超声辐射法合成 2-硫亚基喹唑啉-4(1*H*)-酮类化合物及其抗植物病原菌活性研究

张金 程佩 马养民* 刘佳 苗智 范超

(陕西科技大学化学与化工学院 教育部轻化工助剂化学与技术重点实验室 西安 710021)

摘要 为了寻找更好的抗植物病原菌药物, 采用超声辐射法合成了一系列的 2-硫亚基喹唑啉-4(1*H*)-酮类化合物, 所得化合物均被 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR 以及 MS 表征确认. 并将所得化合物 **3a**~**3m** 采用最小抑菌浓度法对 9 种植物病原菌进行了抗真菌活性测试, 发现大部分化合物对白菜黑斑病菌(*Alternaria brassicae*)和葡萄炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)有很强的抑制作用. 其中化合物 **3a**、**3b**、**3g**、**3h** 对白菜黑斑病菌(*Alternaria brassicae*)的最小抑菌浓度达到 16 $\mu\text{g/mL}$, 优于阳性对照酮康唑.

关键词 超声辐射; 2-硫亚基喹唑啉-4(1*H*)-酮; 抗植物病原菌活性; 最小抑菌浓度

Ultrasonic Synthesis and Anti-phytopathogenic Fungi Activity Evaluation of 2-Sulfanylidene-2,3-dihydroquinazoline-4(1*H*)-one

Zhang, Jin Cheng, Pei Ma, Yangmin* Liu, Jia Miao, Zhi Fan, Chao

(Key Laboratory of Auxiliary Chemistry & Technology for Chemical Industry, Ministry of Education, College of Chemistry & Chemical Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021)

Abstract In order to develop new potent anti-phytopathogenic fungi drugs, a series of 2-sulfanylidene-2,3-dihydroquinazoline-4(1*H*)-ones were synthesized under ultrasonic irradiation. Structures of the compounds were characterized by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS. All compounds were investigated for anti-phytopathogenic fungi activity via the method of minimum inhibitory concentrations. The majority of compounds exhibited a good inhibitory activity to *Alternaria brassicae* and *Colletotrichum gloeosporioides*. The minimum inhibitory concentrations of compounds **3a**, **3b**, **3g** and **3h** were 16 $\mu\text{g/mL}$, which showed significant inhibitory activity to *Alternaria brassicae* compared with that of the positive control drug ketoconazole.

Keywords ultrasonic irradiation; 2-sulfanylidene-2,3-dihydroquinazoline-4(1*H*)-one; anti-phytopathogenic fungi activity; minimum inhibitory concentrations

植物病原菌在植物生长的不同时期侵染植物的根、叶柄、卷须、花穗和果实等器官, 对植物的生长造成非常不利的影响. 每年都有大量农作物因病原菌侵染而导致严重损伤、减产^[1]. 因此寻找能够有效抑制植物病原菌活性的药物显得十分重要.

硫亚基喹唑啉酮类化合物在很多方面都表现出良好的生物活性和药用活性. 如 2-硫亚基喹唑啉-4(1*H*)-酮类化合物能有效抑制 B16 黑色素细胞产生 α -黑色素^[2], 对细菌(枯草杆菌、大肠杆菌等)^[3]和真菌(白色念珠菌、

黑曲霉等)^[4]有很好的抑制作用, 能提高细胞内 cAMP 的含量并有良好的抗炎效果^[5]; 硫酮类化合物对二氢叶酸还原酶有抑制作用, 并能有效地抑制癌细胞的增殖^[6]; 6-溴-4-羟硫基喹唑啉类化合物对小麦赤霉病菌、辣椒枯萎菌、苹果腐烂菌有很好的抑制效果^[7]. 但是, 对于 2-硫亚基喹唑啉-4(1*H*)-酮类化合物的抗植物病原菌活性的研究相对较少.

目前, 2-硫亚基喹唑啉-4(1*H*)-酮类化合物的合成方法多有报道. 如在微波辅助条件下 Tiwari 等^[8]以邻氨基

* E-mail: mym63@sina.com

Received December 5, 2015; revised January 28, 2016; published online February 18, 2016.

Project supported by the Natural Science Basic Research Plan in Shaanxi Province (No. 2014JQ2064) and the Foundation for Young Scholars of Shaanxi University of Science & Technology (No. BJ12-26).

陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划(No. 2014JQ2064)、陕西科技大学博士科研启动基金(No. BJ12-26)资助项目.

苯甲酸酯、杂环胺、苯并三唑为原料, Azizian 等^[9]用靛红酸酐、硫脲和伯胺类化合物为原料, Li 等^[10]用邻氨基苯甲酸甲酯和硫氰酸酯在 DMSO/H₂O 体系中合成了 2-硫亚基喹啉-4(1*H*)-酮类化合物. Wang 等^[11]用 2-溴苯甲酰胺在 CuI 催化下合成了此类化合物. 彭红丹等^[12]用膦亚胺与 CS₂ 的氮杂 Wittig 反应, 得到异硫氰酸苯酯, 再与伯胺反应, 合成了 2-硫亚基喹啉-4(1*H*)-酮类化合物. 但是这些方法在一定程度上存在着如反应时间长、反应条件苛刻、催化剂价格昂贵等缺点.

随着近些年来超声波化学在有机合成中的不断应用^[13], 使得很多有机合成反应不但能在比较温和的条件下进行, 而且提高了反应收率, 减少了反应时间. 基于本课题组前期在超声辅助下促进喹啉酮类化合物合成的研究基础^[14], 本文采用超声辐射法合成 2-硫亚基喹啉-4(1*H*)-酮类化合物, 以高收率得到目标产物.

本文在超声辐射条件下, 以纳米 CuO 为催化剂, 在 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)溶剂中, 以靛红酸酐、芳基胺、肼或酰肼和二硫化碳(CS₂)为原料合成 2-硫亚基喹啉-4(1*H*)-酮类化合物(Eq. 1), 并测试了它们对植物病原菌的抗菌活性.

表 1 化合物 3a 合成条件的优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the formation of 3a

Entry	Solvent	Catalyst (mol%)	Conventional condition			Ultrasonic irradiation			
			Time/h	Temp./°C	Yield/%	Ultrasonic irradiation/kHz	Time/h	Temp./°C	Yield/%
1	EtOH/KOH	Nano CuO (15)	7	80	35	40	2.5	50	42
2	DMF	Nano CuO (15)	7	100	微量	40	2.5	50	微量
3	DMSO	Nano CuO (15)	7	100	微量	40	2.5	50	微量
4	1,4-二氧六环	Nano CuO (15)	7	100	微量	40	2.5	50	微量
5		H ₂ O	Nano CuO (15)	7	100	微量	40	2.5	50
6	NMP	Nano CuO (15)	7	100	54	40	2.5	50	72
7	NMP	无催化剂	7	100	微量	40	2.5	50	微量
8	NMP	Nano TiO ₂ (15)	7	100	40	40	2.5	50	51
9	NMP	Nano CeO ₂ (15)	7	100	42	40	2.5	50	65
10	NMP	Nano Fe ₃ O ₄ (15)	7	100	34	40	2.5	50	47
11	NMP	Nano CuO (15)	7	110	56	40	2.5	60	83
12	NMP	Nano CuO (15)	7	120	79	40	2.5	70	94
13	NMP	Nano CuO (15)	7	130	81	40	2.5	80	94
14	NMP	Nano CuO (10)	7	120	65	40	2.5	70	76
15	NMP	Nano CuO (20)	7	120	87	40	2.5	70	95

鉴于上述因素对反应收率的影响, 优化后的反应条件为: 在频率为 40 kHz 的超声辐射下, 70 °C 时(或常规加热条件下 120 °C 时), 使用 15 mol% 纳米 CuO 作为催化剂, NMP 作为溶剂, 将酞红酸酐(2 mmol)、芳香胺、肼或酰肼(2 mmol)与 CS₂ (2.2 mmol)一锅法合成目标化合物。

为了探讨纳米 CuO 催化合成 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物这个方法对反应底物的普适性, 在优化后的常规加热和超声辐射条件下, 通过改变不同氮源与酞红酸酐、CS₂ 进行三组分“一锅法”反应, 合成了 13 种 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物 **3a~3m**(表 2)。从表 2 可以看出, 在超声辐射条件下, 所有的芳香胺、肼或酰肼都能顺利的发生反应, 并以比常规加热更高的收率得到一系列 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物。当取代基为给电子基时, 收率明显高于 4-NO₂C₆H₄、2-NO₂C₆H₄ 等吸电子基时的收率, 这可能是由于吸电子基使反应中间体的电子云密度降低, 从而亲核性下降使得目标产物产率降低而造成的。

1.2 反应机理

Scheme 1 提出了 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物生成的可能机理。催化剂将酞红酸酐活化形成中间体 **2**, 芳香胺、肼或酰肼中的氨基氮原子进攻中间体 **2** 中被活化的羰基碳原子, 之后脱去一分子 CO₂ 生成邻氨基苯甲酰胺类化合物 **4**。4 中的氨基氮原子与 CS₂ 发生亲核加成反应, 生成中间体 **5**, 中间体 **5** 再次发生分子内亲核加成反应, 得到关环产物 **6**。6 发生分子内的电子迁移后脱去一分子 H₂S, 最终得到 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物 **3**^[16]。

1.3 抗真菌活性

为了测定 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物对植物病原菌的抗真菌活性, 本实验采用最小抑菌浓度法^[15]分别测定了化合物对小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*, F.g.)、番茄灰霉病菌(*Botrytis cinerea*, B.c.)、苹果树腐烂病菌(*Valsa mali*, V.m.)、烟草赤星病菌(*Alternaria alternata*, A.a.)、白菜黑斑病菌(*Alternaria brassicae*, A.b.)、玉米大斑病菌(*Setosphaeria turcica*, S.t.)、芍药

表 2 超声法合成化合物 **3a~3m**
Table 2 Synthesis of **3a~3m** under ultrasonic irradiation

Compd.	R	Conventional condition			Ultrasonic irradiation		
		Time/h	Temp./°C	Yield/%	Time/h	Temp./°C	Yield/%
3a	C ₆ H ₅	7	120	79	2.5	70	94
3b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	7	120	76	2.5	70	92
3c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	7	120	81	2.5	70	89
3d	2-CH ₃ C ₆ H ₄	7	120	75	2.5	70	85
3e	3-CH ₃ C ₆ H ₄	7	120	77	2.5	70	90
3f	4-BrC ₆ H ₄	7	120	69	2.5	70	87
3g	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	7	120	80	2.5	70	88
3h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	7	120	66	2.5	70	80
3i	3-NO ₂ C ₆ H ₄	7	120	69	2.5	70	82
3j	C ₆ H ₅ NH	7	120	76	2.5	70	89
3k	C ₆ H ₅ CONH	7	120	79	2.5	70	89
3l	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CONH	7	120	76	2.5	70	90
3m	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NH	7	120	73	2.5	70	87

图式 1 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物生成的可能机理

Scheme 1 Proposed mechanism for the synthesis of 2-sulfanylidene-2,3-dihydroquinazoline-4(1H)-one

炭疽病菌 (*Peony anthracnose*, *P.a.*)、辣椒炭疽病菌 (*Colletotrichum gloeosporioides*, *C.g.*¹)、葡萄炭疽病菌 (*Colletotrichum gloeosporioides*, *C.g.*²)等九种植物病原菌的抗菌活性。

从表 3 可以看出 **3a~3m** 对九种植物病原菌都有良好的抑制效果。大部分化合物对 *A.b.* 和 *C.g.* 抑制活性都非常好, 其中化合物 **3a**、**3b**、**3g**、**3h** 对 *A.b.* 的抗菌活性的最小抑菌浓度达到 16 $\mu\text{g/mL}$, 优于阳性对照酮康唑, 化合物 **3c**、**3f**、**3k**、**3m** 的抑菌活性和阳性对照相当, 最小抑菌浓度为 32 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 **3e**、**3g**、**3k**、**3l** 对 *C.g.*² 的抑菌活性也优于阳性对照酮康唑, 最小抑菌浓度为 32 $\mu\text{g/mL}$, 其余化合物对 *C.g.*² 的最小抑菌浓度都和阳性对照相当, 为 64 $\mu\text{g/mL}$ 。当取代基为 C_6H_5 、4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ 时化合物对 *A.b.* 有良好的抑制活性, 当取代基为 3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 、2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$ 、4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CONH}$ 时化合物对 *C.g.*² 有良好的抑制活性, 可以作为潜在的抗菌试剂开发利用。

化合物 **3a~3m** 对植物病原菌 *B.c.*、*A.a.*、*P.a.*、*C.g.*¹ 具有广谱的抗菌效果。化合物 **3g** 对 *B.c.* 的抗菌活性优于阳性对照酮康唑, 最小抑菌浓度为 32 $\mu\text{g/mL}$, 化合物 **3a~3e**、**3h~3l** 对 *B.c.* 的抗菌效果都和阳性对照相当, 最小抑菌浓度为 64 $\mu\text{g/mL}$ 。**3a~3e**、**3h~3j**、**3l**、**3m** 对 *A.a.* 的抗菌活性和阳性对照相当, 最小抑菌浓度为 64 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 **3k** 对 *P.a.* 的抑菌活性优于阳性对照, 最小抑菌浓度为 32 $\mu\text{g/mL}$, 化合物 **3a~3d**、**3g~3j**、**3l**、**3m** 对 *P.a.* 的抑菌活性和阳性对照相当, 最小抑菌浓度为 64 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 **3j** 对 *C.g.*¹ 的抗菌活性优于阳性对照酮康唑, 最小抑菌浓度为 32 $\mu\text{g/mL}$, **3a~3e**、**3g~3i**、**3k~3m** 的对 *C.g.*¹ 抗菌活性和阳性对照相当, 最小抑菌

浓度为 64 $\mu\text{g/mL}$ 。说明无论取代基为给电子基团或是吸电子基团都对 *B.c.*、*A.a.*、*P.a.*、*C.g.*¹ 有良好的抗菌活性。

化合物 **3a~3m** 对 *F.g.*、*V.m.*、*S.t.* 也有相对较好的抑菌活性。化合物对 *F.g.* 的最小抑菌浓度大多保持在 64 $\mu\text{g/mL}$, 当取代基为 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 、2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ 给电子基团时, 对 *F.g.* 的抑制活性相对较弱, 最小抑菌浓度为 128 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 **3c**、**3g**、**3j**、**3m** 对 *V.m.* 的抑菌活性和阳性对照相当, 最小抑菌浓度为 64 $\mu\text{g/mL}$, 其余化合物的最小抑菌浓度为 128 $\mu\text{g/mL}$, 当取代基为 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 、2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ 、4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ 给电子基团时, 化合物对 *V.m.* 有良好的抑制效果。化合物 **3a**、**3c**、**3g**、**3j** 对 *S.t.* 的抑制活性和阳性对照相当, 最小抑菌浓度为 64 $\mu\text{g/mL}$, 其余化合物的最小抑菌浓度为 128 $\mu\text{g/mL}$, 当取代基为 C_6H_5 、4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 、2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ 给电子基团时, 对化合物有相对较好的抑制活性。

2 结论

在超声辐射下, 以纳米 CuO 为催化剂, 利用靛红酸酐、芳香胺、肼或酰肼与 CS_2 进行反应, 高效地合成了 13 种 2-硫亚基喹啉-4(1*H*)-酮类化合物, 所得化合物均被 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR 以及 MS 表征确认。并用最小抑菌浓度法对所得化合物对 9 种植物病原菌进行抗真菌活性测试, 发现所合成的化合物对 *A.b.* 和 *C.g.*² 均表现出良好的抑制活性, 其中化合物 **3a**、**3b**、**3g**、**3h** 对 *A.b.* 的抗菌活性的最小抑菌浓度可达到 16 $\mu\text{g/mL}$, 优于阳性对照酮康唑, 可以作为潜在的抗植物病原菌药物开发利用。

表 3 目标化合物的最小抑菌浓度(MIC)^a
Table 3 Minimum inhibitory concentrations (MIC) of target compounds

Compound	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)								
	<i>F.g.</i>	<i>B.c.</i>	<i>V.m.</i>	<i>A.a.</i>	<i>A.b.</i>	<i>S.t.</i>	<i>P.a.</i>	<i>C.g.</i> ¹	<i>C.g.</i> ²
3a	64	64	128	64	16	64	64	64	64
3b	128	64	128	64	16	128	64	64	64
3c	128	64	64	64	32	64	64	64	64
3d	64	64	128	64	64	128	64	64	32
3e	64	64	128	64	64	128	128	64	64
3f	64	128	128	128	32	128	128	128	64
3g	128	32	64	128	16	64	64	64	32
3h	64	64	128	64	16	128	64	64	64
3i	64	64	128	64	64	128	64	64	64
3j	128	128	64	64	64	64	64	32	64
3k	64	64	128	128	32	128	32	64	32
3l	64	64	128	64	64	128	64	64	32
3m	64	128	64	64	32	128	64	128	64
酮康唑	32	64	64	64	32	64	64	64	64

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker 为 ADVANCEIII 400 MHz 型核磁共振仪 (DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标), ^1H NMR 的磁场频率为 400 MHz, ^{13}C NMR 的磁场频率为 100 MHz; Bruker vector-22 傅立叶红外光谱仪 (KBr 压片); Bruker Impact HD Q-TOF 高分辨质谱仪. PS-20 超声清洗机功率 (120 W, 频率 40 kHz); BS2202S 分析天平; XY280B 压力蒸汽灭菌锅; SW-CJ-ID 超净无菌工作台; C204 生物显微镜; 96 孔培养板; 血球计数板; 所用试剂均为化学纯, 溶剂为分析纯, 酮康唑为分析纯.

3.2 目标化合物的合成

在 25 mL 的烧瓶里加入 2 mmol 靛红酸酐, 2 mmol 芳香胺、肼或酰肼, 15 mol% 纳米 CuO , N -甲基吡咯烷酮 (NMP) 5 mL, 在超声辐射条件下反应 1 h, 再加入 CS_2 , 继续反应 1.5 h, 用 TLC 检测跟踪反应进程. 所得溶液进行柱层析分离纯化, 粗产品先后经蒸馏水 (10 mL $\times$ 3) 或乙醚 (10 mL $\times$ 3) 洗涤、抽滤、烘干, 得到 2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮类化合物.

3-苯基-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3a): 白色固体, 收率 94%. m.p. 265~266 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.29 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 176.06, 159.77, 139.57, 139.27, 135.60, 128.91, 128.07, 127.39, 124.32, 116.17, 115.66; IR (KBr) ν : 3247, 1662, 1197 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.0598, found 255.0592.

3-(4'-甲氧基苯基)-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3b): 灰色固体, 收率 92%. m.p. 267~268 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.00 (s, 1H), 8.03~7.87 (m, 1H), 7.83~7.73 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25~7.11 (m, 2H), 7.06~6.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 176.43, 158.72, 139.50, 135.51, 131.91, 129.93, 127.42, 124.28, 116.15, 115.62, 114.05, 55.24; IR (KBr) ν : 3234, 1599, 1156 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.0692, found 285.0698.

3-(4'-甲基苯基)-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3c): 白色固体, 收率 89%. m.p. 306~307 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.01 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=7.9$, 1.1 Hz, 1H), 7.85~7.72 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.39~7.32 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 176.17, 159.81, 139.53, 137.36, 136.69, 135.54, 129.41,

128.64, 127.39, 124.30, 116.14, 115.64, 20.76; IR (KBr) ν : 3244, 1691, 1198 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.0749, found 269.0749.

3-(2'-甲基苯基)-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3d): 灰白色固体, 收率 85%. m.p. 256~257 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.11 (s, 1H), 8.03~7.93 (m, 1H), 7.87~7.75 (m, 1H), 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.40~7.25 (m, 4H), 7.23~7.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 175.28, 159.32, 139.67, 135.16, 130.45, 128.80, 128.39, 127.45, 126.78, 124.46, 115.78, 16.91; IR (KBr) ν : 3240, 1662, 1198 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.0749, found 269.0749.

3-(3'-甲基苯基)-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3e): 白色固体, 收率 90%. m.p. 263~264 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.03 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.83~7.75 (m, 1H), 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J=7.5$, 3.8 Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 176.01, 159.74, 139.55, 139.14, 138.20, 135.57, 129.22, 128.72, 127.36, 125.98, 124.32, 116.13, 115.68, 112.23, 20.79; IR (KBr) ν : 3248 (N—H), 1664, 1202 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291.0569, found 291.0568.

3-(4'-溴苯基)-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3f): 白色固体, 收率 87%. m.p. 291~292 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.09 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.84~7.76 (m, 1H), 7.74~7.64 (m, 2H), 7.51~7.40 (m, 2H), 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32~7.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 175.80, 159.71, 139.57, 131.93, 131.44, 127.38, 124.38, 120.21, 115.70; IR (KBr) ν : 3261, 1691, 1197 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.9697, found 332.9697.

3-(2'-甲氧基苯基)-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3g): 白色固体, 收率 88%. m.p. 271~272 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.05 (s, 1H), 7.95 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.84~7.77 (m, 1H), 7.50~7.33 (m, 3H), 7.23 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H), 7.20~7.13 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.6$, 1.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 175.90, 159.16, 154.33, 139.58, 135.75, 130.07, 129.82, 127.47, 124.43, 120.54, 115.68; IR (KBr) ν : 3257, 1665, 1200 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.0697, found 285.0698.

3-(4'-硝基苯基)-2-硫亚基喹唑啉-4(1H)-酮(3h): 白色固体, 收率 80%. m.p. 284~285 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ : 13.19 (s, 1H), 8.41~8.33 (m, 2H), 7.98 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.87~7.78 (m, 1H), 7.72~7.63 (m, 2H), 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 175.36, 159.69, 147.10, 145.25, 135.75, 130.95, 127.35, 124.47, 124.24, 116.24, 115.82, 98.50; IR (KBr) ν : 3172, 1700, 1198 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 322.0266 found 322.0262

3-(3'-硝基苯基)-2-硫亚基喹啉-4(1H)-酮(3i): 白色固体, 收率 82%. m.p. 283~284 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.19 (s, 1H), 8.39~8.24 (m, 2H), 7.98 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.88~7.76 (m, 3H), 7.48 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.42~7.33 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 175.71, 148.18, 140.46, 139.62, 136.46, 135.70, 130.29, 127.36, 124.73, 124.45, 123.24, 116.34, 115.77; IR (KBr) ν : 3174, 1692, 1232 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.0447, found 300.0443.

3-苯氨基-2-硫亚基喹啉-4(1H)-酮(3j): 淡黄色固体, 收率 89%. m.p. 244~245 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.12 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J=8.5, 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz), 7.41~7.33 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=8.3, 7.5$ Hz, 2H), 6.78 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 176.22, 158.76, 146.25, 139.12, 135.77, 128.70, 127.50, 124.53, 119.50, 115.80, 115.76, 112.63; IR (KBr) ν : 3247, 1703, 1176 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.0696, found 270.0701.

3-苯甲酰氨基-2-硫亚基喹啉-4(1H)-酮(3k): 灰色固体, 收率 89%. m.p. 267~268 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.78 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.04~7.93 (m, 3H), 7.80~7.72 (m, 1H), 7.67 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.33~7.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 173.28, 165.11, 160.46, 148.98, 139.20, 135.75, 132.43, 131.52, 128.65, 127.65, 123.02, 115.56, 113.58, 103.79; IR (KBr) ν : 3237, 3153, 1736, 1687, 1296 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.0443, found 320.0470.

3-(4'-甲氧基苯甲酰氨基)-2-硫亚基喹啉-4(1H)-酮(3l): 白色固体, 收率 90%. m.p. 281~282 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.75 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.05~7.90 (m, 3H), 7.79~7.71 (m, 1H), 7.32~7.20 (m, 2H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 164.57, 162.40, 160.56, 149.10,

139.18, 135.70, 129.65, 127.71, 123.64, 122.99, 115.52, 113.86, 113.61, 55.45; IR (KBr) ν : 3284, 3201, 1737, 1681, 1175 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{SK}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 366.0301, found 366.0315.

3-(4'-甲基苯氨基)-2-硫亚基喹啉-4(1H)-酮(3m): 白色固体, 收率 87%. m.p. 327~328 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.75 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.78~7.70 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31~7.23 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ : 164.98, 160.49, 149.03, 142.50, 139.19, 135.71, 129.14, 128.76, 127.69, 122.99, 115.53, 113.60, 21.07; IR (KBr) ν : 3264, 1739, 1681, 1527, 1156 cm^{-1} . ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OSK}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 322.0432, found 322.0416.

3.3 抗菌实验

本实验采用最小抑菌浓度法对 9 种受试真菌进行活性测试, 将 13 种化合物分别用 DMSO 溶解, 配置成 512 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液. 用血球计数法将受试菌的菌悬液浓度配成 10^6 CFU/mL. 使 96 孔板 1~10 孔化合物浓度分别为 256、128、64、32、16、8、4、2、1、0.5 $\mu\text{g/mL}$, 11 孔为不加化合物的空白对照, 12 孔为 DMSO 空白对照. 最后分别给 1~12 孔分别加入 100 μL 菌悬液. 以酮康唑(ketoconazole)作为抗真菌活性的阳性对照. 置恒温烘箱中培养 24~48 h, 以无菌生长的最低浓度为最小抑菌浓度(MIC 值).

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR 和 ESI-HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Carvalho, F. P. *Environ. Sci. Policy* **2006**, *9*, 685.
- [2] Thanigaimalai, P.; Lee, K. C.; Bang, S. C.; Lee, J. H.; Yun, C. Y.; Roh, E.; Hwang, B. Y.; Kim, Y.; Jung, S. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1555.
- [3] Rao, N. R.; Rao, M. V. B.; Lakshmi, K. *Pharm. Chem.* **2015**, *7*, 112.
- [4] Prajapati, N. K.; Shah, R. M.; Patel, P. S. *Chem. Sin.* **2012**, *3*, 901.
- [5] Castano, T.; Wang, H.; Campillo, N. E.; Ballester, S.; Gonzalez-Garcia, C.; Hernandez, J.; Perez, C.; Cuenca, J.; Perez-Castillo, A.; Martinez, A.; Huertas, O.; Gelpi, J. L.; Luque, F. J.; Ke, H.; Gil, C. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 866.
- [6] Al-Rashood, S. T.; Aboldahab, I. A.; Nagi, M. N.; Abouzeid, L. A.; Abdel-Aziz, A. A.; Abdel-Hamide, S. G.; Youssef, K. M.; Al-Obaid, A. M.; El-Subbagh, H. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8608.
- [7] Ma, Y.; Liu, F.; Yan, K.; Song, B. A.; Hu, D. Y.; Jin, L. H.; Xue, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1268 (in Chinese). (马耀, 刘芳, 严凯, 宋宝安, 杨松, 胡德禹, 金林红, 薛伟, 有机化学, **2006**, *26*, 1268.)

- [8] Tiwari, V. K.; Singh, D. D.; Hussain, H. A.; Mishra, B. B.; Singh, A. *Monatsh. Chem.* **2007**, *139*, 43.
- [9] Azizian, J.; Mohammadi, A. A.; Karimi, A. R. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 415.
- [10] Li, Z.; Huang, H.; Sun, H.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 484.
- [11] Wang, F.; Zhao, P.; Xi, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 231.
- [12] Peng, H. D.; Yang, J. H.; Yang, G. C.; Chen, Z. X. *J. Hubei Univ. (Nat. Sci.)* **2006**, *28*, 282 (in Chinese).
(彭红丹, 杨建宏, 杨桂春, 陈祖兴, 湖北大学学报(自然科学版), **2006**, *28*, 282.)
- [13] Zhang, S. M.; Li, H.; Zheng, X. C.; Li, B. Q.; Wu, S. H.; Huang, W. P.; Liu, Z. G.; Feng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 603 (in Chinese).
(张守民, 李鸿, 郑修成, 李保庆, 吴世华, 黄唯平, 刘助国, 冯云, 有机化学, **2002**, *22*, 603.)
- [14] Zhang, J.; Ren, D.; Ma, Y.; Wang, W.; Wu, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5274.
- [15] Omacini, M.; Chaneton, E. J.; Ghersa, C. M.; Iler, C. B. M. *Nature* **2001**, *409*, 78.
- [16] Asadi, M.; Masoomi, S.; Ebrahimi, S. M.; Mahdavi, M.; Saeedi, M.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Monatsh. Chem.* **2013**, *145*, 497.

(Cheng, F.)