

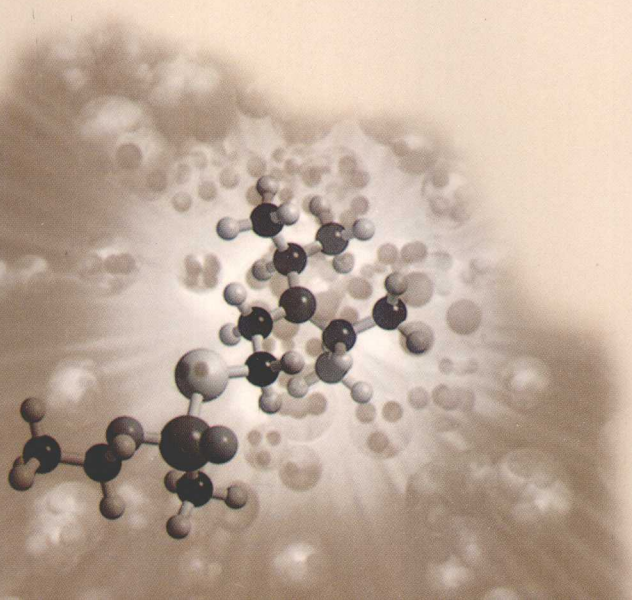


华中师范大学出版基金丛书
学 术 著 作 系 列

含氮稠杂环衍生物的 合成及其生物活性

刘建超 贺红武 著

C B J J



出版社

华中师范大学





华中师范大学出版基金丛书
学 术 著 作 系 列

本书由华中师范大学出版社提供的出版基金全额资助

含氮稠杂环衍生物的合成及其生物活性

刘建超 贺红武 著



华中师范大学出版社

新出图证(鄂)字 10 号

图书在版编目(CIP)数据

含氮稠杂环衍生物的合成及其生物活性/刘建超 贺红武 著

—武汉:华中师范大学出版社,2009.9

ISBN 978-7-5622-3515-6

I. 含… II. ①刘…, ②贺… III. 稠杂环—农药—化学合成…

IV. O626TQ450.1…

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 002600 号

含氮稠杂环衍生物的合成及其生物活性

作 者:刘建超 贺红武 ©

选题策划:总编室

责任校对:张 忠

编辑室:文字编辑室

出版发行:华中师范大学出版社

社址:湖北省武汉市珞喻路 152 号

销售电话:027—67863040 027—67867076 027—67867371

传真:027—67863291

网址:<http://www.ccupress.com>

印刷:武汉市鑫人达印务

字数:280 千字

开本:787mm×960mm 1/16

版次:2009 年 9 月第 1 版

定价:35.00 元

印数:1—500

责任编辑:汪焱钢

封面设计:罗明波

咨询电话:027—67867369

邮购电话:027—67861321

电子信箱:hscbs@public.wh.hb.cn

督印:章光琼

印张:15.5

印次:2009 年 9 月第 1 次印刷

欢迎上网查询、购书

敬告读者:欢迎举报盗版,请拨打举报电话 027—67861321。

前 言

杂环化合物是有机化合物中最庞大的一类化合物。20 世纪 30 年代拜耳斯坦有机化学手册记载的杂环化合物数目,约占当时已知的数十万种有机化合物的三分之一。到 1971 年,已知的数百万种有机化合物中,有超过一半是含有杂环的。近几十年来,杂环化合物在有机化合物中的比例仍然是有增无减,而且杂原子由原来的 O、S、N 扩展到许多其他的非金属元素和金属元素。随着杂环化合物数目的迅速增加,其种类也越来越复杂,应用范围也愈来愈广泛。目前,很多新型结构的染料是以稠杂环骨架为先导结构而设计并合成出来的。有关杂环化合物在医药工业、香料工业中的应用,或者是作为有机合成中间体的报道,也屡见不鲜。

在农药的发展中,杂环化合物已是新农药创制的主流,代表了未来化学农药的发展方向。近年来,世界农药专利中,百分之九十以上是关于杂环化合物。已有数量不少的含杂环结构的农药新品种相继进入市场,如杀虫剂的吡虫啉、噻虫啉,除草剂的啶嘧磺草胺、氟噻乙草酯,杀菌剂的嘧菌酯、啶菌胺酯等。某些杂环化合物类似于生物体内生物碱(如嘌呤、嘧啶类等)结构,对靶标具有高度专一性,并且较易降解、具有很好的环境相容性。大多数杂环化合物新农药对温血动物的毒性很小,对鸟类、鱼类的毒性也很低。所以杂环农药一般具有“高效、低毒、安全”等特点,杂环化合物的发展将会使农药进入到一个超高效、无公害的绿色化学农药新纪元。因而对杂环化合物,特别是含氮杂环化合物的合成、结构优化及开发研究,是当前有机化学和农药化学的研究热点。

本书第 1 章至第 5 章,系统总结了咪唑并吡啶、噻吩并吡啶、吡唑并吡啶、吡啶并嘧啶和噻唑并嘧啶等含氮稠杂环化合物在合成和生物活性方面的研究进展;第 6 章介绍了新农药创制中的一些方法,着重阐述了活性亚结构拼接原理在合成农药过程中的应用;第 7 章至第 10 章为噻吩并吡啶和吡啶并嘧啶两类稠杂环衍生物的具体合成实践,并对所合成的化合物进行了初步的杀虫、杀菌和除草活性实验。目前国内外有关杂环化学的教材和专著很多,但很少有在方法学上系统论述稠杂环的合成,因而本书作为现有杂环化学教材的补充,可以供大学化学专业高年级学生、研究生和有关科研工作者参考。

本书是在博士学位论文和博士后前期研究工作的基础上修改扩充而成。博士论文指导老师华中师范大学贺红武教授和博士后合作导师中南大学陈启元教授严谨的治学态度和对事业的执着追求,使我终生受益。在撰写过程中,丁明武教授和汪焱钢教授提出了许多宝贵的修改意见,梁英博士和任青云博士提供了部分文献资料。在本书的出版过程中得到了华中师范大学化学学院和华中师范大学出版社领导及老师们的关心和帮助,同时还得到了中国博士后科学基金和中南大学博士后科学基金的支持,在此一并表示衷心的感谢。

由于本人学术水平有限,加之时间仓促,书中难免有不足甚至错误之处,敬请广大读者和同行不吝指教。

目 录

第 1 章 咪唑并吡啶化合物的合成研究进展	1
1.1 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	1
1.1.1 以吡啶环为母环合成	1
1.1.2 以咪唑环为母环合成	15
1.2 咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶	18
1.2.1 由吡啶衍生物合成	18
1.2.2 由咪唑衍生物合成	22
1.3 咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	23
1.3.1 由吡啶衍生物合成	23
1.3.2 由咪唑衍生物合成	27
1.4 咪唑并[4,5- <i>c</i>]吡啶	28
1.4.1 由吡啶衍生物合成	28
1.4.2 由咪唑衍生物合成	30
参考文献	31
第 2 章 噻吩并吡啶化合物的合成研究进展	39
2.1 以吡啶环为母环合成	39
2.1.1 用含烷硫基(巯基)的吡啶类为原料合成	39
2.1.2 以含硫酮基的吡啶类为原料合成	41
2.1.3 以卤代吡啶为原料合成	41
2.1.4 以偕二甲基吡啶为原料合成	43
2.2 以噻吩环为母环合成	43
2.2.1 从腈亚胺合成	43
2.2.2 从 1,2,4-三嗪合成	44
2.2.3 噻吩环上氨基缩合	45
2.2.4 噻吩环上的酯基团缩合	47
2.2.5 利用噻吩环上的缩醛基团缩合	47
2.2.6 通过噻吩环上的其他基团关环	49

2.3 不饱和硫酮化合物缩合	52
2.4 稠杂环上取代基修饰	53
参考文献	55
第3章 吡唑并吡啶化合物的合成研究进展	60
3.1 吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶	60
3.1.1 以吡啶环为母环合成	60
3.1.2 以吡唑环为母环合成	63
3.2 吡唑并[3,4- <i>c</i>]吡啶	69
3.2.1 以吡啶环为母环合成	69
3.2.2 以吡唑环为母环合成	72
3.3 吡唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶	74
3.3.1 由 N-氨基吡啶盐合成	74
3.3.2 由 1-氮杂环丙烯合成	79
3.3.3 由吡唑衍生物合成	79
3.4 吡唑并[4,3- <i>c</i>]吡啶	81
3.4.1 以吡啶环为母环合成	81
3.4.2 以吡唑环为母环合成	82
参考文献	84
第4章 吡啶并嘧啶类化合物的合成研究进展	91
4.1 吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶类化合物	91
4.1.1 从吡啶环合成	92
4.1.2 从嘧啶环合成	95
4.2 吡啶并[1,2- <i>a</i>]嘧啶类化合物	105
4.2.1 2-氨基吡啶和某些氯化物缩合	106
4.2.2 2-氨基吡啶和亚烷基丙二酸酯热缩合	106
4.2.3 2-氨基吡啶与取代乙酰乙酸乙酯缩合成环	107
4.2.4 异氰酸酯与磷亚胺或吡啶化合物反应	108
4.2.5 从嘧啶环上进行结构修饰	109
4.3 吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶类化合物	109
4.3.1 4-氨基-5-氰基嘧啶化合物	110
4.3.2 4-氨基-3-氰基吡啶化合物	110
4.3.3 4-氨基-3-乙酰基吡啶化合物	110
4.3.4 四氢吡啶酮类化合物	111

4.3.5 4-甲氧基噻啉-3-甲醛类化合物	112
参考文献	112
第5章 噻唑并嘧啶化合物的合成研究进展	118
5.1 噻唑并[3,2- <i>a</i>]嘧啶类化合物	118
5.1.1 从噻唑环合成	118
5.1.2 从嘧啶环合成	123
5.2 噻唑并[4,5- <i>d</i>]嘧啶类化合物	129
5.2.1 从嘧啶环合成	129
5.2.2 从噻唑环合成	130
5.3 噻唑并[5,4- <i>d</i>]嘧啶类化合物	133
5.3.1 从噻唑环合成	133
5.3.2 从嘧啶环合成	135
5.4 噻唑并[3,2- <i>c</i>]嘧啶类化合物	136
参考文献	138
第6章 农药分子设计的基本方法	142
6.1 随机合成筛选	142
6.2 类同合成法	143
6.2.1 置换等电排原子	143
6.2.2 活性亚结构的拼接	143
6.3 以天然化合物为目标分子	144
6.4 生物合理设计	145
6.5 本工作设计思路	147
6.5.1 杂环化合物在农药发展中的作用	147
6.5.2 基于活性亚结构的拼接	147
参考文献	150
第7章 噻吩并[2,3- <i>b</i>]吡啶类化合物的合成	153
7.1 合成路线	153
7.2 实验部分	153
7.2.1 仪器及试剂	153
7.2.2 中间体及目标化合物的合成	154
7.3 实验结果与讨论	158
7.3.1 4-氰基-5-氨基噻吩中间体的合成	158
7.3.2 4-氨基-5-取代羰基噻吩并[2,3- <i>b</i>]吡啶 I, II, III 的合成	159

7.3.3 波谱性质	159
参考文献	160
第8章 2-取代-8,9,10,11-四氢苯并噻吩并吡啶并[4,3-<i>d</i>]噻啶-4-酮的合成	161
8.1 合成路线	161
8.2 实验部分	162
8.2.1 仪器及试剂	162
8.2.2 中间体及目标化合物的合成	163
8.2.3 化合物的表征数据	166
8.3 实验结果与讨论	171
8.3.1 中间体与目标化合物的合成	171
8.3.2 波谱解析	172
8.4 目标化合物的 X-射线单晶衍射分析	174
8.4.1 分析报告	174
8.4.2 X-单晶衍射图与晶胞图	175
8.4.3 原子坐标和热力学参数	176
参考文献	184
第9章 2-取代-5,8,9-三甲基噻吩并吡啶并[4,3-<i>d</i>]噻啶-4-酮的合成	186
9.1 合成路线	186
9.2 实验部分	187
9.2.1 仪器及试剂	187
9.2.2 中间体及目标化合物的合成	187
9.2.3 化合物的表征数据	192
9.3 结果与讨论	196
9.3.1 合成反应	196
9.3.2 谱图解析	198
9.4 目标化合物Ⅷ的 X-射线单晶衍射分析	200
9.4.1 分析报告	200
9.4.2 X-单晶衍射图与晶胞图	200
9.4.3 原子坐标和热力学参数	202
参考文献	208
第10章 目标化合物的生物活性研究	210
10.1 目标化合物的杀菌活性	210

10.1.1	杀菌活性测试方法	210
10.1.2	杀菌活性测试结果	211
10.1.3	目标化合物杀菌活性比较	218
10.1.4	杀菌活性复筛测试	220
10.2	目标化合物的除草活性	223
10.2.1	表面皿除草活性测定	223
10.2.2	除草活性测定结果	224
10.2.3	温室盆栽法除草活性测定	227
10.3	部分化合物杀虫活性测定	229
10.3.1	测试靶标	229
10.3.2	材料和方法	229
10.3.3	结果与结论	231
10.4	生物活性小结	232
	参考文献	234
	结论	235

第 1 章 咪唑并吡啶化合物的合成研究进展

咪唑并吡啶化合物是一类非常重要的稠杂环,由于其特定的生理活性以及和吡啶、氮杂吡啶等在结构上的类似性,引起了人们广泛的兴趣^[1]。药理学研究表明:许多咪唑并吡啶化合物可作为应力活化蛋白激酶、白介素-1 受体相关激酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、磷酸肌醇 3-激酶等抑制剂及苯并二氮杂草受体配体^[2-6],具有抗病毒、抗细菌、抗微生物活性和抗疲劳、抗焦虑,治疗肿瘤、高血压、胃溃疡、精神病的功效^[7-10]。因此人们对该类化合物的研究愈来愈深入和广泛,目前有关咪唑并吡啶衍生物合成和生物活性的报道与日俱增。合成时可以从吡啶环化合物为原料,也可以从咪唑环化合物为原料。常见的咪唑并吡啶化合物有咪唑并[1,2-*a*]吡啶、咪唑并[1,5-*a*]吡啶、咪唑并[4,5-*c*]吡啶和咪唑并[4,5-*b*]吡啶等类型,其中以咪唑并[1,2-*a*]吡啶和咪唑并[1,5-*a*]吡啶化合物最多,应用也最为广泛。本章阐述咪唑并吡啶化合物的合成进展及其应用。

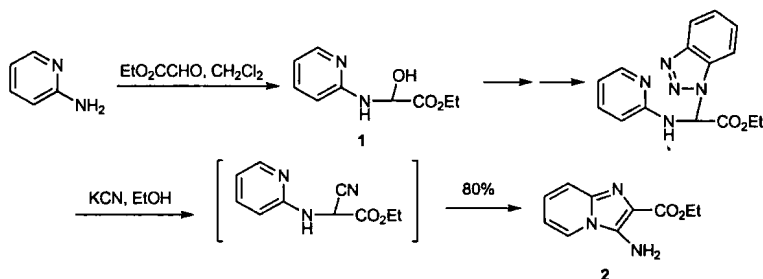
1.1 咪唑并[1,2-*a*]吡啶

1.1.1 以吡啶环为母环合成

1.1.1.1 由 2-氨基吡啶合成

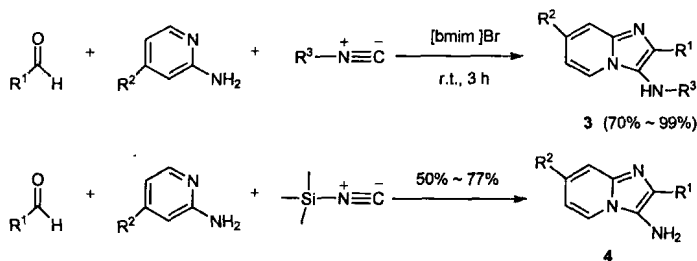
一、2-氨基吡啶与醛类化合物反应

2-氨基吡啶与醛加成首先形成化合物 **1**,当化合物 **1** 中羟基被氰基取代后,很容易关环生成咪唑并吡啶化合物 **2**^[11]。

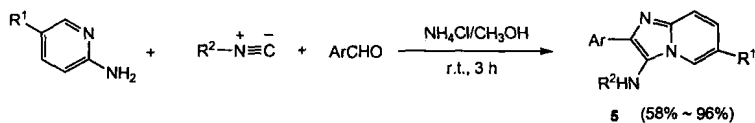


上述反应在适当催化剂的作用下可以一步完成。Shaabani 等将 2-氨基吡啶、醛

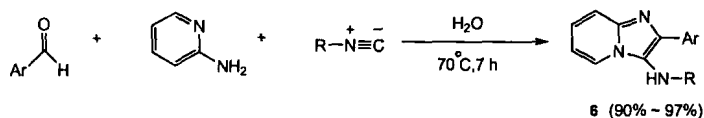
和异腈化物混合,加入[bmim]Br(1-butyl-3-methylimidazolium bromide),在室温下反应 3 小时即以较高收率获得产物咪唑并吡啶化合物^[12-14]。



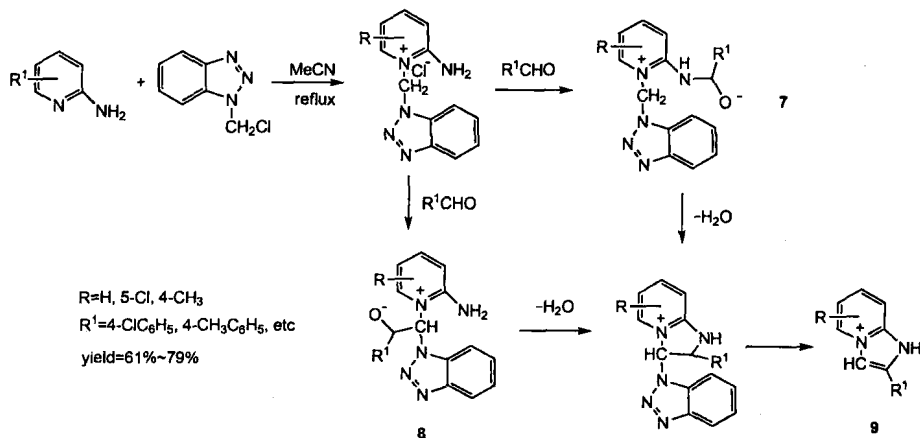
Shaabani 等^[15]将该反应进行了改进。使用常用的化学试剂 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{CH}_3\text{OH}$ 作催化剂,室温下反应 3 小时也可得产物咪唑并吡啶 **5**,收率最高可达到 96%。



2007 年,Adib 等^[16]将 2-氨基吡啶、芳醛和氰化物混合,在水中加热到 70 $^{\circ}\text{C}$,以 90%~97% 的产率合成了咪唑并[1,2-*a*]吡啶化合物 **6**。这是首次在水相中和无催化剂条件下合成稠杂环衍生物的报道。

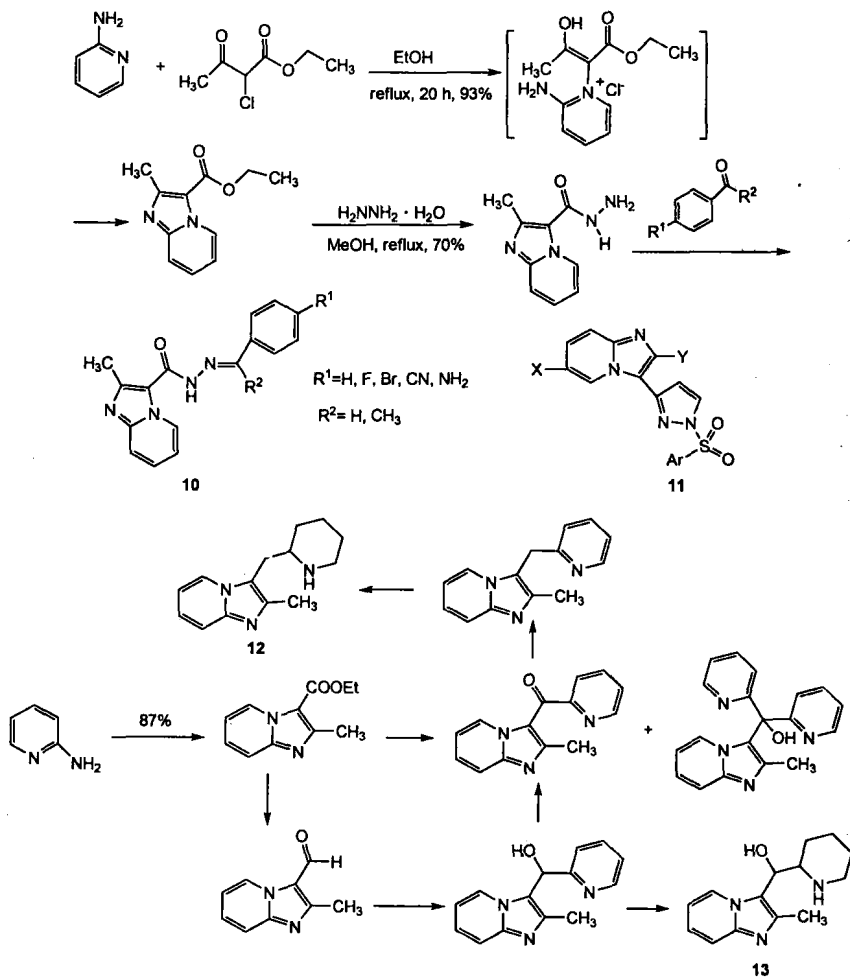


2-氨基吡啶与 1-氯代甲基苯并三唑在碱性条件下先形成吡啶盐 **7**,**8**,然后可以和芳醛作用关环,以较高收率得到咪唑并吡啶化合物 **9**^[17]。



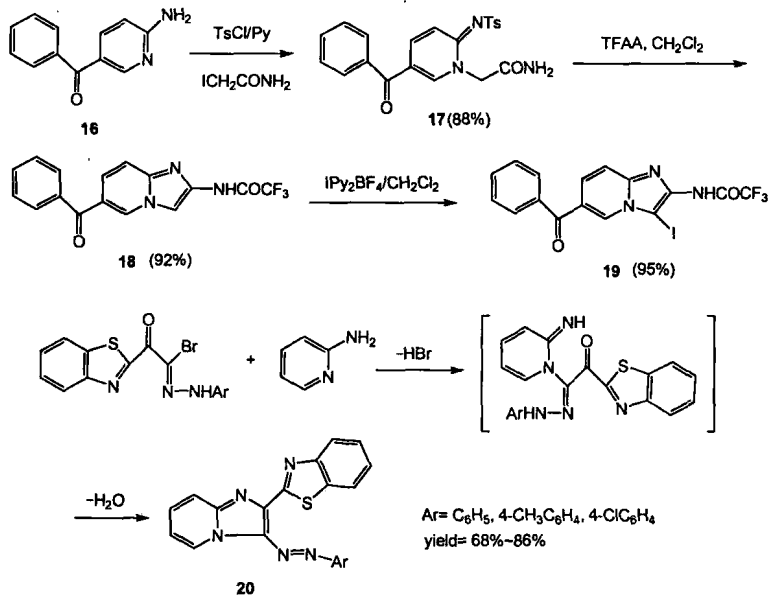
二、2-氨基吡啶与 α -卤代羰基化合物反应

2-氨基吡啶与 α -卤代羰基化合物反应形成吡啶盐,再脱去1分子水或醇,生成咪唑并[1,2-*a*]吡啶化合物 **10**^[18-20]。Ribeiro 等^[21]将 2-氨基吡啶与 2-卤代乙酰乙酸乙酯一起回流,合成了具有止痛功效和抗炎活性化合物 **11**。化合物 **12, 13** 是强效抗疟药物甲氟喹(mefloquine)的类似物,其关键步骤也是 2-氨基吡啶与 2-卤代乙酰乙酸乙酯成环^[22]。

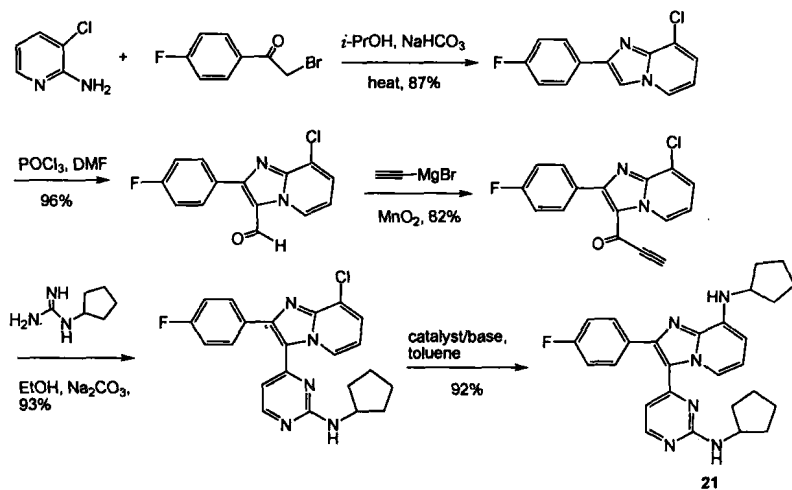


细胞周期是细胞物质积累和细胞分裂的循环过程,其有序进行受到严密的调节和控制。细胞周期的调控主要依赖于由各种细胞周期蛋白(cyclin)和相应的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)组成的蛋白激酶复合物来完成,其中CDK2

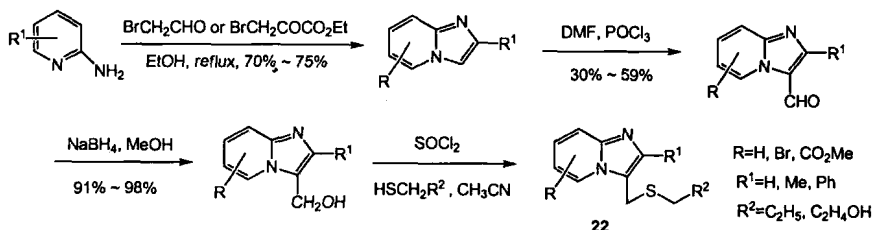
将2-氨基吡啶 **16** 与对甲苯磺酰氯在吡啶中混合,再用碘乙酰胺和二异丙基乙胺处理,得到氨基甲酰基甲基衍生物 **17**。化合物 **17** 在三氟乙酸酐的作用下关环,短时间内就能以较高收率获得氨基甲酸酯类化合物 **18**, **19**^[28]。Farag 等用类似方法合成了咪唑并[1,2-*a*]吡啶化合物 **20**^[29]。



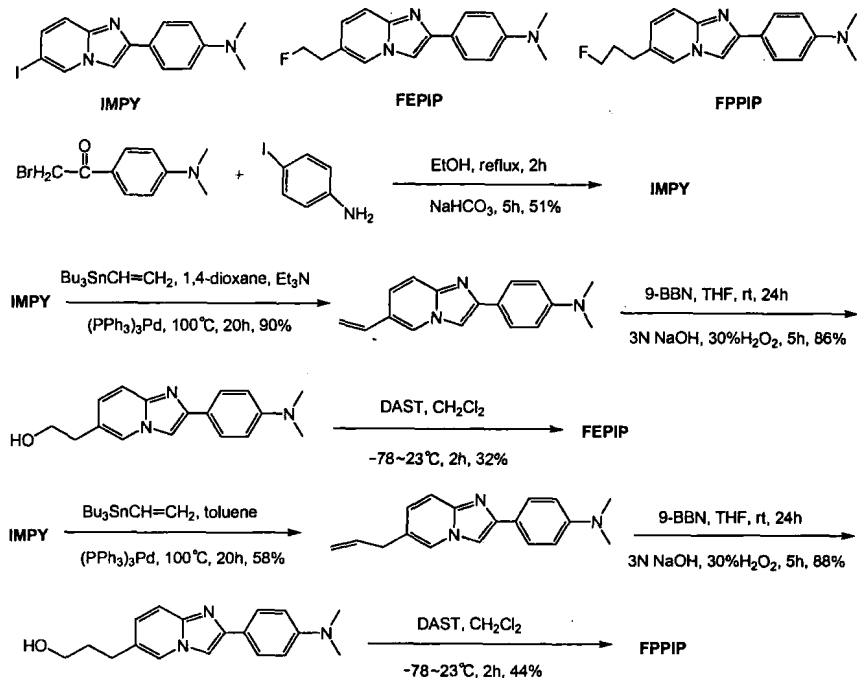
Johns 等合成了抗疱疹病毒药物 **21**,并对化合物 **21** 的合成路线进行了优化^[30,31]。



具有抗巨细胞病毒和水痘-带状疱疹病毒活性的咪唑并[1,2-*a*]吡啶化合物 **22** 的合成路线如下^[32,33]：

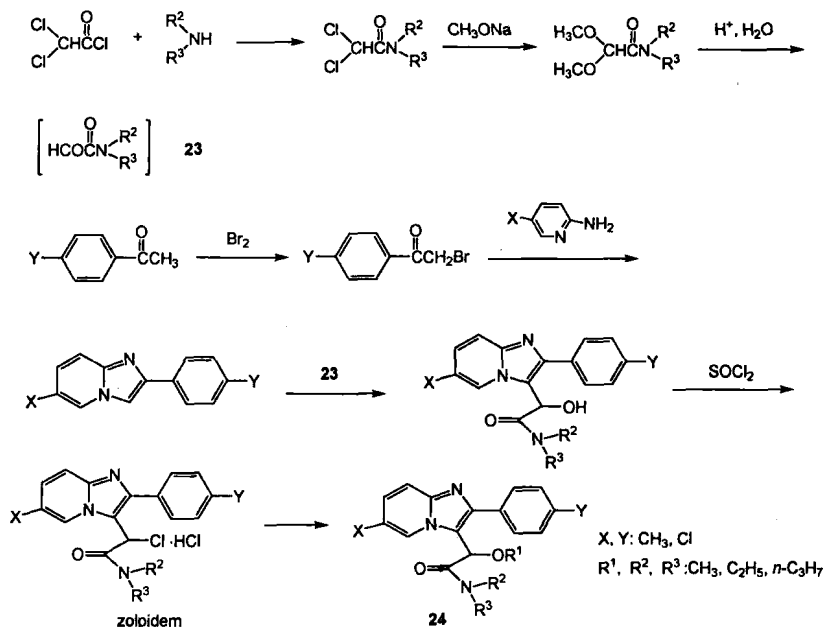


阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease) 是严重影响老年人生活质量的一种神经系统变性疾病。 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid) 在其发病中的核心地位已经确立, 对其产生与聚集的机制研究也较多^[34]。Zeng 等合成了 3 种咪唑并[1,2-*a*]吡啶化合物 IMPY、FEPIP、FPPIP, 并用¹⁸F 标记法模拟了 β -淀粉样蛋白在阿尔茨海默症中的作用, 发现 IMPY、FEPIP、FPPIP 均可作为治疗阿尔茨海默症的潜在药物^[35,36]。



失眠是一种常见现象, 严重影响人们的生活质量, 于是镇静催眠药物的研制被广为重视, 成为目前研究的热点之一。法国 Synthelabo 公司开发的唑吡坦

(zolpidem)属 non-benzodiazepines(BDZ)类超短时作用型镇静催眠药,具有咪唑并吡啶结构,对 GABA_A-氯离子通道受体复合物有高度亲和力,是 ω_1 (BDZ₁) 受体亚型的选择性激动剂,具有较高的内在活性。临床上作为强效催眠剂,该药起效快,作用时间短,白天无残留效应,口服生物利用度高,耐受性良好^[37, 38]。吴淑庆等在制备唑吡坦的实验中,合成了其 α -OCH₃ 衍生物 **24**, 药理实验发现该化合物有镇静及轻度镇痛作用,认为这是一类值得探讨的新结构类型^[39]。



天然免疫是机体抵抗外来病原体入侵的第一道防线,它的启动有赖表达于天然免疫细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)对病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的识别和结合,进而激活信号通路和促炎症细胞因子的释放。TIR(Toll/IL-1 receptor)作为机体最重要的模式识别受体之一,通过启动不同的信号途径参与了机体的天然与获得性免疫调节,在宿主抗微生物感染及抗机体内源性配体中起重要作用。白介素-1受体相关激酶(IL-1 receptor associated kinase, IRAK)处于 TIR 信号途径的中间环节(一种重要的连接体),在调节机体的自身免疫中起着重要的枢纽作用。家族成员包括 IRAK-1、IRAK-2、IRAKM 和 IRAK-4。Buckley 等^[40, 41]合成了咪唑并[1,2-a]吡啶化合物 **25**,该化合物是 IRAK-4 的强抑制剂,其 IC₅₀ 值为 35nM。