对二茂铁苯甲酰噻二唑类化合物的合成和性质研究

任亚平^a 刘 絮^a 王 瑞^b 周元清^a
李 标^a 徐 琰^{*,a} 宋毛平^a

(^a 郑州大学化学与分子工程学院 郑州 450001)

(^b 定州英才实验中学 定州 073000)

摘要 以对二茂铁苯甲酸和 2-氨基-5-芳基-1,3,4-噻二唑化合物为原料, 合成了 7 个新的二茂铁苯甲酰噻二唑化合物 FcL₁~FcL₇. 采用 IR、¹H NMR 和元素分析对化合物进行了表征. 用 X-Ray 单晶衍射测定了化合物 FcL₄ 的晶体结构. 电化学研究表明, 化合物在电极表面发生可逆的单电子转移, FcL₁~FcL₇ 对 Pb²⁺ 和 Zn²⁺ 都有一定的电化学响应. 抗菌活性试验表明 FcL₁~FcL₇ 均对玉米禾谷镰刀菌有较好的抑菌活性和选择性. 抗癌活性试验表明 FcL₅~FcL₇ 对人体食管癌细胞的抑制作用明显.

关键词 二茂铁; 噻二唑; 单晶结构; 电化学性质; 生物活性

Synthesis and Properties of 4-Ferrocenyl-benzoyl-thiadiazole Derivatives

Ren, Yaping^a Liu, Xu^a Wang, Rui^b Zhou, Yuanqing^a
Li, Biao^a Xu, Yan^{*,a} Song, Maoping^a

(^a College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

(^b Dingzhou Yingcai Middle School, Dingzhou 073000)

Abstract Seven kinds of ferrocenyl-benzoyl-thiadiazole compounds FcL₁~FcL₇ were synthesized by using 4-ferrocenyl-benzoic and 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole as raw materials. These compounds were characterized by IR, ¹H NMR and elemental analysis. The crystal structure of FcL₄ was determined by X-ray diffraction analysis. The electrochemical research showed that the redox reaction on the surface of electrode was reversible with single electron, and FcL₁~FcL₇ have a certain redox response to Pb²⁺ and Zn²⁺. The antibacterial activity tests indicated that FcL₁~FcL₇ presented significant activity and selectivity against *Fusarium graminearum*. FcL₅~FcL₇ exhibited good inhibition against human esophageal cancer cells in the anticancer activity tests.

Keywords ferrocene; thiadiazole; crystal structure; electrochemistry; biological activity

噻二唑类化合物是一种易形成氢键结合域、含“N-C-S”的药效活性基团^[1], 是生产常见抗生素如头孢唑啉、头孢西酮、头孢卡奈、头孢帕罗、唑酮头孢菌素等医药的重要中间体^[2]. 1,3,4-噻二唑具有良好的电子传输水平和空穴阻挡能力^[3], 其特殊的结构单元能与生物体内某些金属离子配位, 具有较好的组织细胞通透性^[4]. 近几年来研究发现, 2,5-二取代-1,3,4-噻二唑类衍生物具有抗癌^[5,6]、抑制阿尔茨海默疾病^[7]、消炎^[8]、抗惊厥^[9]等多种生物活性. 将不同的杂环引入到 1,3,4-噻二唑环

上 2 位或 5 位, 会使噻二唑活性增强, 并可明显增加其药性^[10,11]. 因此, 对于 2,5-二取代-1,3,4-噻二唑衍生物的合成与性能研究已受到人们广泛的关注.

二茂铁衍生物能在多数常见溶剂中进行可逆的单电子氧化还原反应, 是一种较好的电子转移媒介^[12]. 二茂铁衍生物的低毒性、亲油性使其在抗菌^[13]、抗肿瘤^[14,15]药物的研发方面得到广泛研究和应用. 将二茂铁和噻二唑结合得到的化合物具有可逆的氧化还原性^[16], 能与金属离子络合, 应用于离子选择性电极^[17]; 还具有

* Corresponding author. E-mail: xuyan@zzu.edu.cn

Received July 5, 2016; revised September 6, 2016; published online September 19, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21171149).

国家自然科学基金(No. 21171149)资助项目.

优良生物活性^[18]、抗菌活性^[19,20]等。二茂铁苯甲酸具有多个活性中心和扩展的共轭面,有利于分子间的一些弱相互作用^[21]。冯志君等^[22]合成了一系列二茂铁苯甲酰噻二唑类化合物,但没有对其性质进行深入的研究。在此,我们将二茂铁苯甲酸与1,3,4-噻二唑衍生物结合,分别引入了供电子基团和吸电子基团,增加了杂原子的数量,期望得到活性更好的化合物。本文得到了7个新的二茂铁苯甲酰噻二唑化合物,对它们的结构进行了表征,并研究了7种化合物电化学性质和生物活性。其合成路线见Scheme 1。

FcL₁: R = OCH₃; FcL₂: R = CH₃; FcL₃: R = H; FcL₄: R = Cl;
FcL₅: R = Br; FcL₆: R = NO₂; FcL₇: R = CF₃

图式 1 化合物 FcL₁~FcL₇ 的合成

Scheme 1 Synthesis of compounds FcL₁~FcL₇

1 结果与讨论

1.1 目标化合物 FcL₄ 晶体结构解析及结果

化合物 FcL₄ (C₂₇H₂₄ClFeN₃O₂S₂)为棱形块状深红色晶体,分子晶体图如图1(CCDC: 1484853)。单晶X射线测试表明化合物 $M=577.91$, 属于三斜晶系, $P\bar{1}$ 手性空间群。晶胞参数: $a=8.6731(4)$ Å, $b=12.0650(6)$ Å, $c=12.9753(7)$ Å, $\alpha=82.583(2)^\circ$, $\beta=73.951(2)^\circ$, $\gamma=71.962(2)^\circ$, $V=1239.29(11)$ Å³, $D_c=1.549$ Mg/m³, 晶胞中分子数: $Z=2$, $F(000)=596$, 吸收系数 $\mu=0.917$ mm⁻¹, $R_1=0.0348$ [$I>2\sigma(I)$], $wR_2=0.1111$, $s=0.914$ 。

晶体结构数据表明, FcL₄ 中 Fe—C 键长范围为 2.033~2.054 Å, 两个茂环面间距为 3.297 Å, 由于苯环的取代, 茂环发生扭曲, 二面角为 3.414°。茂环与其直接相连的苯环共平面, 与噻二唑环的夹角为 11.442°, 与末端苯环的二面角为 16.948°, 呈现逐渐偏转的构型, 噻二唑环和末端苯环上的原子偏离其平面的平均距离分别为 0.005 和 0.008 Å。羰基氧原子与茂环上的氢形成分子间的氢键 C(5)—H(14)···O(1), 间距为 2.661 Å, 键角为 157.498°。此外, 溶剂分子 DMSO 上的氧原子分别与两个不同 FcL₄ 分子上茂环上的氢和酰胺上氮原子形成分子间氢键: C(25)—H(16)···O(2) (2.712 Å)以及 N(1)—

H(14)···O(2) (2.050 Å)。分子间具有共轭体系的苯环和噻二唑环之间还存在 $\pi\cdots\pi$ 堆积, 构成三维堆积的孔洞结构(图2)。

图 1 FcL₄ 的分子结构

Figure 1 Molecular structure of FcL₄

图 2 FcL₄ 的分子间氢键和 $\pi\cdots\pi$ 作用堆积图

Figure 2 3D molecular structure of hydrogen bonds and $\pi\cdots\pi$ stacking in the FcL₄

1.2 电化学性质

1.2.1 循环伏安

目标化合物的循环伏安数据见表 1。FcL₁~FcL₇ 的电化学性质相似, 在 0.3~0.9 V 间均有一对对称的氧化还原峰, i_{pa}/i_{pc} 接近 1, 初步判定电极表面发生了单电子的氧化还原反应, 可归属为 Fc^+/Fc ($Fe^{3+}+e\rightleftharpoons Fe^{2+}$) 的氧化还原。化合物半波电位很接近但相比二茂铁都有了明显的正移, 说明二茂铁上取代基的引入, 整个分子的体积增大, 茂环难以靠近电极表面, 使氧化还原峰发生正移^[23]。进一步改变扫描速率, 得到 FcL₁~FcL₇ 在不同扫速下的循环伏安图, 作 $i_p\sim v^{1/2}$ 图。以 FcL₁ 为例(图3), 随着扫描速率的升高, 氧化还原峰电位没有明显变化, $|\Delta E|$ 基本不变, 说明在扫描速率 50~500 mV/s 的范围内, 目标化合物在电极上发生的氧化还原过程是准可逆的。 $i_p\sim v^{1/2}$ 呈线性关系, 表明化合物的氧化还原电对在电极表面的反应过程是受扩散控制的。循环伏安数据见表 1。

1.2.2 离子响应

进一步测试了化合物 FcL₁~FcL₇ 对金属离子的响应, 结果见表 2。当分别加入 Fe^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Ag^+ 时, 化合物 FcL₁~FcL₇ 的电位差较小,

表 1 化合物 FcL₁~FcL₇ 的循环伏安数据^a
Table 1 The electrochemical data of FcL₁~FcL₇

Compd.	E_{pa}/V	E_{pc}/V	E^0/V	$\Delta E/V$	i_{pa}/i_{pc}
Fc	0.537	0.471	0.504	0.066	1.0000
FcL ₁	0.650	0.576	0.613	0.074	1.1765
FcL ₂	0.638	0.580	0.609	0.058	1.3384
FcL ₃	0.636	0.575	0.605	0.061	1.2773
FcL ₄	0.634	0.570	0.602	0.064	1.2623
FcL ₅	0.617	0.553	0.585	0.064	1.2742
FcL ₆	0.616	0.547	0.581	0.069	1.3938
FcL ₇	0.631	0.579	0.605	0.052	1.3793

^a E_{pa} : 阳极峰电位, E_{pc} : 阴极峰电位, E^0 : 半波电位, i_{pa} : 阳极峰电流, i_{pc} : 阴极峰电流.

图 3 FcL₁ 在 DMF 中不同扫速下的循环伏安图以及 $i_p \sim v^{1/2}$ 关系图

Figure 3 CVs of FcL₁ in DMF at different scan rate and the relation between $i_p \sim v^{1/2}$

表 2 化合物 FcL₁~FcL₇ 对 Pb²⁺ 和 Zn²⁺ 的电化学响应

Table 2 Electrochemical responds of FcL₁~FcL₇ to Pb²⁺ and Zn²⁺

Compd.	E_{pa}/mV	E_{pa}/mV		$\Delta E_{pa}/mV$	
		(Pb ²⁺ + L)	(Zn ²⁺ + L)	(Pb ²⁺ + L)	(Zn ²⁺ + L)
FcL ₁	621	581	572	40	49
FcL ₂	620	579	572	41	48
FcL ₃	621	574	578	47	43
FcL ₄	606	563	561	43	45
FcL ₅	607	558	565	49	42
FcL ₆	613	577	575	36	38
FcL ₇	626	565	570	61	56

但当加入 Pb²⁺、Zn²⁺ 离子时, 目标化合物的氧化还原峰均发生了一定程度的移动, 且电位差值大于 25 mV, 即目标化合物 FcL₁~FcL₇ 对 Pb²⁺、Zn²⁺ 金属离子具有一定的电化学响应能力, 其中 FcL₇ 与 Pb²⁺、Zn²⁺ 的响应最为明显. 化合物与金属离子作用前后电位值改变越大, 说明发生氧化还原反应所需的能量越高, 络合形成的键就越强, 它们相互作用形成络合物的稳定性就越高, 由

此推断, FcL₇ 与 Pb²⁺、Zn²⁺ 形成的配合物稳定性最强.

1.3 生物活性

1.3.1 抗菌活性的测定

采用平皿生长速率法, 对目标化合物的植物病原菌抑菌活性进行研究. 供试菌种为玉米禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*)、玉米新月弯孢菌 (*Curvularia lunata*)、链格孢菌 (*Alternaria tenuis*). 结果见表 3.

表 3 化合物 FcL₁~FcL₇ 对三种细菌的抑制活性(抑制率/%)

Table 3 Antibacterial activities of FcL₁~FcL₇ (inhibition rate/%)

Compd.	玉米禾谷镰刀菌	新月弯孢菌	链格孢菌
FcL ₁	63.42	24.37	43.55
FcL ₂	68.37	22.63	46.05
FcL ₃	72.58	34.79	52.94
FcL ₄	75.30	37.81	49.41
FcL ₅	79.23	42.51	55.61
FcL ₆	82.37	39.42	53.39
FcL ₇	84.25	43.58	56.24

^a 测试浓度为 200 μg/mL.

从表 3 可以看出, 目标化合物对这三种植物病原菌均有不同程度的抑菌活性. 尤其对玉米禾谷镰刀菌的抑制作用最为明显, 对链格孢菌和新月弯孢菌的抑制几乎不明显, 说明其抗菌活性具有一定的选择性. 而 CF₃ 为取代基的化合物对三种植物病原菌都有一定的抑制作用. 对于玉米禾谷镰刀菌来说, FcL₇ 的抑制率最高. 且随着取代基的不同, 化合物对玉米禾谷镰刀菌抑菌活性也不尽相同, 以 NO₂、CF₃ 为取代基的抑菌效果明显, 抑制率达到 80% 以上. 不难发现, FcL₇ 对三种植物病原菌的抑制作用都比其他几种化合物的抑制作用好, 可能归因于 CF₃ 的强吸电子能力. 初步进行构效分析得出, 化合物的抑菌性与 R 取代基的吸电子能力有关, 即 R 的吸电子能力越强, 化合物对植物病原菌的抑制作用越明显.

对化合物 FcL₁~FcL₇ 对玉米禾谷镰刀菌进行 EC₅₀ 值测定并计算毒力回归方程, 结果见表 4. 从表中可以更准确地看出, 目标化合物对玉米禾谷镰刀菌的抑制作用良好, 其中 FcL₆、FcL₇ 对玉米禾谷镰刀菌的 EC₅₀ 值分别为 98.92 和 100.30 μg/mL. 这两种化合物可以作为先导物质进行进一步的结构优化研究.

1.3.2 抗肿瘤活性的测定

本实验采用 CCK-8 法, 在五种浓度梯度下测试了目标化合物对人胃癌细胞株 (BGC-823)、人胃癌细胞株 (SGC-7901)、人食管癌细胞株 (EC-9706)、人食管癌细胞株 (Eca-109)、人食管癌细胞株 (Ece)、白血病细胞株 (Jurkat) 的抗癌活性. 结果见表 5.

表4 化合物 FcL₁~FcL₇对玉米禾谷镰刀菌的抑制效果Table 4 The inhibitory effect of FcL₁~FcL₇ against *Fusarium graminearum*

Compd.	Toxic regression equation	<i>r</i>	EC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)
FcL ₁	$y=2.0955x+0.4159$	0.9676	154.03
FcL ₂	$y=2.6316x-0.5953$	0.9986	133.72
FcL ₃	$y=2.2955x+0.1843$	0.9751	125.28
FcL ₄	$y=2.6606x-0.6199$	0.9668	129.50
FcL ₅	$y=2.8025x-0.7432$	0.9847	112.02
FcL ₆	$y=2.7004x-0.3881$	0.9904	98.92
FcL ₇	$y=2.8092x-0.6221$	0.9764	100.30

表5 化合物 FcL₁~FcL₇对癌细胞株的 IC₅₀ (μmol/L)值^aTable 5 IC₅₀ (μmol/L) of FcL₁~FcL₇ for colibacillus

Compd.	BGC-823	SGC7901	EC-9706	Eca-109	Ece	Jurkat
FcL ₁	N	N	N	N	N	N
FcL ₂	N	N	87.99	N	N	N
FcL ₃	N	N	N	N	N	N
FcL ₄	N	N	N	N	85.41	N
FcL ₅	N	80.11	44.23	41.28	N	N
FcL ₆	N	N	71.67	18.42	N	N
FcL ₇	N	N	19.31	24.91	N	N

^a N表示 IC₅₀ 值大于 100, 没有活性.

由表 5 可知, 当取代基为 CH₃, H 时, 目标化合物 FcL₁、FcL₃ 对六种被测的肿瘤细胞株均未呈现出明显的抑制活性. FcL₂ 和 FcL₄ 对人食管癌细胞株 EC-9706 和 Ece 的抑制作用较弱. 而当在二茂铁苯甲酰噻二唑骨架上引入强吸电子基团时, 化合物 FcL₅~FcL₇ 对于人食管癌细胞 EC-9706 和 Eca-109 的抑制作用明显提高. 其中取代基为 CF₃ 的化合物 FcL₇ 对 EC-9706 的抑制性较好, 其 IC₅₀ 值为 19.31 μmol/L. 取代基为 NO₂ 的化合物 FcL₆ 对于 Eca-109 的抑制性较好, 其 IC₅₀ 值是 18.42 μmol/L. 结合化合物结构与抗肿瘤活性来看, 随着取代基的吸电子能力逐渐增强, 其 IC₅₀ 值也显著地减小, 即抗肿瘤活性在逐渐增强, 说明当 R 是吸电子基团时更有利于化合物抗肿瘤活性的表达.

2 结论

本文设计合成了 7 种新型对二茂铁苯甲酰噻二唑类化合物, 得到了化合物 FcL₄ 的单晶结构. 电化学实验表明, 该类化合物在电极表面都发生了可逆的单电子氧化还原反应, 且该类化合物对 Pb²⁺、Zn²⁺ 有一定的电化学响应能力. 生物活性测试表明, R 取代基为吸电子基团时有利于其杀菌活性和抗癌活性, 7 种化合物对玉米禾谷镰刀菌都有较好的抑菌活性和选择性, FcL₇ 在浓度为 200 μg/mL 时对玉米禾谷镰刀菌的抑制率为 84.25%; FcL₅~FcL₇ 对人体食管癌细胞抑制作用明显, FcL₆ 对人体食管癌细胞 Eca-109 的 IC₅₀ 值为 18.42 μmol/L. 为新的具有电化学活性和生物活性的化合物的合成、筛选、

开发提供一些基本的理论数据和参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

AVIII HD 600 Bruker 核磁共振仪; Flash EA 1112 型元素分析仪; 美国 Nicolet 470-FTIR 红外光谱仪; 德国 NETZSCH STA 409 PC 同步热分析仪; 郑州远大科技有限公司 RST3000 电化学工作站. 所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 使用前经过干燥处理.

3.2 实验方法

3.2.1 对二茂铁苯甲酸的合成

对二茂铁苯甲酸参照文献[24]方法合成.

3.2.2 2-氨基-5-芳基-1,3,4-噻二唑衍生物的合成

2-氨基-5-芳基-1,3,4-噻二唑衍生物照文献[25]方法合成.

3.2.3 目标化合物的合成

称取 2 mmol (0.612 g) 对二茂铁苯甲酸溶于 50 mL 的无水氯仿中, 缓慢滴加 4 mL 新蒸的草酰氯, 在 60 °C 下回流搅拌 4 h. 反应完后, 旋蒸除去溶剂和未完全反应的草酰氯, 旋干后得到深红色小方片状固体二茂铁苯甲酰氯.

称取 2 mmol (0.354 g) 5-苯基-2-氨基-1,3,4-噻二唑溶于 80 mL 的无水二氯甲烷中, 滴加 2 mL 的重蒸过的三乙胺作为缚酸剂, 将新制得的二茂铁苯甲酰氯溶于 50 mL 的二氯甲烷中, 缓慢滴加到上述反应体系内, 搅拌回流, TLC 监测, 至反应完成. 将反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液、蒸馏水、饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 加入无水硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液浓缩, 采用柱层析分离提纯得到目标产物.

N-[5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-二茂铁苯甲酰胺(FcL₁): 展开剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:1, 橘红色固体, 产率 46%. m.p. 246~248 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ: 13.00 (s, 1H, H-N), 8.10 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.89 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.37 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, H-Ar), 4.96 (s, *J*=1.8 Hz, 2H, H-Fc), 4.46 (s, 2H, H-Fc), 4.05 (s, 5H, H-Fc), 3.85 (s, 3H, H-OCH₃); IR (KBr) *v*: 3156, 3044, 2944, 1669, 1617, 1519, 1303, 1249, 1115, 1043, 821, 695 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₆H₂₁FeN₃O₂S: C 63.04, N 8.48, H 4.27, S 6.47; found C 62.16, N 8.17, H 4.49, S 6.38.

N-[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-二茂铁苯甲酰胺(FcL₂): 展开剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:1, 橘红色固体, 产率 37%. m.p. 273~274 °C; ¹H NMR

(DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 13.06 (s, 1H, H-N), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.89 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, H-Ar), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, H-Ar), 4.97 (s, $J=1.8$ Hz, 2H, H-Fc), 4.47 (s, 2H, H-Fc), 4.08 (s, 5H, H-Fc), 2.39 (s, 3H, H-CH₃); IR (KBr) ν : 3112, 3010, 2932, 1659, 1591, 1525, 1313, 1223, 1111, 1099, 819, 697 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₆H₂₁FeN₃OS: C 65.14, N 8.77, H 4.42, S 6.69; found C 64.98, N 8.75, H 4.54, S 6.65.

N-[5-(4-苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-二茂铁苯甲酰胺(FcL₃): 展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:1$, 砖红色固体, 产率 30%. m.p. 261~263 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 13.13 (s, 1H, H-N), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 8.00 (s, $J=8.1$ Hz, 2H, H-Ar), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.57 (s, $J=8.1$ Hz, 3H, H-Ar), 4.97 (s, $J=1.8$ Hz, 2H, H-Fc), 4.47 (s, 2H, H-Fc), 4.05 (s, 5H, H-Fc); IR (KBr) ν : 3152, 3023, 2925, 1664, 1607, 1519, 1421, 1309, 1187, 1090, 823, 759, 686 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₉FeN₃OS: C 64.53, N 9.03, H 4.12, S 6.89; found C 64.56, N 8.81, H 4.20, S 6.81.

N-[5-(4-氯基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-二茂铁苯甲酰胺(FcL₄): 展开剂: $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=20:1$, 红色固体, 产率 22%. m.p. 220~223 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 13.12 (s, 1H, H-N), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 8.02 (s, $J=8.1$ Hz, 2H, H-Ar), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.63 (s, $J=8.1$ Hz, 3H, H-Ar), 4.96 (s, $J=1.8$ Hz, 2H, H-Fc), 4.46 (s, 2H, H-Fc), 4.05 (s, 5H, H-Fc); IR (KBr) ν : 3162, 3020, 2930, 1661, 1607, 1509, 1303, 1187, 1079, 883, 821, 757, 687 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₈ClFeN₃OS: C 60.08, N 8.41, H 3.63, S 6.42; found C 60.01, N 8.39, H 3.70, S 6.37.

N-[5-(4-溴基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-二茂铁苯甲酰胺(FcL₅): 展开剂: $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=20:1$, 橙红色固体, 产率 28%. m.p. 214~216 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.87 (s, $J=8.1$ Hz, 2H, H-Ar), 7.69 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.62 (s, $J=8.1$ Hz, 3H, H-Ar), 4.89 (s, $J=1.8$ Hz, 2H, H-Fc), 4.41 (s, 2H, H-Fc), 4.04 (s, 5H, H-Fc); IR (KBr) ν : 3144, 3010, 2930, 1669, 1607, 1517, 1303, 1115, 1071, 981, 821, 687 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₈BrFeN₃OS: C 55.17, N 7.72, H 3.33, S 5.89; found C 55.15, N 7.67, H 3.33, S 5.82.

N-[5-(4-硝基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-二茂铁苯甲酰胺(FcL₆): 展开剂: $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=20:1$, 土褐色固体, 产率 20%. m.p. 281~283 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 13.30 (s, 1H, H-N), 8.38 (d, $J=$

8.5 Hz, 2H, H-Ar), 8.29 (s, $J=8.1$ Hz, 2H, H-Ar), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.74 (s, $J=8.1$ Hz, 3H, H-Ar), 4.97 (s, $J=1.8$ Hz, 2H, H-Fc), 4.47 (s, 2H, H-Fc), 4.06 (s, 5H, H-Fc); IR (KBr) ν : 3154, 3010, 2920, 1661, 1607, 1517, 1455, 1313, 1187, 1097, 847, 749, 699 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₅H₁₈FeN₄O₃S: C 58.84, N 10.98, H 3.56, S 6.28; found C 58.81, N 10.92, H 3.64, S 6.28.

N-[5-(4-三氟甲基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-二茂铁苯甲酰胺(FcL₇): 展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:1$, 砖红色固体, 产率 25%. m.p. 294~295 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 13.18 (s, 1H, H-N), 8.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.89 (s, $J=8.1$ Hz, 2H, H-Ar), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.73 (s, $J=8.1$ Hz, 3H, H-Ar), 4.96 (s, $J=1.8$ Hz, 2H, H-Fc), 4.47 (s, 2H, H-Fc), 4.05 (s, 5H, H-Fc); IR (KBr) ν : 3172, 3020, 2920, 1679, 1607, 1517, 1303, 1169, 1107, 1069, 991, 829, 695 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₆H₁₈F₃FeN₃OS: C 58.55, N 7.88, H 3.40, S 6.01; found C 58.51, N 7.86, H 3.44, S 6.09.

3.2.4 单晶结构测试

称取 0.05 g 的 FcL₄ 的粉末状固体溶于 5 mL 的 DMSO 溶剂中, 加热使其尽量溶解, 过滤, 将清液静置数天, 瓶子底部有红色晶体析出. 室温下, 挑选尺寸适中的晶体, 置于 Bruker SMART APEX II CCD X 射线单晶衍射仪上, 通过石墨单色器以 Mo-K α 单色射线($\lambda=0.767$ Å)作为衍射光源, 按照 ω -2 θ 的变速扫描下收集单晶的衍射点数据. 晶体结构最后采用 SHELXS-97 程序直接解出, 并通过傅立叶技术对所有非氢原子的坐标和各向异性采用全矩阵最小二乘法进行精修.

3.2.5 电化学性质测试

室温下, 分别将 FcL₁~FcL₇ 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中, 配成浓度为 5×10^{-4} mol/L 的待测液, 用 0.1 mol/L 的四丁基高氯酸铵(TBAP)的 DMF 溶液作为支持电解质. 以玻碳电极为工作电极, 铂丝电极为辅助电极, 银/氯化银为参比电极的三电极体系, 实验前对待测液中通氮气 10~20 min, 除去氧气对化合物循环伏安的影响. 在 -0.35~2.0 V 的扫描范围内, 测试目标化合物的循环伏安行为.

3.3 目标化合物的生物活性测试

3.3.1 抗菌活性测试

称取洗净去皮的马铃薯 200 g, 切成小丁后加入 1000 mL 蒸馏水. 煮沸持续 20 min, 过滤后向滤液中加葡萄糖和琼脂各 20 g, 加热搅拌至全溶. 趁热分装至 250 mL 的锥形瓶中, 121 $^{\circ}\text{C}$ 下湿热灭菌 30 min 得马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA)培养基. 称取 20 mg 样品溶

于二甲基亚砜(DMSO)中, 分别配制成 3000 mg/L 的待测药液, 用 1 mL DMSO 配成空白对照溶液, 取 1 mL 的待测药液与 14 mL 融化的 PDA 培养基混匀, 最终药液浓度为 200 mg/L, 制成含药 PDA 平板. 将培养好的病原菌菌饼移入含药培养皿中, 于 28 °C 恒温培养箱中培养. 72 h 以后将培养皿取出, 观察菌落生长情况, 以 3 次测试平行菌落样品生长直径的平均值计算抑制率. 抑制率(%)=[(对照菌落直径-含药菌落直径)/(对照菌落直径-0.4)]×100%. 化合物对玉米禾谷镰刀菌的 EC₅₀ 值作用测试方法同上, 取最终药剂浓度为 200、100、50、25、12.5 mg/L 五个浓度梯度.

3.3.2 抗癌活性测试

以 DMSO 为溶剂将化合物 FcL₁~FcL₇ 配制成 5000 mg/L 的母液, 再分别用 ROMI-1640 型细胞完全培养基稀释成 100、50、25、12.5、6.25 mg/L 五个浓度梯度. 测试前将人体肿瘤细胞放置在培养箱中于 37 °C 恒温、5% CO₂、饱和湿度的条件下培养, 取对数生长期的细胞进行实验; 分别将人体肿瘤细胞接种于 96 孔板中, 每孔接种 100 μL 浓度约为 4×10⁴~8×10⁴ 的细胞悬浮液; 将不同浓度梯度的待测物 FcL₁~FcL₇ 加入到 96 孔板中, 放置在培养箱中继续培养 12 h. 移取 10 μL 的 CCK-8 加入到 96 孔板中, 继续放回 37 °C 恒温培养箱中于相同条件下培养 2 h, 用全波长酶标仪于 450 nm 的波长下测定各孔的 OD 值, 每种样品的每个浓度重复做 3 次, 记录数据. 通过酶标仪测定所得吸光度计算细胞平均抑制率. 抑制率(%)=[(对照-实验)/(对照-空白)]×100%. 根据五个浓度的抑制率曲线, 用 SPSS16.0 软件出每个化合物的 IC₅₀ 值.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 FcL₄ 的主要键长键角, 目标化合物 FcL₁~FcL₇ 的核磁氢谱谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] El-Behairy, M. F.; Aboul-Enein, M. N.; El-Azzouny, A. A. S.; Saleh, O. A.; Maklad, Y. A.; Aboutabl, M. E.; Maghraby, A. S.; *Eur. J. Chem.* **2014**, 5, 488.
- [2] Liu, T.-T.; Wan, Y.-C.; Fang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 417 (in Chinese). (刘婷婷, 万义超, 方浩, 有机化学, **2016**, 36, 417.)
- [3] Yadagiri, B.; Gurralla, S.; Bantu, R.; Nagarapu, L.; Polepalli, S.; Srujana, G.; Jain, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2220.
- [4] Yang, H.-W.; Guan, J.-J.; Gao, F.-X.; He, X.-P.; Wang, A.; Sun, D.-B.; Zhang, X.-Q.; Zhang, B.; Feng, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 129 (in Chinese). (杨贺玮, 官俊杰, 高峰贤, 何欣平, 王安, 孙宝德, 张学强, 张宝, 冯亚青, 有机化学, **2015**, 35, 129.)
- [5] Joseph, A.; Shah, C. S.; Kumar, S. S.; Alex, A. T.; Maliyakkal, N.; Moorkoth, S. *Acta Pharm.* **2013**, 63, 397.
- [6] Megally Abdo, N. Y.; Kamel, M. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, 63, 369.
- [7] Suzuki, K.; Hamada, Y.; Nguyen, J. T.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6665.
- [8] Dekhane, D. V.; Pawar, S. S.; Gupta, S.; Shingare, M. S.; Patil, C. R.; Thore, S. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6527.
- [9] Harish, K. P.; Mohana, K. N.; Mallesha, L.; *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2014**, 40, 97.
- [10] Hu, Y.; Li, C.-Y.; Wang, X.-M.; Yang, Y.-H.; Zhu, H.-L. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5572.
- [11] Luo, Z.-H.; Chen, B.-Q.; He, S.-Y.; Shi, Y.-P.; Liu, Y.-M.; Li, C.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3191.
- [12] Wu, K.-L.; Zhang, W.-B.; Zhou, D.; Xu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1201 (in Chinese). (吴孔丽, 张吾斌, 周丹, 徐琰, 有机化学, **2014**, 1201.)
- [13] Liu, Y.-T.; Wang, J.; Yin, D.-W. *Fine Chem.* **2013**, 30 (in Chinese). (刘玉婷, 王捷, 尹大伟, 精细化工, **2013**, 30.)
- [14] Zhang, Q.; Zhao, B.; Song, Y.; Hua, C.; Gou, X.; Chen, B. *Heteroat. Chem.* **2015**, 26, 348.
- [15] Plazuk, D.; Zakrzewski, J.; Salmain, M.; Błaż, A.; Rychlik, B.; Strzelczyk, P. *Organometallics* **2013**, 32, 5774.
- [16] Chopra, R.; De Kock, C.; Smith, P.; Chibale, K.; Singh, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 1.
- [17] Caballero, A.; Lloveras, V.; Curiel, D.; Tárraga, A.; Espinosa, A.; García, R.; Veciana, J. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 825.
- [18] Gou, X.-F.; Li, Y.; Chen, B.; Gao, X.-Y. *Chem. Reag.* **2013**, 35, 305 (in Chinese). (苟小峰, 李媛, 陈邦, 高学祥, 化学试剂, **2013**, 35, 305.)
- [19] Yin, D.-W.; Sun, X.-M.; Liu, Y.-T. *Appl. Mech. Mater.* **2012**, 189, 181.
- [20] Quintana, C.; Klahn, A. H.; Artigas, V.; Fuentealba, M.; Biot, C.; Halloum, I.; Halloum, I.; Kremer, L.; Arancibia, R. *Inorg. Chem. Commun.* **2015**, 55, 48.
- [21] Gu, L.-Q.; Li, J.; Fu, Y.-L.; Ran, C.-L.; Xu, Y.; Fan, Y.-T. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2010**, 23, 2113 (in Chinese). (顾立强, 李杰, 傅亚丽, 冉春玲, 徐琰, 樊耀亭, 无机化学学报, **2010**, 26, 2113.)
- [22] Feng, Z.-J.; Wu, D.-L.; Shang, Y.-J. *Chin. J. Synth. Chem.* **2007**, 15, 154 (in Chinese). (冯志君, 吴德林, 商永嘉, 合成化学, **2007**, 15, 154.)
- [23] Xu, Y.; Zhu, L.-M.; Ran, C.-L.; Wang, H.-X.; Fan, Y.-T. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2007**, 23, 589 (in Chinese). (徐琰, 朱丽敏, 冉春玲, 王海先, 樊耀亭, 无机化学学报, **2007**, 23, 589.)
- [24] Khan, N.; Badshah, A.; Lal, B.; Malik, M. A.; Raftery, J.; O'Brien, P.; Altaf, A. A. *Polyhedron* **2014**, 69, 40.
- [25] Nikalje, A. P. G.; Shaikh, S. I.; Khan, F. A. K.; Shaikh, S.; Sangshetti, J. N. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 4058.

(Li, L.; Lu, Z.)