3-(5-*H*/CH₃-苯并咪唑-2-亚甲基)-5-取代-[1,2,4]三唑-4-胺衍生物的合成、结构和生物活性安悦^{*a} 张婷^a 姜华^b 张琳^b 韩杰^a 姚明星^a^a 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)^b 辽宁师范大学生命科学学院 大连 116029)

摘要 利用 3-巯基-4-氨基-5-取代-1,2,4-三唑和 2-氯甲基-5-取代-苯并咪唑在氢氧化钠溶液中反应, 得到 17 个 3-(5-*H*/CH₃-苯并咪唑-2-亚甲基)-5-取代-[1,2,4]三唑-4-胺衍生物。所有目标化合物经元素分析、红外光谱、核磁共振氢谱确定结构; 采用溶液法得到化合物 **3f** 与 Co²⁺ 形成的配合物, 通过 X 射线单晶衍射确定结构。初步的生物活性测试结果表明, 所合成的化合物对小麦芽鞘和绿豆发芽有着较好的生长调节作用; 化合物 **3d**, **3i** 对金黄色葡萄球菌具有一定的抑制作用。

关键词 1,2,4-三唑; 苯并咪唑; 结构; 生物活性

Synthesis, Structure and Their Biological Activities of 3-[(5-*H*/methyl-benzoimidazol-2-yl)methylthio]-5-substituted-1,2,4-triazol-4-amine DerivativesAn, Yue^{*a} Zhang, Ting^a Jiang, Hua^b Zhang, Lin^b Han, Jie^a Yao, Mingxing^a^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)^b School of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

Abstract Seventeen 3-[(5-*H*/methyl-benzoimidazol-2-yl)methylthio]-5-substituted-1,2,4-triazol-4-amine derivatives were synthesized by the reaction of 4-amino-5-substituted-1,2,4-triazole-3-thiol with 2-chloromethyl-5-substituted-benzoimidazole in sodium hydroxide solution. All the compounds were characterized by ¹H NMR and IR spectra, and elemental analysis. Moreover, one novel cobalt(II) compound was obtained with the target compound **3f** by solution method, and its structure was characterized by X-ray single crystal diffraction analysis. Besides, the results of primary biological activity experiments on wheat gemma and germination process of mung bean showed that these synthesized compounds had good activity, and the compounds **3d** and **3i** even have inhibiting effect on *Staphylococcus aureus*.

Keywords 1,2,4-triazole; benzoimidazole; structure; biological activities

1,2,4-三唑衍生物具有抗真菌、抗微生物、除草、植物生长调节^[1,2]等多种生物活性, 从 20 世纪 60 年代至今, 一直是人们研究的热点; 3-巯基-4-氨基-5-取代-1,2,4-三唑显示出抑菌^[3~5]、抗肿瘤^[6]等更为广泛的生物活性。苯并咪唑同样具有较高的生物活性, 如: 抗真菌、抗病毒、抗微生物及抗癌等^[7,8]。通过亚结构拼接原理, 设计在同一分子中既含有带活性官能团氨基的三唑环、苯并咪唑环, 又含有硫醚链的多异杂环化合物, 为杀菌剂、植物

生长调节剂及金属络合的配体提供先导化合物, 进而拓展多异杂环三唑苯并咪唑类衍生物多功能活性基团领域的研究。本文以取代的苯甲酰肼为原料利用 Reid 和 Heindel 法, 以取代的羧酸为原料利用固相溶解法合成 9 种 3-巯基-4-氨基-5-取代-1,2,4-三唑。再利用强碱性条件下, 与 2 种 2-氯甲基苯并咪唑进行反应, 合成 17 个新的目标化合物。合成路线为 Scheme 1。

* E-mail: anyue_11@163.com

Received October 26, 2011; revised December 13, 2011; published online March 5, 2012.

Project supported by the Department of Education of Liaoning Province (No. 2008349).

辽宁省教育厅(No. 2008349)资助项目。

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-5 显微熔点测定仪(未校准, 北京泰克仪器有限公司)温度未经校正; VarioEL III 元素分析仪(德国 Elementar 公司); TENSOR27 型傅立叶变换红外光谱仪(德国 Bruker 公司), KBr 压片; Bruker AXS SMART APEX II CCD 型 X 射线单晶衍射仪(德国布鲁克 AXS 有限责任公司); BrukerAvance-500 MHz 核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司), TMS 为内标, DMSO-*d*₆ 为溶剂。所有试剂均为分析纯或化学纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 2-氯甲基-5-取代-苯并咪唑(**1a~1b**)的合成

以化合物 **1a**^[9]合成为例: 取邻苯二胺 2.2 g (0.02 mol), 一氯乙酸 3.0 g (0.03 mol)于 50 mL 的圆底烧瓶中, 加入 13 mL 的 6 mol/L HCl 混合, 加热回流 5 h, 将反应后混合物冷却, 稀氨水中中和至 pH=7。减压过滤, 得黄色粉末, 用乙醇重结晶得淡黄色小针状晶体 **1a**, 产率 63.64%, m.p. 149.4~152.3 °C(文献值^[9]: 152.5~155 °C)。同样方法制备 **1b**, 产率 56.78%, m.p. 124.6~126.7 °C(文献值^[9]: 127~131 °C)。

1.2.2 3-巯基-4-氨基-5-取代-1,2,4-三唑(**2a~2i**)合成

化合物 **2a~2e** 按文献[10, 11]制备。 **2a**: 产率 42.45%, m.p. 198.7~199.9 °C(文献值^[10,11]: 199.0~201.0 °C); **2b**: 产率 54.94%, m.p. 192.0~193.0 °C(文献值^[10,11]: 192.0~193.0 °C); **2c**: 产率 56.64%, m.p. 214.4~215.2 °C(文献值^[10,11]: 213.6 °C); **2d**: 产率 56.89%, m.p. 271.6~273.8 °C; **2e**: 产率 60.61%, m.p. 213.6~215.7 °C;

化合物 **2f~2i** 按文献[12]制备。 **2f**: 产率 71%, m.p. 148.0~149.7 °C(文献值^[12]: 149.0~150.0 °C); **2g**: 产率 49.89%, m.p. 182.5~183.7 °C; **2h**: 产率 56.68%, m.p. 187.3~189.5 °C(文献值^[12]: 190.0~191.0 °C); **2i**: 产率 87.76%, m.p. 136.2~138.4 °C。

1.2.3 目标化合物 3-(5-*H*/CH₃-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-取代-[1,2,4]三唑-4-胺衍生物 **3a~3q** 的合成

将 2.0 mmol 3-巯基-4-氨基-5-取代-[1,2,4]三唑(**2**)悬浮于 15 mL 的甲醇溶液中, 室温搅拌下加入固体 NaOH (0.08 g, 2.0 mmol), PEG-600 约 3 滴, 溶液澄清后加入 2.4 mmol 2-氯甲基-5-取代-苯并咪唑(**1**)。慢慢升温回流, TLC 跟踪, 至反应完全[展开剂: *V*(丙酮): *V*(氯仿)=1:1], 向残余物中加入饱和的 NaHCO₃ 至 pH=7。过滤, 得粗品, 用 DMF/水或乙醇重结晶, 干燥后, 即得目标

产物 **3a~3q**.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3a**): 白色晶体, 产率 54.28%. m.p. 224.5~225.9 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.46 (s, 1H, NH), 7.92 [d, *J*=3.0 Hz, 1H, Ph₁ (Phenyl connected to imidazole ring)], 7.52 (d, *J*=3.3 Hz, 1H, Ph₂), 7.51 [(d, *J*=3.3 Hz, 1H, Ph₂ (phenyl or thiophenyl connected to 1,2,4-triazole ring)], 7.17 (d, *J*=3.2 Hz, 1H, Ph₂), 7.15 (d, *J*=3.2 Hz, 1H, Ph₂), 7.05~7.08 (m, 2H, Ph₁), 6.21 (s, 2H, NH₂), 4.62 (s, 2H, SCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3324, 3172, 2936, 2836, 1615, 1600, 1579, 1456, 1255, 1027, 828, 744, 692 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₆OS: C 57.94, H 4.58, N 23.85; found C 57.96, H 4.55, N 23.82.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(4-溴苯基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3b**): 浅橘黄色固体, 产率 58.33%. m.p. 234.0~235.7 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.45 (s, 1H, NH), 7.97 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, Ph₁), 7.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, Ph₁), 7.74 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, Ph₂), 7.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, Ph₂), 7.54 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, Ph₂), 7.47 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, Ph₂), 7.13~7.17 (m, 2H, Ph₁), 6.28 (s, 2H, NH₂), 4.64 (s, 2H, SCH₂); IR (KBr) ν : 3300, 3096, 1622, 1598, 1454, 1272, 826, 746, 694 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₃N₆SBr: C 47.65, H 3.75, N 20.94; found C 47.68, H 3.77, N 20.90.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(2,4-二氯苯基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3c**): 亮黄色针状晶体, 产率 65.69%. m.p. 240.5~241.8 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.48 (s, 1H, NH), 7.82 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, Ph₁), 7.59 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, Ph₁), 7.57 (s, 1H, Ph₂), 7.55 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph₂), 7.47 (d, *J*=7.05 Hz, 1H, Ph₂), 7.13~7.19 (m, 2H, Ph₁), 6.01 (s, 2H, NH₂), 4.65 (s, 2H, SCH₂); IR (KBr) ν : 3328, 3136, 1602, 1558, 1450, 1272, 862, 814, 738, 684 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₂N₆SCl₂: C 49.12, H 3.09, N 21.48; found C 49.16, H 3.06, N 21.45.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(2-羟基苯基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3d**): 白色固体, 产率 68.18%. m.p. 241.7~242.9 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.45 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, Ph₂-OH), 7.86~7.90 (m, 1H, Ph₂), 7.55 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph₁), 7.49 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph₁), 7.33~7.37 (m, 1H, Ph₂), 7.13~7.18 (m, 2H, Ph₁), 6.94~7.03 (m, 2H, Ph₂), 6.12 (s, 2H, NH₂), 4.64 (s, 2H, SCH₂); IR (KBr) ν : 3332, 3272, 3060, 1626, 1596, 1490, 1440, 1276, 746, 730, 670 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₆OS: C 56.79, H 4.17, N 24.84; found C 56.81, H

4.14, N 24.81.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(2-甲基苯硫基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3e**): 浅黄色针状晶体, 产率 60.00%. m.p. 236.2~238.7 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.44 (s, 1H, NH), 7.66 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, Ph₁), 7.48~7.55 (m, 2H, Ph₁), 7.16 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, Ph₁), 7.15 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, Ph₂), 7.05 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, Ph₂), 6.21 (s, 2H, NH₂), 4.61 (s, 2H, SCH₂), 2.43 (s, 3H, Ph₂-CH₃); IR (KBr) ν : 3320, 3092, 2944, 2784, 1622, 1594, 1494, 1450, 1272, 730, 676 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₄N₆S₂: C 52.61, H 3.98, N 24.54; found C 52.63, H 3.97, N 24.55.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-乙基-[1,2,4]三唑-4-胺(**3f**): 亮黄色晶体, 产率 46.18%. m.p. 193.1~193.7 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.41 (s, 1H, NH), 7.49~7.52 (m, 2H, Ph₁), 7.16 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, Ph₁), 7.14 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, Ph₂), 5.92 (s, 2H, NH₂), 4.55 (s, 2H, SCH₂), 2.49~2.69 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.0 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3344, 3188, 2970, 2940, 1624, 1534, 1452, 1272, 768, 684, 662 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₆OS: C 52.54, H 5.88, N 30.63; found C 52.55, H 5.85, N 30.67.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-苯氧甲基-[1,2,4]三唑-4-胺(**3g**): 黄色粉末状固体, 产率 71.68%. m.p. 198.8~199.7 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.43 (s, 1H, NH), 7.54 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, Ph₁), 7.46 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, Ph₁), 7.28~7.32 (m, 2H, Ph₁), 6.96~7.16 (m, 5H, Ph₂), 6.14 (s, 2H, NH₂), 5.17 (s, 2H, OCH₂), 4.62 (s, 2H, SCH₂); IR (KBr) ν : 3340, 3192, 2936, 2860, 1622, 1600, 1454, 1230, 1078, 744, 686 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₆OS: C 57.94, H 4.58, N 23.85; found C 57.92, H 4.61, N 23.82.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(4-甲基苯氧甲基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3h**): 亮黄色晶体, 产率 59.94%. m.p. 191.5~192.9 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 12.43 (s, 1H, NH), 7.51 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, Ph₁), 7.49 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Ph₁), 7.12~7.16 (m, 2H, Ph₁), 7.11 (d, *J*=10.5 Hz, 1H, Ph₂), 7.08 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, Ph₂), 6.97 (d, *J*=8.6 Hz, 1H, Ph₂), 6.94 (d, *J*=8.55 Hz, 1H, Ph₂), 6.11 (s, 2H, NH₂), 5.15 (s, 2H, OCH₂), 4.62 (s, 2H, SCH₂), 2.49 (s, 3H, Ph₂-CH₃); IR (KBr) ν : 3184, 3136, 2920, 2860, 1614, 1588, 1510, 1454, 1078, 814, 740, 684 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₆OS: C 59.00, H 4.95, N 22.93; found C 59.02, H 4.92, N 22.95.

3-(5*H*-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(3-甲基苯氧甲基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3i**): 亮黄色晶体, 产率 78.03%.

m.p. 196.9~198.3 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.45 (s, 1H, NH), 7.51 (d, $J=4.85$ Hz, 1H, Ph₁), 7.50 (d, $J=4.45$ Hz, 1H, Ph₁), 7.18 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, Ph₂), 7.14~7.16 (m, 2H, Ph₁), 6.78~6.89 (m, 3H, Ph₂), 6.12 (s, 2H, NH₂), 5.15 (s, 2H, OCH₂), 4.62 (s, 2H, SCH₂), 2.49 (s, 3H, Ph₂-CH₃); IR (KBr) ν : 3324, 3176, 2928, 2784, 1586, 1490, 1454, 1288, 1024, 742, 684 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₆OS: C 59.00, H 4.95, N 22.93; found C 59.04, H 4.90, N 22.91.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3j**): 浅黄色固体, 产率 56.80%. m.p. 214.6~215.6 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.30 (s, 1H, NH), 7.95 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, Ph₁), 7.93 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, Ph₂), 7.37 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, Ph₂), 7.29 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, Ph₂), 7.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph₂), 7.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph₁), 6.97 (s, 1H, Ph₁), 6.21 (s, 2H, NH₂), 4.58 (s, 2H, SCH₂), 3.82 (s, 3H, Ph₂-OCH₃), 2.39 (s, 3H, Ph₁-CH₃); IR (KBr) ν : 3464, 3116, 2936, 2846, 1616, 1582, 1484, 1458, 1254, 1022, 834, 800, 694 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₆OS: C 59.00, H 4.95, N 22.93; found C 59.02, H 4.91, N 22.97.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(4-溴苯基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3k**): 黄色固体, 产率 53.40%. m.p. 210.2~211.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.29 (s, 1H, NH), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ph₁), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ph₁), 7.41 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ph₂), 7.33 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ph₂), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph₂), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph₂), 6.95 (s, 1H, Ph₁), 6.27 (s, 2H, NH₂), 4.60 (s, 2H, SCH₂), 2.38 (s, 3H, Ph₁-CH₃); IR (KBr) ν : 3331, 3164, 2936, 2846, 1616, 1582, 1484, 1458, 1254, 1022, 834, 800, 694 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₇H₁₅N₆SBBr: C 45.06, H 3.34, N 20.24; found C 45.08, H 3.32, N 20.27.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(2,4-二氯苯基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3l**): 橘黄色固体, 产率 46.30%. m.p. 221.4~222.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.32 (s, 1H, NH), 7.81 (d, $J=1.95$ Hz, 1H, Ph₁), 7.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph₁), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, Ph₂), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ph₂), 7.25 (s, 1H, Ph₂), 6.98 (s, 1H, Ph₁), 6.01 (s, 2H, NH₂), 4.62 (s, 2H, SCH₂), 2.39 (s, 3H, Ph₁-CH₃); IR (KBr) ν : 3300, 3144, 2938, 2820, 1600, 1558, 1528, 1450, 1280, 1050, 860, 808, 678 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₇H₁₄N₆SCl₂: C 50.38, H 3.13, N 20.68; found C 50.36, H 3.16, N 20.69.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(2-甲基苯硫基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3m**): 浅黄色固体, 产率 68.60%.

m.p. 213.6~214.5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.30 (s, 1H, NH), 7.66 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, Ph₁), 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, Ph₂), 7.34 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, Ph₂), 7.04 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, Ph₂), 6.96 (s, 1H, Ph₁), 6.20 (s, 2H, NH₂), 4.57 (s, 2H, SCH₂), 2.50 (s, 3H, Ph₂-CH₃), 2.38 (s, 3H, Ph₁-CH₃); IR (KBr) ν : 3332, 3104, 2920, 2810, 1632, 1540, 1496, 1448, 1278, 1098, 876, 834, 804, 678 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₆H₁₆N₆S₂: C 53.91, H 4.53, N 23.58; found C 53.92, H 4.50, N 23.59.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-乙基-[1,2,4]三唑-4-胺(**3n**): 浅黄色固体, 产率 43.78%. m.p. 207.8~208.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.25 (s, 1H, NH), 7.40 (s, $J=7.65$ Hz, 1H, Ph₁), 6.99 (s, 1H, Ph₁), 6.96 (s, $J=7.65$ Hz, 1H, Ph₁), 5.92 (s, 2H, NH₂), 4.52 (s, 2H, SCH₂), 2.58 (q, $J=7.55$ Hz, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, Ph₁-CH₃), 1.21 (t, $J=7.55$ Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3352, 3200, 2976, 2940, 1632, 1538, 1450, 1276, 854, 798, 664 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₃H₁₂N₆S: C 54.91, H 4.26, N 29.56; found C 54.93, H 4.23, N 29.53.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-苯氧甲基-[1,2,4]三唑-4-胺(**3o**): 白色亮片状固体, 产率 53.70%. m.p. 195.9~196.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.29 (s, 1H, NH), 7.32 (s, 1H, Ph₁), 7.31 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, Ph₁), 7.29 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, Ph₁), 6.96~7.07 (m, 5H, Ph₂), 6.13 (s, 2H, NH₂), 5.17 (s, 2H, OCH₂), 4.58 (s, 2H, SCH₂), 2.38 (s, 3H, Ph₁-CH₃); IR (KBr) ν : 3336, 3104, 2928, 2816, 1632, 1600, 1528, 1496, 1452, 1238, 1078, 852, 804, 748, 686 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₆OS: C 59.00, H 4.95, N 22.93; found C 59.03, H 4.92, N 22.93.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(4-甲基苯氧甲基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3p**): 亮黄色片状固体, 产率 68.40%. m.p. 174.9~175.5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.28 (s, 1H, NH), 7.40 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ph₁), 7.26 (d, $J=4.1$ Hz, 1H, Ph₁), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ph₂), 6.98 (s, 1H, Ph₁), 6.96 (d, $J=2.9$ Hz, 1H, Ph₂), 6.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ph₂), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ph₂), 6.12 (s, 2H, NH₂), 5.12 (s, 2H, OCH₂), 4.58 (s, 2H, SCH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.38 (s, 3H, Ph₁-CH₃); IR (KBr) ν : 3400, 3144, 3032, 2924, 2868, 1616, 1590, 1512, 1450, 1282, 1018, 858, 804, 682 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₆OS: C 59.98, H 5.30, N 22.09; found C 59.96, H 5.34, N 22.07.

3-(5-甲基-苯并咪唑-2-亚甲硫基)-5-(3-甲基苯氧甲基)-[1,2,4]三唑-4-胺(**3q**): 亮黄色晶体, 产率 52.50%. m.p. 171.6~172.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.28 (s, 1H, NH), 7.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, Ph₁), 7.29 (d,

$J=3.7$ Hz, 1H, Ph₁), 7.17 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, Ph₂), 6.98 (s, 1H, Ph₁), 6.89 (s, 1H, Ph₂), 6.87 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Ph₂), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph₂), 6.12 (s, 2H, NH₂), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 4.59 (s, 2H, SCH₂), 2.49 (s, 3H, Ph₂-CH₃), 2.38 (s, 3H, Ph₁-CH₃); IR (KBr) ν : 3342, 3248, 2924, 2816, 1588, 1530, 1490, 1450, 1298, 1084, 866, 804, 686 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₆OS: C 59.98, H 5.30, N 22.09; found C 59.97, H 5.32, N 22.08.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

将 3-巯基-4-氨基-5-取代-1,2,4-三唑与 2-氯甲基苯并咪唑在氢氧化钠的甲醇溶液中反应, 合成目标化合物 **3**, 条件简单, 绿色环保. 反应以 PEG-600 为相转移催化剂, 均相进行, 速率较快, TLC 跟踪, 2 h 内均可完成, 大多数化合物的产率在 56% 以上. 3-巯基-4-氨基-5-取代-1,2,4-三唑在碱性条件下, 很容易形成稳定的巯基负离子, 以此为亲核试剂, 与 2-氯甲基苯并咪唑进行反应, 生成目标化合物, 为单分子的亲核取代反应.

2.2 目标化合物的波谱特征

目标化合物的红外数据显示, 化合物 **3a~3q** 在 3300 和 3200 cm^{-1} 附近均出现三唑环 4 位上氨基的 N—H 伸缩振动吸收峰; 在 3052~3088 cm^{-1} 处出现苯环的 C—H 伸缩振动吸收峰; 在 2968~2920 和 2872~2836 cm^{-1} 处出现饱和 C—H 伸缩振动吸收峰; 1500~1630 cm^{-1} 出现芳环、芳杂环的 C=N, C=C 伸缩振动(骨架振动)吸收峰; 2500 cm^{-1} 左右的硫酮(与硫醇的互变异构体)的伸缩振动吸收峰消失; 而在 685 cm^{-1} 附近出现 C—S—C 伸缩振动吸收峰. 核磁共振氢谱全归属数据显示, 化合物 **3a~3q** 中咪唑环上 NH 的质子信号峰均出现在低场, 在 δ 12.41~12.46 之间; S-CH₂ 的质子信号峰均在 δ 4.60 附近, 三唑 4 位上 NH₂ 的质子信号峰出现在 δ 6.20 附近. 这些数据分析结果表明, 中间体 **1** 与中间体 **2** 的反应发生在 SH 上, 是单分子的亲核取代反应, 与化合物结构是一致的.

2.3 目标化合物 **3f** 与 Co²⁺ 配合物的晶体数据分析

采用溶液结晶法, 以甲醇为溶剂, 得到目标化合物

3f 与 CoCl₂·6H₂O 形成的结构新颖的单核配合物晶体. 选取晶形较好、尺寸适合的配合物, 于 Bruker AXS SMART APEX II CCD 型 X 射线单晶衍射仪上, 利用经石墨单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071073$ Å)进行衍射数据收集. 采用直接法和差值 Fourier 合成法解出晶体结构. 采用全矩阵, 最小二乘法修正. 氢原子坐标由理论加氢程序获得. 全部结构计算均用 SHELX 97 程序测定. 该配合物分子式为: C₁₂H₁₄Cl₂CoN₆S, $M_r=404.18$, 为正交晶系, 属于 *Pbca* 空间群, 晶胞参数 $a=9.9203(9)$ Å, $b=13.6171(13)$ Å, $c=24.115(2)$ Å, $\beta=90^\circ$, 晶胞体积 $V=3257.6(5)$ Å³, $D_c=1.648$ Mg·m⁻³, $Z=8$, $F(000)=1640$, $R_1=0.0373$, $wR_2=0.0853$ [$I>2\sigma(I)$], $s=1.004$, 数据存于英国剑桥数据中心, CCDC 号为 782242. 部分键长、键角列于表 1.

图 1 为配合物的分子结构图, 中心钴原子分别与两个氯原子及来源于三唑和咪唑环上的两个 N 原子形成配位键, 形成一个四面体结构. 苯并咪唑与 1,2,4-三唑通过 C—S—C 键连接, 且不在同一平面, 二面角为 30.6° . 从表 1 的数据中可以看出, 键长范围是 2.010(2)~2.2623(9) Å, 键角范围是 $105.54(7)^\circ\sim118.99(4)^\circ$, 为扭曲的四面体结构. 配合物的结构表明: 合成的目标化合物结构与波谱数据分析结果是一致的.

图 1 配合物晶体结构图

Figure 1 Crystal structure of complex

2.4 化合物的生物活性

生长素活性: 参照文献[13]测定目标化合物 **3a~3q** 对小麦芽鞘的生长及对绿豆发芽过程的影响. 测试结果列于表 2 和表 3 中. 表 2 和表 3 数据表明, 当三唑环 5

表 1 配合物部分键长(Å)、键角($^\circ$)

Table 1 Selected bond lengths (Å) and angles ($^\circ$) for the complex

Co(1)—N(1)	2.010(2)	Co(1)—N(3)	2.013(2)
Co(1)—Cl(2)	2.224(9)	Co(1)—Cl(1)	2.262(9)
N(1)—Co(1)—N(3)	106.49(10)	N(1)—Co(1)—Cl(2)	107.96(7)
N(3)—Co(1)—Cl(2)	109.45(7)	N(1)—Co(1)—Cl(1)	107.76(7)
N(3)—Co(1)—Cl(1)	118.99(4)	Cl(2)—Co(1)—Cl(1)	105.54(7)

位的取代基为杂环或对甲氧基取代的苯基时, 化合物 **3a~3q** 对小麦芽鞘生长和绿豆发芽过程均表现为促进作用; 当三唑环 5 位的取代基为溴, 2,4-二氯取代的苯基时, 化合物 **3a~3q** 对小麦芽鞘生长和绿豆发芽过程均表现为抑制作用. 可以说, 与 1,2,4-三唑相连的取代基为供电基取代的苯基化合物具有促进作用, 生长素活性较高, 而连有卤素取代的苯基的化合物则表现出抑制作用. 这一结论为此类化合物的研究提供了可靠的依据.

表 2 化合物 **3a~3q** 的小麦芽鞘法生长素活性

Table 2 Biological activities of compounds **3a~3q** with wheat gemma

Compd.	Effect/%	Grade ^a	Compd.	Effect/%	Grade ^a
3a	10.15	C	3b	-1.03	抑制
3c	-0.11	抑制	3d	0.64	D
3e	10.15	C	3f	2.78	C
3g	4.13	D	3h	-0.04	抑制
3i	1.39	D	3j	8.75	D
3k	-0.15	抑制	3l	-0.09	抑制
3m	2.76	D	3n	1.17	D
3o	2.78	D	3p	-0.01	抑制
3q	-0.08	抑制			

^aC, D 代表药效评价等级.

表 3 化合物 **3a~3q** 的绿豆发芽法生长素活性

Table 3 Biological activities of compounds **3a~3q** with mung bean germination

Compd.	Germination/%			
	1 d	2 d	3 d	4 d
3a	50	70	100	100
3b	0	10	50	70
3c	40	60	80	100
3d	10	50	80	80
3e	40	60	80	100
3f	20	60	70	85
3g	20	50	60	90
3h	10	30	60	60
3i	20	40	75	85
3j	50	70	85	90
3k	20	50	60	70
3l	10	40	60	80
3m	20	70	80	80
3n	20	50	7	80
3o	20	60	80	85
3p	0	40	60	60
3q	0	20	50	60
对照试验	10	50	70	80

抑菌活性^[14]: 采用滤纸片法, 试验菌为金黄色葡萄球菌、大肠杆菌. 取直径 6 mm 的灭菌滤纸片放入浓度为 100 mg/mL 的目标产物 **3a~3q**, 阳性对照药为 2 mg/mL 的氨苄青霉素钠和 5 mg/mL 的硫酸链霉素、空白对照为 DMSO 溶液. 浸泡 24 h, 102 °C 烘干, 将待试菌悬液各取 0.5 mL 与牛肉膏蛋白胨固体培养基制成含菌平板, 用无菌镊子取含有原药、阳性对照和阴性对照的滤纸片贴在固体平板上, 接种后置 36 °C 培养 24 h. 每个菌种重复做 3 次, 取 3 次重复实验的平均值. 测试结果显示, 化合物 **3e** 和 **3i** 的抑菌直径分别为 7 和 9 mm, 对金黄色葡萄球菌的敏感程度表现为低度敏感, 其他化合物无明显的抑菌活性.

References

- [1] Kucukguzel, I.; Guniz, K. S.; Sevim, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1703.
- [2] Xavier, C.; Armelle, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2601.
- [3] Shivarama Holla, B.; Veerendra, M. K.; Shivananda, B. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 759.
- [4] Li, Y.-J.; Liu, L.-J.; Jin, K.; Sun, S.-Q.; Xu, Y.-T. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 1577 (in Chinese).
(李英俊, 刘丽军, 靳焜, 孙淑琴, 许永廷, 化学学报, **2010**, *68*, 1577.)
- [5] Sun, X.-H.; Bai, Y.; Liu, Y.-F.; Chen, B. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 788 (in Chinese).
(孙晓红, 白燕, 刘源发, 陈邦, 化学学报, **2010**, *68*, 788.)
- [6] Krzysztosf, S.; Tomasz, T.; Jolanta, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 404.
- [7] Michele, T.; Matteo, S.; Bruno, T.; Giuseppe, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2937.
- [8] Hanan, M. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2949.
- [9] Morton, R.; Hu, C.; Leslie, C.; Edwin, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2205.
- [10] Jack, R. R.; Ned, D. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 925.
- [11] Zhang, Z.-Y.; Li, M. *Chin. J. Org. Chem.* **1993**, *13*, 397 (in Chinese).
(张自义, 李明, 有机化学, **1993**, *13*, 397.)
- [12] Sun, X.-H.; Bai, Y. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1397.
- [13] An, Y.; Wei, W.; Mu, P.-P.; Jia, J.-Y.; Lü, J.-Z.; Chen, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1726 (in Chinese).
(安悦, 魏魏, 牟萍萍, 贾金英, 吕建洲, 陈欣, 有机化学, **2010**, *30*, 1726.)
- [14] Sheng, P.; Fan, X.-R.; Li, G.-W. *Microbiology Experiment*, Higher Education Press, Beijing, **1999**, pp. 214~215 (in Chinese).
(沈萍, 范秀荣, 李广武, 微生物学实验, 高等教育出版社, 北京, **1999**, pp. 214~215.)

(Qin, X.)