

研 究 简 报

抗结核活性物质——
5-甲氧基-3-苯基偶氮吲哚化合物的合成

王世玉 张晓献* 刘 德*

(北京大学化学系)

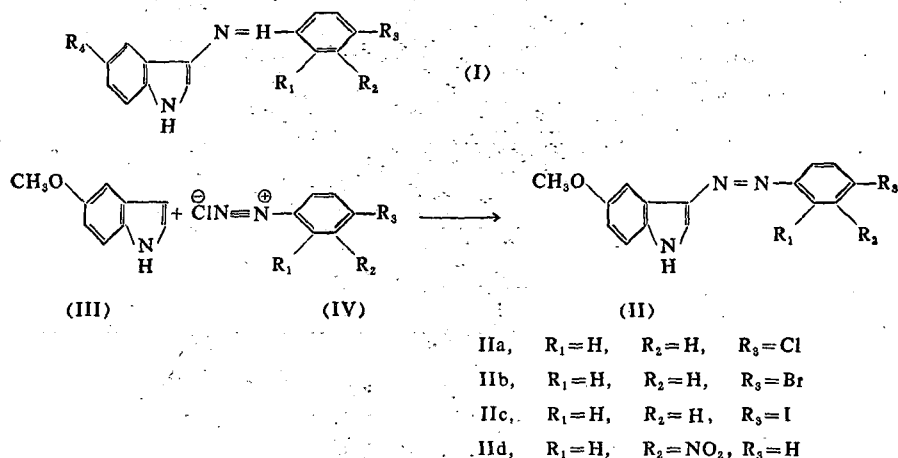
王 普 善

(北京制药工业研究所)

结核病的化学治疗近年来虽取得了一些进展,但现有药物尚存在细菌耐药性、耐受程度和不良反应等问题,因此,需进一步寻找更理想的药物。

1973年 Абраменко 等⁽¹⁾合成了若干3-苯基偶氮吲哚化合物(I),并发现它们具有抗结核杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, H₃₇ R_v)活性,其中少数化合物的最低抑菌浓度(MIC)为0.06~4.00 μ /ml,当 R₁=Br 和 I 时抑菌活性最高。但在抑菌试验中加10%马血清后,抑菌活性急剧下降。

1978年,我们以5-甲氧基吲哚(III)为原料与芳香胺重氮盐(IV)偶联,合成了一类新的5-甲氧基-3-苯基偶氮吲哚化合物(II);分析数据见表1。



上述四种化合物(II_{a~d})在体外抑菌实验中有较好的抗结核菌的活性,即在改良苏通半流体琼脂培养基上对结核杆菌(H-37 R_v)有较好的抑菌作用。在含5%牛血清的苏通培养基中试验,其抑菌活性下降均在正常范围;尤其化合物II_{a~c}的抑菌活性更为理想⁽²⁾(见表2)。

关于吲哚的重氮偶联反应的研究,早在1908年 Pauly 等⁽³⁾应用对氨基苯磺酸的重氮盐与吲哚反应作为一个鉴别吲哚的颜色反应;然而到目前为止,合成这类化合物的种类并不多。这可能是因为这类反应比较复杂,产物通常为混合物,不易分离纯化的缘故。特别是在

本文于1981年3月28日收到。

* 1978年毕业生

表 1

编 号	分 子 式	熔 点* (°C)	元 素 分 析						光 谱 数 据		
			计 算 值 (%)			实 验 值 (%)			IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1})	UV, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm)	NMR**, δ (ppm)
IIa	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$	158~9	63.04	4.20	14.71	62.63	4.05	14.08	3320 1380 1410 1270	290~4 376~8	2.87(s, N-H), 3.75 (s, -OCH ₃), 6.80(d, d, Ha), 7.29(d, Hd), 7.32~7.78(m, 苯环, 4 H); 7.92(d, Hc), 8.05(s, Hb)
IIb	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}$	145~6	54.56	3.67	12.73	54.44	3.44	12.39	3300 1380 1410 1265	290~2 376~8	2.92(s, N-H), 3.77 (s, -OCH ₃), 6.82(d, d, Ha), 7.30(d, Hd), 7.48~7.72(m, 4 H), 7.94(d, Hc), 8.06 (s, Hb)
IIc	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}$	134~6	47.76	3.21	11.14	47.86	3.01	10.63	3290 1385 1400 1260	292~4 380~2	2.80(s, N-H), 3.72 (s, -OCH ₃), 6.78(d, d, Ha), 7.27(d, Hd), 7.45~7.77(m, 4 H), 7.89(d, Hc), 8.06(s, Hb)
IIId	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$	186~8	60.79	4.09	18.71	60.56	3.93	18.20	3390 1380 1340 1520 1260	284 376~380	2.84(s, N-H), 3.77 (s, -OCH ₃), 6.82(d, d, Ha), 7.34(d, Hd), 7.94(d, Hc)

* 未加校正

** 90 兆周, TMS 为内标, 重氮丙酮为溶剂。

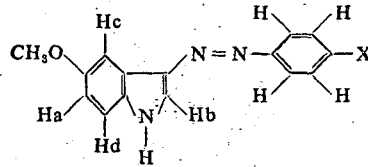


表 2

化 合 物	最 低 抑 菌 浓 度 MiC* ($\mu\text{g/ml}$)		
	第 一 次	第 二 次	含 5% 牛 血 清
IIa	1.56	0.39	6.25
IIb	0.39	0.78	6.25
IIc	0.39	0.78	6.25
IIId	0.39	0.39	100
PAS-Na	<1.6	<1.6	

* 菌种 H-37 Rv

咪唑的 2-位上无取代基偶氮咪唑化合物更是难以合成。后来的研究^(4~6)表明, 偶联反应的机制和产物与反应中介质的 pH 值有密切关系, 但在他们的实验条件下, 均需对反应的混合产物进行柱层分离才能得到纯品。我们以 5-甲氧基咪唑和四种芳香胺重氮盐偶联, 控制反应水溶液的 pH 值 5~6, 反应产物(粗品)经薄层分析, 呈现两个斑点。粗品用乙醇水溶液重结晶便得纯品。经鉴定产物是化合物 II_{a~d}。

实 验 部 分

5-甲氧基吲哚

按 Blaikie⁽⁷⁾和 Koelsch⁽⁸⁾方法合成 5-甲氧基吲哚(III), 作为下步合成的原料。

5-甲氧基-3-对溴苯基偶氮吲哚(II_b)

对溴苯胺(3.8 g)加入 0.9 N 盐酸(325 ml), 在搅拌下滴加亚硝酸钠溶液(亚硝酸钠 2.5 g, 水 10 ml), 温度保持在 3~5°C 之间。加完后, 继续反应 20 分钟, 放置待用。

氢氧化钾(5 g)加水(800 ml), 在搅拌下加入 5-甲氧基吲哚乙醇溶液(5-甲氧基吲哚 2.5 g, 乙醇 20 ml)和碎冰(200 g), 冷却。滴加上述重氮盐水溶液, 保持温度在 2°C 左右。当反应液的 pH 值下降到 3 左右, 补加氢氧化钠水溶液, 调节反应液的 pH 值 5~6。加完后继续反应 5 小时。滤集粗品, 水洗, 室温干燥, 重 3.8 g, 产率 67%。用乙醇水溶液重结晶, 得纯品 II_b。

用类似方法合成化合物 II_a、II_c 和 II_d。

关键词 吲哚; 甲氧基吲哚; 芳基偶氮吲哚; 抗结核作用

致谢 抑菌实验为北京市结核病研究所细菌免疫研究室所做, 谨致谢意。

参 考 文 献

1. Авраменко В Г, идр: Производные индола. ХСVI, Синтез и Туберкулосмамгическая активносмь некоморых 3-арилазониндолов, *Хим Фарм Жур* VIII :10, 1974
2. 北京市结核病研究所细菌免疫研究室药物组: 内部资料, 1980
3. Pauly H, et al: Uber jodbindende Systeme in den Eiweiß-Spaltkörpern. *Chem Ber* 41:3999, 1908
4. Binks J H, et al: The mechanism of the coupling of diazonium salts with heterocyclic compounds. Part II, the reaction of the neutral indole molecule. *J Chem Soc* 2398, 1957
5. Авраменко В Г, et al: Производные индола. ЛII*, О взаимодействии индола с хлорисмым Фенил-диазоним. *Хим гетероцикл Соедин* 8:1071, 1970
6. Sarma P K, et al: Preparation of 2-unsubstituted 3-arylazoindoles by diazo-coupling. *Indian J Chem* 17 B:274, 1979
7. Blaikie K G, et al: The methoxyindoles and their derivatives. *J Chem Soc* 125:296, 1924
8. Koelsch C F, et al: A Synthesis of ethyl quininate from m-cresol. *J Am Chem Soc* 66:2019, 1944

SYNTHESIS OF POTENTIAL ANTITUBERCULOUS COMPOUNDS—5-METHOXY-3- ARYLAZOINDOLES

WANG Shi-yu, ZHANG Xiao-xian, LIU De

(Department of Chemistry, Beijing University)

WANG Pu-shan

(Beijing Institute of Pharmaceutical Industries)

ABSTRACT

In order to search for better chemotherapeutic agents against tuberculosis, several new derivatives of 5-methoxy-3-arylazoindole were synthesized by coupling 5-methoxy-indole with aryldiazonium chloride. All these compounds were shown to have antituberculous activity in vitro, especially compounds II_a~c which showed better activity.

Key words Indole; Methoxy-indole; Arylazoindole; Antituberculous activity.