

S-(2-吡啶基-N-氧化物)-N,N'-
乙撑异硫脲氢溴酸盐的合成及其抗菌作用

常志初 蒋 勤 (解放军第一〇二医院, 常州 213003)

徐炳祥 屠世忠 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

马振赢 朱 平 杨倩华 (上海工业微生物研究所, 上海 200071)

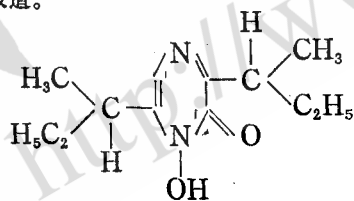
摘要 为寻找高效广谱的防霉抗菌剂, 作者设计合成了 S-(2-吡啶基-N-氧化物)-N, N'-乙撑异 硫脲 氢溴酸盐。初步抗菌试验表明, 所合成的化合物对11种菌的最低抑制浓度(MIC)在0.5—5ppm 之间, 超过目前所使用的工业抗菌剂, 具有较好的发展前景。

关键词 防霉抗菌剂 最低抑制浓度 异硫脲

自1943年 White 及 Hill发现由黄曲霉(*Asp. flavus*)所产生的曲霉酸(*Aspergillic Acid*)有抗菌活性起, Dutcher^[2], Shaw^[3], Serge Semenoff^[4], Roman W. Kulow^[5]等对其吡啶环通过引入不同侧链合成了一系列化合物, 结果提示: 异羟肟酸结构是这类化合物抗菌作用的必须基团, 60年代国外将2-巯基吡啶-N-氧化物钠开发上市, 用作化妆品中的防霉抗菌剂, 查阅国外1978—1990年的专利和文献, 未见此类化合物的进一步研究和应用报道。

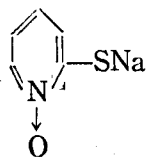
有机硫-氮类化合物抗菌的作用机理至今不明确, Shaw 等推测为化合物中异羟肟酸结构络合了微生物体内某些酶的必须金属离子如 Cu^{++} Ca^{++} 等, 使酶活力受抑或失活而起抑菌或杀菌作用, 亦有认为是化合物中“NCS”基团的作用^[6]。

现将2-巯基吡啶-N-氧化物的有效基团保留，在侧链上通过引入不同取代的异硫脲，合成如(III)所示的化合物，并进行抗菌试验，抗菌效果最好的化合物是(IV)，其合成路线如下：



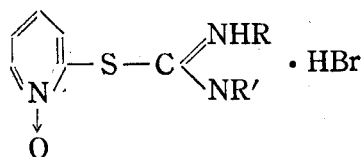
(I)

(Aspergillic Acid)

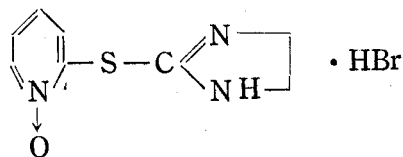


(I)

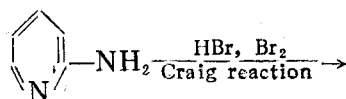
(sodium pyridinethione)

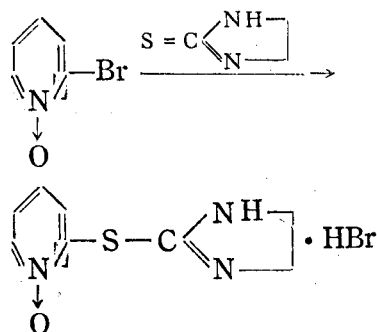
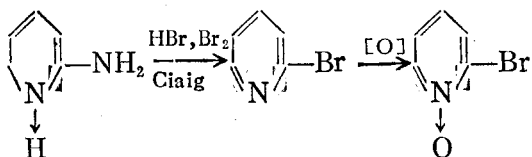


(I)



(IV)





经实验研究,用18%的过氧乙酸,控制升温进行氧化,产率达70%以上,避免了旧法所带来的原料难得,产率不高、操作危险等问题^[7,8,9]。用液体振荡培养法测定了化合物(Ⅳ)对11种菌的最低抑制浓度,结果见表1。

实验部份

熔点用 Yamato model-2 测定,温度计未经校正;核磁共振用 Buker 测定;TMS 为内标,DMSO-d₆ 为溶剂;质谱用 JMS-D 300 and Varian MA1212 测定。

2-溴吡啶

取2-氨基吡啶235.3 g 分次加到5℃以下925 ml 48%的氢溴酸中,然后滴加280 ml 溴,前一半宜慢,在2 h 内加完,继续反应30 min 后,滴加345 g 亚硝酸钠溶于503 ml 水的溶液,在4 h 左右加完,温度控制在5℃以下,反应30 min 后,滴加1份NaOH溶于2份水(重量比)的溶液,至反应液pH 为11,放置后分出2-溴吡啶,并进行水蒸汽蒸馏,得无色液体302 g (76.42%),bp 192—194℃,n_D²⁵ 1.5702,与文献报道一致。2-溴吡啶-N-氧化物盐酸盐

称取100 g 2-溴吡啶于烧瓶中,室温下分次加入18%的过氧乙酸450 g,于30—40℃氧化2 h 后逐渐升温至80℃,当反应液为棕色时,减压浓缩至原体积的一半,放冷,用NaOH溶液调节pH 至11,然后用CHCl₃分次提取,合并提取液,用10%的稀盐酸400 ml 提取,减压烘干,以乙醇重结晶,

得86 g (64.43%), mp 131—132℃

N, N'-乙撑硫脲

搅拌下滴加7 ml 二硫化碳至8 ml 1,3-丙二醇溶于70 ml 50%的乙醇中,回流1 h 后加入5 ml 浓盐酸升温至80℃回流8 h,放冷后过滤,以乙醇重结晶,得N, N'-乙撑硫脲13.75 g (76.39%)。mp 146.5—147℃ S-(2-吡啶基-N-氧化物)-N, N'-乙撑异硫脲氢溴酸盐

将19.4 g 2-溴吡啶-N-氧化物盐酸盐,11.4 g 乙撑硫脲及200 ml 无水乙醇回流1 h,过滤,以乙醇重结晶,得设计化合物(Ⅳ)23.75 g (78.39%)。mp 149—149℃

MS: 196, 168, 180, 113(m/e)

¹HNMR: 8.24—7.39 (4H, py, 3—6H), 3.32 (4H, -CH₂-CH₂-)。

结果与讨论

本文所合成的化合物为首次报道,其结构经质谱及¹H核磁共振确证。质谱用FAB法。

S-(2-吡啶基-N-氧化物)-N, N'-乙撑异硫脲氢溴酸盐(Ⅳ)对医学及工业常见的11种菌作用较强,除对萤光极毛杆菌的MIC 为25 ppm 之外,对其他10种菌的MIC 均在0.5-5 ppm 之间,抗菌作用见表1,本品具有抗菌谱广,抗菌力强且水溶的特点,有进一步研究的价值。

表1 设计化合物Ⅳ的MIC及其与常用防腐剂比较(ppm)

菌名	Ⅳ	百菌清	休菌净	三丹油	苯甲酸钠
黑曲霉	5.0	10.0	250.0	500.0	2000.0
黄曲霉	2.0	10.0	100.0		
桔青霉	3.0	50.0	50.0	250.0	
拟青霉	5.0	19.0	130.0		
腊叶芽枝霉	5.0	10.0	50.0	400.0	
球毛壳霉	0.5	10.0	50.0	50.0	
木霉	5.0	10.0	50.0	800.0	
大肠杆菌	5.0		50.0	1500.0	
枯草杆菌	5.0				1000.0
巨大芽胞杆菌	1.0	250.0	50.0		1000.0
萤光极毛杆菌	25	250.0			

参考文献

- White and Hill. J Bact. 1944, 45:433

- 2 Dutcher. J Biol Chem. 1947; 177:321
- 3 Elliott Shaw. Analogs of aspergillol acid.
I. The tautomerism of the hydroxypyridine-N-oxides. J Am Chem Soc. 1947; 71: 67
- 4 Serge Semenoff, et al. Process of preparing thiourea complexes. United States, specification. 2745826 May 15, 1956.
- 5 Roman W. Kucior et al. Biocidal fuel compositions. United States, specification, 35561152 Feb 9, 1971.
- 6 Moore EC and Sartorelli AC. Inhibition of ribonucleotide reductase by α -(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones. Pharm Ther. 1984; 24:439
- 7 Masatomo Hamano and Motoyoshi Yamazaki. Tertiary amine oxide VIII Synthesis of 2-substituted pyridine 1-oxides, Chem Pharm Bull (Tokyo). 1960; 8:967
- 8 Katz, et al. Process for oxidizing halopyridines to halopyridine-N-oxides. European 0090177 June 17, 1983
- 9 Budaklen, Process for oxidizing halopyridines to halopyridine-N-oxides. European 0090486 Feb 14, 1983

收稿日期: 1994-06-15

The Synthesis of S-(2-Pyridyl-N-Oxide)-N,N'-Ethylene Isothiourea
Hydrobromine and its Antimicrobial Activity

Chang Zhichu, Jiang Qing

(P.L.A. 102 Hospital, Changzhu 213003)

Xu Bingxiang, Tu Shizhong

(The Second Military Medical University, Shanghai 200433)

Ma Zhengyin, Zhu Ping, Yiang Qianhua

(Shanghai Institute of Industrial Microb., Shanghai 200071)

Abstract To find more potent and wide-spectra industrial antimicrobial agent, we synthesized S-(2-Pyridyl-N-Oxide)-N,N'-Ethylene Isothiourea Hydrobromine. Its minimum inhibitory concentrations (MICs) against 11 strains are within 0.5—25 ppm. So it is superior in antimicrobial activity to compare with other antimycins.

Key words Industrial antimicrobial agent MIC Isothiourea