

• 研究论文 •

## 新型含吲哚环酯类化合物的合成、抑藻活性及构效关系研究

李霞 于良民\* 王宝娟 夏树伟 赵海洲

(中国海洋大学海洋化学理论与工程技术教育部重点实验室 青岛 266100)

**摘要** 从苔藓虫 *Zoobotryon pellucidum* 中提取的 2,5,6-三溴-1-甲基芦竹碱(TBG)能较好地抑制海洋生物藤壶的附着. 为提高该类化合物在防污涂料中的复配性能, 合成了 4 个新型的不同卤素取代和 *N*-取代且具有较好亲脂性能的 TBG 类似物. 通过  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR 和元素分析对目标化合物 **6a**~**6d** 进行了结构表征. 生物实验结果表明, 化合物 **5**~**6** 对海藻 *Nitzschia closterium* 均具有较好的生长抑制活性, 其中以亲脂性较强的 **6b** 和 **6d** 抑制作用最为显著,  $\text{LC}_{50}$  分别可达 1.33  $\mu\text{g/mL}$  和 1.06  $\mu\text{g/mL}$ . 对化合物的定量构效关系进行了初步探讨.

**关键词** 吲哚; 合成; 抑藻活性; 定量构效关系

## Synthesis and QSAR Studies on Anti-algae Activities of Novel Ester Derivatives Containing Indole Ring

LI, Xia YU, Liang-Min\* WANG, Bao-Juan XIA, Shu-Wei ZHAO, Hai-Zhou

(Education Ministry Key Laboratory of Marine Chemistry Theory and Technology, Ocean University of China, Qingdao 266100)

**Abstract** 2,5,6-Tribromo-1-methylgramine (TBG), isolated from the bryozoan *Zoobotryon pellucidum* was shown to be very efficient in preventing recruitment of larval settlement. In order to improve the compatibility of these compounds with other ingredients in antifouling paints, structural modification of TBG was focused most on halogen substitution and *N*-substitution. Four novel TBG analogues with higher lipophilic activity were synthesized. The structures of **6a**~**6d** were established by  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR spectra and elemental analysis. The bioassay results showed that all compounds (**5**~**6**) possessed good anti-algae activities, and the  $\text{LC}_{50}$  value against *Nitzschia closterium* showed that **6b** and **6d** exhibited higher activities (**6b**:  $\text{LC}_{50}$ =1.33  $\mu\text{g/mL}$ , **6d**:  $\text{LC}_{50}$ =1.06  $\mu\text{g/mL}$ ) than others. The primary quantitative structure activity relationship was discussed.

**Keywords** indole; synthesis; anti-algae activity; QSAR

自上世纪 80 年代 Targett 等<sup>[1]</sup>提出从海洋生物中提取次级代谢产物用于海洋防污以来, 此类天然产物因其对环境无危害、防污活性高等特点越来越受到关注<sup>[2,3]</sup>, 并成为 TBT 等毒性防污剂的理想替代品. 其中从苔藓虫 *Zoobotryon pellucidum* 中提取的芦竹碱类化合物 TBG (图 1)对藤壶和贻贝有较强的防附着性能<sup>[2]</sup>, 研究发现其对藤壶的  $\text{EC}_{50}$  为 1  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[4]</sup>. 鉴于芦竹碱类化合物对环

境植物<sup>[5]</sup>、昆虫<sup>[6]</sup>、微生物<sup>[7]</sup>等的生长抑制作用, 开发此类化合物在防止海洋污损生物附着方面的应用具有较大的潜力. 日本专利<sup>[8]</sup>在此基础上合成了几种 TBG 的类似物并进行性能研究发现, 与 TBG 相比, 5,6-二氯芦竹碱(图 2)具有更高的生物活性, 但因其  $\log P$  值较低在防污涂料中溶解性差导致释放速率快, 降低了防污期效. 为解决该类化合物在防污涂料中复配性差的问题, 本文

\* E-mail: yuyan@ouc.edu.cn

Received May 19, 2008; revised June 20, 2008; accepted July 24, 2008.

国家自然科学基金(Nos. 50673085, 20060423017, A1420080191, 20677053)、863 计划(No. 2006AA09Z224)和新世纪人才(No. NCET-04-0644)资助项目.

采用 L-B 法<sup>[9]</sup>合成了 5,6-二氯吡啶, 并与 5-溴吡啶分别作为原料制备了 2 种相应的芦竹碱, 通过迈克尔加成反应<sup>[10]</sup>在吡啶环 N 位置上引入酯基团来改善整个分子的脂溶性, 合成出 4 个新型的含吡啶环的酯类化合物. 目标化合物的合成路线见图式 1.

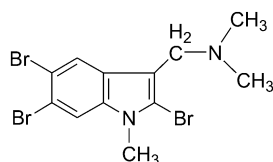


图 1 TBG 的结构

Figure 1 Structure of TBG

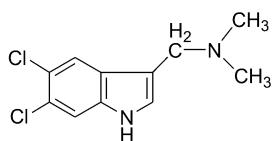


图 2 5,6-二氯芦竹碱的结构

Figure 2 Structure of 5,6-dichloropyridine

为探讨引入亲脂基团后化合物的防污活性, 对 6 种化合物进行了抑藻活性评价, 并初步讨论了 6 种化合物抑藻活性与量子化学参数的关系, 建立了抑藻活性的 QSAR 模型, 为合成新型吡啶类防污剂提供理论参考.

## 1 实验部分

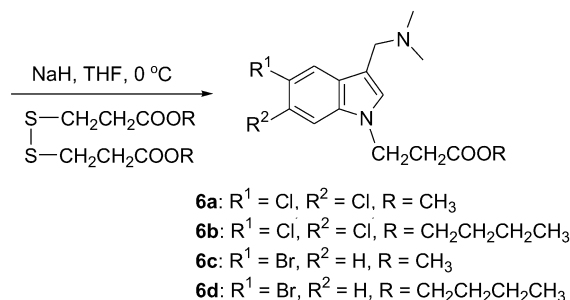
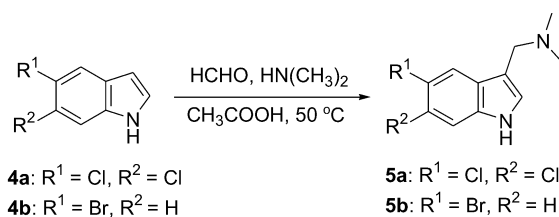
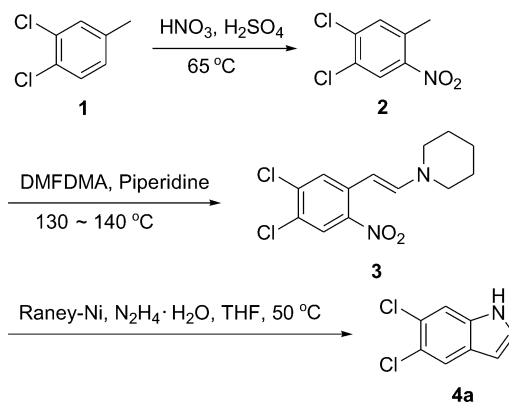
### 1.1 仪器与试剂

AVATAR-360 红外光谱仪(美国); JUM-ECP600 核磁共振波谱仪(日本), 以  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标; B-545 熔点仪(瑞士), 未校正; FLASH EA1112 型元素分析仪(美国); LRH-250GS II 人工气候箱; U-2800 紫外可见分光光度计(日本). 3,4-二氯甲苯为江苏省高邮市光明化工厂产品, 5-溴吡啶为重庆英思凯化工有限公司产品, 硅胶(200~300 目)为青岛海洋化工厂产品, 其余试剂为分析纯或化学纯, 所用溶剂均为分析纯.

### 1.2 化合物的合成

#### 1.2.1 中间体 4a 的合成

向装有搅拌装置、冷凝器和温度计的 100 mL 四口烧瓶中加入 2.01 g (0.019 mol) 3,4-甲苯(1), 保持 45 °C 于 1.5 h 内滴完含 2.5 g 浓硫酸(98%)和 1.9 g (0.019 mol) 浓硝酸(65%)的混合溶液. 加毕, 于 65 °C 下反应 2 h, 冷却至室温, 倾出下层废酸, 剩余物倒入冰水中搅拌、过滤、冷水洗涤后真空干燥. 后用氯仿重结晶得 2-硝基-4,5-二氯甲苯(2)淡黄色针状晶体 1.89 g, 产率 73.5%,



图式 1 化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of compounds

m.p. 60.5~61.0 °C.

化合物 3 的合成参照文献[9]. 氮气保护下, 向装有搅拌器、温度计和冷凝器的 100 mL 三口烧瓶中加入四氢呋喃 40 mL, 2-硝基-4,5-二氯甲苯 2.38 g (0.012 mol), *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA) 4.76 g (0.013 mol), 六氢吡啶 3.40 g (0.013 mol). 混合物于 130~140 °C 下反应 4 h 后结束. 减压蒸出低沸物及溶剂得到(*E*)-2-硝基-4,5-二氯-(1-β-哌啶基)苯乙烯(3)粗品, 无需精制, 直接用于下一步反应.

化合物 4a 的合成参照文献[11]. 向装有搅拌装置、冷凝器和温度计的 100 mL 四口烧瓶中加入乙醇 10 mL, 四氢呋喃 10 mL, 上述缩合物 3, Raney Ni 催化剂 0.8 g, 升温至 45 °C 滴加水合肼 1.44 g (80%). 滴毕, 于 50 °C 下反应 2 h 结束. 过滤, 滤液倾入冰水中, 析出固体, 再过滤, 固体用  $V(\text{石油醚})/V(\text{甲苯})=10:1$  的混合溶剂重结晶得白色片状晶体 5,6-二氯吡啶 1.65 g, 总产率 41.7%, m.p. 146.2~148.7 °C (文献值<sup>[8]</sup> 148~151 °C). <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 6.49~7.23 (m, 2H, PyH), 7.26 (s, 1H, PhH), 7.71 (s, 1H, PhH), 8.19 (s, 1H, NH).

Anal. calcd for  $C_8H_5NCl_2$ : C 51.65, H 2.71, N 7.53; found C 51.75, H 2.69, N 7.57.

### 1.2.2 取代芦竹碱 **5a**~**5b** 的合成

化合物 **5a**~**5b** 的合成参照文献[12], 以目标化合物 **5a** 为例. 将装有温度计和搅拌装置的 100 mL 三口瓶置于冰浴中, 加入已冷冻至  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  33% 的二甲胺水溶液 3 mL (0.02 mol). 保持温度  $5\text{ }^\circ\text{C}$  以下滴加 5 g (0.05 mol) 冰醋酸, 后滴加 2 g (0.024 mol) 37% 的甲醛, 最后加入用乙醇溶解的 3.78 g (0.02 mol) 5,6-二氯咪唑, 于  $50\text{ }^\circ\text{C}$  下反应 8 h. 将反应物倒入冰水中, 以 20% 的 NaOH 调 pH 值为 13 以上, 待有大量固体生成后, 抽滤, 滤饼用去离子水洗至中性. 将粗产物用乙醇重结晶, 得化合物 **5a** 2.98 g.

**5a**: 白色晶体, 产率 61.2%, m.p.  $152.4\sim 153.0\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 2.28 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.57 (s, 2H, Py- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.16 (s, 1H, PyH), 7.46 (s, 1H, PhH), 7.79 (s, 1H, PhH), 8.25 (s, 1H, NH); IR (KBr)  $\nu$ : 724.2, 1468.8, 2840.2, 2942.5, 3113.5  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $C_{11}H_{12}N_2Cl_2$ : C 54.34, H 4.97, N 11.52; found C 54.28, H 5.02, N 11.62.

**5b**: 白色晶体, 产率 80.0%, m.p.  $156.5\sim 157.8\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 2.26 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.55 (s, 2H, Py $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.10 (s, 1H, PyH), 7.24 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H, PhH), 7.30~7.32 (m, 1H, PhH), 7.84 (d,  $J=1.9\text{ Hz}$ , 1H, PhH), 8.20 (s, 1H, NH); IR (KBr)  $\nu$ : 737.8, 1466.5, 2859.4, 2954.9, 3104.6  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $C_{11}H_{13}N_2\text{Br}$ : C 52.19, H 5.18, N 11.07; found C 52.08, H 5.12, N 11.04.

### 1.2.3 目标化合物 **6a**~**6d** 的合成

化合物 **6a**~**6d** 的合成方法基本相同, 以目标化合物 **6a** 为例. 将装有搅拌的 100 mL 三口瓶置于冰浴中, 加入 20 mL 无水 THF, 后在搅拌条件下依次加入 1.8 g (0.036 mol) 含量为 60% 的 NaH, 3.72 g (0.02 mol) 5,6-二氯咪唑的 20 mL 无水 THF 溶液. 反应 0.5 h 后, 滴加 4.8 g (0.021 mol)  $\beta$ -二硫代二丙酸二甲酯的 10 mL 无水 THF 溶液. 滴毕, 于  $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$  下继续反应 3.5 h, 加入 20 mL 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液, 用乙酸乙酯萃取, 有机相分别用饱和食盐水、去离子水洗涤, 后用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得褐色粘稠状物质. 用乙酸乙酯溶解, 上硅胶柱, 以丙酮为淋洗剂通过硅胶柱层析分离, 浓缩至干得 2.14 g 目标化合物 **6a**.

**6a**: 黄色液体, 产率 32.5%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 2.29 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.81 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.58 (s, 2H, Py- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.65 (s, 3H,

$\text{OCH}_3$ ), 4.38 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.14 (s, 2H, PyH), 7.42 (s, 1H, PhH), 7.75 (s, 1H, PhH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 34.48, 41.88, 44.31, 51.94, 53.36, 110.73, 111.55, 120.50, 125.78, 127.97, 129.73, 130.90, 134.77, 171.20; IR (KBr)  $\nu$ : 715.70, 1171.62, 1469.64, 1734.16, 2852.06, 2945.31  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $C_{15}H_{18}N_2O_2Cl_2$ : C 54.72, H 5.51, N 8.51; found C 54.70, H 5.45, N 8.59.

**6b**: 黄色液体, 产率 36.7%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 0.89 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26~1.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51~1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.79 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.57 (s, 2H, Py- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.05 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.37 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.12 (s, 2H, PyH), 7.42 (s, 1H, PhH), 7.74 (s, 1H, PhH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 13.76, 19.28, 30.89, 34.52, 41.78, 44.78, 54.01, 64.22, 110.35, 111.47, 120.22, 125.34, 127.57, 129.39, 130.65, 134.61, 171.50; IR (KBr)  $\nu$ : 789.1, 1178.1, 1469.3, 1733.1, 2873.2, 2959.3  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $C_{18}H_{24}N_2O_2Cl_2$ : C 58.23, H 6.52, N 7.54; found C 58.18, H 6.58, N 7.50.

**6c**: 黄色液体, 产率 50.4%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 2.25 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.80 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.52 (s, 2H, Py- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.40 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.05 (s, 2H, PyH), 7.19 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H, PhH), 7.26~7.29 (m, 1H, PhH), 7.81 (d,  $J=1.9\text{ Hz}$ , 1H, PhH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 34.39, 41.70, 45.14, 51.68, 54.11, 110.03, 112.05, 112.91, 123.11, 124.57, 128.42, 129.55, 134.31, 171.45; IR (KBr)  $\nu$ : 720.8, 1173.8, 1470.2, 1735.7, 2851.6, 2945.3  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $C_{15}H_{19}N_2O_2\text{Br}$ : C 53.11, H 5.65, N 8.26; found C 53.18, H 5.62, N 8.22.

**6d**: 黄色液体, 产率 53.9%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 0.88 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25~1.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51~1.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.78 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.55 (s, 2H, Py- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.04 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.40 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.08 (s, 2H, PyH), 7.20 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H, PhH), 7.27~7.29 (m, 1H, PhH), 7.80 (d,  $J=1.9\text{ Hz}$ , 1H, PhH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ : 13.56, 18.90, 30.36, 34.88, 41.76, 45.09, 54.09, 64.76, 110.53, 111.86, 112.65, 122.02, 124.43, 128.39, 130.05, 134.60, 171.06; IR (KBr)  $\nu$ : 789.3, 1178.0, 1469.3, 1732.8, 2872.1, 2959.5  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $C_{18}H_{25}N_2O_2\text{Br}$ : C 56.70, H 6.61, N 7.35; found C 56.75, H 6.58, N 7.39.

### 1.3 抑藻活性的测定

#### 1.3.1 供试藻种来源及培养

新月菱形藻(*Nitzschia closterium*)由中国海洋大学水产学院提供. 以青岛鲁迅公园附近海域的海水经玻璃砂芯漏斗过滤、煮沸消毒为培养液溶剂, 按表 1 配方配成培养液, 其 pH 值为  $8.0 \pm 0.1$ , 盐度为  $30.01 \pm 1.0$ . 将接种后的藻液在光照强度( $E$ )为 3000~4000 lux、光暗比为 12:12、温度为  $(21 \pm 1)$  °C 的人工气候箱内培养.

#### 1.3.2 吸光值-藻液浓度线性关系的确定

将培养到指数生长期的藻液按不同比例稀释, 分别用血球计数板显微计数和分光光度计测量吸光值, 得到的藻液浓度( $y$ )和最大吸收波长 678 nm 处测定的吸光值( $x$ )之间的线性回归方程为:

$$y(\times 10^4) = 1357.3x - 3.2598 \quad R = 0.9980 \quad (1)$$

#### 1.3.3 化合物 5~6 对新月菱形藻 LC<sub>50</sub> 的测定

抑藻活性的测定按周永欣等<sup>[13]</sup>的水生生物毒性试验方法进行. 将培养到指数生长期的藻液用营养液进行稀释, 使其吸光值介于 0.05 到 0.8 之间. 根据预实验确定加入化合物浓度范围并设定 5 个对照组为 0.5, 1, 2, 4, 8  $\mu\text{g/mL}$ , 同时设置 1 组空白对照组(化合物浓度为 0  $\mu\text{g/mL}$ ). 将上述不同浓度的化合物分别加到盛有 200 mL 待测藻液的锥形瓶中并于人工气候箱内培养, 于 24 h, 48 h 检测藻液的吸光度值, 换算成藻液浓度, 按方程(2)计算藻的生长抑制率, 根据机率单位法对浓度对数

和生长抑制率的机率单位进行一元线性回归, 并对作出的回归线作  $\chi^2$  检验. 结果列于表 2. 当自由度为 3 时, 查得  $\chi_{0.05}^2 = 7.82$ , 而  $\chi^2$  的计算值为  $0.84 \sim 5.84$ , 故  $\chi_{0.05}^2 > \chi^2$ , 所得的剂量反应方程均符合精度要求, 计算出的值真实可靠.

$$T = \frac{N_0 - N_i}{N_0} \times 100\% \quad (2)$$

式中,  $T$  为藻的生长抑制率;  $N_0$  为空白藻液浓度;  $N_i$  为样品藻液浓度.

### 1.4 结构优化及描述符的计算

采用 Gaussian 03 软件包, 在(DFT)B3LYP/6-311G(d,p)理论水平下对 6 种化合物进行结构优化. 并计算以下描述符: 分子最高占据轨道能( $E_{\text{HOMO}}$ ); 分子最低占据轨道能( $E_{\text{LUMO}}$ ); 分子最高占据轨道与分子最低占据轨道能量差( $E_{\text{L-H}}$ ); 分子偶极距( $\mu$ ). 采用 Dragon 软件计算分子的辛醇-水分配系数( $\log P$ )和摩尔折射率(MR). 各描述符的计算结果如表 3 所示.

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物的合成方法

文献[12]中乙酸既作为曼尼期反应的催化剂, 又作为溶剂使反应顺利进行, 在化合物 5a, 5b 的合成过程中,

表 1 培养液的组成<sup>a</sup>

Table 1 Formula of the nutrient solution

Alga	w(nutrient salts)/%				
	Ammonium nitrate	Potassium dihydroxyphosphate	Carbamide	Ferric citrate	Sodium silicate
Diatom	4	0.4	1.8	0.045	2

<sup>a</sup>The reserve solution was prepared at the volume ratio 1 to 1000 nutrient solution to seawater.

表 2 剂量-反应线性方程、相关系数、 $\chi^2$  检验值以及相应的 LC<sub>50</sub> 值

Table 2 The linear dose-response equations, the correlation coefficient, the test values of  $\chi^2$  and the values of LC<sub>50</sub>

Compd.	t/h	Dose-response equations	R	$\chi^2$	LC <sub>50</sub> /( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
5a	24	$y = 0.811x + 4.532$	0.9818	0.84	3.78
	48	$y = 1.375x + 4.834$	0.9935	1.74	1.40
5b	24	$y = 0.389x + 4.082$	0.9875	1.70	4.58
	48	$y = 1.525x + 4.478$	0.9916	2.25	1.68
6a	24	$y = 0.761x + 4.367$	0.9924	1.09	6.74
	48	$y = 1.739x + 3.946$	0.9944	3.29	4.05
6b	24	$y = 1.758x + 4.460$	0.9916	2.27	2.03
	48	$y = 2.450x + 4.697$	0.9787	2.22	1.33
6c	24	$y = 1.478x + 4.054$	0.9901	1.39	4.39
	48	$y = 2.076x + 4.204$	0.9908	3.97	2.42
6d	24	$y = 1.309x + 4.756$	0.9863	5.84	1.51
	48	$y = 2.160x + 4.944$	0.9883	4.88	1.06

表 3 化合物 5~6 的  $pI_{50}$  值和量子化学参数  
Table 3  $pI_{50}$  values and the quantum chemical descriptors of compounds 5~6

Compd.	$pI_{50}$			$E_{HOMO}/eV$	$E_{LUMO}/eV$	$E_{L-H}/eV$	$\mu/\text{debye}$	$\log P$	MR
	Expt.	Pred.	Residual						
5a	4.741	4.782	-0.132	-5.8376	-0.7020	5.1356	4.5597	3.526	65.297
5b	4.806	4.669	0.138	-5.9957	-0.9703	5.0254	5.5431	2.946	63.310
6a	4.887	4.929	-0.042	-5.7574	-0.7461	5.0113	4.7574	3.687	85.747
6b	5.401	5.396	0.005	-5.6850	-0.7660	4.9190	4.4356	5.016	99.620
6c	4.687	4.725	-0.038	-5.8472	-1.0372	4.8099	5.0815	3.107	83.760
6d	5.261	5.192	0.069	-5.8292	-1.0166	4.8126	5.3993	4.435	97.633

由于原料在乙酸中的溶解性较差, 产率较低, 需要添加乙醇作为助溶剂. 在 5a 的重结晶过程中, 选用乙醇替代二氯甲烷作溶剂既可提高回收率, 又可降低成本.

Hamel 等<sup>[10]</sup>报道咪唑阴离子与  $\beta$ -二硫代二丙酸二甲酯在无水  $N,N$ -二甲基甲酰胺体系中室温下反应 1 h 即可完成迈克尔加成反应. 本文采用相同体系合成目标化合物 6a~6d 时, 反应时间延长至 5 h, 目标化合物的产率仍较低, 并且副产物种类较多. 其原因是吸电子基团(氯、溴原子)使咪唑环的电子云密度下降、亲核能力减弱, 再加上甲基二甲胺基的空间位阻作用从而使共轭加成变得困难, 因而产率也相对降低. 改用四氢呋喃作溶剂, TLC 检测显示明显减少了副产物的种类和数量; 反应温度选用 0~5 °C, 可显著提高目标化合物的产率, 并缩短反应时间至 3 h.

## 2.2 藻类生长抑制活性

从该组芦竹碱类化合物对新月菱形藻的  $LC_{50}$  可以看出, 六种化合物对新月菱形藻的生长均有明显的抑制作用, 作用大小为 6d > 6b > 5a > 5b > 6c > 6a, 其中以 6b, 6d 的效果最好, 5a, 5b 的效果次之, 6a, 6c 的效果最差. 这说明咪唑环 NH 上的 H 被取代后, 化合物的抑藻活性降低, 但如果引入的取代基能明显增强化合物的疏水性, 使其更容易透过藻的细胞膜, 则该化合物的抑制作用加强; 咪唑环上的氢被氯或溴原子取代能提高化合物的抑藻活性, 但卤素的种类和个数对活性影响差别不大.

## 2.3 定量构效关系(QSAR)研究

### 2.3.1 平衡构型

对化合物 5~6 进行了结构优化, 在构型优化基础上进行了振动频率计算, 确认所得构型为稳定构型. 由各化合物的优化构型可以看出, 除了取代基  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$  及  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  基团之外, 其它各原子基本处于同一个平面, 该平面与取代基  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$  中非氢原子形成的平面成一定的角度. 图 3 和图 4 分别显示了化合物 6a 优化之后的侧视图和俯视图, 可以看

出母体原子形成的平面与取代基  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$  中非氢原子形成的平面几乎呈垂直角度, 计算结果显示该角度为 81.7689° [即 C(8)—N(1)—C(14)—C(15)的二面角].

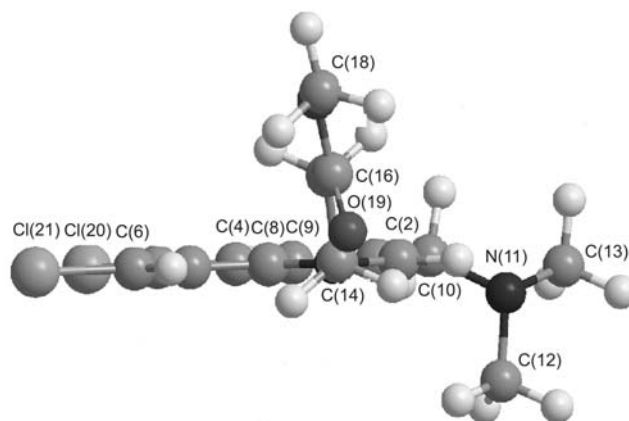


图 3 化合物 6a 优化构型的侧视图

Figure 3 The side view of equilibrium geometry of compound 6a

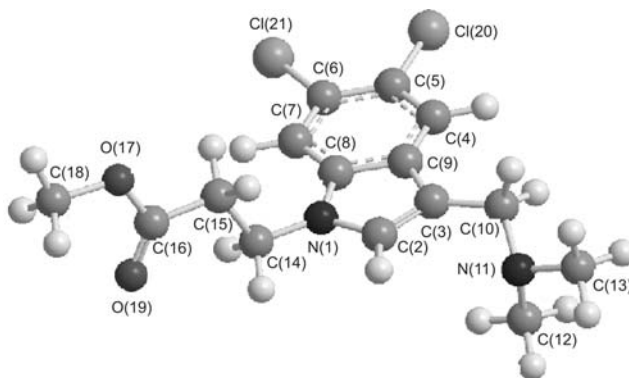


图 4 化合物 6a 优化构型的俯视图

Figure 4 The vertical view of equilibrium geometry of compound 6a

### 2.3.2 QSAR

用 SPSS 软件计算了 6 种描述符与化合物抑藻活性(以 24 h 的  $pI_{50}$  表示)的相关系数  $r$ , 列于表 4 中.

由相关分析结果可以看出, 此类化合物的辛醇-水分配系数是影响其活性的关键因素( $r^2 > 0.89$ ), 这与  $pI_{50}$

表4 pI<sub>50</sub>与各参数的相关系数Table 4 Correlation coefficients of descriptors with pI<sub>50</sub>

	pI <sub>50</sub>	E <sub>HOMO</sub>	E <sub>LUMO</sub>	E <sub>L-H</sub>	μ	log P	MR
E <sub>HOMO</sub>	0.590	1.000					
E <sub>LUMO</sub>	0.076	0.539	1.000				
E <sub>L-H</sub>	-0.386	-0.175	0.735	1.000			
μ	-0.178	-0.792	-0.849	-0.356	1.000		
Alog P	0.948	0.783	0.290	-0.291	-0.448	1.000	
MR	0.798	0.748	-0.104	-0.723	-0.204	0.815	1.000

的测定结果相一致. 对 log P 和 pI<sub>50</sub> 做回归分析, 得到回归方程(3).

$$pI_{50} = 3.634 + 0.351(0.059) \log P \quad (3)$$

$$n=6, R=0.948, Se=0.105, RSD=0.094, F=35.320, Q=0.9029$$

式中,  $n$  为样本数,  $R$  为相关系数,  $Se$  为标准偏差,  $RSD$  为残差的标准偏差,  $F$  为 Fisher's statistics,  $Q$  为质量因子 ( $Q=R/Se$ ).

回归方程对本组化合物 24 h 的 pI<sub>50</sub> 预测值列于表 3 中, 可以看出本文建立的模型是可靠的, 并且对 N(1) 上存在取代基的化合物的活性预测值更接近其实验值. 由此模型可得到以下结论: 适当增大化合物的 log P 值会增强该系列芦竹碱类化合物的防污活性.

### 3 结论

以 5,6-二氯吲哚、5-溴吲哚为原料, 经曼尼期反应制备了 2 种相应的芦竹碱, 该芦竹碱又与 β-二硫代二丙酸酯经迈克尔加成反应合成了 4 种新型亲脂性较强的含吲哚环酯类化合物. 抑藻活性评价和相应的 QSAR 研究表明, 增大辛醇-水分配系数可增强该类化合物的抑藻性能. 由此看出, 引入酯基团后即改善了该类化合物与防污涂料其它组分的复配性能, 又增强了其防污活

性. 对之进行深入研究, 可开发出高效、低毒、在防污涂料中应用性能好的防污剂.

### References

- 1 Targett, N. M.; Bishop, S. S.; McConnell, O. J.; Yoder, J. A. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 817.
- 2 Kon-ya, K.; Shimidzu, N.; Adachi, K.; Miki, W. *Fish. Sci.* **1994**, *60*, 773.
- 3 Sjögren, M.; Göransson, U.; Johnson, A. L.; Dahlstrom, M.; Andersson, R.; Bergman, J.; Jonsson, P. R.; Bohlin, L. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 368.
- 4 Olguin-Urbe, G.; Abou-Mansour, E.; Boulander, A.; Débard, H.; Francisco, C.; Combaut, G. *J. Chem. Ecol.* **1997**, *23*, 2507.
- 5 Pachter, I. J.; Zacharias, D. E.; Ribeir, O. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1285.
- 6 Juan, A. V.; Rodrigo, I. A.; Gerald, A. W. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1059.
- 7 De la Vega, R.; Gutierrez, M. P.; Sanz, C.; Calvo, R.; Robredo, L. M.; de la Cuadra, C.; Muzquiz, M. *Ind. Crops Prod.* **1996**, *52*, 141.
- 8 Rie, H.; Hideo, O.; Atsuya, M.; Hideo, O.; Mamoru, E.; Wataru, M.; Kazumi, K. *JP 08034770*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 343108].
- 9 Ge, Y.-H.; Wu, Y.-M.; Xue, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 56 (in Chinese).  
(葛裕华, 吴亚明, 薛忠俊, *有机化学*, **2006**, *26*, 56.)
- 10 Hamel, P.; Girard, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3123.
- 11 Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth. Coll.* **1990**, *7*, 34.
- 12 Xu, Q.-H.; Wei, P. *Agrochemicals* **2004**, *43*, 76 (in Chinese).  
(许前会, 苇萍, *农药*, **2004**, *43*, 76.)
- 13 Zhou, Y.-X.; Zhang, Z.-S. *Methods of Toxicity Test to Aquatic Organisms*, 1st ed., Agriculture Press, Beijing, **1989**, pp. 109~143 (in Chinese).  
(周永欣, 章宗涉, *水生生物毒性试验方法*, 第一版, 农业出版社, 北京, **1989**, pp. 109~143.)

(A0805193 CHENG, B.; FAN, Y. Y.)