5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基乙酰肼化合物的合成及抑菌活性

王应红 杨 录 刘志昌*

(乐山师范学院化学学院 乐山 614000)

摘要 以 2-巯基-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑为原料, 经硫醚化、肼解、腙化反应合成了 9 个 5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基乙酰肼化合物, 其结构由 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS 表征和元素分析, 并初步研究了目标化合物的抑菌活性. 结果表明它们大多数具有优良的抑菌活性, 芳香醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基乙酰肼(**4a~4h**)比 2-丁烯醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基乙酰肼(**4i**)有更好的抑菌活性.

关键词 2-巯基-5-邻羟基苯基-1,3,4-噻二唑; 酰肼; 合成; 抑菌活性

Synthesis and Antibacterial Activity of 5-(2-Hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-sulfanyl Acetyl Hydrazones

Wang, Yinghong Yang, Lu Liu, Zhichang*

(Department of Chemistry, Leshan Normal University, Leshan 614000)

Abstract A series of 5-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-sulfanyl acetyl hydrazones were synthesized with 2-mercapto-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole as starting material, followed by thioetherification, hydrazide reaction and hydrazone reaction. The structures of these compounds were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS techniques and elemental analysis. The antimicrobial activities of these compounds were also originally studied. The results showed that most of these compounds have potent antibacterial activities. These compounds of aromatic aldehyde-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-sulfanyl acetyl hydrazone (**4a~4h**) showed better antibacterial activities than 2-butenal-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-sulfanyl acetyl hydrazone (**4i**).

Keywords 2-mercapto-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole; acyl hydrazones; synthesis; antibacterial activity

酰肼类化合物近年来已经被研究证实具有多种生物活性, 如抗菌活性^[1,2]、抗疟活性^[3]、抗结核活性^[4]、抗 HIV 活性^[5]、抗肿瘤活性^[6-9]、抗疟疾活性^[10]等, 其在新药研发中占有重要的地位^[11]. 酰肼类化合物硝呋齐特(Nifuroxazide), 具有 CONHN=CH 活性亚结构, 已经被用于肠道杀菌. 另外, 1,3,4-噻二唑作为一类重要的生理活性基团, 具有抗菌^[12-14]、消炎^[15,16]和抗癌^[17]等药理活性. 在我们之前的工作中, 报道了一类香豆素-3-甲酰基硫脲类衍生物, 具有优异的抑菌活性^[18]. 为了从分子水平上认识化学结构与生物活性的关系, 寻找更为广谱、高效的杀菌剂, 我们以 2-巯基-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑为先导化合物, 合成了一类新型的酰肼衍生物, 目的在于研究这类化合物的生物活性. 合成路线如所

Scheme 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XRC-1 型显微熔点测定仪, 温度计未经校正; TU-1901 双光束紫外可见分光光度计; IRPrestige-21 傅里叶变换红外光谱仪, KBr 压片; Bruker Avance 600 型核磁共振仪, DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标; Finnigan Trace Mass 型质谱仪(美国 Finnigan 公司), Carlo Erba 1106 元素分析仪. 所用试剂均为国产分析纯或化学纯.

1.2 中间体的合成

2-巯基-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑(**1**)参照文献[19]合成, m.p. 218~221 °C(文献值 217~220 °C).

* E-mail: liu_zhichang04@163.com

Received June 12, 2012; revised October 8, 2012; published online October 12, 2012.

Project supported by the Application of Basic Project of the Science and Technology Agency of Sichuan Province (No. 2010JY0148) and the Key Projects of the Science and the Technology Bureau of Leshan City in Sichuan Province (No. 08SZD092).

四川省科技厅应用基础(No. 2010JY0148)和四川省乐山市科技局重点(No. 08SZD092)资助项目.

a: R = C₆H₅, b: R = 2-HOC₆H₄, c: R = 4-HOC₆H₄
 d: R = 4-CH₃OC₆H₄, e: R = 4-O₂NC₆H₄, f: R = 3-CH₃O-4-HOC₆H₃
 g: R = 2-HOC₁₀H₆, h: R = 4-(CH₃)₂NC₆H₄, i: R = CH=CHCH₃

Scheme 1

5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-巯基乙酸乙酯(**2**)的合成: 在 150 mL 三口瓶中加入 15 mmol (3.16 g) 化合物 **1**, 15 mmol (1.84 g) ClCH₂COOC₂H₅, 50 mL DMSO, 15 mmol (2.07 g) 无水 K₂CO₃, 室温下搅拌反应 6 h, 反应结束后, 将反应液倒入 200 mL 水中, 析出白色固体, 抽滤、干燥所得固体, 用无水乙醇重结晶得 3.40 g 白色晶体, 收率 76.5%. m.p. 144~146 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ: 8.17 (s, 1H, ArOH), 7.41~6.98 (m, 4H, PhH), 4.15 (s, 2H, CH₂), 4.27 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.21 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ: 168.5, 166.5, 163.6, 154.9, 132.8, 129.7, 127.6, 120.2, 116.8, 61.88, 35.60, 14.47; IR (KBr) ν: 3024 (=C—H, Ph), 2933 (C—H, CH₂), 1724 (C=O), 1600 (C=N), 623 (C—S). Anal. calcd for C₁₂H₁₂N₂O₃S₂: C 48.63, H 4.08, N 9.45; found C 48.68, H 4.08, N 9.51.

5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-巯基-乙酰肼(**3**)的合成: 在 100 mL 三口瓶中加入 10 mmol (2.96 g) **2**, 60 mL 无水乙醇和 2.0 mL 80%水合肼, 室温搅拌 4 h, 抽滤, 无水乙醇洗涤, 干燥, 乙醇-DMF 重结晶得 2.49 g 白色晶体, 收率 88.3%. m.p. 194~196 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ: 9.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, CONH), 8.17 (s, 1H, ArOH), 7.74~6.98 (m, 4H, PhH), 4.44 (s, 2H, CH₂), 4.03 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, NH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ: 168.5, 166.4, 163.6, 154.9, 132.8, 129.7, 127.6, 120.2, 116.8, 35.9; IR (KBr) ν: 3317, 3203 (N—H), 3039 (=C—H, Ph), 2941 (C—H, CH₂), 1647 (C=O),

1575 (C=N), 621 (C—S). Anal. calcd for C₁₀H₁₀N₄O₂S₂: C 42.54, H 3.57, N 19.84; found C 42.46, H 3.56, N 20.05.

1.3 目标化合物 4a~4i 的合成

将 0.42 mmol (118.6 mg) **3**, 20 mL 无水乙醇, 0.42 mmol 取代醛和催化剂量的冰乙酸加到反应瓶中, 搅拌回流, TLC 跟踪反应[展开剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=2:3]至醛点消失, 冷却析出晶体、过滤, 乙醇或 DMF/乙醇混合溶剂重结晶, 得到目标化合物 **4a~4i**.

苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-巯基-乙酰肼(**4a**): 127 mg 白色固体, 收率 82%. m.p. 184~187 °C; UV-Vis (EtOH) λ_{max}: 287 nm; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ: 11.22 (s, 1H, CONH), 8.23 (s, 1H, N=CH), 8.06 (s, 1H, ArOH), 7.70~6.98 (m, 9H, PhH), 4.23 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ: 168.5, 165.5, 163.6, 154.9, 147.9, 133.9, 132.8, 130.7, 129.7, 129.2, 128.9, 127.9, 127.6, 121.6, 121.4, 116.8, 36.4; IR (KBr) ν: 3176 (N—H), 3072 (=C—H, Ph), 2912 (C—H, CH₂), 1681 (C=O), 1589 (C=N), 626 (C—S); ESI-MS *m/z* (%): 393 (M⁺+23, 100), 369 (M⁺-1, 28). Anal. calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂S₂: C 55.12, H 3.81, N 15.12; found C 54.98, H 3.94, N 14.95.

2-羟基苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-巯基-乙酰肼(**4b**): 134 mg 白色固体, 收率 83%. m.p. 218~220 °C; UV-Vis (EtOH) λ_{max}: 281 nm; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ: 11.23 (s, 1H, CONH), 8.44 (s, 1H, N=CH), 8.35 (s, 1H, ArOH), 8.17 (s, 1H, ArOH), 7.70~6.87 (m, 8H, PhH), 4.24 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ: 168.5, 165.5, 164.9, 163.6, 157.8, 154.9, 147.9, 132.8, 129.7, 127.6, 126.8, 120.3, 119.9, 119.6, 116.9, 116.8, 36.4; IR (KBr) ν: 3184 (N—H), 3066 (=C—H, Ph), 2916 (C—H, CH₂), 1678 (C=O), 1581 (C=N), 624 (C—S); ESI-MS *m/z* (%): 409 (M⁺+23, 100), 384 (M⁺-2, 34). Anal. calcd for C₁₇H₁₄N₄O₃S₂: C 52.84, H 3.65, N 14.50; found C 52.90, H 3.70, N 14.34.

4-羟基苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-巯基-乙酰肼(**4c**): 128 mg 白色固体, 收率 79%. m.p. 229~231 °C; UV-Vis (EtOH) λ_{max}: 296 nm; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ: 11.23 (s, 1H, CONH), 8.90 (s, 1H, N=CH), 8.16 (s, 1H, ArOH), 8.10 (s, 1H, ArOH), 7.94~6.82 (m, 8H, PhH), 4.19 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ: 168.5, 165.5, 163.6, 161.2, 154.9, 144.5, 132.8, 130.6, 130.2, 129.7, 127.6, 126.8, 120.5, 120.3, 119.9, 116.6, 36.4; IR (KBr) ν: 3197 (N—H), 3072 (=C—H, Ph), 2933 (C—H, CH₂), 1674 (C=O), 1581 (C=N), 624

(C—S); ESI-MS m/z (%): 409 ($M^+ + 23$, 100), 385 ($M^+ - 1$, 38). Anal. calcd for $C_{17}H_{14}N_4O_3S_2$: C 52.84, H 3.65, N 14.50; found C 52.67, H 3.86, N 14.32.

4-甲氧基苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基-乙酰肼(**4d**): 124 mg 白色固体, 收率 74%. m.p. 156~157 °C; UV-Vis (EtOH) $\lambda_{\max}$: 296 nm; 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 11.22 (s, 1H, CONH), 8.16 (s, 1H, N=CH), 8.14 (s, 1H, ArOH), 7.66~6.98 (m, 8H, PhH), 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 168.6, 165.5, 163.1, 161.4, 154.9, 147.7, 132.7, 130.1, 129.8, 127.0, 126.5, 120.2, 119.1, 116.9, 114.8, 114.7, 55.7, 36.7; IR (KBr) ν : 3188 (N—H), 3070 (=C—H, Ph), 2929 (C—H, CH₂), 1674 (C=O), 1577 (C=N), 624 (C—S); ESI-MS m/z (%): 423 ($M^+ + 23$, 100), 399 ($M^+ - 1$, 16). Anal. calcd for $C_{18}H_{16}N_4O_3S_2$: C 53.98, H 4.03, N 13.99; found C 53.79, H 3.96, N 14.16.

4-硝基苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基-乙酰肼(**4e**): 143 mg 白色固体, 收率 82%. m.p. 210~213 °C; UV-Vis (EtOH) $\lambda_{\max}$: 322 nm; 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 11.25 (s, 1H, CONH), 8.30 (s, 1H, N=CH), 8.14 (s, 1H, ArOH), 7.99~6.96 (m, 8H, PhH), 4.27 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 168.5, 165.5, 163.6, 154.9, 150.8, 146.9, 140.1, 132.8, 129.7, 127.6, 126.8, 124.6, 124.4, 124.0, 123.8, 116.8, 36.4; IR (KBr) ν : 3178 (N—H), 3076 (=C—H, Ph), 2954 (C—H, CH₂), 1674 (C=O), 1585 (C=N), 626 (C—S); ESI-MS m/z (%): 438 ($M^+ + 23$, 100), 418 ($M^+ + 3$, 16). Anal. calcd for $C_{17}H_{13}N_5O_4S_2$: C 49.13, H 3.15, N 16.85; found C 49.01, H 3.31, N 16.76.

3-甲氧基-4-羟基苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基-乙酰肼(**4f**): 152 mg 白色固体, 收率 87%. m.p. 240~242 °C; UV-Vis (EtOH) $\lambda_{\max}$: 321 nm; 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 11.21 (s, 1H, CONH), 8.28 (s, 1H, N=CH), 8.17 (s, 1H, ArOH), 8.11 (s, 1H, ArOH), 7.89~6.76 (m, 8H, PhH), 4.21 (s, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 168.5, 165.6, 165.0, 163.3, 154.8, 149.6, 148.4, 144.8, 132.7, 127.6, 125.9, 122.6, 121.8, 120.2, 116.9, 110.2, 56.5, 36.7; IR (KBr) ν : 3396 (O—H), 3188 (N—H), 3076 (Ph), 2916 (C—H, CH₂), 1681 (C=O), 1581 (C=N), 621 (C—S); ESI-MS m/z (%): 438 ($M^+ + 23$, 100), 418 ($M^+ + 3$, 16). Anal. calcd for $C_{18}H_{16}N_4O_4S_2$: C 51.90, H 3.87, N 13.45; found C 51.76, H 4.05, N 13.23.

2-羟基苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫

基-乙酰肼(**4g**): 157 mg 黄色固体, 收率 83%. m.p. 225~226 °C; UV-Vis (EtOH) $\lambda_{\max}$: 322 nm; 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 11.16 (s, 1H, CONH), 8.32 (s, 1H, N=CH), 8.16 (s, 1H, ArOH), 8.07 (s, 1H, ArOH), 7.96~6.99 (m, 10H, PhH), 4.24 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 168.1, 165.4, 164.9, 163.5, 163.2, 162.9, 158.4, 157.4, 154.9, 146.8, 143.8, 132.8, 131.7, 128.6, 127.6, 123.9, 119.2, 116.9, 110.6, 109.0, 36.7; IR (KBr) ν : 3215 (N—H), 3045 (=C—H, Ph), 2922 (C—H, CH₂), 1660 (C=O), 1573 (C=N), 621 (C—S); ESI-MS m/z (%): 438 ($M^+ + 23$, 100), 418 ($M^+ + 3$, 16). Anal. calcd for $C_{21}H_{16}N_4O_3S_2$: C 57.78, H 3.69, N 10.84; found C 57.57, H 3.87, N 10.65.

4-二甲氨基苯甲醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基-乙酰肼(**4h**): 158 mg 白色固体, 收率 91%. m.p. 209~210 °C; UV-Vis (EtOH) $\lambda_{\max}$: 338 nm; 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 11.22 (s, 1H, CONH), 8.27 (s, 1H, N=CH), 8.12 (s, 1H, ArOH), 7.70~6.63 (m, 8H, PhH), 4.22 (s, 2H, CH₂), 2.97 (m, 6H, N(CH₃)₂); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 168.5, 165.5, 164.9, 163.6, 157.8, 153.1, 147.9, 132.8, 129.7, 127.6, 126.8, 122.3, 120.2, 119.9, 116.9, 110.6, 40.4, 40.1, 36.6; IR (KBr) ν : 3169 (N—H), 3062 (=C—H, Ph), 2922 (C—H, CH₂), 1666 (C=O), 1581 (C=N), 630 (C—S); ESI-MS m/z (%): 438 ($M^+ + 23$, 100), 418 ($M^+ + 3$, 16). Anal. calcd for $C_{19}H_{19}N_5O_3S_2$: C 55.18, H 4.63, N 16.94; found C 55.03, H 4.78, N 16.78.

2-丁烯醛-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-硫基-乙酰肼(**4i**): 106 mg 白色固体, 收率 76%. m.p. 192~194 °C; UV-Vis (EtOH) $\lambda_{\max}$: 268 nm; 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 9.25 (s, 1H, CONH), 8.10 (s, 1H, N=CH), 8.03 (s, 1H, ArOH), 7.90~6.76 (m, 8H, PhH), 5.73~5.32 (m, 2H, CH=CH), 4.21 (s, 2H, CH₂), 1.82 (m, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 168.5, 165.4, 163.5, 154.9, 147.8, 139.3, 138.7, 132.7, 129.0, 128.8, 120.2, 116.9, 36.7, 18.8; IR (KBr) ν : 3176 (N—H), 3072 (=C—H, Ph), 2912 (C—H, CH₂), 1681 (C=O), 1589 (C=N), 626 (C—S); ESI-MS m/z (%): 438 ($M^+ + 23$, 100), 418 ($M^+ + 3$, 16). Anal. calcd for $C_{14}H_{14}N_4O_2S_2$: C 50.28, H 4.22, N 16.75; found C 50.10, H 4.38, N 16.48.

1.3 抑菌活性测试

按文献[20]方法筛选抑菌活性。供试靶标: 枯草杆菌 (*B. subtilis*)、金色葡萄球菌 (*S. aureus*)、大肠杆菌 (*E. coli*) 青霉 (*Penicillium chrysogenum*)、黑曲霉 (*Aspergillus niger*)。接种后定期观察菌种生长情况, 枯草杆菌、金色

葡萄球菌、大肠杆 37 °C 无菌条件下培养 24 h, 青霉、黑曲霉在 28 °C 无菌条件下培养 72 h 后测量抑菌圈直径, 重复 3 次试验。

2 结果与讨论

2.1 合成反应

采用水杨酸作为起始原料, 经酯化、腈解、成盐、环化得到 2-巯基-5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑(1), 再硫醚化、腈解得酰肼。探讨了酰肼与取代醛的腈化反应, 当用冰乙酸催化, 在无水乙醇中搅拌回流反应 6~8 h, 可得到较高产率的 5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-巯基乙酰肼化合物 **4a~4i**。整个合成反应操作简单, 产物容易分离, 总产率较高。

2.2 光谱分析

合成的目标化合物 **4a~4i** 的结构由 IR, ¹H NMR 和 MS 所表征。在 IR 谱图上, 酰肼有两个特征峰: 在 3215~3169 和 1660~1681 cm⁻¹, 出现中强而尖锐吸收峰为亚肼基(NH—N=C)的 ν_{NH} 和 ν_{CO} 吸收峰, 1660~1681 cm⁻¹ 左右为 C=O 的伸缩振动。1610 cm⁻¹ 左右为 C=N 的伸缩振动。在化合物 **4a~4i** 的 ¹H NMR 谱图中, 11.25~9.25 左右的单峰为 CONH 上的质子吸收峰, 8.90~8.10 的单峰为 N=CH 上的质子吸收峰, 这是酰肼的两个特征吸收峰。ESI-MS 谱给出化合物 **4a~4i** 的与其分子量相关的离子峰, 如化合物 **4a** 有分子离子峰结合一个钠的离子峰 393 (M⁺+23, 100), 和分子离子峰脱一个氢的离子峰 369 (M⁺-1, 28)。

2.3 抑菌活性

抑菌试验结果表明: 在药物浓度为 10⁻⁴ mol/L 时, 与参照药物三氯生的抑菌活性进行对比, 发现大多数合成的化合物对上述 5 种菌体具有比三氯生有更强的抑制作用。其中 **4d**, **4e** 和 **4f** 对枯草杆菌(*B. subtilis*)、大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)有良好的抑菌活性(抑菌圈 21 mm 以上): **4e** 对大肠杆菌的抑菌圈达到 25.85 mm, **4d** 和 **4f** 对枯草杆菌的抑菌圈分别达到 24.97 和 24.95 mm; **4b**, **4d**, **4g** 对黑曲霉(*Aspergillusniger*)的抑菌作用较好(抑菌圈 22~23 mm); **4a**, **4b**, **4e**, **4g** 对青霉(*Penicillium*)有一定抑菌作用(抑菌圈 20~21 mm)。从化合物结构和抑菌活性初步分析来看, 酰肼基团上连接的取代芳醛基团较取代的脂肪醛基团有更好的抑菌活性, 当苯环上连有强吸电子取代基(如硝基)或强供电子取代基(如甲氧基)时, 所形成的化合物对大肠杆菌(*E. coli*)和枯草杆菌(*B. subtilis*)生长影响较大, 当取代芳醛替换为 2-羟基萘时, 所形成的化合物对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)生长影响较大, 这为下一步寻找更加优异的杀菌

剂提供了借鉴。

表 1 化合物 **4a~4i** 的抑菌活性(mm)
Table 1 Antibacterial activity of compound **4a~4i** (mm)

Compd.	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Penicillium</i>	<i>Aspergillusniger</i>
Triclosan ^a	17.21 ^b	18.09	17.53	19.31	21.31
4a	20.66	22.33	19.68	20.65	21.49
4b	21.51	20.71	22.15	21.27	22.45
4c	20.48	22.34	20.66	18.76	21.19
4d	24.97	22.61	23.66	18.35	23.44
4e	23.64	21.65	25.85	21.64	22.93
4f	24.95	22.11	22.61	19.37	21.08
4g	21.76	24.51	20.97	20.87	22.81
4h	22.12	21.19	21.83	19.34	21.62
4i	19.74	22.41	22.08	17.07	20.75

^a Concentration 10⁻⁴ mol/L; ^b Each data was repeated three times.

References

- Foroumadi, A.; Mansouri, S.; Kiani, Z.; Rahmani, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 851.
- Cheng, J.; Liu, F.; Song, B.-A.; Yang, S.; Hu, D.-Y.; Jin, L.-H.; Chen, Z.; Xue, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 894 (in Chinese). (陈江, 刘芳, 宋宝安, 杨松, 胡德禹, 金林红, 陈卓, 薛伟, 有机化学, **2008**, 28, 894.)
- Dimmock, J. R.; Vashishtha, S. C.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 241.
- Telvekar, V. N.; Belubbi, A.; Bairwa, V. K.; Satardekar, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2343.
- Himmel, D. M.; Sarafianos, S. G.; Dharmasena, S.; Hossain, M. M.; Simandle, K. M.; Ilina, T.; Jr, A. C.; Knight, J. L.; Julias, J. G.; Clark, P. K.; Jespersen, K. K.; Levy, R. M.; Hughes, S. H.; Parniak, M. A.; Arnold, E. *ACS Chem. Biol.* **2006**, 15, 702.
- Kalinowski, D. A.; Richardson, E. D. *Pharmacol. Rev.* **2005**, 57, 547.
- Lovejoy, D. B.; Richardson, D. R. *Blood* **2002**, 100, 666.
- Richardson, D. R.; Kalinowski, D. S.; Lau, S.; Jansson, P. J.; Lovejoy, D. B. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2009**, 1790, 702.
- Kalinowski, D. S.; Yu, Y.; Sharpe, P. C.; Islam, M.; Liao, Y. T.; Lovejoy, D. B.; Kumar, N.; Bernhardt, P. V.; Richardson, D. R. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3716.
- Melnyk, P.; Leroux, V.; Sergheraert, C.; Grellier, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 31.
- Rollas, S.; Küçüküzümlü, G. *Molecules* **2007**, 12, 1910.
- Foroumadi, A.; Mansouri, S.; Kiani, Z.; Rahmani, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 851.
- Thomasco, L. M.; Gadwood, R. C.; Weaver, E. A.; Ochoada, J. M.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Stapert, D.; Moerman, J. K.; Schaadt, R. D.; Yagi, B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4193.
- Karakus, S.; Rollas, S. *Farmaco* **2002**, 57, 577.
- Schenone, S.; Brullo, C.; Bruno, O.; Bondavalli, F.; Ranise, A.; Filippelli, W.; Rinaldi, B.; Capuanob, A.; Falcone, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1698.
- Palaska, E.; Sahin, G.; Kelicen, P.; Durlu, N. T.; Altinok, G. *Farmaco* **2002**, 57, 101.
- Terzioğlu, N.; Gürsoy, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 781.
- Liu, Z.-C.; Liu, X.-X.; Wang, Y.-H.; Yang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 136 (in Chinese). (刘志昌, 刘晓霞, 王应红, 杨录, 有机化学, **2011**, 31, 136.)

- [19] Zhu, S.-S.; Lu, J.-R.; Xin, C.-W.; Lu, B.-W.; Bao, X.-R.; Tang, D.-W.; Zou, M.; Liu, Q. *Chin. J. Org.Chem.* **2010**, *30*, 1914 (in Chinese).
(朱姗姗, 卢俊瑞, 辛春伟, 卢博为, 鲍秀荣, 唐大伟, 邹敏, 刘倩, *有机化学*, **2010**, *30*, 1914.)
- [20] Li, Y.-L. *Clinical Microbiology and Inspection*, People's Health Press, Beijing, **1995**, p. 77 (in Chinese).
(李影林, *临床微生物学及检验*, 人民卫生出版社, 北京, **1995**, p. 77.)

(Lu, Y.)