



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109438442 B

(45) 授权公告日 2021.12.17

(21) 申请号 201811465069.6

A61P 31/04 (2006.01)

(22) 申请日 2018.12.03

C09D 5/16 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109438442 A

(56) 对比文件

CN 106588936 A, 2017.04.26

CN 106279183 A, 2017.01.04

(43) 申请公布日 2019.03.08

CN 107522702 A, 2017.12.29

(73) 专利权人 江苏科技大学
地址 212003 江苏省镇江市梦溪路2号

WO 2017205539 A1, 2017.11.30

Guofeng Li等.Sodium Iodide/Hydrogen

(72) 发明人 朱瑞 郑绍军 唐冰 蔡星伟
杨丹丹 刘苏苏 滕新洁

Peroxide-Mediated Oxidation/Lactonization

for the Construction of Spirocyclic

Oxindole-Lactones.《Adv. Synth. Catal.》

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

.2016, 第358卷第2873-2877页.

代理人 楼高潮

审查员 吴姗姗

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

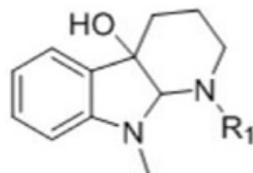
权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种吡啶类化合物、其合成方法及其应用

(57) 摘要

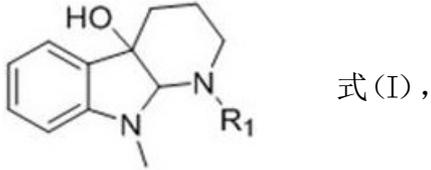
本发明涉及一种吡啶类化合物、其合成方法及其应用。所述的吡啶类化合物通式是



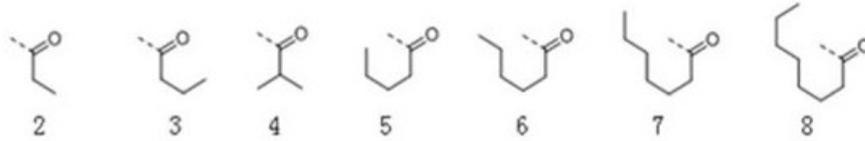
合成工艺简单、产品纯

度高,该化合物具有杀菌活性,对金黄色葡萄球菌、茄科罗尔斯通氏菌和蜡状芽孢杆菌均具有很高的杀菌活性,具有优良的应用前景。

1. 具有通式 (I) 的吲哚类化合物的合成路线:



所述的R1为以下基团之一:



其特征在于反应式如下:



(a)

式 (I)

底物 (a) 加入无水吡啶溶解, 再向其中缓慢滴加反应试剂酸或者酸酐, TLC跟踪检测, 待反应完全, 向反应液中滴加甲醇淬灭反应, 减压浓缩除去甲醇和吡啶, 合并有机相, 减压浓缩, 粗产物用柱层析分离, 即得; 所述的酸是戊酸、己酸、庚酸或辛酸; 酸酐是丙酸酐、丁酸酐或异丁酸酐。

2. 权利要求1所得式 (I) 所示的吲哚类化合物用于船舶防污的用途。

3. 权利要求2所述的用途, 其特征在于, 所述的船舶防污所涉及的菌类是金黄色葡萄球菌、茄科罗尔斯通氏菌和蜡状芽孢杆菌。

一种吡啶类化合物、其合成方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明的目的在于提供一种吡啶类化合物、其合成方法及其在船舶、码头设备、海洋钻井平台支柱等防污方面的用途。

背景技术

[0002] 舰船、码头等水位线以下的设施长期与海水接触,受到海洋生物的附着,海洋污损生物在水下设施的附着沉积,会导致船舶阻力增大、金属腐蚀速度加快、仪表失灵和管道堵塞等结果,严重影响水下设施的性能与寿命,造成巨大经济损失,此外,海洋生物污损对海洋码头设备、海水冷却管道、发电厂冷却塔、海洋钻井平台支柱等的腐蚀破坏亦很严重。由于海洋生物生命力极强,所以海洋生物污损问题成为人类征服海洋的一个难以逾越的障碍。船体防污涂料是一种具有特殊效用的涂漆材料,涂在船体上既能使船看上去美观,又能抵挡海洋的腐蚀,阻挡海洋生物对船体的碰撞和伤害。防污涂料一般涂装于海洋水下设施和船底防锈漆之上,位于最外层。其主要作用是通过漆膜中毒料的水解、扩散或渗出等方式逐步释放毒料,达到防止海洋生物附着于海洋水下设施或船底的目的。涂刷含有机锡等有毒防污剂的防污涂料能够有效防止海洋生物附着,然而这种防污涂料在高效防污的同时严重危害海洋生态环境。国际海事组织(IMO)明确规定,自2008年1月1日起,全球禁止使用含有机锡防污涂料。目前,含铜自抛光防污涂料是有机锡涂料的最好替代品,但研究发现铜离子也会在海洋中,特别是在海港中大量积聚,破坏生态平衡。因此,含铜防污涂料最终也将被禁用。

[0003] 为了减少污损危害,许多国家都开展了环保型船舶防污技术的研究,并取得了一定成果。其中涂刷防污涂料由于其防污效果好、可行性强、一次性投资少且不需要管理等突出优点成为应用最广泛的方法,目前为止,船舶防污几乎全部采用了防污涂料。防污涂料主要是由树脂、防污剂、填充料、溶剂和辅助材料五大部分组成,通过将其充分混合后涂装到船舶等表面形成防污体层。其中防污剂是最主要、最有效的成分,是防污涂料的核心。防污涂料发挥作用是通过防污剂的可控释放,与海洋污损生物发生作用,从而阻止海洋生物在物体表面附着。

[0004] 在环保型防污剂中,生物活性天然产物作为防污剂的研究正受到越来越多的重视。天然产物防污剂就是一种从多种陆地植物和海洋动植物中提取的天然物质,能很快降解,且不危害生物生命,有利于保持生态平衡¹¹。通过缓释技术控制,天然产物防污剂的有效成分可缓慢、均匀地释放出来,从而达到长效、无公害防污的目的。

[0005] 天然产物防污剂的研究始于20世纪60年代,但由于受到生物量、提取成本以及分离技术等多种因素的限制,它的产量远远达不到人类社会发展的需要,因此,人工合成防污剂应运而生。人工合成防污剂是通过化学手段人工合成的含有天然产物结构或者其类似物结构的一类防污剂。经过科学家们的不懈努力,人工合成防污剂的研制和开发取得了丰硕的成果。

[0006] 吡啶类防污剂是目前为止最具有发展前景的防污剂,对吡啶类化合物作为防污剂

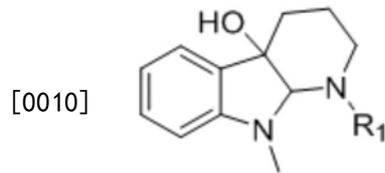
的研究已取得很大的进展,然而目前关于吡啶类防污剂的研究主要集中在3-位上有取代基的吡啶-3-甲醛类和芦竹碱类的化合物,而对于其他结构的吡啶化合物的防污活性的研究却未见详细的报道,因此发展一种经济、高效合成吡啶类化合物的方法对该领域的发展将带来重大的经济效益以及社会效益。

发明内容

[0007] 为了克服现有技术的不足,本发明的目的是提供一种吡啶类化合物、其合成方法及其应用,合成工艺简单、产品纯度高,该吡啶类化合物对多种细菌具有良好的防污活性。

[0008] 为了实现上述发明目的,本发明采用了以下的技术方案:

[0009] 具有通式(I)的吡啶类化合物:

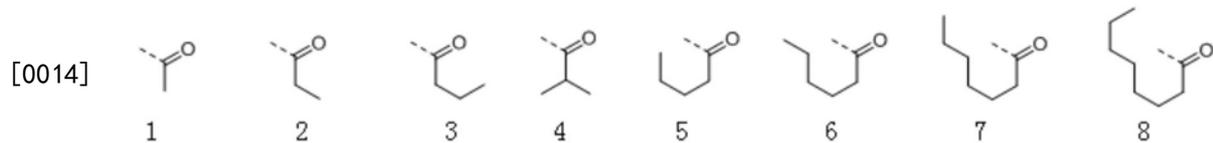


式(I)

[0011] 具有式(I)的吡啶类化合物的合成路线如下:



[0013] 所述的R1为以下基团之任意一种:



[0015] 具体而言,具有式(I)的吡啶类化合物的合成工艺,步骤如下:

[0016] 底物9-甲基-1,2,3,4,9,9a-6氢-4aH-吡啶并[2,3-b]吡啶-4a-醇,加入无水吡啶溶解,再向其中缓慢滴加反应试剂乙酸酐,TLC跟踪检测,待反应完全,向反应液中滴加适量甲醇淬灭反应,减压浓缩除去甲醇和吡啶,合并有机相,减压浓缩,粗产物用柱层析分离,得到N位乙酰化衍生物1(R1=基团1的产物)。

[0017] (R1=基团1~8的产物)为半蜡梅碱类似物,合成方法与上述方法相同,区别在于加入不同的酸或酸酐,反应条件和性状如表1所示:

[0018] 表1

化合物编号	反应试剂	分子式 Formula	性状 State	产率 (%)	熔点 (°C)
1	乙酸酐	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	无色油状	88	-
2	丙酸酐	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	无色油状	82	-
3	丁酸酐	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	淡黄色油状	85	-
4	异丁酸酐	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	无色油状	84	-
5	戊酸	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	无色油状	86	-
6	己酸	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	白色固体	83	109.4-110.2
7	庚酸	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	淡黄色油状	87	-
8	辛酸	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	淡黄色油状	84	-

[0020] 具有通式(I)的吡啶类化合物具有良好的杀菌活性,所述的菌类是金黄色葡萄球菌、茄科罗尔斯通氏菌和蜡状芽孢杆菌。

[0021] 与现有技术相比,本发明具有下述优点和有益效果:

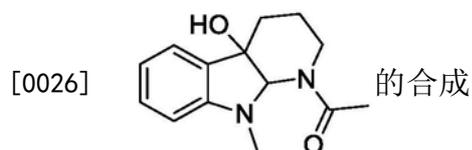
[0022] (1) 本发明提供的吡啶类化合物具有结构简单原料易得,反应条件温和,工艺简单,适合作为防污用途。

[0023] (2) 本发明提供的六氢吡咯并吡啶类化合物,比TBT0具有更高的防污活性。

具体实施方式

[0024] 下面结合实施例,对本发明作详细说明。

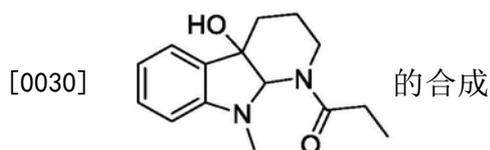
[0025] 实施例1



[0027] 化合物1.称取200mg底物9-甲基-1,2,3,4,9,9a-6氢-4aH-吡啶并[2,3-b]吡啶-4a-醇,置于50mL干燥的圆底烧瓶中,加入5mL的无水吡啶搅拌溶解,将体系置于0°C的冰水浴中,向其中缓慢滴加反应试剂0.07mL(0.72mmol)乙酸酐,待滴加完全,移至室温,TLC跟踪检测,待反应完全,向反应液中滴加适量甲醇淬灭反应,减压浓缩除去甲醇和少量吡啶,再用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,依次用饱和CuSO₄溶液洗涤3次,饱和NaCl溶液洗涤3次,无水NaSO₄干燥。减压浓缩,粗产物用柱层析分离(PE:EA=6:1),得到216mg N位乙酰化衍生物1(96%)。

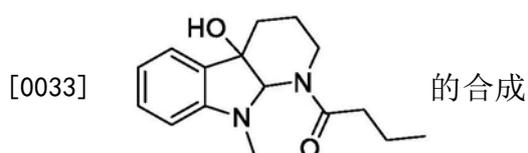
[0028] 性状鉴定:无色油状,¹H-NMR(400MHz,CDC1₃),δ7.34-7.14(m,2H),6.90-6.47(m,2H),5.24(s,1H),4.45-3.57(m,1H),3.31-3.22(m,1H),2.81(ddd,J=13.2,8.5,4.8Hz,1H),2.64(d,J=27.4Hz,3H),2.19(d,J=11.1Hz,3H),2.02-1.71(m,2H),1.70-1.22(m,2H).¹³C NMR(100MHz,CDC13)δ172.30(C),149.52(C),133.33(C),129.52(CH),129.36(CH),122.05(CH),119.11(CH),108.34(CH),86.45(C),41.96(CH₂),37.14(CH₃),33.31(CH₂),22.14(CH₃),19.02(CH₂).MS(ESI(+))calcd for C₁₄H₁₈N₂O₂[M+H]⁺:246.3;found:247.0。

[0029] 实施例2



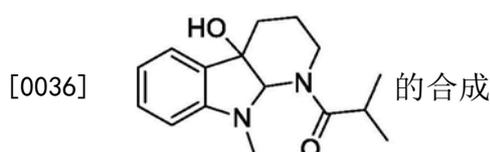
[0031] 化合物2. 无色油状, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7.34-7.04 (m, 2H), 6.86-6.46 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.45-3.63 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.81 (ddd, $J=13.1, 8.3, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.64 (d, $J=25.6\text{Hz}$, 3H), 2.58-2.34 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.67-1.24 (m, 2H), 1.17 (dt, $J=10.0, 7.4\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 175.45 (C), 149.54 (C), 133.41 (C), 129.52 (CH), 129.33 (CH), 122.04 (CH), 119.06 (CH), 108.34 (CH), 85.36 (C), 40.95 (CH₂), 37.20 (CH₃), 33.29 (CH₂), 27.06 (CH₂), 19.06, 9.60 (CH₃). MS (ESI(+)) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.3; found: 261.0.

[0032] 实施例3



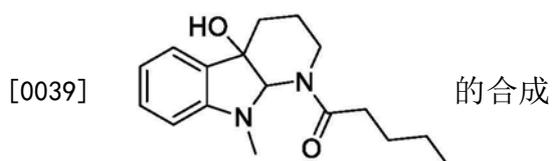
[0034] 化合物3. 淡黄色油状, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7.26 (s, 2H), 6.84-6.45 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.44-3.62 (m, 1H), 3.22 (ddt, $J=13.2, 9.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.80 (ddd, $J=13.1, 8.3, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.63 (d, $J=32.5\text{Hz}$, 3H), 2.55-2.23 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 2H), 1.73-1.35 (m, 3H), 0.96 (dt, $J=10.8, 7.4\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 174.68 (C), 149.54 (C), 133.48 (C), 129.27 (CH \times 2), 122.03 (CH), 119.02 (CH), 108.30 (CH), 85.35 (C), 41.10 (CH₂), 37.11 (CH₃), 35.31 (CH₂), 32.91 (CH₂), 19.40 (CH₂), 18.54 (CH₂), 13.96 (CH₃). MS (ESI(+)) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.4; found: 275.1.

[0035] 实施例4



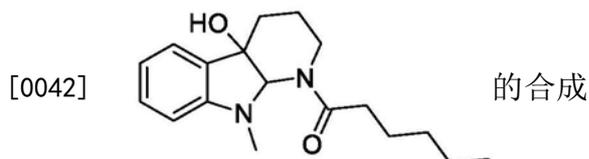
[0037] 化合物4. 无色油状, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7.72-7.12 (m, 2H), 6.83-6.50 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.44-3.71 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.92 (dp, $J=9.8, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.79 (ddd, $J=13.2, 8.4, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.63 (d, $J=26.5\text{Hz}$, 3H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 178.69 (C), 149.55 (C), 133.44 (C), 129.59 (CH), 129.32 (CH), 122.00 (CH), 119.02 (CH), 108.31 (CH), 84.92 (C), 40.74 (CH₂), 37.14 (CH₃), 33.60 (CH₂), 31.07 (CH), 19.78 (CH₃ \times 2), 18.52 (CH₂). MS (ESI(+)) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.4; found: 275.0.

[0038] 实施例5



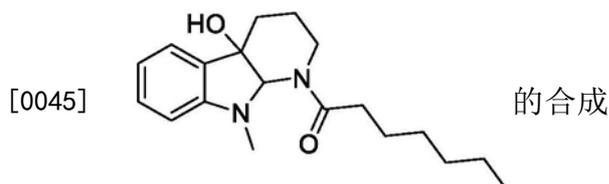
[0040] 化合物5. 无色油状, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7.82-6.92 (m, 2H), 6.88-6.44 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.49-3.61 (m, 2H), 3.01 (ddd, $J=13.1, 8.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.63 (d, $J=30.5\text{Hz}$, 3H), 2.56-2.26 (m, 3H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.92 (dt, $J=13.4, 7.3\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 175.01 (C), 149.52 (C), 133.47 (C), 129.49 (CH), 129.27 (CH), 122.05 (CH), 119.06 (CH), 108.32 (CH), 85.37 (C), 41.16 (CH₂), 37.16 (CH₃), 33.68 (CH₂), 31.96 (CH₂), 27.29 (CH₂), 22.46 (CH₂), 19.11 (CH₂), 13.92 (CH₃). MS (ESI(+)) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.4; found: 289.1.

[0041] 实施例6



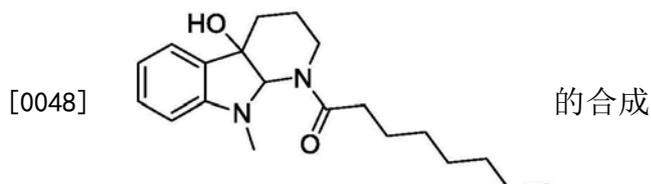
[0043] 化合物6. 白色固体, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7.76-7.07 (m, 2H), 6.86-6.46 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.44-4.05 (m, 1H), 3.76-3.18 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.80 (ddd, $J=13.1, 8.3, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.63 (d, $J=30.1\text{Hz}$, 3H), 2.54-2.21 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.36-1.29 (m, 4H), 0.92-0.87 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 174.93 (C), 149.53 (C), 133.46 (C), 129.51 (CH), 129.28 (CH), 122.04 (CH), 119.04 (CH), 108.31 (CH), 85.37 (C), 41.13 (CH₂), 37.13 (CH₃), 33.96 (CH₂), 33.06 (CH₂), 31.75 (CH₂), 25.11 (CH₂), 22.49 (CH₂), 19.11 (CH₂), 14.01 (CH₃). MS (ESI(+)) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.4; found: 303.1.

[0044] 实施例7



[0046] 化合物7. 淡黄色油状, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7.71-7.13 (m, 2H), 6.84-6.43 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.43-4.03 (m, 1H), 3.68 (dt, $J=11.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dddd, $J=13.2, 8.7, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.64 (d, $J=27.7\text{Hz}$, 3H), 2.57-2.24 (m, 3H), 1.96-1.71 (m, 2H), 1.63 (tdd, $J=14.8, 11.4, 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.32-1.27 (m, 6H), 0.90-0.86 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 178.66 (C), 175.14 (C), 149.52 (C), 133.40 (CH), 129.29 (CH), 122.06 (CH), 119.08 (CH), 108.13 (CH), 85.38 (C), 41.17 (CH₂), 37.17 (CH₃), 33.92 (CH₂), 33.09 (CH₂), 31.67 (CH₂), 29.03 (CH₂), 25.18 (CH₂), 22.57 (CH₂), 19.09 (CH₂), 14.03 (CH₃). MS (ESI(+)) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316.4; found: 317.1.

[0047] 实施例8



[0049] 化合物8. 淡黄色油状, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7.72-7.13 (m, 2H), 6.87-6.24 (m,

2H), 5.32 (s, 1H), 4.46-4.03 (m, 1H), 3.68 (dt, J=12.3, 4.6Hz, 1H), 3.02 (ddd, J=13.1, 8.6, 4.4Hz, 1H), 2.64 (d, J=26.8Hz, 3H), 2.56-2.25 (m, 3H), 1.97-1.73 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.31-1.26 (m, 8H), 0.88 (t, J=4.7Hz, 3H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 178.69 (C), 175.12 (C), 149.53 (C), 133.38 (CH), 129.31 (CH), 122.06 (CH), 119.08 (CH), 108.33 (CH), 85.39 (C), 41.16 (CH₂), 37.16 (CH₃), 33.92 (CH₂), 33.08 (CH₂), 31.79 (CH₂), 29.45 (CH₂), 29.03 (CH₂), 25.22 (CH₂), 22.61 (CH₂), 19.09 (CH₂), 14.08 (CH₃). MS (ESI(+)) calcd for C₂₀H₃₀N₂O₂ [M+H]⁺: 330.5; found: 331.2.

[0050] 实施例9: 实施例1-9所得化合物的杀菌活性测定

[0051] 微量稀释法: 将实施例1-9所得化合物溶解于浓度为1%的DMSO中, 配制成浓度为1mg/mL的溶液, 经2倍系列浓度稀释, 得到系列浓度分别为250.00、125.00、62.50、31.25、15.63、7.81、3.91、1.96、0.98、0.59μg/mL的样品溶液。向96孔板中每孔加入100μL液体培养基, 实验组每孔加入100μL样品溶液进行二倍稀释, 再加入100μL浓度为1×10⁶ spores/mL的菌液, 对照组则只加入100μL菌液, 将96孔板加盖, 用膜密封, 置于恒温培养箱中, 细菌在37℃条件下培养24h, 植物病原真菌和人体病原真菌在28℃条件下培养48~72h, 将96孔板取出, 然后读取最小抑制浓度(MIC)值。据此判断, 含吡啶类化合物对两种细菌的检测结果见表2。

[0052] 表2化合物对革兰氏阴性细菌的MIC

实施例	革兰氏阳性细菌		革兰氏阴性细菌		
	蜡状芽孢杆菌 <i>B. cereus</i>	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	埃希氏菌 <i>Escherichia</i> <i>sp</i>	铜绿假单胞菌 <i>P. aeruginosa</i>	茄科罗尔斯通氏菌 <i>R. solanacearu</i>
MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
1	—	250.00	—	250.00	250.00
2	—	—	—	250.00	31.25
3	—	—	—	250.00	31.25
4	—	—	—	250.00	—
5	—	125.00	250.00	250.00	62.50
6	—	125.00	250.00	250.00	125.00
7	250.00	62.50	125.00	250.00	62.50
8	250.00	62.50	62.50	250.00	31.25
青霉素	7.81	15.63			
庆大霉素			1.96	1.96	62.50
链霉素			31.25	—	250.00

[0054] 通过活性分析发现化合物5、7对茄科罗尔斯通氏菌的MIC为62.50 $\mu\text{g/mL}$ 与阳性对照庆大霉素(62.50 $\mu\text{g/mL}$)相当,优于阳性对照链霉素(250.00 $\mu\text{g/mL}$);化合物2、3、8对茄科罗尔斯通氏菌的MIC为31.25 $\mu\text{g/mL}$ 优于阳性对照庆大霉素(62.50 $\mu\text{g/mL}$)和链霉素(250.00 $\mu\text{g/mL}$)。有较好的抑制活性。化合物7、8对金黄色葡萄球菌和蜡状芽孢杆菌均有抑制作用。