一锅法合成 3-取代-1-吗啉基-1,2,4-均三唑 Mannich 碱及其活性评价

张成路* 唐杰 殷立莹 袁焕 国阳 孙丽杰

(辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

摘要 将 3-对氯苯基、3-对甲氧基苯基和 3-正十一烷基-1,2,4-均三唑分别与 5 个芳香醛反应合成了 15 个 Schiff 碱, 然后将 Schiff 碱、甲醛和吗啉进行多组分一锅反应, 合成 14 个新型 Mannich 碱(PCTABM、PMTABM 和 PUTABM)。为了对比探究 3-取代基对分子生物活性的影响, 以 3-二茂铁基-1,2,4-均三唑为原料, 利用相似的方法合成了 4 个 3-二茂铁基-1,2,4-均三唑 Mannich 碱(FcTABM)。应用 IR, ^1H NMR 和 HRMS 等对 15 种新物质进行了结构表征。评价了目标分子对植物生长调节活性、除草活性和抑制 Cdc25B 活性。结果发现, 目标化合物在植物生长调节和除草活性中均表现出优良的活性, 14 个目标分子对 Cdc25B 表现出优良的抑制活性, 其中 **7c**、**8e**、**9e**、**10b~10e** 的 IC_{50} 值低于参照物 Na_3VO_4 , 有望成为 Cdc25B 抑制剂。

关键词 Mannich 碱; Cdc25B 抑制剂; 植物生长调节; 除草活性

One Pot Synthesis of 3-Substituted-1-morpholino-1,2,4-triazole Mannich Bases and Their Activity Evaluation

Zhang, Chenglu* Tang, Jie Yin, Liying Xi, Huan Guo, Yang Sun, Lijie

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

Abstract 15 Schiff bases were synthesized by the reactions of 3-*p*-chlorophenyl, 3-*p*-methoxyphenyl and 3-*n*-pentyl-1,2,4-triazole with five different aromatic aldehydes, respectively. Then 14 novel Mannich bases (PCTABM, PMTABM and PETABM) were first afforded by the reactions of Schiff bases with formaldehyde and morpholine through multi-component one-pot reaction. In order to explore the effect of different 3-substituted groups on biological activities, four Mannich bases FcTABM of 3-ferrocenyl-1,2,4-triazole were also synthesized starting from 3-ferrocenyl-1,2,4-triazole by the similar method. IR, ^1H NMR and HRMS were used to characterize the structure of the target molecules. The biological activities of the target molecules were evaluated. As a result, the target compounds exhibited excellent activities in plant growth regulators and herbicidal activity. There are 14 target compounds exhibited excellent inhibitory activity against Cdc25B, in which the IC_{50} values of **7c**, **8e**, **9e**, **10b~10e** IC_{50} were all smaller than the reference Na_3VO_4 , which were expected to be Cdc25B inhibitors.

Keywords Mannich base; Cdc25B inhibitor; plant growth regulator; herbicidal activity

多组分一锅法反应是将不同活性组块一次性构筑在一个分子中, 其主要优点是缩短了反应时间、增加了反应速率、提高了产率和再现性^[1], Mannich 反应是其中的重要代表, 成为构筑新型分子热点反应^[2]。

含 1,2,4-均三唑结构的杂环类分子具有广泛的生物活性, 如抗炎、抗病毒和抗微生物和抗肿瘤等^[3-6], 如已在临床应用的伏立康唑(图 1)中即含药效基团三唑; 通过将不同活性基团构筑于同一分子中能够有效的改善其生物活性, 如已应用于农业生产中的三唑酮(图 1)分

子中同时具有三唑和对氯苯基, 成为一种高效、低毒的杀菌剂和除草剂; 吗啉环作为一种重要药效基团也已存在于多种药物和农药中^[7-10], 如已用于治疗由特定微生物引起感染的利奈唑胺(图 1); 在药物分子中引入二茂铁基元, 可提高其药效, 已成为设计筛选用于治疗耐药性的癌症和疾病的重要方法之一, 如二茂铁喹啉酰胺(图 1)因引入二茂铁基团从而提高了化合物的抗结核活性。

* E-mail: zhangchenglu@lnnu.edu.cn

Received July 24, 2015; revised October 8, 2015; published online October 23, 2015.

Project supported by the Science and Technology Research Program of Liaoning Provincial Department of Education (No. 2009A426).

辽宁省教育厅科学技术研究(No. 2009A426)资助项目。

图1 含有1,2,4-均三唑、吗啉和对氯苯基等活性组块的药物
Figure 1 Containing 1,2,4-triazole, morpholine and *p*-chlorophenyl and other active drugs

Mannich 碱是潜在的生物制剂, 具有抗炎^[11]、抗菌、抗真菌^[12,13]、抗肿瘤^[14]和抗惊厥^[15]等活性。一锅法 Mannich 反应^[16-18], 将含有药效基团的三组分对接在一个分子中, 有望筛选出获得具有复合性能的药物分子。

Cdc25B (cell division cycle 25) 是一种类蛋白酶的重要激酶, 对人体中的细胞分裂和基因表达起着重要的影响, 是一种潜在的致癌基因而成为靶点, 因此筛选优良的 Cdc25B 抑制剂可有效阻断癌细胞的增殖, 抑制癌症^[19]。人工合成植物生长调节剂是与植物激素具有类似生理和生物学效应的物质, 在农业生产上使用, 能有效调节作物的生育过程, 成为改善品质、增强作物抗逆性等重要措施^[20], 设计研发新型植物生长调节剂, 调控植物的生长发育无疑具有重要意义。

为了探究不同药效基团在分子中相同位点和相同基团在不同位点对分子生物活性的影响, 本文以 1,2,4-均三唑为模板, 分别在其 3 号位引入二茂铁基、对氯苯基、对甲氧苯基和正十一烷基, 然后借助 4 号位氨基分别引入二茂铁、对氯苯基、对甲氧苯基, 以从两个不同角度研究其构效关系。同时为了比较取代苯基、二茂铁基与吡啶、呋喃等杂环基团在 4-位生物活性的差别, 分别将吡啶、呋喃基团引入到 4 种三唑分子中, 设计了 19 种 Schiff 碱, 最后通过多组分一锅法将 3-取代基-1,2,4-均三唑 Schiff 碱和吗啉对接在同一个分子, 设计了新型系列 Mannich 碱, 并对其抑制 Cdc25B、植物生长调节和除草活性进行了评价, 期待筛选出良好的 Cdc25B 抑制剂和性能优良的植物生长调节剂。目标分子合成路线如 Scheme 1 所示。

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成与表征

IR 谱图中, 在 3100 和 2900 cm^{-1} 左右出现的峰为苯环上 C—H 的吸收峰, 1650 和 1500 cm^{-1} 左右出现的峰分别为 C=N 和 C=C 的吸收峰, 在 1280 cm^{-1} 左右出现的峰为 C=S 的吸收峰, 在 1150 和 1100 cm^{-1} 左右的峰分别为 C—O 和 C—N 的吸收峰; ^1H NMR 谱图中, HC=N 上的质子信号在 δ 10.0 左右, 在 δ 7.00~8.00 处为芳环的质子信号, 吗啉环的质子信号在 δ 2.8 和 3.7 左右。HRMS 谱图中, 所有的化合物均出现了 $[\text{M}+1]^+$ 峰。

1.2 目标化合物的生物活性测试

利用黄瓜子叶生根法测定了细胞分裂素活性, 用小麦芽鞘法测定细胞生长素活性, 用抑制稗草生根的方法测试除草活性, 测试方法参照文献^[21]进行, 其中三唑酮 (Triadimefon, Tri) 和 *N*-羟基-*N*-异丙基草酰胺 (*N*-Hydroxy-*N*-isopropylloxamate, IPOHA) 分别作为细胞分裂素活性测试和除草活性测试的参照物, 结果参见表 1。

1.3 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性测试

目标化合物初筛选择的浓度均为 5 $\mu\text{g/mL}$, Cdc25B 抑制活性的对照药物为 Na_3VO_4 , 然后选择抑制率大于 50% 的化合物进行复筛, 得出抑制活性剂量依赖关系, 即 IC_{50} 值。抑制活性筛选实验方法: 按照参考文献^[22]的方法进行。本实验由国家新药中心协助完成, 测试结果见表 2 所示。

2 结论

首次通过简便的一锅法合成了 19 种不同取代基含有吗啉基团的 Mannich 碱 FcTABM、PCTABM、PMTABM 和 PUTABM, 评价了其抑制 Cdc25B 抑制活性及植物生长调节活性和除草活性。结果表明, 目标分子的细胞分裂素活性大都表现为 A 级, 其中 8c 促进效果最明显, 作用率高达 93.5%; 目标分子具有一定的细胞生长素活性, 多为 B 级或 C 级, 其中 9c 促进效果最明显, 作用率高达 62.5%; 所有分子均表现优良的除草剂活性, 10a 表现最为明显, 作用率可达 92.1%, 说明目标分子有望成为植物生长活性调节剂和除草剂。在 Cdc25B 的抑制活性中, 19 个目标分子中有 14 个对 Cdc25B 具有优良的抑制活性, 其中 7c、8e、9e、10b~10e 7 个分子的 IC_{50} 值低于阳性参照物 Na_3VO_4 , 有望成为潜在的 Cdc25B 抑制剂, 作为潜在的抗肿瘤药物先导物。

构效分析结果发现, 当该类分子结构中引入甲氧基、氯、吡啶、呋喃及二茂铁等基团时, 因分子中电子

图式 1 目标化合物的合成

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

表 1 目标化合物的植物生长调节测试

Table 1 plant growth regulating activity of target compounds

Compd.	Ar'/Ar''	Cytokinin activity		Auxin activity		Herbicidal activity effect/%
		Effect/%	Grade	Effect/%	Grade	
7a	4-ClC ₆ H ₄	92.9	A	17.5	C	58.9
7b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	38.4	B	32.8	B	67.3
7c	2-C ₅ H ₄ N	51.4	A	4.10	D	78.8
7d	2-C ₄ H ₃ O	17.1	C	5.80	D	74.8
8a	4-ClC ₆ H ₄	80.3	A	39.8	B	76.2
8b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	30.6	B	38.3	B	82.1
8c	2-C ₅ H ₄ N	93.5	A	18.1	C	90.7
8d	2-C ₄ H ₃ O	55.8	A	25.1	C	65.1
8e	C ₁₀ H ₉ Fe	68.5	A	35.9	B	72.7
9a	4-ClC ₆ H ₄	55.3	A	15.3	C	76.3
9b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	86.9	A	34.8	B	77.5
9c	2-C ₅ H ₄ N	25.7	C	65.2	A	52.9
9d	2-C ₄ H ₃ O	36.7	B	54.9	A	65.9
9e	C ₁₀ H ₉ Fe	78.5	A	16.9	C	85.7

续表

Compd.	Ar'/Ar''	Cytokinin activity		Auxin activity		Herbicidal activity effect/%
		Effect/%	Grade	Effect/%	Grade	
10a	4-ClC ₆ H ₄	65.1	A	36.9	B	92.1
10b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	47.9	A	43.9	A	77.3
10c	2-C ₃ H ₄ N	65.2	A	22.7	B	72.1
10d	2-C ₄ H ₃ O	58.1	A	37.1	B	70.9
10e	C ₁₀ H ₉ Fe	61.8	A	56.7	A	69.8
Tri	—	50.2	A	—	—	—
IPOHA	—	—	—	—	—	50.2

表 2 目标化合物对 Cdc25B 的 IC₅₀ 值
Table 2 Target compounds IC₅₀ values for Cdc25B

Compd.	7a	7b	7c	7d	7e	8a	8b	8c
IC ₅₀ ^a /(mg•mL ⁻¹)	5.57±1.28	3.43±0.98	1.10±0.33	5.47±1.13	—	3.12±0.78	NA	NA
Compd.	8d	8e	9a	9b	9c	9d	9e	10a
C ₅₀ ^a /(mg•mL ⁻¹)	2.76±0.11	0.21±0.11	NA	3.45±1.26	NA	NA	0.18±0.02	2.66±0.15
Compd.	10b	10c	10d	10e	Na ₃ VO ₄ ^d			
C ₅₀ ^a /(mg•mL ⁻¹)	1.79±0.28	1.29±0.11	1.06±0.10	0.23±0.01	1.86±0.24			

^a Values calculated by nonlinear fitting through the inhibition rate at 5 µg/mL concentration.

密度的升高而使分子表现出良好的生物活性。在 3-位点引入二茂铁基团时, 目标分子均具有良好的抑制活性, 这可能是因叠加了二茂铁活性; 3-位点引入脂肪基时, 由于脂肪碳链增加时, 可改善分子的脂溶性, 从而使目标分子的生物活性提高, 因此呈现出较高的抑制活性; 3-位点取代基为对氯苯基和对甲氧苯基时, 部分目标分子具有抑制活性, 说明是由 3-位点与 4-位点共同作用影响分子的生物活性。由 **8a**、**9a** 和 **9b** 对比发现: 3-位点与 4-位点同为对氯苯基或对甲氧苯基时, 抑制活性良好, 可能由于电子云密度分布较为均匀导致目标分子生物活性增加, 但当 3-位点与 4-位点的取代基不同时, 目标分子的抑制活性不明显。在 4-位上引入杂环基团吡啶和呋喃, 对目标分子的生物活性有选择性改善。由此可见, 通过对 1,2,4-三唑不同位点进行结构修饰, 可筛选出对 Cdc25B 具有优良的抑制活性的目标分子, 该类分子有望成为抗癌药物先导物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

AVANCE 500 MHz NMR 核磁共振波谱仪; Waters Xevo Q-TOF MS 液相色谱-质谱联用仪; TENSOR 27 傅立叶变换红外光谱仪; X-5 型数字显微熔点测定仪 (温度计未经校正); WFH-203B 型三用紫外分析仪。所用的试剂均为市售的分析纯, 两个测试蛋白 PTP1B、Cdc25B 均由国家新药筛选中心实验室利用大肠杆菌表达并纯化得到的, 纯度在 90% 以上。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 FcTA、PCTA、PMTA 和 PUTA 的合成

化合物 FcTA、PCTA、PMTA 和 PUTA 根据文献[23, 24]的方法合成, 所得结果与文献值相符。

3.2.2 Schiff 碱 FcTAB、PCTAB、PMTAB、PUTAB 的合成

Schiff 碱 FcTAB、PCTAB、PMTAB、PUTAB 的合成和 Mannich 碱 FcTABM 根据文献[25]的方法合成, 所得结果与文献值相符。

3.2.3 Mannich 碱 PCTABM、PMTABM 和 PUTABM 的合成通法

于 50 mL 的圆底烧瓶中, 加入 Schiff 碱(0.5 mmol) 和 5 mL 乙醇, 加热至回流后, 加入 0.06 mL 37% 甲醛 (0.6 mmol), 搅拌 10 min 后, 加入吗啉(0.6 mmol); TLC 检测反应完全后, 降至室温, 过滤得粗产品, 乙醇重结晶, 得目标产物 PCTABM、PMTABM 和 PUTABM。其中 **8a** 已有文献[26]报道, 所得结果与文献值相符。

4-甲氧基苯烯基氨基-1-吗啉代甲基-3-4-氯苯基-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**8b**): 白色粉末, 收率 79.2%. m.p. 139.1~130.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.86 (s, 1H), 7.84~7.77 (m, 4H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.83 (t, *J*=4.7 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3138, 3030, 2958, 1623, 1585, 1319, 1297, 1167, 969, 853 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₁H₂₂ClN₅O₂S [M+1]⁺

443.1183, found 443.1209.

1-吗啉代-3-4-氯苯基-4-吡啶-2-基甲基氨基-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**8c**): 淡黄色粉末, 收率 80.7%. m.p. 91.8 ~ 92.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.99 (s, 1H), 8.78 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.09 ~ 8.04 (m, 2H), 7.93 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.66 ~ 7.43 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.59 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.71 (t, *J*=4.6 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3142, 3030, 2944, 1678, 1614, 1534, 1292, 1143, 850, 827 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₉ClN₆OS [M+1]⁺ 414.1030, found 414.1056.

4-呋喃-2-基甲基氨基-1-吗啉代-3-4-氯苯基-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**8d**): 灰色粉末, 收率 81.5%. m.p. 94.1 ~ 95.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.59 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.87 ~ 7.61 (m, 2H), 7.58 ~ 7.50 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.77 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.94 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3130, 3029, 2956, 1659, 1589, 1288, 1123, 883, 770 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₈H₁₈ClN₅O₂S [M+1]⁺ 364.0870, found 403.0856.

4-二茂铁基-1-吗啉代甲基-3-4-氯苯基-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**8e**): 橘黄色粉末, 收率 68.9%. m.p. 101.4 ~ 103.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.71 (s, 1H), 7.85 ~ 7.75 (m, 2H), 7.56 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.76 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 4.57 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 4.35 (s, 5H), 3.72 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.82 (t, *J*=4.7 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3134, 3030, 2944, 1670, 1587, 1412, 1271, 1159, 847, 450 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₆H₃₀ClFeN₅OS [M+1]⁺ 551.1209, found 551.1222.

4-4-氯苯基氨基-1-吗啉代甲基-3-(4-甲氧苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**9a**): 白色粉末, 收率 75.3%. m.p. 134.1 ~ 135.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.86 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.70 ~ 7.64 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.21 ~ 7.15 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.81 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.91 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3143, 3030, 2954, 1681, 1575, 1285, 1156, 852 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₁H₂₂ClN₅O₂S [M+1]⁺ 443.1183, found 443.1145.

4-甲氧基苯基氨基-1-吗啉代甲基-3-(4-甲氧苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**9b**): 白色粉末, 收率 78.0%. m.p. 129.1 ~ 130.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.41 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.61 ~ 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.36 ~ 7.25 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.83 (t, *J*=4.7 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3138, 3030, 2952, 1677, 1589, 1227, 1143, 844, 810 cm⁻¹. HRMS calcd for

C₂₂H₂₅N₅O₃S [M+1]⁺ 439.1678, found 439.170.

1-吗啉代-3-(4-甲氧苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**9c**): 浅蓝色粉末, 收率 63.6%. m.p. 87.8 ~ 88.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.75 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=7.87 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=1.39, 7.64 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=1.57, 6.83 Hz, 2H), 7.55 ~ 7.47 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.80 (t, *J*=4.6 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3134, 3030, 2945, 1678, 1601, 1238, 1061, 828, 775 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₀H₂₂N₆O₂S [M+1]⁺ 410.1525, found 410.1530.

4-(呋喃-2-基甲基氨基)-1-吗啉代-3-(4-甲氧苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**9d**): 灰色粉末, 收率 66.7%. m.p. 65.1 ~ 66.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J*=1.8, 3.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.77 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.88 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3132, 3030, 2932, 1659, 1576, 1410, 1244, 1071, 830, 492 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₂₁N₅O₃S [M+1]⁺ 399.1365, found 399.1342.

4-二茂铁基-1-吗啉代甲基-3-(4-甲氧苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**9e**): 橘黄色粉末, 收率 73.1%. m.p. 78.4 ~ 79.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.80 (s, 1H), 7.80 ~ 7.72 (m, 2H), 7.56 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 4.57 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 4.35 (s, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.85 (t, *J*=4.7 Hz, 4H); IR (KBr) ν: 3122, 3030, 2898, 1684, 1588, 1265, 1121, 845 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₇H₃₃FeN₅O₂S [M+1]⁺ 547.1704, found 547.1688.

4-(4-氯苯基氨基)-1-吗啉代甲基-3-十一烷基-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**10a**): 白色粉末, 收率 85.2%. m.p. 70.5 ~ 72.1 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.53 (s, 1H), 7.81 ~ 7.77 (m, 2H), 7.47 ~ 7.42 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.71 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.83 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.80 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.76 ~ 1.71 (m, 2H), 1.40 ~ 1.36 (m, 2H), 1.34 ~ 1.25 (m, 14H), 0.89 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); IR (KBr) ν: 3124, 2922, 2844, 1665, 1587, 1386, 867 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₅H₃₉ClN₅OS [M+1]⁺ 492.2558, found 492.2555.

4-甲氧基苯基氨基-1-吗啉代甲基-3-十一烷基-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮(**10b**): 白色粉末, 收率 83.1%. m.p. 75.4 ~ 77.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.15 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.8, 7.0 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J*=1.8, 7.0

Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.84 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 2.80 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.76~1.71 (m, 2H), 1.40~1.36 (m, 2H), 1.34~1.25 (m, 14H), 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3134, 2921, 2853, 1665, 1598, 1507, 1404, 1255, 1167, 1113, 1069, 855 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 488.3054, found 488.3058.

1-吗啉代-3-十一烷基-4-(吡啶-2-基)甲基氨基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮(**10c**): 淡黄色粉末, 收率 77.6%. m.p. 90.1~91.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.63 (s, 1H), 8.75~8.74 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83~7.80 (m, 1H), 7.41~7.39 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.71 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.84 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 2.81~2.78 (m, 2H), 1.77~1.63 (m, 2H), 1.40~1.36 (m, 2H), 1.33~1.25 (m, 14H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3125, 2952, 2854, 2372, 1655, 1607, 1560, 1450, 1326, 855 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{OS}$ $[\text{M}+1]^+$ 459.2901, found 459.2904.

4-(呋喃-2-基)甲基氨基)-1-吗啉代-3-十一烷基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮(**10d**): 灰色粉末, 收率 71.2%. m.p. 95.7~97.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.32 (s, 1H), 7.67 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.77 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.94 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.81 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.77~1.74 (m, 2H), 1.39~1.34 (m, 2H), 1.32~1.25 (m, 14H), 0.91 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3192, 2921, 2854, 1645, 1394, 845 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 448.2741, found 448.2745.

4-二茂铁基-1-吗啉代甲基-3-十一烷基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮(**10e**): 橘黄色粉末, 收率 79.3%. m.p. 119.4~121.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.71 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.76 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 4.57 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 4.35 (s, 5H), 3.72 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.85 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 1.77~1.73 (m, 2H), 1.39~1.35 (m, 2H), 1.31~1.26 (m, 14H), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3443, 2940, 2786, 1617, 1414, 1346, 1279, 1174, 875 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{FeN}_5\text{OS}$ $[\text{M}+1]^+$ 566.2611, found 566.2617.

致谢 活性筛选试验由国家新药筛选中心协助测定, 在此对他们的帮助表示诚挚的谢意.

辅助材料(Supporting Information) 所有目标化合物的核磁共振氢谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Ashok, M.; Holla, B. S.; Poojary, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1095.
- [2] Roman, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 743.
- [3] Li, G. H.; Yang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1918 (in Chinese). (李国华, 杨红, 有机化学, **2008**, *28*, 1918.)
- [4] Navidpour, L.; Shafaroodi, H.; Abdi, K.; Amini, M.; Ghahremani, H. M.; Dehpour, A. R.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2507.
- [5] Holla, B. S.; Veerendra, B.; Shivananda, M. K.; Poojary, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 759.
- [6] Wang, B. L.; Shi, Y. X.; Ma, Y.; Liu, X. H.; Li, Y. H.; Song, H. B.; Li, B. J.; Li, Z. M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 5515.
- [7] Deng, X. M.; Wang, J. H.; Zhang, J. M.; Sim, T.; Kim, N. D.; Sasaki, T.; Luther, W.; George, R. E.; Janne, P. A.; Gray, N. S. *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 379.
- [8] Kunj, B. M.; Vinod, K. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5752.
- [9] Burbuliene, M. M.; Jakubkiene, V.; Mekuskiene, G.; Udrenaita, E.; Smiciusa, R.; Vainilaviciusa, P. *Farmaco* **2004**, *59*, 767.
- [10] Koparir, M.; Orek, C.; Parlak, A. E.; Söylemez, A.; Koparir, P.; Karatepe, M.; Dastan, S. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 340.
- [11] Jakubkiene, V.; Burbuliene, M. M.; Mekuskiene, G.; Emilija, U.; Gaidelis, P.; Vainilavicius, P. *Farmaco* **2003**, *58*, 323.
- [12] Ashok, M.; Holla, B. S.; Poojary, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1095.
- [13] Holla, B. S.; Rao, B. S.; Shridhara, K.; Akberali, P. M. *Farmaco* **2000**, *55*, 338.
- [14] Hu, G. Q.; Wang, G. Q.; Duan, N. N.; Wen, X. Y.; Cao, T. Y.; Xie, S. Q.; Huang, W. L. *Acta Pharm. Sin. B* **2012**, *2*, 312.
- [15] Kaminski, K.; Obniska, J.; Chlebek, I.; Wiklik, B.; Rzepka, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6821.
- [16] Arafa, W. A. A.; Mohamed, A. S. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1661.
- [17] Mohamed, R. A. *Molecules* **2014**, *19*, 18897.
- [18] Mostafa, A. H.; Refaat, M. S.; Mohammed, A. A.; Mohammed, F. M. *Arch. Pharm. Res.* **2011**, *34*, 1239.
- [19] Tsuchiya, A.; Hirai, G.; Koyama, Y.; Oonuma, K.; Otani, Y.; Osada, H.; Sodeoka, M. *Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 294.
- [20] Li, Q. H.; Wang, M. M. *Chem. Res. Appl.* **2010**, *22*, 186 (in Chinese). (李清寒, 王苗苗, 化学研究与应用, **2010**, *22*, 186.)
- [21] Zhu, C. A.; Wu, F. Y.; Wang, X.; Gao, L. N.; Weng, Q. F.; Shi, L.; Zhang, C. L. *Chin. J. Appl. Chem.* **2014**, *31*, 455 (in Chinese). (朱长安, 武飞宇, 王雪, 高丽娜, 翁前锋, 石丽, 张成路, 应用化学, **2014**, *31*, 455.)
- [22] Lavecchia, A.; Giovanni, C. D.; Pesapane, A.; Montuori, N.; Ragno, P.; Martucci, N. M.; Masullo, M.; Vendittis, E. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4142.
- [23] Sahoo, P. K.; Sharma, R.; Pattanayak, P. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 127.
- [24] George, T.; Mehta, D. V.; Tahilramani, R.; David, J.; Talwalkar, P. K. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 335.
- [25] Zhang, C. L.; Wang, X.; Guo, Y. Y.; Wu, Y. F.; Gao, L. N.; Sun, L. J.; Chai, J. H.; Zhu, C. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2331 (in Chinese). (张成路, 王雪, 国阳, 吴一非, 高丽娜, 孙丽杰, 柴金华, 朱长安, 有机化学, **2014**, *34*, 2331.)
- [26] Gupta, A. K.; Prachand, S.; Patel, A.; Jain, S. *Int. J. Pharm. Life Sci.* **2012**, *3*, 1848.

(Qin, X.)