果取平均值.

2 结果与讨论

2.1 合成

2.1.1 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒽酮类化合物 2a~2f 的合成

参考文献[31]合成了 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒽酮类化合物 **2a**~**2f**, 其相关信息见表 1.

羟醛缩合反应属于亲核加成反应, 进行的难易程度与芳环上取代基的性质有关, 当环上带有吸电基(如 Cl, NO₂)时, 反应较易进行; 而带有供电基(如 CH₃, OCH₃)时, 反应较难进行, 副反应多. 另外, 探讨了催化体系、醛/酮物质的量比、反应温度、反应时间等因素对该反应的影响. 随着碱性的增强和用量的适当增加, 虽然在一定程度上有利于反应的进行, 但是醛的歧化反应趋于严

表 1 4-芳亚甲基-2-羟基-3-蒎酮类化合物 2a~2f 的物理性质及元素分析数据^a

Table 1 Physical data and elemental analysis of the 4-arylidene-2-hydroxy-3-pinanes 2a~2f

Compd.	Molecular formula	Appearance	Yield/%	m.p./°C	[α] _D ²⁰	Elemental analysis (calcd./found)		
						C	H	N
2a	C ₁₇ H ₂₀ O ₂	无色透明晶体	73.4	103.7~104.6	+18.7	79.65/79.76	7.86/7.93	—
2b	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ Cl	无色透明晶体	74.6	104.1~105.0	+11.9	70.22/70.34	6.59/6.68	—
2c	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	无色透明晶体	78.4	125.6~126.3	+17.8	79.96/80.11	8.20/8.30	—
2d	C ₁₈ H ₂₂ O ₃	浅黄色针状晶体	61.3	89.5~90.4	-17.0	75.50/75.58	7.74/7.79	—
2e	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	浅黄色针状晶体	83.3	165.0~166.1	-58.2	67.76/67.89	6.36/6.43	4.65/4.71
2f	C ₁₅ H ₁₈ O ₃	浅红色透明晶体	42.3	97.2~97.6	-16.9	73.15/72.99	7.37/7.45	—

^a 比旋光度测定条件: c 0.5 g/100 mL, 溶剂 CH₃OH, 温度 20 °C.表 2 蒎烷基含氮杂环化合物的物理性质及元素分析数据^a

Table 2 Physical data and elemental analysis of the pinanyl nitrogen-containing heterocycles

Compd.	Molecular formula	Appearance	Yield/%	m.p./°C	[α] _D ²⁰	Elemental analysis (calcd./found)		
						C	H	N
3a	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O	无色透明晶体	80.2	261.6~262.3	-46.7	73.19/73.31	7.17/7.25	14.23/14.30
3b	C ₁₈ H ₂₀ N ₃ OCl	无色透明晶体	81.5	284.5~285.4	-96.4	65.55/65.70	6.11/6.20	12.74/12.85
3c	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O	无色透明晶体	75.7	273.2~273.6	-32.0	73.76/73.85	7.49/7.54	13.58/13.49
3d	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	白色棉状固体	84.8	278.6~279.1	-115	70.13/70.26	7.12/7.18	12.91/13.02
3e	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃	浅黄色粉末	77.6	271.7~272.5	-55.6	63.52/63.64	5.92/6.02	16.46/16.52
4a	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂	白色针状晶体	71.5	57.3~58.3	+28.5	75.25/75.15	7.80/7.85	5.16/5.08
4b	C ₁₇ H ₂₀ NO ₂ Cl	白色针状晶体	74.6	143.9~144.7	-24.1	66.77/66.91	6.59/6.69	4.58/4.63
4c	C ₁₈ H ₂₃ NO ₂	白色针状晶体	69.8	130.8~131.4	+20.5	75.76/75.89	8.12/8.18	4.91/4.98
4d	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃	浅红色晶体	56.4	125.1~125.8	-27.8	68.94/69.05	7.33/7.37	5.36/5.32

^a 比旋光度测定条件: 化合物 3b, 3d 和 3e 的 c 0.1 g/100 mL, 其它化合物的 c 0.5 g/100 mL, 溶剂 CH₃OH, 温度 20 °C.

重, 从另一种角度来看, 也相当于降低了醛/酮物质的量比. 适当增加醛/酮物质的量比有利于反应向正向移动. 实验过程中发现, 当醛/酮物质的量比为 1:1 时, 歧化反应消耗部分芳醛, 使得 2-羟基-3-蒎酮的转化率未能达到最佳; 当醛/酮物质的量比太大时, 也造成了原料的浪费, 使歧化反应严重, 后处理也变得困难. 羟醛缩合反应过程中伴随着脱水反应, 高温有利于脱水, 加快反应速率. 但温度过高, 反应选择性下降, 同时促进了歧化反应, 反应液的颜色相对较深, 后处理困难; 反应温度过低, 2-羟基-3-蒎酮转化率低, 反应速率减慢, 反应时间加长.

2.1.2 目标化合物 3a~3e 和 4a~4d 的合成

在合成蒎烷基-2-氨基嘧啶类化合物 3a~3e 时, 中间体 2a~2e 存在于无水乙醇或叔丁醇中, 以 30% NaOH 溶液或叔丁醇钾为催化剂, 可直接与过量的盐酸胍进行亲核加成, 环化反应. 在反应过程中, 增大 NaOH 溶液的浓度或用量, 中间体 2a~2d 分解严重; 而选用 30% KOH 溶液作催化剂, 反应选择性好, 但中间体转化率低, 分解严重; 选用吡啶或哌啶作催化剂, 反应不能进行. 另外, 为了提高化合物 2a~2d 的转化率, 需 3.0~4.0 倍量的盐酸胍, 反应温度控制在 60~70 °C, 反应时间需要 12~16 h. 而以化合物 2e 为原料时, 需要 4.0 倍量的盐酸胍, 以叔丁醇钾为催化剂, 叔丁醇作溶剂, 反应温度 70 °C, 反应时间 8 h. 反应结果显示, 因中间体

2a~2e 苯环上取代基的不同, 与盐酸胍反应的难易程度也有所不同. 当苯环上无取代基或取代基为供电子基团 CH₃ 或 OCH₃ 时, 反应进行的较慢, 需要 16 h; 反之, 取代基为吸电子基团 Cl 或 NO₂ 时, 反应进行的较快, 需要 8~12 h. 该合成方法操作简便, 中间体分解率小于 12.7%, 转化率大于 91.5%, 反应选择性大于 92.7%, 产率 75.7%~84.8%, 纯度大于 99.5% (GC). 该类化合物的熔点都较高, 在多种有机溶剂中的溶解性都较差, 在冰乙酸或吡啶中稍好, 与苯环上的取代基有关. 因此萃取时需要较多的乙酸乙酯, 选用冰乙酸/无水乙醇重结晶.

在合成蒎烷基异噻唑啉类化合物 4a~4d 时, 中间体 2a~2c 和 2f 存在于无水乙醇中, 以 20% NaOH 溶液为催化剂, 可直接与 1.5~2.0 倍量的盐酸羟胺进行反应. 产率 56.4%~74.6%, 纯度大于 99.2% (GC). 在反应过程中, 要严格控制 NaOH 溶液的浓度和用量, 因为在该过程中化合物 2a~2c 和 2f 分解很严重. 选用 10% NaOH 溶液作催化剂, 用量少反应不完全; 而选用吡啶、哌啶或三乙胺作催化剂, 反应不能进行. 反应结果显示, 化合物 2a~2c 苯环上取代基的性质对环化反应的影响并不明显, 反应温度控制在 60 °C, 1~2 h 即可反应完全; 而以化合物 2f 为原料时, 需要 5 倍量的盐酸羟胺, 反应温度控制在 70 °C, 反应时间 2~3 h.

2.2 化合物 3a~3e 和 4a~4d 结构表征

合成所得蒎烷基-2-氨基嘧啶类化合物 3a~3e 和异

噁唑啉类化合物 **4a~4d** 的结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR 和 GC-MS 分析, 其结果见表 3~5 所示。

表 3 蒎烷基含氮杂环化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分析结果
Table 3 ^1H NMR and ^{13}C NMR spectral data of the pinanyl nitrogen-containing heterocycles

Compd.	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ	^{13}C NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ
3a	蒎烷基: 0.75 (s, 3H, 11- CH_3), 1.38 (s, 3H, 10- CH_3), 1.55 (s, 3H, 12- CH_3), 1.76 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, 9 α -CH), 2.10 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 9 β -CH), 2.43~2.47 (m, 1H, 7-CH), 2.83 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, 5-CH), 5.01 (s, 1H, OH), 6.38 (s, 2H, NH); 苯基: 7.38 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, 2',6'-CH), 7.42~7.48 (m, 3H, 3',4',5'-CH)	23.74, 26.24, 27.02, 30.98, 41.64, 43.65, 52.83, 73.27, 122.69, 127.96, 128.38, 128.63, 138.01, 161.83, 162.23, 169.98
3b	蒎烷基: 0.71 (s, 3H, 11- CH_3), 1.36 (s, 3H, 10- CH_3), 1.52 (s, 3H, 12- CH_3), 1.73 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, 9 α -CH), 2.07 (t, $J=5.95$ Hz, 1H, 9 β -CH), 2.41~2.45 (m, 1H, 7-CH), 2.77 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, 5-CH), 4.99 (s, 1H, OH), 6.41 (s, 2H, NH); 苯基: 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2',6'-CH)	23.68, 26.21, 26.95, 30.92, 41.58, 43.65, 52.78, 73.22, 122.64, 128.08, 130.48, 133.22, 136.78, 160.48, 162.23, 170.26
3c	蒎烷基: 0.71 (s, 3H, 11- CH_3), 1.35 (s, 3H, 10- CH_3), 1.51 (s, 3H, 12- CH_3), 1.71 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, 9 α -CH), 2.06 (t, $J=5.95$ Hz, 1H, 9 β -CH), 2.41~2.43 (m, 1H, 7-CH), 2.81 (t, $J=5.75$ Hz, 1H, 5-CH), 4.94 (s, 1H, OH), 6.30 (s, 2H, NH); 苯基: 2.34 (s, 3H, Ar- CH_3), 7.24 (s, 4H, 2',3',5',6'-CH)	20.78, 23.73, 26.23, 27.01, 30.95, 41.65, 43.62, 52.83, 73.24, 122.61, 128.50, 128.59, 135.18, 137.80, 161.79, 162.20, 169.82
3d	蒎烷基: 0.71 (s, 3H, 11- CH_3), 1.36 (s, 3H, 10- CH_3), 1.51 (s, 3H, 12- CH_3), 1.72 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, 9 α -CH), 2.06 (t, $J=5.95$ Hz, 1H, 9 β -CH), 2.42~2.43 (m, 1H, 7-CH), 2.85 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, 5-CH), 4.93 (s, 1H, OH), 6.28 (s, 2H, NH); 苯基: 3.79 (s, 3H, Ar- OCH_3), 7.00 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.31 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, 2',6'-CH)	23.73, 26.25, 27.05, 31.00, 41.70, 43.63, 52.84, 55.12, 73.27, 113.38, 122.47, 130.12, 130.34, 159.44, 161.43, 162.16, 169.80
3e	蒎烷基: 0.72 (s, 3H, 11- CH_3), 1.35 (s, 3H, 10- CH_3), 1.52 (s, 3H, 12- CH_3), 1.75 (d, $J=9.75$ Hz, 1H, 9 α -CH), 2.08 (t, $J=5.9$ Hz, 1H, 9 β -CH), 2.41~2.46 (m, 1H, 7-CH), 2.73 (t, $J=5.75$ Hz, 1H, 5-CH), 5.03 (s, 1H, OH), 6.51 (s, 2H, NH); 苯基: 7.62 (d, $J=8.75$ Hz, 2H, 3',5'-CH), 8.30 (d, $J=8.75$ Hz, 2H, 2',6'-CH)	23.64, 26.18, 26.87, 30.86, 41.55, 43.70, 52.74, 73.22, 122.94, 123.28, 130.02, 144.30, 147.25, 159.56, 162.28, 170.72
4a	蒎烷基: 0.70 (s, 3H, 10- CH_3), 1.00 (s, 3H, 9- CH_3), 1.35 (s, 3H, 11- CH_3), 1.53 (t, $J=6.05$ Hz, 1H, 4-CH), 1.88 (d, $J=10.75$ Hz, 1H, 8 α -CH), 1.99 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, 8 β -CH), 2.36~2.40 (m, 1H, 6-CH), 2.45 (d, $J=9.65$ Hz, 1H, 3a-CH), 3.63 (d, $J=9.65$ Hz, 1H, 3-CH), 5.43 (s, 1H, OH); 苯基: 7.22~7.31 (m, 5H, 2',3',4',5',6'-CH)	23.16, 24.49, 26.59, 26.93, 38.94, 40.00, 46.25, 50.83, 52.74, 75.12, 127.03, 127.61, 127.62, 136.47, 213.00
4b	蒎烷基: 0.72 (s, 3H, 10- CH_3), 1.03 (s, 3H, 9- CH_3), 1.36 (s, 3H, 11- CH_3), 1.51 (t, $J=6.05$ Hz, 1H, 4-CH), 1.91 (d, $J=10.75$ Hz, 1H, 8 α -CH), 2.01 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, 8 β -CH), 2.38~2.42 (m, 1H, 6-CH), 2.53 (d, $J=9.55$ Hz, 1H, 3a-CH), 3.66 (d, $J=9.65$ Hz, 1H, 3-CH), 5.45 (s, 1H, OH); 苯基: 7.29~7.35 (m, 4H, 2',3',5',6'-CH)	23.10, 24.44, 26.57, 26.86, 38.91, 40.00, 45.46, 50.81, 52.74, 75.06, 127.63, 129.33, 131.63, 135.57, 212.68
4c	蒎烷基: 0.69 (s, 3H, 10- CH_3), 0.99 (s, 3H, 9- CH_3), 1.34 (s, 3H, 11- CH_3), 1.53 (t, $J=6.05$ Hz, 1H, 4-CH), 1.88 (d, $J=10.7$ Hz, 1H, 8 α -CH), 1.98 (t, $J=6.05$ Hz, 1H, 8 β -CH), 2.34~2.38 (m, 2H, 6,3a-CH), 3.57 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, 3-CH), 5.40 (s, 1H, OH); 苯基: 2.25 (s, 3H, Ar- CH_3), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 3',5'-CH), 7.13 (d, $J=7.95$ Hz, 2H, 2',6'-CH)	20.64, 23.10, 24.45, 26.59, 26.88, 38.91, 39.66, 46.16, 50.85, 52.71, 75.05, 127.46, 128.22, 133.42, 135.95, 213.02
4d	蒎烷基: 0.72 (s, 3H, 10- CH_3), 1.26 (s, 3H, 9- CH_3), 1.32 (s, 3H, 11- CH_3), 1.66 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 4-CH), 1.84 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, 8 α -CH), 2.01 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, 8 β -CH), 2.39~2.43 (m, 1H, 6-CH), 2.60 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, 3a-CH), 3.48 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, 3-CH), 5.42 (s, 1H, OH); 咪唑基: 6.17 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, 4'-CH), 6.39 (s, 1H, 5'-CH), 7.56 (s, 1H, 3'-CH)	22.87, 24.51, 26.53, 26.87, 38.88, 40.64, 40.75, 50.75, 51.88, 75.06, 107.51, 110.39, 142.44, 151.17, 212.60

表 4 蒎烷基含氮杂环化合物的 IR 分析结果
Table 4 IR spectral of the pinanyl nitrogen-containing heterocycles

Compd.	IR (KBr) ν/cm^{-1}
3a	3407 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3311, 3178 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2981 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2930 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2866 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1642 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1572, 1549 ($\delta_{\text{N-H}}$), 1469, 1440 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1098, 822, 819 ($\tau_{\text{N-H}}$), 704 ($\tau_{\text{C-H}}$, 苯环 C-H 面外弯曲振动)

续表

Compd.	IR (KBr) ν/cm^{-1}
3b	3416 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3301, 3186 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2978 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2911 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2869 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1639 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1562, 1551 ($\delta_{\text{N-H}}$), 1492, 1466 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1085, 841, 816 ($\tau_{\text{N-H}}$), 726
3c	3436 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3317, 3176 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2978 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2955 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2920 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_3), 2866 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1645 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1565, 1553 ($\delta_{\text{N-H}}$), 1476, 1450 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1095, 829, 813 ($\tau_{\text{N-H}}$), 771
3d	3442 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3308, 3186 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2991 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2939 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2866 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1610 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1561, 1549 ($\delta_{\text{N-H}}$), 1511 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$), 1466, 1440 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1248 ($\nu_{\text{s C-O-C}}$), 1098, 841, 822 ($\tau_{\text{N-H}}$)
3e	3426 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3314, 3195 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2977 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2907 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_3), 2869 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1632 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1574, 1549 ($\delta_{\text{N-H}}$), 1517 ($\nu_{\text{as NO}_2}$), 1469, 1454 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1344 ($\nu_{\text{s NO}_2}$), 1097, 823, 806 ($\tau_{\text{N-H}}$), 757
4a	3442 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2972 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2920 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2869 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1706 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1496, 1476, 1450 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1093, 1043, 765, 726 ($\nu_{\text{N-O}}$), 704 ($\tau_{\text{C-H}}$, 苯环 C—H 面外弯曲振动)
4b	3442 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2971 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2923 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2872 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1707 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1492, 1473 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1091, 1042, 841 ($\tau_{\text{C-H}}$, 苯环 C—H 面外弯曲振动), 758, 742 ($\nu_{\text{N-O}}$)
4c	3439 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2973 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2922 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2872 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1706 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1517, 1472 ($\nu_{\text{C=C}}$, 苯环 C=C 环伸缩振动), 1092, 1043, 839 ($\tau_{\text{C-H}}$, 苯环 C—H 面外弯曲振动), 756, 733 ($\nu_{\text{N-O}}$)
4d	3423 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2971 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_3), 2923 ($\nu_{\text{as C-H}}$, CH_2), 2869 ($\nu_{\text{s C-H}}$, CH_2), 1709 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1505, 1472 ($\nu_{\text{C=C}}$, 呋喃环 C=C 环伸缩振动), 1094, 1050, 1011 ($\tau_{\text{C-H}}$, 呋喃环 C—H 面内弯曲振动), 774 ($\tau_{\text{C-H}}$, 呋喃环 C—H 面外弯曲振动), 736 ($\nu_{\text{N-O}}$)

表 5 蒽烷基含氮杂环化合物的 MS 分析结果

Table 5 MS data of the pinanyl nitrogen-containing heterocycles

Compd.	MS (70 eV) m/z (%)
3a	295 (M^+ , 10), 278 (4), 252 (24), 238 (17), 236 (12), 227 (36), 226 (100), 210 (6), 196 (9), 154 (4), 141 (7), 133 (6), 128 (7), 115 (10), 104 (9), 91 (5), 77 (14), 65 (3), 55 (4)
3b	329 (M^+ , 5), 312 (3), 286 (14), 272 (10), 262 (46), 261 (22), 260 (100), 238 (7), 225 (16), 207 (2), 190 (3), 165 (4), 152 (4), 140 (5), 133 (5), 128 (3), 115 (3), 104 (2), 91 (3), 77 (5), 65 (3), 55 (4)
3c	309 (M^+ , 3), 292 (1), 276 (2), 266 (9), 252 (5), 250 (5), 241 (17), 240 (100), 238 (7), 224 (3), 210 (3), 196 (3), 153 (4), 140 (3), 133 (3), 128 (4), 115 (6), 91 (7), 77 (4), 65 (4), 55 (3)
3d	325 (M^+ , 4), 308 (1), 282 (7), 268 (5), 257 (17), 256 (100), 238 (4), 214 (2), 196 (2), 184 (3), 169 (2), 153 (2), 140 (3), 133 (4), 128 (3), 115 (4), 103 (2), 91 (3), 77 (4), 65 (2), 55 (3)
3e	340 (M^+ , 5), 323 (3), 297 (18), 283 (5), 272 (17), 271 (100), 267 (7), 255 (4), 241 (12), 237 (8), 225 (34), 207 (2), 195 (3), 182 (3), 166 (2), 153 (3), 140 (3), 133 (5), 128 (2), 115 (3), 103 (2), 91 (3), 77 (4), 69 (3), 65 (2), 55 (2)
4a	253 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 62), 252 (29), 239 (14), 238 (79), 224 (9), 212 (14), 211 (48), 210 (100), 196 (4), 185 (12), 171 (21), 170 (52), 156 (26), 144 (20), 143 (22), 135 (17), 134 (28), 130 (32), 129 (46), 128 (16), 117 (17), 116 (13), 115 (17), 107 (20), 106 (24), 105 (18), 91 (46), 90 (56), 89 (81), 79 (20), 77 (35), 67 (24), 65 (14), 53 (16), 51 (14)
4b	287 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 23), 286 (10), 274 (11), 272 (33), 258 (5), 246 (18), 245 (19), 244 (42), 219 (5), 205 (11), 204 (22), 190 (13), 177 (5), 170 (9), 164 (10), 155 (8), 154 (9), 143 (30), 142 (11), 135 (9), 134 (15), 128 (13), 127 (10), 125 (16), 124 (14), 115 (11), 109 (13), 107 (11), 91 (13), 89 (100), 79 (13), 77 (20), 67 (18), 63 (18), 53 (17), 51 (9)
4c	267 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 48), 266 (22), 253 (11), 252 (58), 238 (8), 226 (12), 225 (36), 224 (79), 210 (5), 199 (9), 198 (5), 185 (18), 184 (44), 171 (11), 170 (57), 158 (13), 157 (18), 144 (32), 143 (60), 135 (16), 134 (22), 130 (18), 129 (13), 128 (23), 120 (21), 119 (14), 118 (20), 109 (25), 107 (20), 105 (51), 104 (43), 103 (100), 93 (11), 91 (50), 79 (33), 78 (99), 77 (87), 67 (35), 65 (31), 54 (25), 53 (34), 51 (24)
4d	243 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 24), 242 (11), 228 (26), 214 (5), 201 (25), 200 (43), 186 (4), 184 (6), 175 (15), 174 (8), 161 (12), 160 (14), 148 (7), 147 (8), 146 (23), 134 (25), 133 (18), 132 (19), 121 (12), 120 (9), 119 (9), 117 (10), 109 (24), 107 (22), 106 (17), 105 (21), 96 (14), 95 (12), 94 (15), 93 (13), 91 (26), 82 (14), 81 (37), 80 (36), 79 (31), 78 (12), 77 (29), 67 (32), 66 (10), 65 (18), 55 (16), 54 (20), 53 (33), 52 (100), 51 (40)

2.2.1 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱

在 ^1H NMR(表 3)中, 化合物 **3a~3e** 蒺烷基上 CH_3 , CH_2 和 CH 的质子化学位移出现在 δ 0.71~2.85 范围内; 醇羟基的质子信号在 δ 5.01 附近出现单峰; 而苯环上 CH_3 , OCH_3 的质子信号分别在 δ 2.34, δ 3.79 处出现比较锐的单峰; NH_2 的质子信号在 δ 6.38 左右出现单峰; 苯环上的质子化学位移出现在 δ 7.00~8.30 范围内。

化合物 **4a~4d** 蒺烷基上 CH_3 , CH_2 和 CH 的质子化学位移出现在 δ 0.69~3.66 范围内; 醇羟基的质子信号在 δ 5.43 附近出现单峰; 而苯环上 CH_3 的质子信号分别在 δ 2.25 处出现比较锐的单峰; 苯环上的质子化学位移出现在 δ 7.07~7.35 范围内; 呋喃环上的质子化学位移出现在 δ 6.17~7.56 范围内。

在 ^{13}C NMR(表 3)中, 化合物 **3a~3e** 蒺烷基上饱和碳化学位移出现在 δ 23.64~52.84 范围内; 与 OH 相连的碳化学位移在 δ 73.27 附近; $\text{C}=\text{N}$ 碳的化学位移出现在 δ 159.56~162.28 之间; 苯环上 CH_3 , OCH_3 碳核的化学位移分别在 δ 20.78, 55.12 处, 而与 OCH_3 相连碳核的化学位移出现在 δ 159.44 处, 与 NO_2 相连或对位碳核的化学位移分别在 δ 147.25, 144.30 处, 苯环上其它碳核的化学位移在 δ 113.38~138.01 之间; $\text{C}=\text{C}$ 双键上的两个碳核分别出现在 δ 122.69, 169.98 左右。

化合物 **4a~4d** 蒺烷基上饱和碳化学位移出现在 δ 22.87~52.74 范围内; 与 OH 相连的碳化学位移在 δ 75.12 附近; $\text{C}=\text{N}$ 碳的化学位移出现在 δ 212.60~213.02 之间; 苯环上 CH_3 碳核的化学位移出现在 δ 20.64 处, 苯环上其它碳核的化学位移在 δ 127.03~136.47 之间; 呋喃环上碳核的化学位移在 δ 107.51~151.17 之间。

2.2.2 IR 图谱

化合物 **3a~3e** 的红外光谱在 $3407\sim 3442\text{ cm}^{-1}$ 附近均出现 $\text{O}-\text{H}$ 的伸缩振动吸收峰; 在 $3301\sim 3317\text{ cm}^{-1}$ 和 $3176\sim 3195\text{ cm}^{-1}$ 区域出现 $\text{N}-\text{H}$ 键的双伸缩振动吸收峰; 在 $2866\sim 2991\text{ cm}^{-1}$ 之间为甲基及亚甲基 $\text{C}-\text{H}$ 键的伸缩振动吸收峰; 在 $1610\sim 1645\text{ cm}^{-1}$ 范围内有 $\text{C}=\text{N}$ 的伸缩振动吸收峰; 在 $1561\sim 1574\text{ cm}^{-1}$ 和 $1549\sim 1553\text{ cm}^{-1}$ 区域出现 $\text{N}-\text{H}$ 键的双剪式振动峰; 在 $1517, 1511\text{ cm}^{-1}$ 处分别出现 NO_2 和 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 的不对称伸缩振动吸收峰; 在 $1440\sim 1492\text{ cm}^{-1}$ 范围内均有苯环骨架的伸缩振动吸收峰; 在 $1344, 1248\text{ cm}^{-1}$ 处有 NO_2 和 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 的对称伸缩振动吸收峰; 在 1095 cm^{-1} 附近有 $\text{C}-\text{O}$ 键的伸缩振动吸收峰; 在 $806\sim 841\text{ cm}^{-1}$ 区域出现 $\text{N}-\text{H}$ 键的双面外弯曲振动峰; 704 cm^{-1} 左右为单取代苯环的面外弯曲特征吸收。

化合物 **4a~4d** 的红外光谱在 $3423\sim 3442\text{ cm}^{-1}$ 附近均出现 OH 的伸缩振动吸收峰; 在 $2869\sim 2973\text{ cm}^{-1}$ 之

间为甲基及亚甲基 $\text{C}-\text{H}$ 键的伸缩振动吸收峰; 在 $1706\sim 1709\text{ cm}^{-1}$ 范围内有 $\text{C}=\text{N}$ 的伸缩振动吸收峰; 在 $1450\sim 1517\text{ cm}^{-1}$ 区域有苯环骨架的伸缩振动吸收峰; 在 $1472\sim 1505\text{ cm}^{-1}$ 之间为呋喃环骨架的伸缩振动吸收峰; 在 1093 cm^{-1} 附近有 $\text{C}-\text{O}$ 键的伸缩振动吸收峰; $839\sim 841\text{ cm}^{-1}$ 区域的吸收峰为对位二取代苯环上两个相邻 H 的面外弯曲振动; 在 $723\sim 742\text{ cm}^{-1}$ 范围有 $\text{N}-\text{O}$ 键的伸缩振动吸收峰; 704 cm^{-1} 左右为单取代苯环的面外弯曲特征吸收。

2.2.3 MS 图谱

EI-MS 数据, 均可见到化合物 **3a~3e** 的分子离子峰, 吻合得很好, 且符合氮规则。但是均未出现化合物 **4a~4d** 的分子离子峰, 只能见到 $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ 的碎片离子峰, 说明该系列化合物的结构稳定性较差。

上述分析结果表明: 这些波谱数据表征了目标化合物 **3a~3e** 和 **4a~4d** 的结构, 与预先设计的结构完全吻合。

2.3 化合物 **3a~3e** 和 **4a~4d** 的最低抑菌浓度

本论文采用最低抑菌浓度实验对蒺烷基-2-氨基嘧啶类化合物 **3a~3e** 和异噻唑啉类化合物 **4a~4d** 的抑菌活性进行了评价, 实验结果见表 6。

实验发现, 样品浓度不同, 抑菌活性程度也不一样, 总体呈现浓度效应, 抑菌能力随浓度的增大而增大。

由表 6 数据可以看出, 二个系列化合物对真菌和细菌均有不同程度的抑菌活性, 对真菌的抑制效果一致, 并且对细菌的抑制作用优于对真菌的抑制作用。对细菌的抑制强弱大体为 2-氨基嘧啶类化合物 > 异噻唑啉类化合物, 同一系列化合物抑菌活性强弱为 $4'-\text{Cl} > 4'-\text{NO}_2 > 4'-\text{OCH}_3 > 4'-\text{H} > 4'-\text{CH}_3$ 。其中, 化合物 **3b, 3e** 对大肠杆菌和枯草芽孢杆菌有很强的抑制作用; 化合物 **3a, 3d, 4b** 和 **4d** 对大肠杆菌有很强的抑制作用; 化合物 **3b, 4b** 对金黄色葡萄球菌表现出较强的抑制活性, MIC 值均为 $7.8\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

构效分析表明, 苯环上取代基对化合物的抑菌活性有重要影响, 苯环中引入 CH_3 , 导致化合物抑菌活性的降低; 而苯环中引入 Cl , NO_2 和 OCH_3 , 可以改善化合物与病毒靶标的亲合性, 从而提高抑菌活性。

抑菌结果显示, 蒺烷基-2-氨基嘧啶类化合物和异噻唑啉类化合物对不同菌株具有广谱的抑菌活性, 是极具潜力的抗真菌、抗细菌化合物。为使这些化合物得到实际的推广和应用, 还需在现场实验、毒理实验和残留实验等方面进一步研究。此外, 还可以研究这些化合物的抗肿瘤和降血糖活性, 力求筛选出具有良好生物活性的化合物。以上结果为设计新型含氮杂环化合物以及构效关系的分析, 提供了一定的参考价值。

表 6 蒎烷基含氮杂环化合物的最低抑菌浓度
Table 6 MIC of the pinanyl nitrogen-containing heterocycles

Compd.	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)						
	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>	<i>G. tropicalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. fluorescens</i>
3a	62.5	62.5	62.5	7.8	15.6	15.6	31.2
3b	62.5	62.5	62.5	3.9	7.8	7.8	15.6
3c	62.5	62.5	62.5	15.6	31.2	31.2	62.5
3d	62.5	62.5	62.5	7.8	15.6	15.6	31.2
3e	62.5	62.5	62.5	7.8	15.6	7.8	15.6
4a	62.5	62.5	62.5	15.6	15.6	15.6	31.2
4b	62.5	62.5	62.5	3.9	7.8	15.6	31.2
4c	62.5	>100	62.5	15.6	62.5	31.2	31.2
4d	62.5	62.5	62.5	7.8	15.6	15.6	31.2
PC ^a	0.78	3.12	3.12	1.56	0.78	0.78	1.56

^a 阳性对照(Positive control)真菌用酮康唑, 细菌用卡那霉素。

3 结论

以(一)- α -蒎烯为原料合成了5个新型蒎烷基-2-氨基嘧啶类化合物3a~3e和4个异噁唑啉类化合物4a~4d。采用¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, GC-MS和元素分析等手段表征所得化合物的结构, 并进行了抑菌活性试验。结果表明, 二个系列化合物对真菌和细菌均有不同程度的抑菌活性, 对真菌的抑制效果一致, 对细菌的抑制作用优于对真菌的抑制作用。对细菌的抑制强弱为2-氨基嘧啶类化合物>异噁唑啉类化合物, 同一系列化合物抑菌活性强弱为4'-Cl>4'-NO₂>4'-OCH₃>4'-H">4'-CH₃。其中, 化合物3b, 3e对大肠杆菌和枯草芽孢杆菌有很强的抑制作用; 化合物3a, 3d, 4b和4d对大肠杆菌有很强的抑制作用; 化合物3b, 4b对金黄色葡萄球菌表现出较强的抑制活性。构效分析表明, 苯环中引入CH₃, 导致化合物抑菌活性的降低; 而苯环中引入Cl, NO₂和OCH₃, 可以提高抑菌活性。研究结果为设计新型含氮杂环化合物以及构效关系的分析, 提供了一定的参考价值。

致谢 本课题还得到江苏省教育厅优势学科经费资助, 在此表示感谢。

References

- [1] Sanemitsu, Y.; Kawamura, S. *J. Pestic. Sci.* **2008**, 33(2), 175.
- [2] Zhang, J.; Xiao, G.-M. *Petrochem. Technol.* **2011**, 40(6), 579 (in Chinese).
(张进, 肖国民, 石油化工, **2011**, 40(6), 579.)
- [3] Kidwai, M.; Venkataramanan, R.; Mohan, R.; Sapra, P. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1209.
- [4] Huang, X.-F.; Li, X.-D.; Li, Z.-L. *Chemistry* **1995**, (8), 1 (in Chinese).
(黄小凤, 李晓东, 李中林, 化学通报, **1995**, (8), 1.)
- [5] Harry, R. H.; Wu, J.; Xu, W.-L. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2002**, 18(4), 481.
- [6] Sandmann, G. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2001**, 70, 86.
- [7] Bessard, Y.; Crettaz, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4739.
- [8] Xu, H.; Pan, W.-H.; Song, D.-D.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55(23), 9351.
- [9] He, Y.-Z.; Li, Y.-X.; Zhu, X.-L.; Xi, Z.; Niu, C.-W.; Wan, J.; Zhang, L.; Yang, G.-F. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47(6), 2335.
- [10] Wu, Q.; Song, B.-A.; Jin, L.-H.; Hu, D.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29(3), 365 (in Chinese).
(吴琴, 宋宝安, 金林红, 胡德禹, 有机化学, **2009**, 29(3), 365.)
- [11] Li, W.-J.; Ouyang, G.-P.; Zhang, G.-L. *Fine Chem. Intermed.* **2009**, 39(3), 15 (in Chinese).
(李文举, 欧阳贵平, 张广龙, 精细化工中间体, **2009**, 39(3), 15.)
- [12] Ingarsal, N.; Saravanan, G.; Amutha, P.; Nagarajan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 517.
- [13] Huang, C. Q.; Grigoriadis, D. E.; Liu, Z. Y.; McCarthy, J. R.; Ramphal, J.; Webb, T.; Whitten, J. P.; Xie, M. Y.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2083.
- [14] Ramiz, M. M. M.; El-Sayed, W. A.; El-Tantawy, A. I.; Abdel-Rahman, A. A. H. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, 33(5), 647.
- [15] Fan, Q.-J.; Shen, D.-L.; Chen, J.-Q. *Fine Chem. Intermed.* **2005**, 35(2), 39 (in Chinese).
(范钱君, 沈德隆, 陈建强, 精细化工中间体, **2005**, 35(2), 39.)
- [16] Guo, F.; Ji, M.; Hua, W.-Y. *Chemistry* **2005**, 68(11), 876 (in Chinese).
(郭峰, 吉民, 华维一, 化学通报, **2005**, 68(11), 876.)
- [17] Wang, T.; Imerhasan, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30(12), 1831 (in Chinese).
(王婷, 穆赫塔尔·伊米尔艾山, 有机化学, **2010**, 30(12), 1831.)
- [18] Rakesh.; Sun, D.; Lee, R. B.; Tangallapally, R. P.; Lee, R. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 460.
- [19] Collinas, P.; Jaeger, V. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products, The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 59, Eds.: Padwa, A.; Pearson, W. H., Wiley, New York, **2002**, pp. 361~472.
- [20] Jäger, V.; Grund, H.; Buß, V.; Schwab, W.; Müller, I.; Schohe, R.; Franz, R.; Ehrler, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1983**, 92, 1039.
- [21] Shen, Y. C.; Jiang, G. F. *Synthesis* **2000**, 99.
- [22] Minami, T.; Motoyoshiya, J. *Synthesis* **1992**, 333.
- [23] Kumaraswamy, S.; Selvi, R. S.; Swamy, K. C. K. *Synthesis* **1997**, 207.
- [24] Tian, L.; Xu, G. Y.; Ye, Y.; Liu, L. Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 1071.
- [25] Ye, Y.; Luo, Y.; Wang, C. F.; Wei, D. Q.; Liu, L. Z.; Zhao, Y. F. *Heteroat. Chem.* **2009**, 20, 95.
- [26] Dannhardt, G.; Kiefer, W.; Lambrecht, G.; Laufer, S.; Mutschler, E.; Schweiger, J.; Striegel, H. G. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 839.

- [27] Barbachyn, M. R.; Cleek, G. J.; Dolak, L. A.; Garmon, S. A.; Morris, J.; Seest, E. P.; Thomas, R. C.; Toops, D. S.; Watt, W.; Wishka, D. G.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H.; Adams, W. J.; Friis, J. M.; Slatter, J. G.; Sams, J. P.; Oien, N. L.; Zaya, M. J.; Wienkers, L. C.; Wynalda, M. A. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 284.
- [28] Zhang, C. -S.; Ye, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1336 (in Chinese).
(张长水, 叶勇, 有机化学, **2012**, 32, 1336.)
- [29] Monteiro, J. L. F.; Veloso, C. O. *Top. Catal.* **2004**, 27(1~4), 169.
- [30] Swift, K. A. D. *Top. Catal.* **2004**, 27(1~4), 143.
- [31] Wei, B.-S.; Xu, X.; Yang, Y.-Q.; Cao, X.-Q.; Wang, S.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 2287 (in Chinese).
(魏柏松, 徐徐, 杨益琴, 曹晓琴, 王石发, 有机化学, **2012**, 32, 2287.)
- [32] Yang, Y.-Q.; Li, Y.-P.; Wang, S.-F.; Gu, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1082 (in Chinese).
(杨益琴, 李艳苹, 王石发, 谷文, 有机化学, **2009**, 29, 1082.)

(Lu, Y.)