

• 研究论文 •

吡唑三杂环化合物的制备表征及生物活性的研究

夏庆春 何其庄* 许东芳 孙大志 彭子飞

(上海师范大学生命与环境科学学院 上海 200234)

摘要 以1,3-二苯基-4-吡唑甲醛为原料,合成中间体吡唑脒和吡唑基氨基硫脲,进一步合成出一系列新颖的含有1,3,4-噁二唑,1,2,4-三氮唑和1,3,4-噻二唑的吡唑三杂环的化合物,通过抑菌圈法和营养肉汤法对所制备的化合物的抗菌活性进行了测试,测试结果表明:3-芳基-4-(1,3-二苯基-4-吡唑甲酰基)-1,2,4-三唑啉-5-硫酮对金黄色葡萄球菌具有良好的抗菌活性.

关键词 吡唑; 噁二唑; 噻二唑; 三氮唑; 抗菌活性

Synthesis, Characterization and Antibacterial of Five-Membered Heterocycles

Xia, Qingchun He, Qizhuang* Xu, Dongfang Sun, Dazhi Peng, Zifei

(Department of Chemistry, Shanghai Normal University, Shanghai 200234)

Abstract In this article, a new series of 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-triazoles, and 1,3,4-thiadiazoles were synthesized from the intermediates of hydrazone and thiosemicarbazide derivatives. All the compounds were evaluated for *in vitro* antibacterial activity using method of paper disc diffusion and nutrition broth dilution. The antibacterial data revealed that 3-aryl-4-(1,3-diphenyl-4-pyrazole-formyl)-1,2,4-triazoline-5-thione showed good activity against tested Gram-positive bacteria.

Keywords pyrazole; thiadiazole; oxadiazole; triazolam; antibacterial activity

杂环化合物是一类具有广泛的生物活性的化合物,吡唑类化合物就是其中的一类,许多含吡唑基团的化合物都具有良好的除草、杀虫、杀菌活性^[1],而且因其高效、低毒,以及吡唑环上取代基可以多方位变换的特点^[2,3],在农药和医药领域中得到了广泛应用^[4].脒类^[5,6]化合物以及氨基硫脲类^[7,8]化合物是合成杂环的重要中间体,在很多有机合成及生物代谢过程中起着承上启下的中间体作用,同时二者也表现出抗病毒、抗肿瘤和杀菌活性^[9],可以抑制体内的诸多生理生化过程等,噁二唑类化合物也是一类具有广泛的生物活性的杂环化合物,许多噁二唑化合物在抗肿瘤、抗结核、局部麻醉、

抗低血糖和降血压等方面已经应用于临床研究^[10,11],同时在抗菌剂等方面也具有广泛的应用^[12].文献调查发现1,3,4-噁二唑^[13]和1,2,4-三氮唑^[14]也是具有很强的生物活性的两类杂环化合物,抗菌数据显示此二类化合物对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和真菌具有良好的抗菌作用.

本文以1,3-二苯基-4-吡唑甲醛为原料,通过吡唑脒和吡唑甲酰基氨基硫脲为中间体合成了一系列三杂环化合物.同时通过抑菌实验和抗肿瘤实验探究其生物活性.

* E-mail: hqz@shnu.edu.cn

Received May 18, 2010; revised July 25, 2010; accepted August 9, 2010.

国家自然科学基金(No. 20671063)、上海市稀土功能材料重点实验室(No. 07dz22303)、上海市重点学科建设 (No. S30406)、上海师范大学重点学科(No. DZL711)和上海师范大学一般科研(No. SK200829)资助项目.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

元素分析采用德国 Elementar VarioEL III 型元素分析仪测定; 红外光谱采用美国 Mattson 公司 PK-60000 型 FI-IR 红外光谱仪(KBr 压片, $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$)测定; 核磁共振采用美国 Varian VXR 400 MHz NMR 型核磁共振仪测定; 质谱采用美国 Agilent 6100 型质谱仪; 三用紫外分光仪 ZF-1; 数字熔点仪 WRS-1^{AB}(温度计经校正).

所用药品均为国药试剂公司购买分析纯试剂.

1.2 目标化合物的制备

1.2.1 合成路线

合成路线如图 1 所示.

1.2.2 1,3-二苯基-4-吡唑甲醛的制备

1,3-二苯基-4-吡唑甲醛参照文献[15]制备.

1.2.3 1,3-二苯基-4-甲酰基吡唑脒(2a~2f)的制备.

将 5 mmol 1,3-二苯基-4-甲酰基吡唑溶于 30 mL 的无水乙醇中, 加入 6.5 mmol 酰肼和几滴冰乙酸搅拌回流 3.5 h, TLC 检测至反应完成, 冷却过滤, 产物用 DMF-H₂O 重结晶.

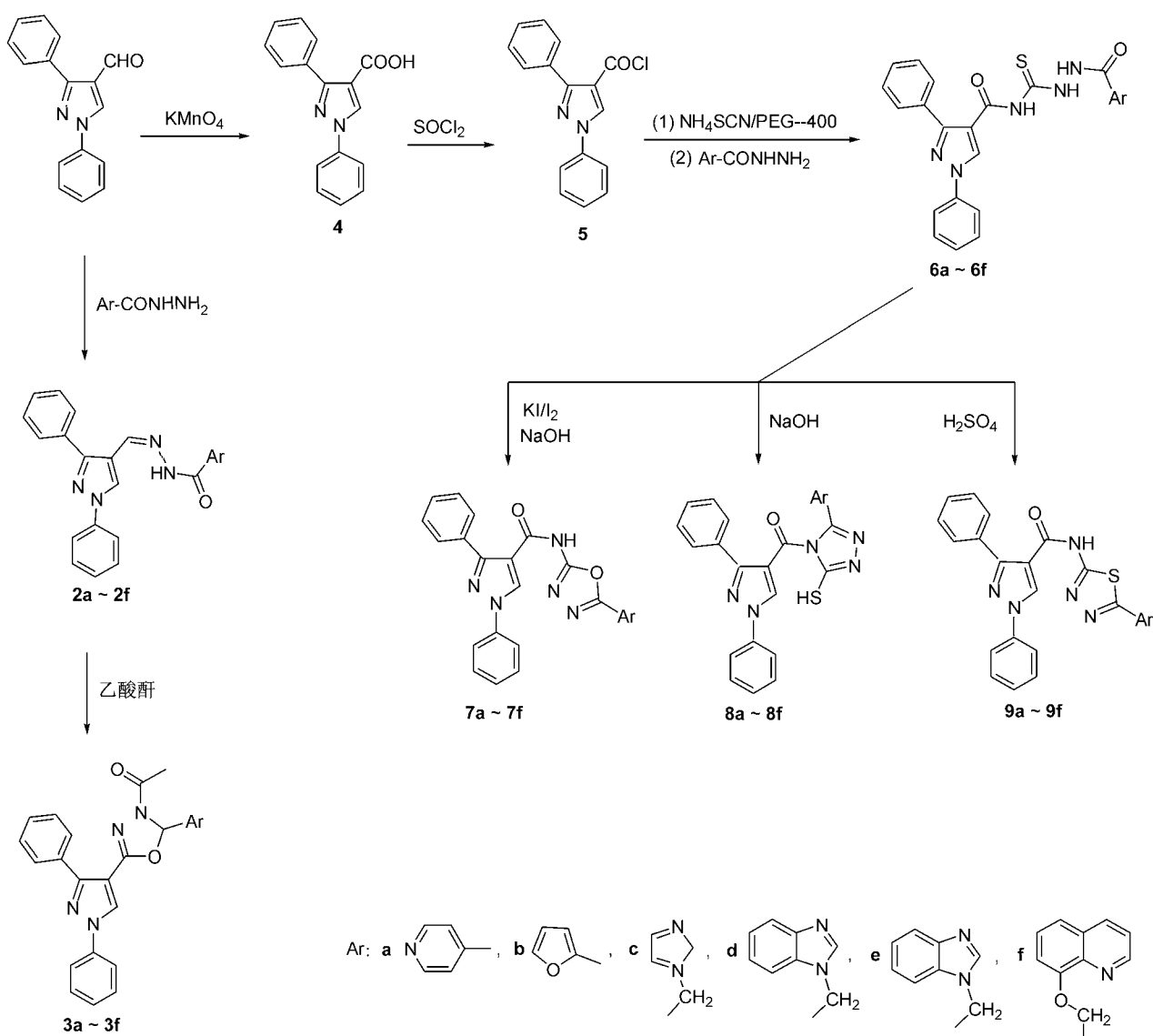


图 1 化合物的合成路线

Figure 1 Synthetic route of compounds

2a: 浅绿色粉末状固体, 产率 79%, m.p. 132~134 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.19~8.75 (m, 15H, ArH), 9.03 (s, 1H, CH=N), 11.38 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3174, 1657, 1600 cm^{-1} ; MS m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ON}_5$: C 71.93, H 4.63, N 19.07; found C 71.58, H 4.15, N 18.86.

2b: 白色粉末状固体, 产率 68%, m.p. 199~201 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.68~8.77 (m, 14H, ArH), 9.06 (s, 1H, CH=N), 11.23 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3189, 1671, 1593 cm^{-1} ; MS m/z : 357 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4$: C 70.71, H 4.49, N 15.71; found C 70.57, H 4.30, N 15.84.

2c: 白色粉末状固体, 产率 77%, m.p. 212~214 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.65 (s, 2H, CH_2), 7.21~8.25 (m, 14H, ArH), 9.04 (s, 1H, CH=N), 11.32 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3177, 2901, 1670, 1603 cm^{-1} ; MS m/z : 371 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ON}_6$: C 68.03, H 4.86, N 22.67; found C 67.78, H 4.66, N 22.93.

2d: 白色粉末状固体, 产率 82%, m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.62 (s, 2H, CH_2), 7.21~8.24 (m, 16H, ArH), 9.05 (s, 1H, CH=N), 11.23 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3190, 2899, 1665, 1596 cm^{-1} ; MS m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ON}_6$: C 71.34, H 4.75, N 19.97; found C 71.23, H 4.59, N 19.81.

2e: 白色粉末状固体, 产率 71%, m.p. 248~249 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.71 (s, 2H, CH_2), 7.18~8.13 (m, 15H, ArH), 9.06 (s, 1H, CH=N), 11.35 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3167, 2876, 1669, 1598 cm^{-1} ; MS m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ON}_7$: C 68.34, H 4.50, N 23.25; found C 68.23, H 4.67, N 23.17.

2f: 白色粉末状固体, 产率 76%, m.p. 98~100 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.81 (s, 2H, CH_2), 7.19~8.80 (m, 17H, ArH), 9.02 (s, 1H, CH=N), 11.35 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3182, 2903, 1659, 1602 cm^{-1} ; MS m/z : 448 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_5$: C 72.40, H 4.69, N 15.65; found C 72.14, H 4.61, N 15.49.

1.2.4 2-芳基-3-乙酰基-5-(1,3-二苯基-4-吡唑基)-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑(3a~3f)的制备

将 2 mmol 吡唑脒和 10 mL 的乙酸酐置于圆底烧瓶中, 加热回流 1 h. 冷却后倒入冰水中, 剧烈搅拌直到油状物完全固化, 过滤, 水洗, 粗产品干燥后用丙酮重结晶.

3a: 白色粉末状固体, 产率 89%, m.p. 219~222 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.14 (s, 3H, CH_3CO), 7.18~8.65 (m, 15H, ArH), 8.51 (s, 1H, oxadiazole-H); IR

(KBr) ν : 2897, 1670, 1239, 1058 cm^{-1} ; MS m/z : 410 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_5$: C 70.41, H 4.68, N 17.10; found C 70.23, H 4.14, N 17.23.

3b: 白色粉末状固体, 产率 79%, m.p. 141~143 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.19 (s, 3H, CH_3CO), 6.69~8.27 (m, 14H, ArH), 8.45 (s, 1H, oxadiazole-H); IR (KBr) ν : 2912, 1685, 1231, 1050 cm^{-1} ; MS m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4$: C 69.34, H 4.55, N 14.06; found C 69.49, H 4.69, N 14.19.

3c: 白色粉末状固体, 产率 82%, m.p. 181~183 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.21 (s, 3H, CH_3CO), 5.69 (s, 2H, CH_2), 7.24~8.33 (m, 14H, ArH), 8.71 (s, 1H, oxadiazole-H); IR (KBr) ν : 2899, 2871, 1677, 1240, 1035 cm^{-1} ; MS m/z : 413 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_6$: C 66.98, H 4.89, N 20.38; found C 67.12, H 5.01, N 20.21.

3d: 白色粉末状固体, 产率 88%, m.p. 125~128 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.15 (s, 3H, CH_3CO), 5.61 (s, 2H, CH_2), 7.19~8.36 (m, 16H, ArH), 8.68 (s, 1H, oxadiazole-H); IR (KBr) ν : 2903, 2877, 1675, 1260, 1072 cm^{-1} ; MS m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_6$: C 70.12, H 4.79, N 18.17; found C 70.01, H 4.97, N 18.33.

3e: 白色粉末状固体, 产率 82%, m.p. 94~97 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.18 (s, 3H, CH_3CO), 5.74 (s, 2H, CH_2), 7.23~8.21 (m, 15H, ArH), 8.59 (s, 1H, oxadiazole-H); IR (KBr) ν : 2911, 2876, 1679, 1254, 1057 cm^{-1} ; MS m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_7$: C 67.38, H 4.57, N 21.15; found C 67.22, H 4.44, N 20.91.

3f: 白色粉末状固体, 产率 71%, m.p. 102~104 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.20 (s, 3H, CH_3CO), 5.83 (s, 2H, CH_2), 7.41~8.63 (m, 17H, ArH), 8.70 (s, 1H, oxadiazole-H); IR (KBr) ν : 2921, 2873, 1668, 1264, 1038 cm^{-1} ; MS m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_5$: C 71.15, H 4.74, N 14.31; found C 71.01, H 4.93, N 14.22.

1.2.5 1,3-二苯基-4-吡唑甲酸(4)的制备

将 20 mmol 1,3-二苯基-4-吡唑甲醛, 30 mL 水解热到 70~80 °C, 缓慢滴加 28 mmol 的 KMnO_4 的水溶液 60 mL, 加热搅拌 4 h, 室温搅拌过夜, 用 KOH 水溶液调节 pH 至碱性, 过滤, 加和入稀亚硫酸钠溶液至紫红色消退, 然后加入浓盐酸至体系不再有白色固体析出, 过滤干燥.

4: 白色粉末状固体, 产率 96%, m.p. 207~210 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.58 (s, 1H, COOH), 7.35~9.06 (m, 11H, ArH); IR (KBr) ν : 3056, 1691, 767, 690 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$: C 72.72, H 4.58, N 10.60; found C 72.60, H 4.66, N 10.45.

1.2.6 1,3-二苯基-4-吡唑甲酰氯(**5**)的制备

将 40 mmol 化合物 **4** 和 120 mmol 新蒸的二氯亚砷加热回流至无氯化氢气体放出, 蒸除过量的二氯亚砷, 将体系放置固化, 用 CaCl_2 干燥过的石油醚重结晶, 过滤, 快速烘干。

5: 黄色固体, 产率 72%, m.p. 92~95 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.32~9.08 (m, 11H, ArH); IR (KBr) ν : 3056, 1768, 759, 722 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl}$: C 67.97, H 3.92, N 9.91; found C 67.62, H 4.16, N 10.42.

1.2.7 1-芳甲酰基-4-(1,3-二苯基-4-吡唑甲酰基)氨基硫脲(**6a**~**6f**)的制备

将 5 mmol 化合物 **5**, 7.5 mmol NH_4SCN , 0.2 mmol PEG-400 和 20 mL 二氯甲烷混合均匀, 室温反应 1 h, 加入 6 mmol 芳酰肼, 继续反应 0.5 h, 加入适量的水溶解过量的无机盐, 过滤收集沉淀, 重结晶。

6a: 黄色粉末状固体, 产率 82%, m.p. 203~205 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.19~9.41 (m, 15H, ArH), 11.34~11.61 (s, 3H, NH); IR (KBr) ν : 3356, 3113, 1674, 1168, 751, 694 cm^{-1} ; MS m/z : 443 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_6\text{S}$: C 62.43, H 4.07, N 19.00; found C 62.33, H 3.98, N 18.87.

6b: 黄色粉末状固体, 产率 65%, m.p. 190~193 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.62~9.43 (m, 14H, ArH), 11.35~11.62 (s, 3H, NH); IR (KBr) ν : 3353, 3109, 1673, 1160, 749, 683 cm^{-1} ; MS m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$: C 61.18, H 3.94, N 16.22; found C 61.01, H 4.05, N 16.01.

6c: 黄色粉末状固体, 产率 80%, m.p. 234~235 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.60 (s, 2H, CH_2), 7.27~9.20 (m, 14H, ArH), 11.30~11.58 (s, 3H, NH); IR (KBr) ν : 3355, 3119, 2891, 1670, 1169, 758, 703 cm^{-1} ; MS m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_7\text{S}$: C 59.25, H 4.26, N 22.00; found C 59.37, H 4.27, N 21.85.

6d: 黄色粉末状固体, 产率 79%, m.p. 191~193 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.93 (s, 2H, CH_2), 7.23~9.27 (m, 16H, ArH), 11.27~11.44 (s, 3H, NH); IR (KBr) ν : 3350, 3113, 2901, 1677, 1163, 754, 699 cm^{-1} ; MS m/z : 496 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_7\text{S}$: C 62.96, H 4.24, N 19.77; found C 62.74, H 4.31, N 16.93.

6e: 黄色粉末状固体, 产率 81%, m.p. 249~250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.61 (s, 2H, CH_2), 7.18~9.33 (m, 15H, ArH), 11.35~11.65 (s, 3H, NH); IR (KBr) ν : 3352, 3117, 2903, 1677, 1163, 755, 703 cm^{-1} ; MS m/z : 497 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_8\text{S}$: C

60.42, H 4.03, N 22.56; found C 61.03, H 3.87, N 22.51.

6f: 黄色粉末状固体, 产率 64%, m.p. 111~112 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.79 (s, 2H, CH_2), 7.26~9.39 (m, 17H, ArH), 11.32~11.65 (s, 3H, NH); IR (KBr) ν : 3356, 3113, 2899, 1674, 1168, 751, 694 cm^{-1} ; MS m/z : 523 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_6\text{S}$: C 64.39, H 4.21, N 16.07; found C 64.21, H 3.99, N 16.31.

1.2.8 2-芳基-5-(1,3-二苯基-4-吡唑甲酰氨基)-1,3,4-噁二唑(**7a**~**7f**)的制备

将 15 mL 2 mmol 化合物(**6a**~**6f**)的乙醇悬浮液加入 2 mL 5 mol/L 的 NaOH 中, 然后室温搅拌的条件下缓慢滴加 5% 的 I_2 的 KI 溶液至颜色不褪却, 加热至回流 1 h, 冷却后倒入碎冰中, 过滤, 重结晶。

7a: 白色片状晶体, 产率 56%, m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.94~9.26 (m, 15H, ArH), 12.21 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3305, 1695, 1212, 776, 703 cm^{-1} ; MS m/z : 409 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_6$: C 67.65, H 3.92, N 20.59; found C 67.77, H 3.74, N 20.41.

7b: 白色片状晶体, 产率 68%, m.p. 165~167 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.79~9.31 (m, 14H, ArH), 11.89 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3387, 1710, 1244, 743, 702 cm^{-1} ; MS m/z : 398 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_5$: C 66.50, H 3.78, N 17.63; found C 66.40, H 3.61, N 17.42.

7c: 白色片状晶体, 产率 73%, m.p. 185~187 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.62 (s, 2H, CH_2), 7.11~9.29 (m, 14H, ArH), 11.32 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3355, 2897, 1696, 1252, 758, 710 cm^{-1} ; MS m/z : 412 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_7$: C 64.23, H 4.14, N 23.84; found C 63.98, H 3.99, N 24.06.

7d: 白色片状晶体, 产率 66%, m.p. 131~134 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.65 (s, 2H, CH_2), 7.05~9.24 (m, 16H, ArH), 11.41 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3350, 2906, 1690, 1263, 752, 701 cm^{-1} ; MS m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_7$: C 67.68, H 4.12, N 21.26; found C 67.55, H 4.19, N 21.63.

7e: 白色片状晶体, 产率 81%, m.p. 101~104 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.61 (s, 2H, CH_2), 7.09~9.22 (m, 15H, ArH), 11.37 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3357, 2952, 1712, 1228, 785, 692 cm^{-1} ; MS m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_8$: C 64.94, H 3.90, N 24.24; found C 65.11, H 4.03, N 24.58.

7f: 白色片状晶体, 产率 71%, m.p. 133~136 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.82 (s, 2H, CH_2), 7.11~9.28 (m, 17H, ArH), 11.29 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν :

3445, 2927, 1704, 1211, 754, 699 cm^{-1} ; MS m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_6$: C 68.85, H 4.10, N 17.21; found C 68.66, H 3.97, N 16.93.

1.2.9 3-芳基-4-(1,3-二苯基-4-吡唑甲酰基)-1,2,4-三唑啉-5-硫酮(8a~8f)的制备

将 15 mL 2 mmol 化合物(6a~6f)的乙醇悬浮液加入 2 mL 5 mol/L 的 NaOH 中, 加热回流 2 h, 冷却, 过滤, 滤液用稀醋酸调节 pH=5~6, 静置 1 h, 过滤, 洗涤, 干燥, 重结晶.

8a: 白色片状晶体, 产率 77%, m.p. 251~253 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.15~9.09 (m, 15H, ArH), 13.53 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3180, 1688, 1188, 758, 696 cm^{-1} ; MS m/z : 425 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ON}_6\text{S}$: C 65.09, H 3.77, N 19.81; found C 65.27, H 3.61, N 19.93.

8b: 白色片状晶体, 产率 69%, m.p. 165~167 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.78~9.04 (m, 14H, ArH), 13.48 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3171, 1669, 1178, 757, 700 cm^{-1} ; MS m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$: C 63.92, H 3.63, N 16.95; found C 64.02, H 3.69, N 16.52.

8c: 白色片状晶体, 产率 81%, m.p. 203~205 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.59 (s, 2H, CH_2), 7.13~9.10 (m, 14H, ArH), 13.21 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3169, 2889, 1663, 1192, 739, 689 cm^{-1} ; MS m/z : 428 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ON}_7\text{S}$: C 61.82, H 3.98, N 22.95; found C 62.01, H 3.93, N 22.41.

8d: 白色片状晶体, 产率 67%, m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.67 (s, 2H, CH_2), 7.19~9.11 (m, 16H, ArH), 13.34 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3134, 2908, 1685, 1189, 755, 700 cm^{-1} ; MS m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ON}_7\text{S}$: C 65.41, H 3.98, N 20.55; found C 65.69, H 4.12, N 21.01.

8e: 白色片状晶体, 产率 56%, m.p. 244~246 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.65 (s, 2H, CH_2), 7.29~9.19 (m, 15H, ArH), 13.32 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3181, 2900, 1671, 1196, 735, 709 cm^{-1} ; MS m/z : 479 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ON}_8\text{S}$: C 62.76, H 3.77, N 23.43; found C 62.93, H 3.87, N 22.99.

8f: 白色片状晶体, 产率 68%, m.p. 220~222 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.79 (s, 2H, CH_2), 7.19~9.04 (m, 17H, ArH), 13.27 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3193, 2919, 1678, 1211, 751, 690 cm^{-1} ; MS m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_6\text{S}$: C 66.67, H 3.97, N 16.67; found C 66.79, H 4.11, N 16.87.

1.2.10 2-芳基-5-(1,3-二苯基-4-吡唑甲酰氨基)-1,3,4-噻二唑(9a~9f)的制备

将 1 mmol 的化合物(6a~6f)分批溶解在冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 5 mL 98%浓硫酸中, 室温搅拌 2 h, 将反应倒入 20 mL 冰水中, 充分搅拌, 放置 0.5 h, 过滤, 固体洗涤至 pH=6~7, 重结晶.

9a: 白色片状晶体, 产率 81%, m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.44~9.42 (m, 15H, ArH), 13.03 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3133, 1683, 878, 759, 698 cm^{-1} ; MS m/z : 425 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ON}_6\text{S}$: C 65.09, H 3.77, N 19.81; found C 64.97, H 3.55, N 19.69.

9b: 白色片状晶体, 产率 78%, m.p. 203~205 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.82~9.44 (m, 14H, ArH), 12.98 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3135, 1679, 866, 755, 701 cm^{-1} ; MS m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$: C 63.92, H 3.63, N 16.95; found C 64.15, H 3.77, N 16.42.

9c: 白色片状晶体, 产率 85%, m.p. 241~242 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.63 (s, 2H, CH_2), 7.33~9.41 (m, 14H, ArH), 13.01 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3129, 2889, 1673, 823, 757, 699 cm^{-1} ; MS m/z : 428 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ON}_7\text{S}$: C 61.82, H 3.98, N 22.95; found C 62.03, H 3.80, N 22.43.

9d: 白色片状晶体, 产率 83%, m.p. 222~224 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.67 (s, 2H, CH_2), 7.28~9.42 (m, 16H, ArH), 12.99 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3134, 2908, 1685, 817, 755, 700 cm^{-1} ; MS m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ON}_7\text{S}$: C 65.41, H 3.98, N 20.55; found C 65.66, H 4.09, N 21.33.

9e: 白色片状晶体, 产率 86%, m.p. 210~212 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.68 (s, 2H, CH_2), 7.29~9.39 (m, 15H, ArH), 13.02 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3130, 2900, 1690, 864, 742, 703 cm^{-1} ; MS m/z : 479 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ON}_8\text{S}$: C 62.76, H 3.77, N 23.43; found C 62.88, H 3.91, N 22.94.

9f: 白色片状晶体, 产率 74%, m.p. 157~158 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 5.82 (s, 2H, CH_2), 7.29~9.44 (m, 17H, ArH), 12.98 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3134, 2919, 1688, 817, 751, 694 cm^{-1} ; MS m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_6\text{S}$: C 66.67, H 3.97, N 16.67; found C 66.81, H 4.13, N 16.87.

1.3 抗菌实验

抗菌实验参照文献[16]进行.

2 结果与讨论

将 4-甲酰基吡唑与芳酰胺在乙醇中回流, 得到的中间体吡唑脒, 接着在乙酸酐中合环从而将吡唑环和 1,3,4-噁二唑构建在同一个分子中, 与此同时用高锰酸钾将 4-甲酰基吡唑氧化成 4-吡唑甲酸, 通过合成酰氯与芳酰胺, 进而得到另一中间体取代氨基硫脲, 将所制的取代氨基硫脲分别在碘的 NaOH 溶液, NaOH 溶液和浓硫酸中合环从而又将吡唑环和 1,3,4-噁二唑, 1,2,4-三氮唑, 1,3,4-噻二唑构建在同一个分子中, 以期得到具有独特生理活性的新物质。

2.1 红外数据

2a~2f 化合物在 3180 cm^{-1} 处的 NH 伸缩振动吸收峰以及 1600 cm^{-1} 左右出的 C=N 伸缩振动吸收峰经乙酸酐合环后消失, 同时在 2900 cm^{-1} 左右处新出现了 CH_3 的伸缩振动吸收峰以及在 1250 和 1050 cm^{-1} 左右出现了噁二唑环中的 C—O—C 的吸收峰。化合物 **6a~6f** 在 3350 和 3115 cm^{-1} 左右的 NH 对称和不对称伸缩振动吸收峰, 1670 cm^{-1} 的 C=O 的伸缩振动吸收峰以及在 1160 cm^{-1} 左右出现 C=S 的弱吸收峰。经过合环得到的化合物中 **7a~7f** 中可以看到 1250 cm^{-1} 左右噁二唑中的 C—O—C 的吸收峰, **8a~8f** 中在 1180 cm^{-1} 左右 C=S 的弱吸收峰, 以及 **9a~9f** 在 820 cm^{-1} 左右的 C—S—C 的弱吸收峰。

2.2 $^1\text{H NMR}$

所制备的所有化合物在 $\delta\ 6.60\sim 9.30$ 范围内出现多条芳环上氢的峰。化合物 **2a~2f** 在 $\delta\ 9.03$ 左右的 CH=N 和 $\delta\ 11.30$ 左右的 NH 的峰经过乙酸酐合环后消失, 同时在 $\delta\ 2.20$ 左右处出现了 CH_3CO 的峰和 $\delta\ 8.60$ 左右的噁二唑的峰。 **6a~6f** 中在 $\delta\ 11.30\sim 11.60$ 出现了三个 NH 的峰, 经过合环后此范围内只剩余一个 NH 峰, 并且 **7a~7f** 和 **9a~9f** 向低场方向移动, 这可能是由于此二类化合物较 **6a~6f** 中的 NH 处于噁二唑和噻二唑的去屏蔽区的缘故。

2.3 抗菌活性

根据《消毒技术规范》中对抑菌作用的判断: 抑菌圈直径大于 20 mm 表示具有强抑菌效果, 抑菌圈在 $10\sim 20\text{ mm}$ 为中等抑菌, 抑菌圈 $<10\text{ mm}$ 为弱抑菌, 配合物的最小抑菌浓度 ≤ 800 为有抑菌效果。通过抗菌实验研究发现所合成出的一系列的化合物只有 **8a~8f** 系列即 3-芳基-4-(1,3-二苯基-4-吡唑甲酰基)-1,2,4-三唑啉-5-硫酮对金黄色葡萄球菌具有良好的抑制作用, 最大抑菌圈直径可达 30 mm , 最小的抑菌圈直径也有 20 mm , 最小抑菌浓度(MIC)均 $<50\text{ }\mu\text{g/mL}$, 但是对大肠杆菌的

作用较差, 具体数据列在表 1 和图 2 中。

表 1 化合物的抑菌圈和最小抑菌浓度(MIC)

Table 1 Antibacterial *in vitro* activity expressed as diameter of growth inhibition area and MIC

	浓度/(mol·L ⁻¹)	抑菌圈/mm		MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
8a	0.005	13	29	500	50
8b	0.005	12	25	500	50
8c	0.005	12	28	500	50
8d	0.005	12	27	500	50
8e	0.005	12	30	500	50
8f	0.005	12	18	500	50

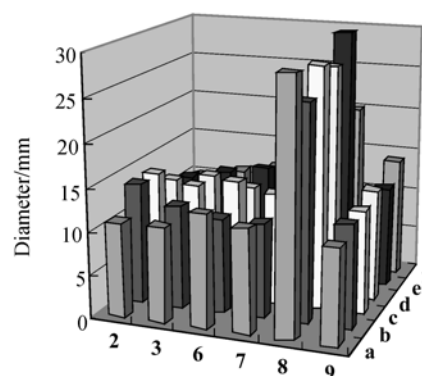


图 2 化合物对金黄色葡萄球菌的抑菌圈半径

Figure 2 New compounds' diameter of growth inhibition area and MIC

3 结论

本文以 1,3-二苯基-4-吡唑甲醛为原料合成了一系列的含有吡唑环和 1,3,4-噁二唑, 1,2,4-三氮唑, 1,3,4-噻二唑环的杂环化合物, 并对其结构进行了表征, 以确定化合物的结构。同时还对其抗菌活性做了初步的测试, 测试结果表明含有 1,2,4-三氮唑环的化合物对金黄色葡萄球菌普遍具有强烈的抑制作用, 其 MIC 均小于 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。其抗菌活性可能是 1,2,4-三氮唑与金黄色葡萄球菌体内的某些酶作用导致细菌在繁殖和生长过程中某些功能缺失而死亡。

References

- Mohamed, S.-A.; Sherif, A.-F. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 181.
- Jos, H.-M.; Herman, H.-S.; Hein, K.-A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1823.
- Fang, W.; Zhao, B.-X.; Huang, B. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6342.
- Nesrin, G.-K.; Samiye, Y.; Esra, K. *J. Bioorg. Med. Chem.*

- 2007**, *15*, 5775.
- 5 Sun, Y.-R.; Li, Y.-P.; Liu, C.-H. *J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 151 (in Chinese).
(孙燕荣, 李燕萍, 刘晨江, 有机化学, **2008**, *28*, 151.)
- 6 Li, M.-H.; Yin, L.-L.; Cai, M.-J. *Acta Pharm. Sinica* **2005**, *26*, 865.
- 7 El-Shimaa, M.-N.; Mohamed, A.-A.; Mohamed, F.-R. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3829.
- 8 Adnan, A.- B.; Tarek, A.-A. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1935.
- 9 Xue, S.-J.; Duan, L.-P.; Zhou, J.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1244 (in Chinese).
(薛思佳, 段李平, 邹金山, 有机化学, **2004**, *24*, 1244.)
- 10 Sridhar, R.; Perumal, P.-T. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6035.
- 11 Ivan, D.; Mirjana, V.; Niko, R. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093.
- 12 OuYang, G.-P.; Cai, X.-J.; Chen, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10160.
- 13 Lin, R.-H.; Chiu, G.-G.; Yu, Y. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4557.
- 14 Khaled, R.-A.; Morshed, A.-C.; Dong, Y. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9694.
- 15 Xia, Q.-C.; He, Q.-Z.; Xu, D.-F. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 775 (in Chinese).
(夏庆春, 何其庄, 许东芳, 化学学报, **2010**, *68*, 775.)
- 16 Xia, Q.-C.; Shen, Z.-H.; He, Q.-Z. *Acta Chim. Sinica* **2009**, *67*, 1843 (in Chinese).
(夏庆春, 沈智慧, 何其庄, 化学学报, **2009**, *67*, 1843.)

(A1005182 Qin, X.)