含吡唑取代基的 1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑类衍生物的
合成及生物活性姚明星^a 安悦^{*,a} 闫杰^a 田星^b 魏诗^c^(a) 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029^(b) 辽宁师范大学分析测试中心 大连 116029^(c) 辽宁师范大学化学生命科学 大连 116029

摘要 以 4-氨基-5-巯基-1,2,4-均三唑的衍生物和 5-吡唑甲酸及其衍生物为原料, 设计合成 21 个未见报道的新的 3-取代-6-吡唑基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑类化合物. 通过 IR 和 ¹H NMR 及元素分析对化合物结构进行表征. 小麦芽鞘法对目标化合物生长活性测试结果表明, 所合成的化合物均表现出不同程度的生长活性; 抑菌活性测试结果表明部分化合物表现出较好的抑菌活性. 其中化合物 **3g** 和 **3h** 的活性最好, 与氯霉素相似. 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌药物最低抑菌浓度(MIC 值) **3g** 达到 6.25 和 3.13 mg/L, **3h** 达到 12.5 和 6.25 mg/L.

关键词 1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Novel Substituted-pyrazole
1,2,4-Triazolo[3,4-*b*]benzothiazole

Yao, Mingxing^a An, Yue^{*,a} Yan, Jie^a Tian, Xing^b Wei, Shi^c
^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029
^(b) Analysis and Inspection Center, Liaoning Normal University, Dalian 116029
^(c) School of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116029

Abstract Twenty-one new derivatives have been synthesized using 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole and pyrazole carboxylic acid as the starting materials. The structures of the title compounds were characterized by IR, ¹H NMR and elemental analyses. The wheat gemma method preliminary bioassay results indicated that some compounds display herbicidal activity to some extent, and bacteriostatic activity test results show that the part of compounds show excellent fungicidal activity, particularly compounds **3g** and **3h** exhibit higher than the others, and were similar with chloramphenicol. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of **3g** and **3h** with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* is 6.25 and 3.13 mg/L, and 12.5 and 6.25 mg/L, respectively.

Keywords 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]benzothiazole; synthesis; biological activity

现今, 由于杂环类化合物结构变化多样、活性高且污染小, 日益受到人们的普遍重视^[1,2]. 农药开发工作的发展主体是含氮杂环化合物, 其中吡唑以它高效、低毒的广泛生物活性作为具有代表性的一类^[3]. 均三唑并噻二唑类化合物同样也具有多种多样的生物活性和药理活性, 如抗肿瘤^[4]、抗菌^[5,6]、抗癌^[7]、抗结核^[8]、消炎^[9]、除草^[10]、杀虫^[11]以及调节植物生长^[12]等. 其中已有很多

商品化, 如对防止水稻瘟病具有特效的 5-甲基-1,2,4-三唑[3,4]苯并噻唑^[13]. 为了更深入地研究含有稠杂环的连环化的活性和寻找新要求的农药和医药, 我们根据活性叠加原理, 把吡唑引入到均三唑并噻二唑中, 通过改变稠合环上取代基, 设计合成 21 个未见文献报道的新型化合物. 合成路线如 Scheme 1.

* E-mail: anyue_11@163.com

Received October 11, 2012; revised January 17, 2013; published online January 21, 2013.

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

辽宁省教育厅基金(No. 2008349)资助项目.

1a: R¹=H, 1b: R²=OCH₃, 1c: R²=NO₂

2a: R²=C₆H₅, 2b: R²=*p*-CH₃OC₆H₄, 2c: R²=CH₃, 2d: R²=*m*-CH₃C₆H₄OCH₂, 2e: R²=*o*-CH₃C₆H₄OCH₂, 2f: R²=C₆H₄OCH₂, 2g: R²=*p*-ClC₆H₄

R¹=H; R²=C₆H₅ (**3a**), *p*-CH₃OC₆H₄ (**3b**), CH₃ (**3c**), *m*-CH₃C₆H₄OCH₂ (**3d**), *o*-CH₃C₆H₄OCH₂ (**3e**), C₆H₄OCH₂ (**3f**), *p*-ClC₆H₄ (**3g**)
 R¹=OCH₃; R²=C₆H₅ (**3h**), *p*-CH₃OC₆H₄ (**3i**), CH₃ (**3j**), *m*-CH₃C₆H₄OCH₂ (**3k**), *o*-CH₃C₆H₄OCH₂ (**3l**), C₆H₄OCH₂ (**3m**), *p*-ClC₆H₄ (**3n**)
 R¹=NO₂; R²=C₆H₅ (**3o**), *p*-CH₃OC₆H₄ (**3p**), CH₃ (**3q**), *m*-CH₃C₆H₄OCH₂ (**3r**), *o*-CH₃C₆H₄OCH₂ (**3s**), C₆H₄OCH₂ (**3t**), *p*-ClC₆H₄ (**3u**)

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

TENSOP27 傅立叶变换红外光谱仪(KBr 压片, 德国 Bruker 公司); X-5 显微熔点测定仪(未校准, 北京泰克仪器有限公司); Bruker Avance-500MHz 核磁共振仪(TMS 为内标, DMSO-*d*₆ 为溶剂, 瑞士 Bruker 公司); VarioEL III 元素分析仪(德国 Elementar 公司); 所用试剂均为分析纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 3-苯基吡唑-5-甲酸及其衍生物 1a~1c 的合成

参照文献[14], 在冰水浴条件下, 向新配制的 EtONa/EtOH (1.0 mol·L⁻¹, 10 mL) 溶液中滴加草酸二乙酯(1.35 mL, 10 mmol)与苯乙酮(1.17 mL, 10 mmol)的混合溶液, 滴毕继续搅拌 2 h 后, 减压抽滤, 乙醇冲洗滤饼三次, 真空干燥, 得黄色固体。将其溶于乙酸(25 mL)中, 加入水合肼(80%, 0.59 mL, 9.36 mmol), 回流 1 h, 得黄色透明液体, 冷却, 倒入冰水中, 出现淡黄色固体, 减压抽滤、干燥、乙醇和水重结晶, 得到淡黄色针状晶体。加入氢氧化钠的水溶液, 80 °C 下反应 5 h, 冷却, 除去不溶物。滤液稀释后用浓盐酸酸化至 pH=1~2, 析出白色固体, 抽滤干燥, 乙醇和水重结晶, 得白色针状晶体 **1a**, 产率为 85.6%。m.p. 241.9~243.7 °C(文献值^[14]: 239.3~240.7 °C); IR (KBr) ν: 3212 (NH), 3165, 3076, 2937, 2598

(OH), 1724 (C=O), 1675, 1542, 1475, 1221 (N—N=C) cm⁻¹。同样方法制备 **1b** 产率为 90.2%。m.p. 240.0~241.9 °C(文献值^[15]: 242.7~244.1 °C); IR (KBr) ν: 3324 (NH), 3126, 3078, 3024, 2780 (OH), 1696 (C=O), 1615, 1522, 1445, 1221 (N—N=C), 1187 (C—O—C), 829 cm⁻¹。 **1c** 产率为 80.5%, m.p. 288.8~289.1 °C(文献值^[15]: >280 °C); IR (KBr) ν: 3284 (NH), 3155, 3028, 2780 (OH), 1724 (C=O), 1672, 1548, 1461, 1512 (NO₂), 1279 (N—N=C), 845 cm⁻¹。

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

参照文献[16], 以 **2a** 的合成例: 取苯甲酸乙酯 5 mL 和 80% 的水合肼, 搅拌回流 5 h 后, 抽滤, 乙醇重结晶后得白色针状晶体。常温下向 1.37 g (10 mmol) 的此产物中缓慢滴加 CS₂ (2 mL, 15 mmol) 和 10 mL 的乙醇混合溶液, 滴毕后常温搅拌 18 h, 然后加入 10 mL 的无水乙醚, 搅拌 30 min 后抽滤干燥, 得到乳白色钾盐。向钾盐中加入水合肼(80%, 8 mL, 40 mmol), 回流 4 h 后得到黄绿色溶液, 将其倒入碎冰中, 用浓盐酸调 pH=3 时出现白色固体, 抽滤, 干燥, 乙醇重结晶, 得到中间体 **2a**。同样的方法制备 **2b**~**2g**。

2a: 白色针状晶体, 产率 69%。m.p. 203.5~204.9 °C(文献值^[17]: 203.0~205.0 °C); IR (KBr) ν: 3296, 3118 (NH), 2576 (SH), 1654, 1549, 1421, 1274 (N—N=C),

726, 694 cm^{-1} .

2b: 白色针状晶体, 产率 58.29%. m.p. 200.1~201.8 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[16]: 198.7~199.9 $^{\circ}\text{C}$); IR (KBr) ν : 3212, 3116 (NH), 2956 (CH_3), 1696, 1548, 1496, 1258 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1176 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1026 ($\text{C}=\text{S}$), 836 cm^{-1} .

2c: 白色晶体, 产率 70.29%. m.p. 200.2~201.8 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[17]: 199~201 $^{\circ}\text{C}$); IR (KBr) ν : 3280, 3112 (NH), 2956 (CH_3), 1215 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1038 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} .

2d: 白色晶体, 产率 88.86%. m.p. 137.5~139.6 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[16]: 136.2~138.4 $^{\circ}\text{C}$); IR (KBr) ν : 3300, 3228 (NH), 2980, 2876 (CH), 2600 (SH), 1604, 1592, 1456, 1261 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1172 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1072 ($\text{C}=\text{S}$), 880, 757, 678 cm^{-1} .

2e: 白色晶体, 产率 78.15%. m.p. 189.4~190.1 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[16]: 187.3~189.5 $^{\circ}\text{C}$); IR (KBr) ν : 3326, 3178 (NH), 2928, 2876 (CH), 2558 (SH), 1631, 1572, 1497, 1248 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1112 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1078 ($\text{C}=\text{S}$), 854 cm^{-1} .

2f: 白色晶体, 产率 67.53%. m.p. 185.6~187.1 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[16]: 182.5~183.7 $^{\circ}\text{C}$); IR (KBr) ν : 3317, 3248 (NH), 2925 (CH_2), 1627, 1579, 1476, 1248 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1147 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1088 ($\text{C}=\text{S}$), 764, 691 cm^{-1} .

2g: 淡黄色晶体, 产率 65.92%. m.p. 207.5~209.1 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[17]: 209~211 $^{\circ}\text{C}$); IR (KBr) ν : 3297, 3148 (NH), 2576 (SH), 1637, 1548, 1478, 1267 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 873, 721 ($\text{C}-\text{Cl}$) cm^{-1} .

1.2.3 目标化合物 **3a**~**3u** 的合成通法

以 **3a** 的合成为例: 向干燥的 50 mL 的圆底烧瓶中加入 0.376 g (2 mmol) 的化合物 **1a** 和 0.688 g (2 mmol) 的化合物 **2a**, 再加入 8 mL 的 POCl_3 和 0.1 g 的相转移催化剂十六烷基三甲基溴化铵, 在 125~130 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴中加热回流 6~8 h, 然后减压蒸出过量的 POCl_3 , 加入碎冰中搅拌 30 min 后, 用 NaOH 和 Na_2CO_3 调 pH=7~8, 静止过夜, 抽滤出固体并用冰水洗涤至滤液 pH=7, 真空干燥, 用 DMF/ H_2O 重结晶, 得目标化合物 **3a**. 同样方法制备 **3b**~**3u**.

6-(5-苯基-3-吡啶基)-3-苯基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3a**): 白色小针状晶体, 产率 65.8%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 7.44 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph_2), 7.52 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, Ph_2), 7.54 (s, 1H, Py-CH), 7.59 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph_1), 7.65 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph_1), 7.91 (d, $J=7.3$ Hz, 2H, Ph_2), 8.33 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ph_1), 14.21 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3408 (NH), 3072 (ArH), 1568, 1532, 1466 (芳环骨架), 1226 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 684 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$: C 62.72,

H 3.51, N 24.40; found C 62.74, H 3.52, N 24.39.

6-(5-苯基-3-吡啶基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3b**): 白色小针状晶体, 产率 78.1%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 3.87 (s, 3H, OCH_3), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ph_2), 7.43 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph_1), 7.49 (s, 1H, Py-CH), 7.52 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, Ph_1), 7.91 (dd, $J=7.3$, 1.8 Hz, 2H, Ph_1), 8.25 (dd, $J=8.9$, 1.9 Hz, 2H, Ph_2), 14.15 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3236 (NH), 3096 (ArH), 2940 (CH_3), 1620, 1576, 1494 (芳环骨架), 1248 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1176 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 680 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{SO}$: C 60.95, H 3.77, N 22.45; found C 60.97, H 3.76, N 22.44.

6-(5-苯基-3-吡啶基)-3-甲基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3c**): 白色针状晶体, 产率 80.2%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.66 (s, 3H, CH_3), 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph), 7.43 (s, 1H, Py-CH), 7.51 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph), 7.89 (dd, $J=7.3$, 1.5 Hz, 2H, Ph), 14.17 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3344 (NH), 3104 (ArH), 2932 (CH_3), 1610, 1558, 1456 (芳环骨架), 1186 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 682 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$: C 55.31, H 3.57, N 29.77; found C 55.30, H 3.55, N 29.80.

6-(5-苯基-3-吡啶基)-3-(3-甲氧基苯氧乙基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3d**): 白色针状晶体, 产率 73.5%. m.p. 239.1~240.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.30 (s, 3H, CH_3), 5.51 (s, 2H, OCH_2), 6.83 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph_2), 6.93 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, Ph_2), 6.96 (s, 1H, Py-CH), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ph_1), 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph_2), 7.46 (s, 1H, Ph_2), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph_1), 7.89 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph_1), 14.22 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3404 (NH), 3108 (ArH), 2872 (CH_2), 1588, 1488, 1458 (芳环骨架), 1262 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1170 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 684 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{SO}$: C 61.84, H 4.15, N 21.63; found C 61.82, H 4.17, N 21.62.

6-(5-苯基-3-吡啶基)-3-(4-甲氧基苯氧乙基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3e**): 白色晶体, 产率 68.9%. m.p. 261.2~262.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 2.24 (s, 3H, CH_3), 5.48 (s, 2H, OCH_2), 7.02 (dd, $J=8.6$, 2.3 Hz, 2H, Ph_2), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ph_1), 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph_1), 7.46 (s, 1H, Py-CH), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph_1), 7.89 (dd, $J=8.6$, 2.1 Hz, 2H, Ph_1), 14.21 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3400 (NH), 3144 (ArH), 2872 (CH_2), 1614, 1558, 1480 (芳环骨架), 1236 ($\text{N}=\text{N}=\text{C}$), 1210 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 694 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{SO}$: C 61.84, H 4.15, N 21.63; found C 61.83, H 4.17, N 21.62.

6-(5-苯基-3-吡啶基)-3-苯氧乙基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3f**): 白色针状晶体, 产率 64.5%. m.p. 254.3~255.7 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 5.48 (s, 2H, OCH₂), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph₁), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, Ph₁), 7.35 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, Ph₁), 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph₁), 7.46 (s, 1H, Py-CH), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph₂), 7.89 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 2H, Ph₂), 14.13 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3420 (NH), 3180 (ArH), 2876 (CH₂), 1670, 1590, 1480 (芳环骨架), 1240 (N—N=C), 1208 (C—O—C), 686 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₄N₆SO: C 60.95, H 3.77, N 22.45; found C 60.98, H 3.76, N 22.48.

6-(5-苯基-3-吡啶基)-3-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3g**): 白色粉末, 产率 71.0%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.44 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph₁), 7.51 (s, 1H, Py-CH), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph₁), 7.70 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ph₂), 7.90 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph₁), 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ph₂), 14.22 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3474 (NH), 3112 (ArH), 1582, 1482, 1455 (芳环骨架), 1191 (N—N=C), 693 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₈H₁₁N₆SO: C 57.07, H 2.92, N 21.39; found C 57.06, H 2.91, N 21.19.

6-[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]-3-苯基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3h**): 乳白色小晶体, 产率 68.1%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph₁), 7.41 (s, 1H, Py-CH), 7.59 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, Ph₂), 7.64 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ph₂), 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph₁), 8.32 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, Ph₂), 13.97 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3412 (NH), 3064 (ArH), 2932 (CH₃), 1556, 1576, 1468 (芳环骨架), 1254 (N—N=C), 1182 (C—O—C), 690 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₄N₆SO: C 60.95, H 3.77, N 22.45; found C 60.97, H 3.75, N 22.44.

6-[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]-3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3i**): 白色针状晶体, 产率 69.8%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.08 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, Ph₂), 7.18 (dd, $J=8.9, 1.9$ Hz, 2H, Ph₁), 7.38 (s, 1H, Py-CH), 7.83 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 2H, Ph₂), 8.25 (dd, $J=8.9, 2.0$ Hz, 2H, Ph₁), 14.04 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3424 (NH), 3124 (ArH), 2944 (CH₃), 1620, 1509, 1458 (芳环骨架), 1245 (N—N=C), 1182 (C—O—C), 681 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₆SO₂: C 59.39, H 3.99, N 20.78; found C 59.38, H 3.98, N 20.80.

6-[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]-3-甲基-1,2,4-三唑

[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3j**): 白色絮状晶体, 产率 79.3%. m.p. 287.5~288.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.08 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 2H, Ph), 7.31 (s, 1H, Py-CH), 7.82 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ph), 14.04 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3424 (NH), 3124 (ArH), 2944 (CH₃), 1620, 1509, 1458 (芳环骨架), 1245 (N—N=C), 1182 (C—O—C), 681 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₄H₁₂N₆SO: C 53.83, H 3.87, N 26.91; found C 53.86, H 3.84, N 26.90.

6-[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]-3-(3-甲基苯氧乙基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3k**): 白色针状晶体, 产率 65.7%. m.p. 260.2~261.7 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.50 (s, 2H, OCH₂), 6.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ph₂), 6.93 (dd, $J=7.8, 2.2$ Hz, 1H, Ph₂), 6.96 (s, 1H, Py-CH), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph₁), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ph₂), 7.34 (s, 1H, Ph₂), 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph₁), 14.06 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3216 (NH), 3128 (ArH), 2852 (CH₃), 1660, 1508, 1456 (芳环骨架), 1256 (N—N=C), 1180 (C—O—C), 688 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₁H₁₈N₆SO₂: C 60.27, H 4.40, N 20.08; found C 60.24, H 4.42, N 20.09.

6-[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]-3-(4-甲基苯氧乙基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3l**): 白色晶体, 产率 70.0%. m.p. 274.7~275.8 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.24 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.48 (s, 2H, OCH₂), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ph₂), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ph₁), 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ph₂), 7.34 (s, 1H, Py-CH), 7.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ph₁), 14.01 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3226 (NH), 3116 (ArH), 2932 (CH₃), 1618, 1510, 1454 (芳环骨架), 1252 (N—N=C), 1178 (C—O—C), 694 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₁H₁₈N₆SO₂: C 60.27, H 4.40, N 20.08; found C 60.24, H 4.42, N 20.09.

6-[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]-3-苯氧乙基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3m**): 白色粉末, 产率 70.7%. m.p. 273.5~274.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.53 (s, 2H, OCH₂), 7.02 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph₂), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph₁), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph₂), 7.35 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ph₂), 7.36 (s, 1H, Py-CH), 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph₁), 14.04 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3420 (NH), 3148 (ArH), 2936 (CH₂), 1656, 1506, 1456 (芳环骨架), 1256 (N—N=C), 1180 (C—O—C), 690 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₆N₆SO₂: C 59.39, H 3.99, N 20.78; found C 59.37, H 3.99, N 20.80.

6-[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]-3-(4-氯苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3n**): 白色粉末, 产率 75.5%.

m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.07 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, Ph₂), 7.38 (s, 1H, Py-CH), 7.70 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 2H, Ph₁), 7.83 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, Ph₂), 8.37 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ph₁), 14.01 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3412 (NH), 3120 (ArH), 2944 (CH₃), 1620, 1510, 1454 (芳环骨架), 1254 (N—N=C), 1180 (C—O—C), 690 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₃N₆SOCl: C 55.82, H 3.20, N 20.55; found C 55.80, H 3.21, N 20.56.

6-[5-(4-硝基苯基)-3-吡唑基]-3-苯基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3o**): 淡黄色粉末, 产率 65.9%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.60 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, Ph₂), 7.64 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, Ph₂), 7.79 (s, 1H, Py-CH), 8.20 (dd, $J=8.9, 1.8$ Hz, 2H, Ph₁), 8.31~8.34 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, Ph₂), 8.37 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ph₁), 14.48 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3402 (NH), 3094 (ArH), 1656, 1611, 1461 (芳环骨架), 1521, 1341 (NO₂), 1215 (N—N=C), 684 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₈H₁₁N₇SO₂: C 55.52, H 2.85, N 25.18; found C 55.50, H 2.84, N 25.20.

6-[5-(4-硝基苯基)-3-吡唑基]-3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3p**): 白色大针状晶体, 产率 60.7%. m.p. 259.4~260.5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.20 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 2H, Ph₁), 7.35 (dd, $J=7.3, 1.9$ Hz, 2H, Ph₂), 7.45 (dd, $J=7.3, 1.9$ Hz, 2H, Ph₂), 7.68 (s, 1H, Py-CH), 8.22 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 2H, Ph₁), 14.09 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3472 (NH), 3016 (ArH), 2956 (CH₃), 1614, 1533, 1458 (芳环骨架), 1335, 1251 (NO₂), 1179 (N—N=C), 678 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₃N₇SO₃: C 54.41, H 3.12, N 23.38; found C 54.40, H 3.10, N 23.40.

6-[5-(4-硝基苯基)-3-吡唑基]-3-甲基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3q**): 淡黄色粉末, 产率 61.7%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.51 (s, 3H, CH₃), 7.66 (s, 1H, Py-CH), 8.15 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 2H, Ph), 8.34 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 2H, Ph), 14.48 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3376 (NH), 3140 (ArH), 2928 (CH₃), 1608, 1520, 1456 (芳环骨架), 1340 (NO₂), 694 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₃H₁₉N₇SO₂: C 46.28, H 5.67, N 29.06; found C 46.30, H 5.66, N 29.05.

6-[5-(4-硝基苯基)-3-吡唑基]-3-(3-甲基苯氧乙基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3r**): 黄色粉末, 产率 72.3%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.30 (s, 3H, CH₃), 5.51 (s, 2H, OCH₂), 6.83 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph₂), 6.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, Ph₂), 6.96 (s, 1H, Ph₂), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, Ph₂), 7.71 (s, 1H, Py-CH), 8.17 (dd,

$J=7.0, 1.9$ Hz, 2H, Ph₁), 8.33 (dd, $J=7.0, 1.9$ Hz, 2H, Ph₁), 14.16 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3472 (NH), 3104 (ArH), 2928 (CH₃), 1650, 1522, 1456 (芳环骨架), 1342 (NO₂), 1258 (N—N=C), 1154 (C—O—C), 688 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₅N₇SO₃: C 55.42, H 3.49, N 22.62; found C 55.40, H 3.51, N 22.61.

6-[5-(4-硝基苯基)-3-吡唑基]-3-(4-甲基苯氧乙基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3s**): 黄色粉末, 产率 55.4%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 2H, OCH₂), 7.72 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 2H, Ph₁), 7.75 (s, 1H, Py-CH), 8.19 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 2H, Ph₂), 8.33 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 2H, Ph₁), 8.37 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 2H, Ph₂), 14.15 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3326 (NH), 3106 (ArH), 2932 (CH₃), 1648, 1519, 1454 (芳环骨架), 1357 (NO₂), 1252 (N—N=C), 1178 (C—O—C), 689 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₁₅N₇SO₃: C 55.42, H 3.49, N 22.62; found C 55.44, H 3.48, N 22.61.

6-[5-(4-硝基苯基)-3-吡唑基]-3-苯氧乙基-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3t**): 黄色粉末, 产率 61.8%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 5.54 (s, 2H, OCH₂), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph₂), 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ph₂), 7.33 (t, $J=8.1$ Hz, 2H, Ph₂), 7.34 (s, 1H, Py-CH), 8.17 (dd, $J=8.9, 1.9$ Hz, 2H, Ph₁), 8.34 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ph₁), 14.50 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3416 (NH), 3120 (ArH), 2932 (CH₃), 1642, 1520, 1456 (芳环骨架), 1342 (NO₂), 1206 (N—N=C), 1108 (C—O—C), 690 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₃N₇SO₃: C 54.41, H 3.12, N 23.38; found C 54.40, H 3.11, N 23.40.

6-[5-(4-硝基苯基)-3-吡唑基]-3-(4-氯苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑(**3u**): 淡黄色粉末, 产率 67.4%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ph₁), 7.75 (s, 1H, Py-CH), 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ph₂), 8.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ph₁), 8.38 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, Ph₂), 14.05 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3436 (NH), 3108 (ArH), 1608, 1522, 1458 (芳环骨架), 1344 (NO₂), 1194 (N—N=C), 678 (C—S—C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₈H₁₃N₇SO₃: C 53.07, H 3.22, N 24.07; found C 53.06, H 3.21, N 24.09.

2 结果与讨论

2.1 合成

不同取代的 4-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑, 与取代的吡唑甲酸在 POCl₃ 中发生脱水环化反应, POCl₃ 活化了羧基中的 C=O, 从而使羰基中碳原子的正电性增强, 有利于亲电试剂进攻, 参考文献[18], 反应机理见

Scheme 2. 此反应采用十六烷基三甲基溴化铵为相转移催化剂, 使之在均相中进行, 产物的产率在 60.0%~80.0% 之间, 反应在 8 h 以内即可完成. 当反应物的取代基 R^2 为推电子基团, 使氨基 N 上的电子云密度增大, 进攻碳正离子的能力增强, 反应容易进行, 所以产率较高. 例如 $R^2=p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 时, 甲氧基和苯环形成了共轭的推电子作用, 则 **3b** 的产率为 78.1%. 当 $R^2=\text{CH}_3$ 时, 推电子作用更强, **3c** 的产率为 80.2%.

2.2 波谱解析

目标产物 **3a~3u** 的红外光谱数据中可以看出, 不存在 S—H 和 C=O 的吸收峰, 1700 cm^{-1} 未出现明显吸收峰, 可以确认为关环成功. 吡唑环中 N—H 的伸缩振动特征吸收峰出现在 3400 cm^{-1} 附近, 1200 cm^{-1} 附近出现了中等强度的 N=N=C 的特征伸缩振动吸收峰. 指纹区 680 cm^{-1} 附近出现较强的 C—S—C 伸缩振动吸收峰.

目标产物 **3a~3u** 的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示, 吡唑环中 NH 质子的化学位移出现在低场, 在 $\delta 14.00$ 左右为单峰. 芳环上 Ar—H 和吡唑环上不饱和 C—H 质子峰在 $\delta 6.80\sim 8.30$ 范围, 为多重峰. 目标化合物中含有 OCH_3 和 OCH_2 的质子峰分别在 $\delta 3.80$ 和 5.50 附近, 是因为它们和电负性较强的氧原子相连, 对 ^1H 核的去屏蔽作用增

强, 共振向低场移动, 化学位移 δ 值增大.

2.3 化合物的生物活性

1.1.1 生长活性测试

参照文献[16], 采用小麦芽鞘法初步对所合成的化合物 **3a~3u** 进行了生长素活性测试(浓度: 10 mg/L). 效果 = (处理—空白)/空白 $\times 100\%$ (结果为正, 表示有促进效果, 为负表示有抑制效果).

测试结果如表 1. 结果表明在浓度为 10 mg/L 下, 所合成的目标化合物 **3a~3u** 对小麦芽鞘生长均有不同程度的促进作用. 大部分化合物达到 C 级的促进效果, 特别是 **3p**, **3q**, **3r** 的促进效果达到 B 级. 从分子结构可以看到, 当 $R^1=\text{NO}_2$ 化合物的活性都比较好, 促进效果达到 C 级以上, 特别是在 $R^2=\text{CH}_3$ 时, 促进效果可达到 B 级, 而当 $R^1=\text{OCH}_3$ 时的促进效果较差.

1.1.1 抑菌活性测试

参照文献[19], 采用打孔法对化合物 **3a~3u** 进行了抑菌活性测试(浓度: 50 mg/L). 选取格兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的代表, 即大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*), 抑制百分率计算如下: 抑菌率/% = (对照菌落直径—处理菌落直径)/对照菌落直径 $\times 100$, 再根

Scheme 2

表 1 化合物 **3a~3u** 对小麦芽鞘生长影响生物活性测试结果
Table 1 Antiblastic to wheat gemma activities of compounds **3a~3u**

Compd.	Effect/%	Grade ^a	Compd.	Effect/%	Grade ^a	Compd.	Effect/%	Grade ^a
3a	12.50	C	3h	1.38	D	3o	12.11	C
3b	9.65	D	3i	7.51	D	3p	27.35	B
3c	7.41	D	3j	5.02	D	3q	29.98	B
3d	13.56	C	3k	9.42	D	3r	26.57	B
3e	8.28	D	3l	13.58	C	3s	24.78	C
3f	11.01	C	3m	10.02	C	3t	14.36	C
3g	2.75	D	3n	7.04	D	3u	17.58	C

^a A 级: 效果 $\geq 40\%$; B 级: $25\% \leq$ 效果 $< 40\%$; C 级: $10\% \leq$ 效果 $< 25\%$; D 级: 效果 $< 10\%$.

据生物统计几率值换算表换算成抑制几率值。

测试结果如表 2。测试结果表明所合成的化合物对这两种菌均有不同程度的抑制性。同浓度的氯霉素对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑制几率值分别为 5.3772 和 5.2976, 从表中可以看出化合物 **3g** 和 **3h** 的抑制几率值和氯霉素很接近。分别对其进行了抗菌药物最低浓度即抑菌浓度(MIC)的测定, 其中 **3g** 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 值分别为 3.13 和 6.25 mg/L, **3h** 对大肠

杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 值分别为 6.25 和 12.5 mg/L。从化合物结构可以看出: 当 $R^1 = \text{NO}_2$ 时, 抑菌活性都比较差, 抑制几率值都在 4.6000 以下; 而当目标产物上有取代基 Cl 时, 抑菌活性较好, 如 **3g** 的抑制几率值分别为 5.2715 和 5.1764。此外, 几乎所有目标产物对大肠杆菌的抑制性都强于金黄色葡萄球菌, 说明所合成的化合物在革兰氏阴性菌方面会有比较大的应用前景。

表 2 化合物 **3a**~**3u** 的抑菌活性(抑制几率值)

Table 2 Fungicidal activity (inhibition rate) of compounds **3a**~**3u**

Compd.	Inhibition rate		Compd.	Inhibition rate		Compd.	Inhibition rate	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
3a	4.5684	4.5013	3h	5.1156	5.1105	3o	4.4378	4.1690
3b	4.7233	4.5435	3i	4.9925	5.0251	3p	4.3389	4.5013
3c	4.6011	4.6628	3j	5.0376	5.0577	3q	4.5183	4.1619
3d	4.5848	4.7492	3k	5.0226	4.9975	3r	4.3443	4.2210
3e	4.6442	4.5546	3l	5.0351	5.0075	3s	4.1796	4.2278
3f	4.6787	4.6201	3m	5.0226	5.0201	3t	4.3318	4.2108
3g	5.2715	5.1764	3n	5.0577	5.0502	3u	4.4052	4.3781

References

- [1] Alexander, F. P.; Anatoly, T. S.; Alan, R. K. *Heterocycles in Life and Society*, Wiley, New York, **2011**, pp. 209~246.
- [2] Wang, Y.-G.; Wang, Z.-Y.; Zhao, X.-J.; Song, X.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1606 (in Chinese).
(汪炎钢, 王子云, 赵新筠, 宋建新, 有机化学, **2004**, *24*, 1606.)
- [3] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Freudenberg, J. H.; Stevenson, T. M.; Myer, B. J.; Gilles, S.; Simth, B. K.; Lindsey, F.; Clark, C. E.; Daniel, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4898.
- [4] Shivarama Holla, B.; Narayana Poojary, K.; Sooryanarayana Rao, B.; Shivananda, M. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 511.
- [5] Hirpara, H. M.; Sodha, V. A.; Trivedi, A. M.; Khatri, B. L.; Parikh, A. R. *Indian J. Chem.* **2003**, *42*, 1756.
- [6] Sadaf, J. G.; Suroor, A. K.; Nadeem, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 4762.
- [7] Holla, B. S.; Poojary, K. N.; Rao, B. S.; Shivananda, M. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 511.
- [8] Kolavi, G.; Hegde, V.; Khan, I.; Gadad, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3069.
- [9] Prasad, D. J.; Ashok, M.; Karegoudar, P.; Poojary, B.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 551.
- [10] Fan, Z.-J.; Yang, Z.-K.; Zhang, H.-K.; Mi, N.; Wang, H.; Cai, F.; Zou, X.; Zheng, Q.-X.; Song, H. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2630.
- [11] Song, X.-J.; Wang, S.; Tan, X.-H.; Wang, Z.-Y.; Wang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 72 (in Chinese).
(宋新建, 王胜, 谭小红, 王子云, 汪炎钢, 有机化学, **2007**, *27*, 72.)
- [12] Deng, X.-Q.; Song, M.-X.; Wei, C.-X.; Li, F.-N.; Quan, Z. S. *Med. Chem.* **2010**, *6*, 313.
- [13] Kenneth, A. R.; Matsuura, N.; Tabuchi, F. *EP 0213814*, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 178600].
- [14] An, Y.; Zhou, G.-H.; Xing, Y.-H.; Mu, P.-P.; Hu, J.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *25*, 539 (in Chinese).
(安悦, 周光华, 邢永恒, 牟萍萍, 胡皆汗, 有机化学, **2008**, *25*, 539.)
- [15] Zhou, G.-H. *M. S. Thesis*, Liaoning Normal University, Dalian, **2008** (in Chinese).
(周光华, 硕士论文, 辽宁师范大学, 大连, **2008**.)
- [16] An, Y.; Zhang, T.; Jiang, H.; Zhang, L.; Han, J.; Yao, M.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1308 (in Chinese).
(安悦, 张婷, 姜华, 张琳, 韩杰, 姚明星, 有机化学, **2012**, *32*, 1308.)
- [17] Zhang, Z.-Y.; Li, M.; Zhao, L.; Li, M.-Z.; Liao, R.-A. *Chin. J. Org. Chem.* **1993**, *13*, 397 (in Chinese).
(张自义, 李明, 赵岚, 李正名, 廖仁安, 有机化学, **1993**, *13*, 397.)
- [18] Gabriela, L. A.; Barbuceanu, S. F.; Gabriela, B.; Ioana, S.; Gabriel, S.; Constantin, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6139.
- [19] Kumar, S. G. V.; Prasa, R. Y.; Mallikarjuna, B. P.; Chandrashekar, S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5120.

(Cheng, F.)