3,5,6-三取代-1,2,4-三嗪衍生物合成、表征及生物活性

李英俊^{*a} 史相玲^a 高立信^b 靳焜^c 盛丽^b 吴疆红^a
彭立娜^a 李佳^{*b}

(^a 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

(^b 中国科学院上海药物研究所 国家新药筛选中心药物研究国家重点实验室 上海 201203)

(^c 大连理工大学精细化工国家重点实验室 大连 116012)

摘要 在 $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{HOAc}$ 存在下, 利用微波辅助, 将联苯甲酰/茴香偶酰与 2-芳氧甲基苯并咪唑-1-乙酰肼(**3**)缩合, 合成了 30 个新的含苯并咪唑环的 3,5,6-三取代-1,2,4-三嗪衍生物 **5** 和 **6**。利用元素分析, IR, ^1H NMR 及单晶 X 射线衍射进行了结构表征。评价了目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性, 讨论了结构与活性的关系。实验结果表明, 部分目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 具有良好的抑制活性, 其中 **6o** 对 Cdc25B 的抑制活性 [$\text{IC}_{50} = (0.84 \pm 0.22) \mu\text{g/mL}$] 最高。目标化合物 **5i**, **5m**, **5n**, **6h**, **6j**, **6m**, **6n** 和 **6o** 对 PTP1B 的抑制活性 [$\text{IC}_{50} = (0.46 \pm 0.10) \sim (0.87 \pm 0.19) \mu\text{g/mL}$] 均高于阳性对照药物齐墩果酸 [$\text{IC}_{50} = (0.97 \pm 0.15) \mu\text{g/mL}$]。值得注意的是, 化合物 **5h**, **5m**, **6n** 和 **6o** 对 Cdc25B 和 PTP1B 均具有抑制活性。目标化合物是潜在的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂。

关键词 3,5,6-三取代-1,2,4-三嗪; 苯并咪唑; 微波辐射; 合成; 晶体结构; Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂

Synthesis, Characterization and Biological Activities of 3,5,6-Trisubstituted-1,2,4-triazine Derivatives

Li, Yingjun^{*a} Shi, Xiangling^a Gao, Lixin^b Jin, Kun^c Sheng, Li^b
Wu, Jianghong^a Peng, Lina^a Li, Jia^{*b}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(^b State Key Laboratory of Drug Research, National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203)

(^c State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012)

Abstract Thirty new 3,5,6-trisubstituted-1,2,4-triazine derivatives containing benzimidazole moiety (**5**~**6**) were synthesized via microwave-assisted condensation reactions of 2-aryloxymethylbenzimidazole-1-acetylhydrazines (**3**) with benzil/*p*-anisil in the presence of $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{HOAc}$. The structures were characterized by elemental analysis, IR, ^1H NMR spectra and single crystal X-ray determination. The synthesized target compounds were evaluated for Cdc25B and PTP1B inhibitory activities. The structure-activity relationship (SAR) was also briefly discussed. The experimental results indicated that some compounds showed good inhibitory activities against Cdc25B and PTP1B. Among of them, compound **6o** [$\text{IC}_{50} = (0.84 \pm 0.22) \mu\text{g/mL}$] exhibited highest inhibitory activity against Cdc25B. Compounds **5i**, **5m**, **5n**, **6h**, **6j**, **6m**, **6n** and **6o** showed higher inhibitory activities against PTP1B [$\text{IC}_{50} = (0.46 \pm 0.10) \sim (0.87 \pm 0.19) \mu\text{g/mL}$] than positive control oleanolic acid [$\text{IC}_{50} = (0.97 \pm 0.15) \mu\text{g/mL}$]. It is noteworthy that, compounds **5h**, **5m**, **6n** and **6o** showed inhibitory activities against Cdc25B and PTP1B. The target compounds can be considered as potential Cdc25B and PTP1B inhibitors.

Keywords 3,5,6-trisubstituted-1,2,4-triazine; benzimidazole; microwave irradiation; synthesis; crystal structure; Cdc25B and PTP1B inhibitors

1,2,4-三嗪核是重要的药效团, 在众多具有广谱生物活性的化合物中均含有此核。许多研究显示, 1,2,4-三

嗪衍生物具有抗癌^[1,2]、抗菌^[3]、抗真菌^[4]、抗炎镇痛^[5]、抗 HIV-1^[6]、抗疟疾^[7]、抑制细胞分裂周期 25B 磷酸酯

* E-mail: chemlab.lnnu@163.com

Received May 21, 2014; revised revised July 25, 2014; published online September 9, 2014.

酶(Cdc25B, cell division cycle 25B)和蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP1B, protein tyrosine phosphatase 1B)^[8,9]等活性。某些 3,5,6-三取代-1,2,4-三嗪类化合物具有抑制血小板聚集、抗病毒活性、抗白血病、抗卵巢癌及抗 HIV 活性^[10]。3-取代-5,6-二芳基-1,2,4-三嗪化合物在医药和光学材料方面具有较好的应用, 具有较好的抗癌^[2]、抗炎镇痛^[5,11]、神经保护^[12,13]、抗菌^[14]和抗真菌活性^[4]。作为配体时, 可选择性地与 Fe^{3+} 离子络合显示出很好的荧光效应^[15], 与 Eu^{3+} 和 Sm^{3+} 络合后显著增强镧系元素的光致发光性能^[16]。在杂环化合物中, 苯并咪唑类化合物由于其重要的生物活性以及在药物化学中的应用已成为非常重要的一类化合物。此类化合物具有抗癌^[17,18]、抗增殖^[19]、抗菌^[20]、抗炎镇痛^[21]、抗 HIV^[22]、抗糖尿病^[23]和抑制 Cdc25B 和 PTP1B^[8,9,24]等活性。然而, 分子中同时含有苯并咪唑环和 1,2,4-三嗪环的化合物文献报道甚少。本课题组前期的研究工作表明, 含苯并咪唑单元的 3,6-二取代-1,2,4-三嗪衍生物具有抑制 Cdc25B 和 PTP1B 的活性^[8,9], 是治疗癌症和糖尿病的潜在的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂。鉴于上述事实, 为了寻找高效、低毒的新型药物, 并继续我们的研究工作, 即合成并筛选出具有较强抑制 Cdc25B 和 PTP1B 活性的小分子杂环化合物, 本课题组在前期工作的基础上^[8,9], 设计利用微波辅助法合成一系列新的含苯并咪唑环的 3,5,6-三取代-1,2,4-三嗪衍生物, 并评价目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性, 期望目标化合物具有较好的药理活性和应用前景。目标化合物的合成路线见 Scheme 1。

图式 1 化合物 5a~5o 和 6a~6o 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of compounds 5a~5o and 6a~6o

1 结果与讨论

1.1 目标化合物 5 和 6 的合成

参考文献[25], 采用微波辐射技术, 在冰乙酸介质

中, 中间体化合物 3 与联苯甲酰/茴香偶酰、醋酸铵缩合反应, 成功地合成出了目标化合物 5 和 6。与经典方法相比较, 微波法具有反应时间短、产率较高等优点(见表 1)。另外, 我们在相同的条件(即在 100 °C, 反应 40 min)、而无微波辐射作用下, 进行了此反应, 结果没有得到 1,2,4-三嗪产物, 这说明了微波条件对此反应的必要性。

1.2 目标化合物 5 和 6 的波谱特征

目标化合物的 IR 数据显示, 化合物 5 和 6 在 3010~3082 cm⁻¹ 处出现苯环不饱和 C—H 伸缩振动吸收峰, 在 2925~2961 和 2834~2870 cm⁻¹ 处出现饱和 C—H 伸缩振动吸收峰, 在 1605~1631 cm⁻¹ 处出现 C=N 伸缩振动吸收峰, 在 1455~1602 cm⁻¹ 处出现苯环骨架伸缩振动吸收峰, 在 1219~1268 和 1010~1154 cm⁻¹ 处出现 C—O 伸缩振动吸收峰, 在 1510~1517 和 1340~1344 cm⁻¹ 处出现 NO₂ 伸缩振动吸收峰。未见原料酰肼 N—H 及邻二酮和酰肼的 C=O 伸缩振动吸收峰。

目标化合物的 ¹H NMR 数据显示, 在 δ 6.60~8.05 处出现的吸收峰为苯并咪唑环和芳环的质子吸收峰, 在 δ 6.04~6.22 处出现的吸收峰为 NCH₂ 的质子吸收峰, 在 δ 5.45~5.76 处出现的吸收峰为 CH₂O 的质子吸收峰, 在 δ 3.56~3.79 处出现的吸收峰为 CH₃O 的质子吸收峰, 在 δ 1.73~2.25 处出现的吸收峰为 CH₃ 的质子吸收峰。

上述数据分析结果与化合物结构一致, 这表明已成功合成了目标化合物。

1.3 目标化合物 5g 晶体的物化数据、晶体结构解析及结果

在 DMF-EtOH 中, 采用化合物溶液缓慢蒸发的方法, 生长 5g 的结晶。选取合适尺寸的荧光黄色目标化合物 5g 的晶体放置于 Bruker AXS SMART APEX II CCD 型 X 射线单晶衍射仪上进行测试, 测试温度为 23 °C。利用经石墨单色化的 Mo Kα 射线(λ=0.71073 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。测得结构如图 1 所示, 由此进一步确定了目标化合物结构的正确性。

单晶 X 射线衍射实验测定得该化合物的分子式为: C₃₁H₂₅N₃O₂, M=499.56, 为正交晶系, 属于 Pbc_a 空间群, 晶胞参数为 a=17.669(2) Å, α=90°, b=9.0704(11) Å, β=90°, c=31.672(4) Å, γ=90°, V=5075.8(11) Å³, D_c=1.307 Mg/m³, 晶胞中分子数: Z=8, F(000)=2096, 吸收系数 μ=0.084 mm⁻¹, R₁=0.0423 [I>2σ(I)], wR₂=0.1155, s=1.048。数据存于英国剑桥数据中心, CCDC 号为 999805。

图1 化合物5g的晶体结构(ORTEP图)

Figure 1 Crystal structure (ORTEP diagram) of compound 5g

由单晶数据可知,三嗪环5-位和6-位上两个苯环不在同一平面内,两者之间的夹角是 63.2° ,并且二者与三嗪环均存在着一定的二面角,分别为 23.7° 和 29.1° 。此外,C(17)—C(16)—N(2)—C(10)的扭转角为 $84.9(12)^\circ$,

N(1)—C(9)—C(8)—O(2)的扭转角为 $125.0(11)^\circ$,由此确定了苯并咪唑环1-位和2-位上两个取代基的方向。

1.4 生物活性

对所合成的新目标化合物5a~5o和6a~6o进行了Cdc25B和PTP1B抑制活性的筛选,对照药物分别为正钒酸钠和齐墩果酸。初筛选单浓度($5\text{ }\mu\text{g/mL}$)条件下,对样品的活性进行测试。对于抑制率 $>50\%$ 的样品,再测试活性剂量依赖关系,即 IC_{50} 值,其测试结果见表1。

由测试结果可以看出,目标化合物5h、5m、6f、6n和6o对Cdc25B表现出良好的抑制活性 $[\text{IC}_{50}=(0.84\pm 0.22)\sim(3.54\pm 0.61)\text{ }\mu\text{g/mL}]$,其中化合物6o对Cdc25B的抑制活性最高,但其抑制活性均低于对照药物正钒酸钠 $[\text{IC}_{50}=(0.28\pm 0.03)\text{ }\mu\text{g/mL}]$ 。

目标化合物5h~5j、5l~5n、6e、6h、6j、6l~6o对PTP1B表现出良好的抑制活性 $[\text{IC}_{50}=(0.46\pm 0.10)\sim$

表1 微波辐射下3,5,6-三取代-1,2,4-三嗪衍生物的产率及对Cdc25B和PTP1B的抑制活性^a

Table 1 Yields of 3,5,6-trisubstituted-1,2,4-triazines under microwave radiation and inhibition activities against Cdc25B and PTP1B

Compd.	Ar'	Ar	Yield ^b /%	Cdc25B		PTP1B	
				Inhibition ^a /%	$\text{IC}_{50}\text{ }(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	Inhibition ^a /%	$\text{IC}_{50}\text{ }(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
5a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	76	40.14 $\pm$ 8.28	NA ^c	6.07 $\pm$ 2.25	NA
5b	C ₆ H ₅	2-CH ₃ C ₆ H ₄	80	47.34 $\pm$ 4.08	NA	16.15 $\pm$ 10.34	NA
5c	C ₆ H ₅	3-CH ₃ C ₆ H ₄	77	36.13 $\pm$ 10.79	NA	45.19 $\pm$ 7.00	NA
5d	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	83	33.21 $\pm$ 6.77	NA	42.89 $\pm$ 5.53	NA
5e	C ₆ H ₅	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	73	46.53 $\pm$ 6.50	NA	23.97 $\pm$ 11.77	NA
5f	C ₆ H ₅	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	72	25.74 $\pm$ 5.50	NA	23.11 $\pm$ 3.25	NA
5g	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	79	46.99 $\pm$ 0.91	NA	19.07 $\pm$ 13.83	NA
5h	C ₆ H ₅	4-IC ₆ H ₄	70	99.30 $\pm$ 7.73	3.54 $\pm$ 0.61	79.34 $\pm$ 3.42	1.52 $\pm$ 0.28
5i	C ₆ H ₅	2-BrC ₆ H ₄	73	37.03 $\pm$ 2.33	NA	89.63 $\pm$ 10.54	0.80 $\pm$ 0.19
5j	C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄	77 (49) ^d	14.73 $\pm$ 1.35	NA	95.95 $\pm$ 0.83	1.54 $\pm$ 0.21
5k	C ₆ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	76 (39) ^d	75.41 $\pm$ 5.33	NA	24.44 $\pm$ 6.45	NA
5l	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	78 (47) ^d	69.50 $\pm$ 9.85	NA	61.10 $\pm$ 12.69	1.54 $\pm$ 0.31
5m	C ₆ H ₅	4-O ₂ NC ₆ H ₄	70	93.41 $\pm$ 3.08	3.27 $\pm$ 0.43	85.01 $\pm$ 2.70	0.76 $\pm$ 0.27
5n	C ₆ H ₅	1-C ₁₀ H ₇	74	12.83 $\pm$ 5.54	NA	65.76 $\pm$ 3.49	0.73 $\pm$ 0.18
5o	C ₆ H ₅	2-C ₁₀ H ₇	75	41.83 $\pm$ 1.52	NA	19.67 $\pm$ 15.22	NA
6a	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	72	27.09 $\pm$ 3.38	NA	32.67 $\pm$ 5.16	NA
6b	4-MeOC ₆ H ₄	2-CH ₃ C ₆ H ₄	73	20.46 $\pm$ 5.59	NA	18.60 $\pm$ 9.83	NA
6c	4-MeOC ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄	70	46.79 $\pm$ 1.16	NA	40.20 $\pm$ 8.22	NA
6d	4-MeOC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	81	22.56 $\pm$ 2.22	NA	47.18 $\pm$ 10.02	NA
6e	4-MeOC ₆ H ₄	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	71	39.83 $\pm$ 4.04	NA	70.74 $\pm$ 8.63	1.27 $\pm$ 0.24
6f	4-MeOC ₆ H ₄	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	71	97.73 $\pm$ 1.93	2.51 $\pm$ 0.12	30.88 $\pm$ 3.16	NA
6g	4-MeOC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	76	24.51 $\pm$ 3.34	NA	46.73 $\pm$ 2.31	NA
6h	4-MeOC ₆ H ₄	4-IC ₆ H ₄	70	29.43 $\pm$ 10.98	NA	70.46 $\pm$ 12.44	0.82 $\pm$ 0.22
6i	4-MeOC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	69	35.19 $\pm$ 1.74	NA	42.77 $\pm$ 14.13	NA
6j	4-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	71	31.15 $\pm$ 2.73	NA	82.72 $\pm$ 5.08	0.87 $\pm$ 0.19
6k	4-MeOC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	70	18.98 $\pm$ 3.96	NA	41.33 $\pm$ 11.13	NA
6l	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	69	43.55 $\pm$ 2.60	NA	57.65 $\pm$ 4.47	1.74 $\pm$ 0.85
6m	4-MeOC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	68	43.47 $\pm$ 2.77	NA	83.47 $\pm$ 3.26	0.60 $\pm$ 0.12
6n	4-MeOC ₆ H ₄	1-C ₁₀ H ₇	70	96.50 $\pm$ 0.26	1.71 $\pm$ 0.60	75.34 $\pm$ 1.18	0.46 $\pm$ 0.10
6o	4-MeOC ₆ H ₄	2-C ₁₀ H ₇	72	98.51 $\pm$ 0.54	0.84 $\pm$ 0.22	86.94 $\pm$ 2.57	0.62 $\pm$ 0.23
Ref.					0.28 $\pm$ 0.03 ^e		0.97 $\pm$ 0.15 ^f

^a 目标化合物的测试浓度为 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$,均溶于DMSO中;^b 分离纯化后的产率;^c NA表示没有活性;^d 括号内的数据为采用经典法合成所得^[25],反应条件:在NH₄OAc/HOAc存在下,联苯甲酰(4a)与取代的酰肼(3)缩合,回流反应20 h;^e 阳性对照物是Na₃VO₄;^f 阳性对照物是齐墩果酸。

(1.74 ± 0.85) $\mu\text{g/mL}$], 其中, 化合物 **6n** 对 PTP1B 显示出最高的抑制活性 [$\text{IC}_{50} = (0.46 \pm 0.10)$ $\mu\text{g/mL}$]. 在活性化合物中, **5i**, **5m**, **5n**, **6h**, **6j**, **6m**, **6n** 和 **6o** 对 PTP1B 的抑制活性 [$\text{IC}_{50} = (0.46 \pm 0.10) \sim (0.87 \pm 0.19)$ $\mu\text{g/mL}$] 均高于阳性对照药物齐墩果酸 [$\text{IC}_{50} = (0.97 \pm 0.15)$ $\mu\text{g/mL}$]. 值得注意的是, 化合物 **5h**, **5m**, **6n** 和 **6o** 对 Cdc25B 和 PTP1B 均具有抑制活性.

对表 1 中抑制率数据的研究可知结构与活性的关系. 化合物 **5** 和 **6** 对 Cdc25B 的抑制活性与 Ar 的结构以及 Ar' 中苯环的修饰有关系. 当 Ar = 稠环时, Ar' 中苯环的 4-位引入 CH_3O 时活性大大增强, 且高于 Ar' 中苯环上无取代基的对应化合物的活性 (**6n** 和 **6o** 的抑制率高于 **5n** 和 **5o**); 当 Ar = (未) 取代的苯环时 (即非稠环), Ar' 中苯环上 4-位引入 CH_3O 后 (即 Ar' = 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 化合物 **6** 的活性普遍低于相对应 Ar' = C_6H_5 的化合物 **5** 的活性 (Ar = 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 除外, 此时 **6f** 的活性高于 **5f**). 当 Ar' = C_6H_5 /4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 时, Ar = (未) 取代的苯环时 (即非稠环), 且 Ar 的苯环 4-位上引入吸电子基团时活性较高 (**5h** 和 **5m** 的活性高于 **5d** 和 **5g**, **6l** 和 **6m** 的活性高于 **6d** 和 **6g**).

同样, 化合物 **5** 和 **6** 对 PTP1B 的抑制活性与 Ar 的结构以及 Ar' 中苯环的修饰有关系. 当 Ar' = C_6H_5 /4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 时, Ar = 稠环或吸电子基团取代的苯环时 (Ar = 3- ClC_6H_4 除外), 抑制率较高. 当 Ar' = 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 时, 化合物 **6** 的抑制活性高于相对应的 Ar' = C_6H_5 化合物 **5** 的抑制活性.

2 结论

采用微波辐射辅助, 在 $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{HOAc}$ 存在下, 将酰肼和联苯甲酰/茴香偶酰缩合, 合成出了 30 个新的含苯并咪唑单元的 3,5,6-三取代-1,2,4-三嗪衍生物 **5~6**. 与经典方法相比较, 该合成方法具有反应时间短、操作简便、产率较高等优点. 对所合成的目标化合物进行了 Cdc25B 和 PTP1B 抑制活性的筛选. 实验结果表明, 部分目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 表现出良好的抑制活性, 并且部分目标化合物对 PTP1B 的抑制活性高于对照药物. 目标化合物可作为治疗癌症和糖尿病的潜在的 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-5 显微熔点测定仪 (温度计未经校正); 德国 TENSOR 27 型 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片; 美国 Varian INOVA 400 MHz 核磁共振仪, 德国 BRUKER 500MHz 核磁共振仪, DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标;

德国 Elementar 公司 Vario EL 型元素分析仪; 德国 Bruker Smart APEX II 型单晶 X 射线衍射仪; 北京祥鹤科技发展有限公司 XH-100B 型电脑微波催化合成/萃取仪. 所用试剂均为分析纯.

3.2 合成

3.2.1 中间体的合成

2-芳氧甲基苯并咪唑(**1**)、2-芳氧甲基苯并咪唑-1-乙酸乙酯(**2**)和 2-芳氧甲基苯并咪唑-1-乙酰肼(**3**)按照参考文献[24]合成.

3.2.2 目标化合物 **5~6** 的合成

在干燥的 50 mL 三口瓶中加入 1 mmol 联苯甲酰/茴香偶酰(**4a/4b**)、1 mmol 酰肼(**3**)、26 mmol 乙酸铵和 2 mL 冰醋酸, 在 500 W, 100 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 微波辐射反应 40 min. 然后, 将冷却至室温的反应混合物倾入含有 100 mL 水的烧杯中, 搅拌下用氨水调节溶液 $\text{pH} = 8 \sim 9$, 抽滤, 固体用水洗至中性, 干燥后得到黄色粉末状固体粗产品. 粗品用柱层析法分离提纯 [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 5$] 或用乙醇重结晶后即得到纯品目标化合物.

3-[2-(苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5a**): 荧光黄色晶体, 收率 76%. m.p. 123.8~124.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.63 (s, 2H, CH_2O), 6.22 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.22~7.44 (m, 8H, BZM-H₅, H₆, Ar'-H $\times 6$), 7.44~7.60 (m, 6H, Ar-H $\times 2$, Ar'-H $\times 4$), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, BZM-H₄, H₇); IR (KBr) ν : 3058, 3032, 2938, 2853, 1618 (W), 1598, 1494, 1461, 1239, 1032 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$: C 76.74, H 4.94, N 14.92; found C 76.97, H 5.09, N 14.73.

3-[2-(2-甲基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5b**): 黄色晶体, 收率 80%. m.p. 149.7~150.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.76 (s, 3H, CH₃), 5.55 (s, 2H, CH_2O), 6.16 (s, 2H, NCH₂), 6.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.15~7.22 (m, 3H, Ar-H, Ar'-H $\times 2$), 7.22~7.32 (m, 4H, BZM-H₅, H₆, Ar'-H $\times 2$), 7.34~7.48 (m, 6H, Ar'-H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3059, 3030, 2948, 2857, 1618 (W), 1602, 1494, 1464, 1239, 1052 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$: C 77.00, H 5.21, N 14.48; found C 76.82, H 5.33, N 14.26.

3-[2-(3-甲基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5c**): 荧光黄色晶体, 收率 77%. m.p. 100.7~101.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.14 (s, 3H, CH₃), 5.49 (s, 2H, CH_2O), 6.12 (s, 2H, NCH₂), 6.60

(s, 1H, Ar-H), 6.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.70 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.22~7.34 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.38~7.50 (m, 6H, Ar'-H), 7.68~7.76 (m, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3059, 3030, 2948, 2859, 1615 (W), 1602, 1582, 1494, 1461, 1259, 1154 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₁H₂₅N₅O: C 77.00, H 5.21, N 14.48; found C 77.21, H 5.04, N 14.34.

3-[2-(4-甲基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5d**): 荧光黄色晶体, 收率 83%. m.p. 146.0~147.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.25 (s, 3H, CH₃), 5.59 (s, 2H, CH₂O), 6.21 (s, 2H, NCH₂), 6.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.30~7.44 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.48~7.60 (m, 6H, Ar'-H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3059, 3030, 2948, 2859, 1615 (W), 1588, 1510, 1461, 1236, 1030 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₁H₂₅N₅O: C 77.00, H 5.21, N 14.48; found C 77.16, H 5.01, N 14.59.

3-[2-(2,4-二甲氧基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5e**): 黄色晶体, 收率 73%. m.p. 143.8~144.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.74 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 5.49 (s, 2H, CH₂O), 6.13 (s, 2H, NCH₂), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.14~7.32 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.34~7.48 (m, 6H, Ar'-H), 7.68 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3062, 3030, 2948, 2863, 1615 (W), 1602, 1507, 1464, 1219, 1023 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₂H₂₇N₅O: C 77.24, H 5.47, N 14.07; found C 77.05, H 5.60, N 13.92.

3-[2-(2-甲氧基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5f**): 荧光黄色晶体, 收率 72%. m.p. 90.7~91.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.57 (s, 3H, CH₃O), 5.50 (s, 2H, CH₂O), 6.15 (s, 2H, NCH₂), 6.78~6.92 (m, 3H, Ar-H), 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.21~7.33 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.36~7.48 (m, 6H, Ar'-H), 7.68 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3062, 2951, 2834, 1618 (W), 1592, 1503, 1464, 1252, 1026 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₁H₂₅N₅O₂: C 74.53, H 5.04, N 14.02; found C 74.28, H 4.87, N 14.23.

3-[2-(4-甲氧基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5g**): 荧光黄色晶体, 收率 79%. m.p. 165.7~166.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.61 (s, 3H, OCH₃), 5.46 (s, 2H, CH₂O), 6.11 (s, 2H, NCH₂), 6.72 (d, $J=9.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.76 (d, $J=9.3$ Hz, 2H,

Ar-H), 7.21~7.32 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.38~7.48 (m, 6H, Ar'-H), 7.68~7.73 (m, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3060, 2954, 2843, 1618 (W), 1506, 1455, 1236, 1036 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₁H₂₅N₅O₂: C 74.53, H 5.04, N 14.02; found C 74.67, H 5.15, N 13.84.

3-[2-(4-碘苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5h**): 黄色晶体, 收率 70%. m.p. 181.0~182.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.64 (s, 2H, CH₂O), 6.22 (s, 2H, NCH₂), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.30~7.44 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.48~7.54 (m, 6H, Ar'-H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3059, 2932, 2853, 1618 (W), 1582, 1507, 1484, 1461, 1236, 1023 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₀H₂₂IN₅O: C 60.51, H 3.72, N 11.76; found C 60.39, H 3.88, N 11.56.

3-[2-(2-溴苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5i**): 黄色晶体, 收率 73%. m.p. 155.9~157.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.66 (s, 2H, CH₂O), 6.19 (s, 2H, NCH₂), 6.83 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22~7.35 (m, 7H, BZM-H₅,H₆, Ar-H, Ar'-H×4), 7.35~7.50 (m, 6H, Ar'-H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3059, 3030, 2954, 2866, 1615(W), 1585, 1503, 1480, 1461, 1242, 1030 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₀H₂₂BrN₅O: C 65.70, H 4.04, N 12.77; found C 65.81, H 3.90, N 12.94.

3-[2-(2-氯苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5j**): 黄色晶体, 收率 77%. m.p. 170.0~171.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.65 (s, 2H, CH₂O), 6.18 (s, 2H, NCH₂), 6.89 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.24~7.32 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.37~7.48 (m, 7H, Ar-H, Ar'-H×6), 7.70 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3059, 3030, 2958, 2870, 1618 (W), 1592, 1503, 1484, 1461, 1242, 1059 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₀H₂₂ClN₅O: C 71.49, H 4.40, N 13.90; found C 71.73, H 4.21, N 14.13.

3-[2-(3-氯苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5k**): 黄色晶体, 收率 76%. m.p. 151.0~151.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.57 (s, 2H, CH₂O), 6.13 (s, 2H, NCH₂), 6.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.24~7.34 (m, 6H, BZM-H₅,H₆, Ar'-H×4), 7.38~7.50 (m, 6H, Ar'-H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3062, 3030,

2961, 2870, 1618 (W), 1595, 1582, 1507, 1478, 1461, 1222, 1020 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$: C 71.49, H 4.40, N 13.90; found C 71.64, H 4.52, N 13.77.

3-[2-(4-氯苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5l**): 荧光黄色晶体, 收率 78%. m.p. 175.1~175.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.54 (s, 2H, CH_2O), 6.11 (s, 2H, NCH_2), 6.85 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22~7.33 (m, 6H, BZM- H_5, H_6 , Ar'-H $\times 4$), 7.38~7.48 (m, 6H, Ar'-H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, BZM- H_4, H_7); IR (KBr) ν : 3059, 2925, 2853, 1618 (W), 1595, 1491, 1461, 1239, 1010 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$: C 71.49, H 4.40, N 13.90; found C 71.32, H 4.25, N 14.11.

3-[2-(4-硝基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5m**): 黄色晶体, 收率 70%. m.p. 192.0~192.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.74 (s, 2H, CH_2O), 6.15 (s, 2H, NCH_2), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.20~7.36 (m, 6H, BZM- H_5, H_6 , Ar'-H $\times 4$), 7.36~7.50 (m, 6H, Ar'-H), 7.73 (m, 2H, BZM- H_4, H_7), 8.05 (d, $J=9.6$ Hz, 2H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3059, 2932, 2850, 1611 (W), 1592, 1510, 1494, 1464, 1340, 1252, 1108 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$: C 70.03, H 4.31, N 16.33; found C 69.76, H 4.08, N 16.17.

3-[2-(1-萘氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5n**): 黄色晶体, 收率 74%. m.p. 171.5~172.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.76 (s, 2H, CH_2O), 6.21 (s, 2H, NCH_2), 7.01 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.11~7.45 (m, 15H, BZM- H_5, H_6 , Ar-H $\times 3$, Ar'-H $\times 10$), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, BZM- H_4, H_7); IR (KBr) ν : 3056, 2944, 2857, 1618 (W), 1598, 1579, 1507, 1461, 1268, 1098 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$: C 78.59, H 4.85, N 13.48; found C 78.75, H 4.72, N 13.67.

3-[2-(2-萘氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪(**5o**): 浅黄色晶体, 收率 75%. m.p. 147.4~148.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.66 (s, 2H, CH_2O), 6.16 (s, 2H, NCH_2), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.10~7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.24~7.48 (m, 12H, BZM- H_5, H_6 , Ar'-H $\times 10$), 7.60~7.80 (m, 5H, BZM- H_4, H_7 , Ar-H $\times 3$); IR (KBr) ν : 3056, 2942, 2857, 1631 (W), 1602, 1510, 1464, 1255, 1010 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$: C 78.59, H 4.85, N 13.48; found C 78.33, H 4.96, N 13.24.

3-[2-(苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6a**): 黄色晶体, 收率 72%. m.p. 143.8~145.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.75

(s, 3H, CH_3O), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 5.52 (s, 2H, CH_2O), 6.06 (s, 2H, NCH_2), 6.80~6.90 (m, 5H, Ar-H $\times 3$, Ar'-H $\times 2$), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22~7.32 (m, 4H, BZM- H_5, H_6 , Ar'-H $\times 2$), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, BZM- H_4, H_7); IR (KBr) ν : 3059, 2935, 2843, 1605 (S), 1497, 1461, 1252, 1026 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: C 72.57, H 5.14, N 13.22; found C 72.43, H 5.32, N 13.42.

3-[2-(2-甲基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6b**): 黄色晶体, 收率 73%. m.p. 155.2~156.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 5.53 (s, 2H, CH_2O), 6.08 (s, 2H, NCH_2), 6.80 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (d, $J=9.0$ Hz, 3H, Ar-H, Ar'-H $\times 2$), 7.23~7.30 (m, 2H, BZM- H_5, H_6), 7.35 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.67 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, BZM- H_7), 7.72 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, BZM- H_4); IR (KBr) ν : 3056, 3010, 2938, 2840, 1607 (S), 1578, 1497, 1464, 1255, 1030 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: C 72.91, H 5.38, N 12.88; found C 73.10, H 5.22, N 12.76.

3-[2-(3-甲基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6c**): 黄色晶体, 收率 70%. m.p. 165.3~166.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.15 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 3.78 (s, 3H, CH_3O), 5.48 (s, 2H, CH_2O), 6.05 (s, 2H, NCH_2), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 6.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.06 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22~7.32 (m, 2H, BZM- H_5, H_6), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, BZM- H_4, H_7); IR (KBr) ν : 3065, 2940, 2842, 1609 (S), 1495, 1459, 1257, 1029 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: C 72.91, H 5.38, N 12.88; found C 72.68, H 5.59, N 12.71.

3-[2-(4-甲基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6d**): 浅黄色晶体, 收率 81%. m.p. 128.6~129.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.15 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 5.47 (s, 2H, CH_2O), 6.04 (s, 2H, NCH_2), 6.72 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.86 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.21~7.31 (m, 2H, BZM- H_5, H_6), 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.69 (d, $J=$

8.0 Hz, 1H, BZM-H₇), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3062, 2938, 2840, 1608 (S), 1579, 1497, 1461, 1259, 1033 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₃H₂₉N₅O₃: C 72.91, H 5.38, N 12.88; found C 73.19, H 5.48, N 13.10.

3-[2-(2,4-二甲基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6e**): 黄色晶体, 收率 71%. m.p. 62.7~63.4 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.48 (s, 2H, CH₂O), 6.07 (s, 2H, NCH₂), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar'-H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar'-H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22~7.32 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.72 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3062, 2935, 2840, 1608 (S), 1579, 1500, 1461, 1255, 1030 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₄H₃₁N₅O₃: C 73.23, H 5.60, N 12.56; found C 73.12, H 5.41, N 12.71.

3-[2-(2-甲氧基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6f**): 黄色晶体, 收率 71%. m.p. 162.6~164.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 5.49 (s, 2H, CH₂O), 6.09 (s, 2H, NCH₂), 6.80~6.90 (m, 5H, Ar-H $\times$ 3, Ar'-H $\times$ 2), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar'-H), 7.72 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22~7.30 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.70 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3066, 2938, 2837, 1608 (S), 1579, 1503, 1461, 1255, 1026 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₃H₂₉N₅O₄: C 70.83, H 5.22, N 12.51; found C 70.67, H 5.47, N 12.69.

3-[2-(4-甲氧基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6g**): 黄色晶体, 收率 76%. m.p. 128.7~130.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.62 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.45 (s, 2H, CH₂O), 6.05 (s, 2H, NCH₂), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.20~7.32 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.70 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3062, 2935, 2840, 1608 (S), 1507, 1458, 1252, 1030 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₃H₂₉N₅O₄: C 70.83, H 5.22, N 12.51; found C 70.96, H 5.13, N 12.40.

3-[2-(4-碘苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-

甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6h**): 荧光黄色晶体, 收率 70%. m.p. 178.0~179.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.52 (s, 2H, CH₂O), 6.05 (s, 2H, NCH₂), 6.67 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22~7.33 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.66~7.74 (m, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3052, 2932, 2840, 1608 (S), 1575, 1493, 1487, 1461, 1259, 1030 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₂H₂₆IN₅O₃: C 58.63, H 4.00, N 10.68; found C 58.87, H 3.85, N 10.48.

3-[2-(2-溴苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6i**): 黄色晶体, 收率 69%. m.p. 178.8~179.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.65 (s, 2H, CH₂O), 6.12 (s, 2H, NCH₂), 6.78~6.88 (m, 3H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22~7.34 (m, 3H, BZM-H₅,H₆, Ar-H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.67 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.74 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3066, 2935, 2840, 1608 (S), 1579, 1497, 1480, 1461, 1255, 1030 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₂H₂₆BrN₅O₃: C 63.16, H 4.31, N 11.51; found C 62.97, H 4.08, N 11.78.

3-[2-(2-氯苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6j**): 黄色晶体, 收率 71%. m.p. 169.9~170.7 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.65 (s, 2H, CH₂O), 6.12 (s, 2H, NCH₂), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.89 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22~7.32 (m, 4H, BZM-H₅,H₆, Ar-H $\times$ 2), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3062, 2935, 2837, 1608(S), 1579, 1497, 1484, 1461, 1255, 1026 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₂H₂₆ClN₅O₃: C 68.14, H 4.65, N 12.42; found C 68.04, H 4.76, N 12.25.

3-[2-(3-氯苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6k**): 黄色晶体, 收率 70%. m.p. 182.9~184.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 5.56 (s, 2H, CH₂O), 6.06 (s, 2H, NCH₂), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H),

7.23~7.33 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, BZM-H₇), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3066, 2938, 2840, 1608 (S), 1579, 1497, 1461, 1259, 1026 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₂H₂₆ClN₅O₃: C 68.14, H 4.65, N 12.42; found C 67.97, H 4.51, N 12.65.

3-[2-(4-氯苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6l**): 荧光黄色晶体, 收率 69%. m.p. 176.5~177.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.53 (s, 2H, CH₂O), 6.05 (s, 2H, NCH₂), 6.82~6.88 (m, 4H, Ar-H $\times$ 2, Ar'-H $\times$ 2), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.16~7.32 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.38 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.67~7.73 (m, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3059, 2935, 2840, 1608 (S), 1579, 1494, 1461, 1259, 1030 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₂H₂₆ClN₅O₃: C 68.14, H 4.65, N 12.42; found C 68.39, H 4.87, N 12.60.

3-[2-(4-硝基苯氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6m**): 黄色晶体, 收率 68%. m.p. 189.5~190.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.73 (s, 2H, CH₂O), 6.08 (s, 2H, NCH₂), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.01 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.23~7.34 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.66~7.77 (m, 2H, BZM-H₄,H₇) 8.02 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3082, 2938, 2840, 1608 (S), 1592, 1517, 1494, 1461, 1344, 1255, 1017 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₂H₂₆N₆O₃: C 66.89, H 4.56, N 14.63; found C 67.09, H 4.72, N 14.50.

3-[2-(1-萘氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6n**): 黄色晶体, 收率 70%. m.p. 167.8~169.1 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 5.74 (s, 2H, CH₂O), 6.13 (s, 2H, NCH₂), 6.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.10~7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.22~7.32 (m, 3H, BZM-H₅,H₆, Ar-H), 7.32~7.42 (m, 3H, Ar-H, Ar'-H $\times$ 2), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64~7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.72~7.78 (m, 2H, BZM-H₄,H₇); IR (KBr) ν : 3056, 2935, 2840, 1608 (S), 1579, 1494, 1461, 1259, 1020 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₂₉N₅O₃: C 74.59, H 5.04, N 12.08; found C 74.42, H 4.91, N 12.19.

3-[2-(2-萘氧甲基)苯并咪唑-1-亚甲基]-5,6-二(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪(**6o**): 黄色晶体, 收率 72%. m.p.

141.0~142.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.64 (s, 2H, CH₂O), 6.09 (s, 2H, NCH₂), 6.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H), 7.22~7.34 (m, 2H, BZM-H₅,H₆), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 4H, Ar'-H), 7.40~7.48 (m, 1H, Ar-H), 7.65~7.75 (m, 4H, BZM-H₇, Ar-H $\times$ 3), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H₄); IR (KBr) ν : 3056, 2944, 2840, 1608 (S), 1503, 1461, 1255, 1026 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₂₉N₅O₃: C 74.59, H 5.04, N 12.08; found C 74.78, H 4.80, N 12.34.

3.2.3 目标化合物生物活性测试

文献报道显示, Cdc25B 在人类许多癌症中是过度表达的, 寻找到高效特异的抑制剂对癌症研究与治疗可提供新的工具和手段. PTP1B 是第一个被鉴定的蛋白酪氨酸磷酸酯酶, 它通过对胰岛素受体的脱磷酸化, 进而在调节胰岛素敏感性和脂肪代谢过程中起着非常重要的作用. 因而, 选择性的、高活性的 PTP1B 抑制剂在糖尿病和肥胖症的治疗中有重要的价值.

目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性筛选实验按照参考文献[26, 27]的方法进行.

3.2.3.1 Cdc25B 抑制实验

应用大肠杆菌表达系统表达细胞分裂周期磷酸酯酶(Cdc25B)催化结构域, 以谷胱甘肽 S-转移酶(GST)融合蛋白形式存在于上清, 细胞裂解后经 GSH-亲和柱纯化, 获得活性 GST 融合的 Cdc25B 蛋白. 采用荧光底物邻甲基荧光磷酸酯(OMFP), 观察不同化合物对重组酶的活性的抑制. OMFP 水解产物邻甲基荧光素(OMF)在被 485 nm 激发光激发后可发射出波长为 535 nm 的可检测的荧光信号, 从而观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况. 实验中采用的阳性参照化合物为 Na₃VO₄.

3.2.3.2 PTP1B 抑制实验

用于筛选的蛋白酪氨酸磷酸酯酶(PTP1B)是从大肠杆菌中表达并纯化的 GST 融合蛋白. 采用紫外底物对硝基苯磷酸二钠(*p*NPP), 观察不同化合物对重组酶的活性抑制, 以初步评价化合物的药用效果. PTP1B 水解底物 *p*NPP 的磷酸酯得到的产物在 405 nm 处有很强的光吸收. 因此可以直接监测 405 nm 处光吸收的变化以观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况. 实验中采用的对照化合物为齐墩果酸.

辅助材料(Supporting Information) 所有目标化合物的 IR 和 ¹H NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Stýskala, J.; Stýskalová, L.; Slouka, J.; Hajdúch M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 449.
- [2] Nassar, I. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 129.
- [3] Al-Adiwish, W. M.; Tahir, M. I. M.; Siti-Noor-Adnalizawati, A.; Hashim, S. F.; Ibrahim, N.; Yaacob, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 464.
- [4] Mashaly, M. M.; El-Shafiy, H. F.; El-Maraghy, S. B.; Habib, H. A. *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, *61*, 1853.
- [5] Khoshneviszadeh, M.; Ghahremani, M. H.; Foroumadi, A.; Miri, R.; Firuzi, O.; Madadkar-Sobhani, A.; Edraki, N.; Parsa, M.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6708.
- [6] Zhan, P.; Li, X.; Li, Z.-Y.; Chen, X.-W.; Tian, Y.; Chen, W.-M.; Liu, X.-Y.; Pannecouque, C.; Clercq, E. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7155.
- [7] Ban, K.; Duffy, S.; Khakham, Y.; Avery, V. M.; Hughes, A.; Montagnat, O.; Katneni, K.; Ryan, E.; Baell, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6024.
- [8] Li, Y.-J.; Shao, X.; Gao, L.-X.; Jin, K.; Sheng, L.; Luo, T.-C.; Yu, Y.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2178 (in Chinese). (李英俊, 邵昕, 高立信, 靳焜, 盛丽, 罗潼川, 于洋, 李佳, 有机化学, **2013**, *33*, 2178.)
- [9] Li, Y. J.; An, J.; Jin, K.; Sun, S.-Q.; Lv, C.-W.; Chen, Q.; Chen, X.-Y. *Chem. Reag.* **2012**, *34*, 497 (in Chinese). (李英俊, 安静, 靳焜, 孙淑琴, 吕成伟, 陈晴, 陈晓雨, 化学试剂, **2012**, *34*, 497.)
- [10] Marandi, F.; Jangholi, M.; Hakimi, M.; Rudbari, H. A.; Bruno, G. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1063*, 71.
- [11] Irannejad, H.; Kebriaeezadeh, A.; Zarghi, A.; Montazer-Sadegh, F.; Shafiee, A.; Assadieskandar, A.; Amini, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 865.
- [12] Irannejad, H.; Amini, M.; Khodagholi, F.; Ansari, N.; Tusi, S. K.; Sharifzadeh, M.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4224.
- [13] Khodaghol, F.; Tusi, S. K.; Alamdary, S. Z.; Amini, M.; Ansari, N. *Toxicol. In Vitro* **2012**, *26*, 907.
- [14] Ali, T. E. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4385.
- [15] Thirumurugan, P.; Perumal, P. T. *Dyes Pigm.* **2011**, *88*, 403.
- [16] Panayiotidou, L.; Stylianou, M.; Arabatzis, N.; Drouza, C.; Lianos, P.; Stathatos, E.; Keramidas, A. D. *Polyhedron* **2013**, *52*, 856.
- [17] Husain, A.; Rashid, M.; Shaharyar, M.; Siddiqui, A. A.; Mishra, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 785.
- [18] Wang, X.-J.; Chu, N.-Y.; Wang, Q.-H.; Liu, C.; Jiang, C.-G.; Wang, X.-Y.; Ikejima, T.; Cheng, M.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6297.
- [19] Song, W.-J.; Cheng, J.-P.; Jiang, D.-H.; Guo, L.; Cai, M.-F.; Yang, H.-B.; Lin, Q.-Y. *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, *121*, 70.
- [20] Desai, N. C.; Shihory, N. R.; Kotadiya, G. M. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 305.
- [21] Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 494.
- [22] Tremblay, M.; Bonneau, P.; Bousquet, Y.; DeRoy, P.; Duan, J.; Duplessis, M.; Gagnon, A.; Garneau, M.; Goudreau, N.; Guse, I.; Hucke, O.; Kawai, S. H.; Lemke, C. T.; Mason, S. W.; Simoneau, B.; Surprenant, S.; Titolo, S.; Yoakim, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7512.
- [23] Lee, K.; Goo, J.-I.; Jung, H. Y.; Kim, M.; Boovanahalli, S. K.; Park, H. R.; Kim, M.-O.; Kim, D.-H.; Lee, H. S.; Choi, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7456.
- [24] 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.)
- [25] Sun, Y.-F.; Pan, W.-L.; Wu, R.-T.; Song, H.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1079 (in Chinese). (孙一峰, 潘文龙, 吴仁涛, 宋化灿, 有机化学, **2006**, *26*, 1079.)
- [26] Huang, W.-G.; Jiang, Y.-Y.; Li, Q.; Li, J.; Li, J.-Y.; Lu, W.; Cai, J.-C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1863.
- [27] Sun, L.-P.; Shen, Q.; Piao, H.-H.; Ma, W.-P.; Gao, L.-X.; Zhang, W.; Nan, F.-J.; Li, J.; Piao, H.-R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3630.

(Li, L.; Fan, Y.)