

新型吡啶-2-酮类衍生物的合成及生物活性

曾永明^a 沈松伟^b 刘方明^{*,a,b}^(a) 新疆大学化学化工学院 乌鲁木齐 830046^(b) 杭州师范大学材料与化学化工学院 杭州 310036

摘要 以 3-氰基-5-乙酰基-6-甲基吡啶-2-酮(**1a~1b**)为原料, 通过多步反应, 合成了 18 种未见报道的含有均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二嗪或 1,3,4-噻二唑啉的两类新型吡啶酮类化合物 **4a~4h**, **7a~7j**, 其结构经 ¹H NMR, IR 和 MS 及元素分析确证. 利用单晶 X 射线衍射法测定了化合物 **4a** 的晶体结构. 初步生测表明, 部分化合物表现出不同的抗菌活性.

关键词 均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二嗪; 1,3,4-噻二唑啉; 晶体结构; 抗菌活性

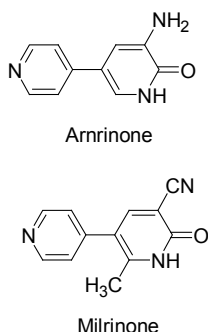
Synthesis and Biological Activity of New 5-Heteroaryl-2-pyridone Derivatives

Zeng, Yongming^a Shen, Songwei^b Liu, Fangming^{*,a,b}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046^(b) College of Materials and Chemical Engineering, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036

Abstract Eighteen title pyridone compounds containing the 1,3,4-oxadiazoline or 1,3,4-thiadiazine group were synthesized by the multi-step reaction using 5-acetyl-3-cyano-2-methyl-2-pyridone as starting materials. Structures of new compounds were characterized by ¹H NMR, IR, MS techniques and elemental analysis. Compound **4a** was further studied by single crystal X-ray diffraction analysis. The results of antibacterial activity experiment indicated that all compounds were all resistant to three different bacterias with various degrees.

Keyword 1,3,4-oxadiazoline; s-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine; crystal structure; biological activity

吡啶酮类衍生物因其广谱的生物活性成为杂环研究领域的热点之一^[1~4]. 药理学研究表明: 许多吡啶酮类化合物对充血性心力衰竭具有良好的治疗效果, 如强心苷类药物氨利农(Amrinone)^[5]、米力农^[6](Milrinone)等.



此外, 吡啶酮类化合物还具有潜在的杀菌、镇痛、

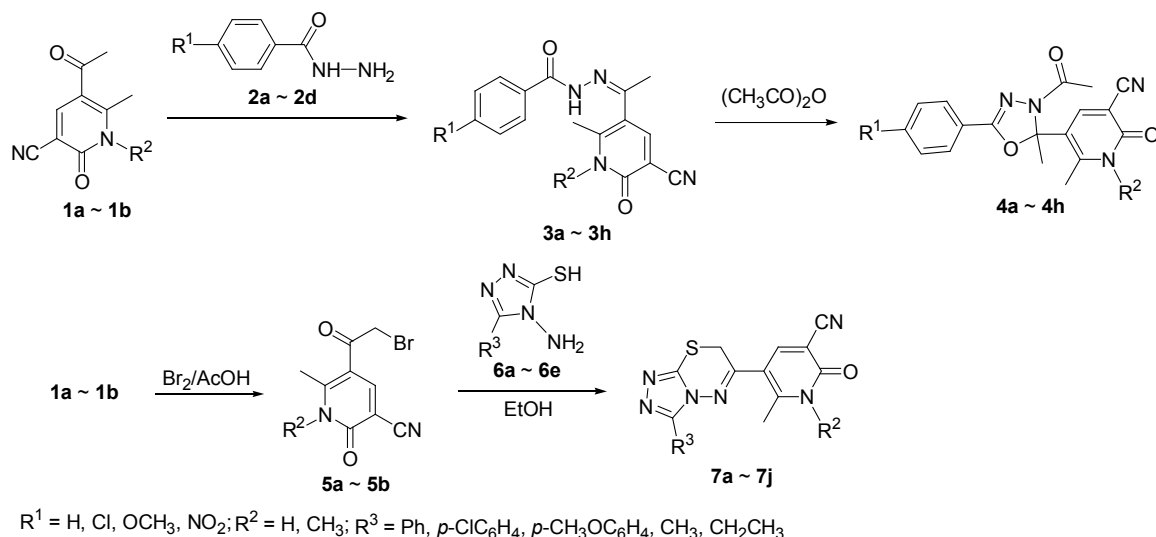
抗肿瘤和治疗帕金森氏症^[6,7]等生理活性, 同时, 吡啶酮类化合物与铁等金属离子能形成很强的配位能力, 因而也是一类重要的 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)抑制剂, 对治疗哮喘、过敏性疾病及各类炎症具有重要意义^[8]. 噻二唑啉和均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二嗪类化合物也具显著的消炎、杀虫、抗菌、抗肿瘤、抗 HIV 病毒等药理作用^[9~15]. 基于不同活性的杂环核在同一分子中聚集能明显改善化合物的生物活性的这一药物活性叠加原理, 本论文设想将 3-氰基-5-乙酰基-6-甲基吡啶-2-酮和 1,3,4-噻二唑啉或均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二嗪合于一个分子内, 得到了两类新型含吡啶-2-酮类衍生物, 并初步对其抗菌活性进行了研究, 为进一步研究该类化合物的应用提供基础数据. 目标化合物的合成路线见 Scheme 1.

* E-mail: fmliu959@sohu.com

Received July 16, 2011; revised July 30, 2011; accepted September 27, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 29702007, 20162004).

国家自然科学基金(Nos. 29702007, 20162004)资助项目.



Scheme 1

1 结果和讨论

1.1 化合物的合成

3-氰基-5-乙酰基-6-甲基吡啶-2-酮 **1a~1b** 和 4-取代苯甲酰肼 **2a~2d** 在无水乙醇中, 以冰醋酸作催化剂, 回流 5~6 h, 得到一系列化合物 **3a~3h**。然后, 将其在过量的乙酸酐中回流 1~2 h, 通过 TLC 检测, 转化率 ≥ 90%。在缩合反应中, 当 4-取代苯甲酰肼含有推电子基团, 反应进行的较快; 反之, 4-取代苯甲酰肼含有吸电子基团, 反应进行的较慢, 需要 5~6 h。

从 3-氰基-5-乙酰基-6-甲基吡啶-2-酮 **1a~1b** 出发, 经过溴代后, 将其与 4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑反应, 得到一系列化合物 **7a~7d**, 当溴代芳香酮的环上带有推电子基团如甲基时, 反应产率增加。

1.2 化合物的表征

1.2.1 红外光谱

在化合物 **4a~4h** 和 **7a~7j** 的 IR 谱中, 3070~3040 cm⁻¹ 附近的弱吸收峰为苯环 C—H 伸缩振动吸收峰; 在 2230 cm⁻¹ 左右均出现了氰基的伸缩振动吸收峰; 在 1680, 1660 cm⁻¹ 左右出现强的 ν_{C=O} 吸收峰; 1630~1430 cm⁻¹ 范围内为 C=N, C=C 的振动吸收峰; 1180 cm⁻¹ 附近为 ν_{C-O-C} 的吸收峰; 700~660 cm⁻¹ 区域有 C—S—C 的吸收峰; 化合物 **4d**, **4h** 中的 NO₂ 在 1525, 1355 cm⁻¹ 附近出现了特征吸收峰。

1.2.2 质谱

对化合物 **4a~4h** 的质谱研究中发现, 它们均有较弱的分子离子峰出现, 说明该系列化合物的结构稳定性较差。在裂解过程中首先失去的是一分子的乙烯酮 (C₂H₂O), 从而出现 [M⁺-42] 的碎片峰。在质谱图中, 我们发现其中分子离子峰为 [M⁺-231/M⁺-245] 的碎片峰

较强; 而对化合物 **7a~7j** 的质谱研究中发现, 它们均出现分子离子峰。在裂解过程中, 化合物 **7a~7j** 都出现了离子峰为 [172/186], [159/173] 的碎片特征峰, 且其丰度较强。

表 2 化合物 **4** 和 **7** 的熔点和产率Table 2 Yield (%) and m.p. (°C) of compounds **4** and **7**

Entry	Compd.	R ¹	R ²	R ³	Yield/%	m.p./°C
1	4a	H	H	—	82	241.7~242.2
2	4b	Cl	H	—	81	255.6~256.7
3	4c	OCH ₃	H	—	85	>300
4	4d	NO ₂	H	—	75	270.8~271.4
5	4e	H	CH ₃	—	83	220.7~222.1
6	4f	Cl	CH ₃	—	76	214.5~215.4
7	4g	OCH ₃	CH ₃	—	87	215.4~216.7
8	4h	NO ₂	CH ₃	—	72	210.5~211.3
9	7a	—	H	Ph	67	>300
10	7b	—	H	4-ClC ₆ H ₄	71	287.8~289.1
11	7c	—	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	59	244.5~245.5
12	7d	—	H	CH ₃	48	244.4~245.4
13	7e	—	H	CH ₂ CH ₃	51	272.7~273.3
14	7f	—	CH ₃	Ph	73	243.8~245.4
15	7g	—	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	74	283.4~284.7
16	7h	—	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	56	237.5~239.3
17	7i	—	CH ₃	CH ₃	61	253.6~254.5
18	7j	—	CH ₃	CH ₂ CH ₃	58	220.4~221.8

1.2.3 核磁共振氢谱

在化合物 **4a~4h** 的 ¹H NMR 谱中, δ 2.43, 2.32, 2.12 左右的三个单峰分别为吡啶酮、3-乙酰基以及 1,3,4-噁二唑啉上的甲基的质子吸收峰, δ 13.60 左右的一个单峰为 3-氰基-6-甲基吡啶酮中的 N—H 质子吸收峰, δ 8.10~7.20 范围内的多重峰, 应归属于 2,5-位的 4-取代芳环质子的吸收峰。芳环质子的多重峰出现在 δ 8.10~7.10 附近。

在化合物 **7a~7j** 的 ^1H NMR 谱中, δ 8.10 左右的单峰为吡啶酮上的 C—H 质子, 而 ArH 多重峰出现在 δ 8.00~7.30, 3.80 左右的单峰为 SCH_2 , 而 NCH_3 一组单峰出现在 δ 2.85 左右。

1.3 生物活性结果

采用滤纸片法测试了目标化合物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和酵母菌的抑菌作用, 根据抑菌圈的大小来判断其抑制能力的强弱(Table 3)。

结果表明, 测试浓度下 18 种化合物对 3 个菌种均有不同程度的抑菌活性, 总体呈现结构效应。化合物 **4a~4h** 对 3 种菌种均具有不同程度的抑制作用, 尤其是化合物 **4f** 对金黄色葡萄球菌的抑菌活性比较好, 化合物 **4b** 对酵母菌抑制效果最好。实验中的 **7a~7j** 虽然对 3 种测试菌都有抗菌作用, 但其抑菌圈直径均小于 10 mm, 抑菌能力均不够强。

构效分析表明, 化合物的抑菌活性与苯环上的取代基性质有关, 当苯环的对位引入 OCH_3 和 CH_3 时, 化合物抑菌活性变化不明显; 当苯环对位引入 Cl 和 NO_2 可显著提高化合物的抑菌活性, 说明其基团的引入改善了化合物与病菌靶标的亲合性, 从而抑菌活性得到提高。

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

北京泰克 X-5(控温型)显微熔点仪(温度计未校正); Bruker-TEN SOR 27 红外光谱仪(KBr 压片); Advance 400NMR 型核磁共振仪(TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂); DSQ 型质谱仪(EI, 轰击电压 70 eV); 德国 VARIO EL-3 元素自动分析仪; ZF-I 型三用紫外分析仪。

TLC: 薄层板用青岛海洋化工厂生产的硅胶 GF₂₅₄。于紫外灯下观察。展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚}) = 4:1$; VLC: 填料用青岛海洋化工厂生产的柱层析用 100~200 mesh 硅胶, 干法装柱。石油醚均为 60~90 $^\circ\text{C}$ 馏分分析纯试剂; 其它试剂均系市售商品, 用前未经处理。

2.2 4-取代苯甲酰肼 **2a~2d** 的合成

根据文献[16, 17]制得。 **2a**: 无色片状晶体, 产率 76%, m.p. 113.1~114.3 $^\circ\text{C}$; **2b**: 白色针状晶体, 产率 81%, m.p. 168.5~169.8 $^\circ\text{C}$; **2c**: 白色针状晶体, 产率

73%, m.p. 105.8~107.5 $^\circ\text{C}$; **2d**: 黄色针状晶体, 产率 74%, m.p. 209.2~210.8 $^\circ\text{C}$ 。

2.3 酰肼 **3a~3h** 的合成

以 **6a** 为例: 在 100 mL 三口烧瓶内加入 10 mmol (1.36 g) 苯甲酰肼(**2a**)和 10 mmol (1.87 g) 吡啶酮(**1a**)及 25 mL 无水乙醇, 搅拌, 加热。当全部固体溶解至澄清后, 稍冷后加入 1 mL 冰醋酸作催化剂, 继续加热回流。TLC 检测, 减压除去部分溶剂, 冷却后抽滤, 无水乙醇重结晶, 得到 **3a**。同样方法得到 **3b~3h**。

3a: 淡黄色固体, 产率 67%. m.p. 299.8~301.4 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 13.52 (s, 1H, NH), 8.12~7.27 (m, 6H, Ar-H, C=CH), 2.43 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 2.32 (s, 3H, COCH₃), 2.12 (s, 3H, Oxadiazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3245, 2235 (CN), 3175 (NH), 1680 (C=O), 1628, 1568, 1510 (C=C, C=N) cm^{-1} ; MS m/z (%): 294 (M^+), 174, 161, 133, 105 (100), 77. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: C 65.30, H 4.79, N 19.04; found C 65.31, H 4.82, N 19.01.

3b: 淡黄色固体, 产率 58%. m.p. >300.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.0 (s, 1H, NH), 13.54 (s, 1H, Pyridone-NH), 7.96~7.31 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 1.92 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 1.62 (s, 3H, CNCH₃); IR (KBr) ν : 3257, 2235 (CN), 3182 (NH), 1680 (C=O), 1632, 1588, 1511 (C=C, C=N) cm^{-1} ; MS m/z (%): 328 (M^+), 174, 139 (100), 111, 75. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 58.31, H 4.08, N 15.11; found C 58.31, H 4.05, N 15.08.

3c: 淡黄色固体, 产率 71%. m.p. >300.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.01 (s, 1H, NH), 13.49 (s, 1H, Pyridone-NH), 8.04~7.21 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 1.95 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 1.64 (s, 3H, CNCH₃); IR (KBr) ν : 3240, 2232 (CN), 3184 (NH), 1665 (C=O), 1634, 1578, 1514 (C=C, C=N) cm^{-1} ; MS m/z (%): 324 (M^+), 189, 135 (100), 107, 92, 77. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: C 62.95, H 4.97, N 17.27; found C 62.97, H 5.0, N 17.25.

3d: 土黄色固体, 产率 52%. m.p. >300.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.04 (s, 1H, NH), 13.49 (s, 1H, Pyridone-NH), 8.20~7.47 (m, 5H, Ar-H, C=CH),

表 3 供试化合物的测定结果(抑菌圈直径/mm)^a

Table 3 Results of measurements for products (diameter of inhibiting bacteria circle/mm)

化合物	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	7a	7b	7c	7d	7e	7f	7g	7h	7i	7j
酵母菌	7.7	14.5	5.4	8.9	6.7	9.2	5.5	8.6	4.6	9.8	6.8	5.5	6.7	7.8	7.3	6.7	7.9	8.5
大肠杆菌	4.5	5.7	6.4	7.3	8.2	6.3	6.8	7.5	5.8	8.3	6.4	8.1	5.9	6.8	7.6	7.5	5.6	6.4
葡萄球菌	3.9	7.8	5.2	7.8	4.5	13.7	7.3	6.9	7.4	8.2	7.3	6.4	7.4	7.9	7.0	6.7	7.3	5.6

^a 抑菌圈直径均为三次测定数值的平均值(抑菌圈直径为抑菌圈边缘到滤纸圆心距离减去对照滤纸片的半径所得差值)。

1.93 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 1.63 (s, 3H, CNCH₃), IR (KBr) ν : 3252, 2229 (CN), 3174 (NH), 1678 (C=O), 1657, 1633, 1578, 1523 (C=C, C=N), 1497, 1439, 1355, 1199 cm⁻¹; MS m/z (%): 339 (M⁺), 189, 174, 150 (100), 121, 92, 76. Anal. calcd for C₁₆H₁₃N₅O₄: C 56.64, H 3.86, N 20.646; found C 56.67, H 3.89, N 20.62.

3e: 黄色固体, 产率 63%. m.p. 174.2~175.8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.0 (s, 1H, NH), 8.10~7.40 (m, 6H, Ar-H, C=CH), 2.74 (s, 3H, NCH₃), 1.91 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 1.63 (s, 3H, CNCH₃); IR (KBr) ν : 3254, 2235 (CN), 3180 (NH), 1677 (C=O), 1652, 1631, 1586, 1533 (C=C, C=N) cm⁻¹; MS m/z (%): 308 (M⁺), 203, 120, 105 (100), 77. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₄O₂: C 66.22, H 5.23, N 18.17; found C 66.21, H 5.23, N 18.16.

3f: 淡黄色固体, 产率 56%. m.p. 209.2~210.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.0 (s, 1H, NH), 8.04~7.16 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 2.72 (s, 3H, NCH₃), 1.92 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 1.62 (s, 3H, CNCH₃); IR (KBr) ν : 3253, 2230 (CN), 3190 (NH), 1680 (C=O), 1649, 1623, 1574, 1523 (C=C, C=N) cm⁻¹; MS m/z (%): 342 (M⁺), 203, 188, 139 (100), 111, 75. Anal. calcd for C₁₇H₁₅ClN₄O₂: C 59.57, H 4.41, N 16.34; found C 59.59, H 4.45, N 16.32.

3g: 橙黄色固体, 产率 67%. m.p. 180.2~181.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.0 (s, 1H, NH), 7.98~7.12 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (s, 3H, NCH₃), 1.90 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 1.64 (s, 3H, CNCH₃); IR (KBr) ν : 3258, 2234 (CN), 3192 (NH), 1680 (C=O), 1663, 1623, 1557, 1514 (C=C, C=N) cm⁻¹; MS m/z (%): 338 (M⁺), 150, 135 (100), 107, 92, 77. Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₄O₃: C 63.89, H 5.36, N 16.56; found C 63.87, H 5.34, N 16.57.

3h: 淡黄色固体, 产率 49%. m.p. 163.8~165.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.0 (s, 1H, NH), 8.13~7.23 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 1.62 (s, 3H, CNCH₃), 2.72 (s, 3H, NCH₃), 1.89 (s, 3H, Pyridone-CH₃); IR (KBr) ν : 3250, 2241 (CN), 3179 (NH), 1680 (C=O), 1659, 1634, 1582, 1543 (C=C, C=N) cm⁻¹; MS m/z (%): 353 (M⁺), 203, 150 (100), 122, 92, 76. Anal. calcd for C₁₇H₁₅N₅O₄: C 57.79, H 4.28, N 19.82; found C 57.65, H 4.25, N 19.84.

2.4 2-甲基-2-(吡啶-2-酮基)-3-乙酰基-5-芳基-1,3,4-噁二唑啉类化合物 4a~4h 的合成

以 **4a** 为例, 在 50 mL 的圆底烧瓶中, 将 2 mmol 的化合物 **3a** 溶于 10 mL 乙酸酐中, 搅拌下回流 1~2 h, TLC 跟踪反应至原料消失, 减压旋干, 残余物经柱层析,

用 *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=4:1 洗脱得到化合物 **4a**. 同样方法得到 **4b**~**4h**.

4a: 淡黄色晶体, 产率 82%. m.p. 241.7~242.2 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.52 (s, 1H, NH), 8.12~7.27 (m, 6H, Ar-H, C=CH), 2.43 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 2.32 (s, 3H, COCH₃), 2.12 (s, 3H, Oxadiazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3250, 2229 (CN), 1678 (C=O), 1650, 1633, 1578, 1497 (C=C, C=N), 1437, 1184 cm⁻¹; MS m/z (%): 336 (M⁺), 294, 279, 189, 161, 133, 105 (100), 77. Anal. calcd for C₁₈H₁₆N₄O₃: C 64.28, H 4.79, N 16.66; found C 64.18, H 4.94, N 16.57.

4b: 淡黄色晶体, 产率 81%. m.p. 255.6~256.7 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.54 (s, 1H, NH), 8.15~7.31 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 2.44 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 2.35 (s, 3H, COCH₃), 2.10 (s, 3H, Oxadiazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3256, 2234 (CN), 1682 (C=O), 1655, 1580, 1633, 1511 (C=C, C=N), 1442, 1180 cm⁻¹; MS m/z (%): 370 (M⁺), 328, 313, 189, 161, 139 (100), 111, 75. Anal. calcd for C₁₈H₁₅ClN₄O₃: C 58.31, H 4.08, N 15.11; found C 58.22, H 4.23, N 15.05.

4c: 白色固体, 产率 85%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.51 (s, 1H, NH), 8.07~7.25 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 2.32 (s, 3H, COCH₃), 2.10 (s, 3H, Oxadiazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3245, 2226 (CN), 1669 (C=O), 1633, 1578, 1510 (C=C, C=N), 1438, 1186 cm⁻¹; MS m/z (%): 366 (M⁺), 324, 309, 189, 161, 135 (100), 107, 92, 77. Anal. calcd for C₁₉H₁₈N₄O₄: C 62.29, H 4.95, N 15.29; found C 62.21, H 5.06, N 15.34.

4d: 淡黄色固体, 产率 75%. m.p. 270.8~271.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.58 (s, 1H, NH), 8.20~7.36 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 2.48 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 2.35 (s, 3H, COCH₃), 2.17 (s, 3H, Oxadiazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3252, 2229 (CN), 1678 (C=O), 1657, 1633, 1578, 1523 (C=C, C=N), 1497, 1439, 1355, 1199 cm⁻¹; MS m/z (%): 381 (M⁺), 339, 324, 189, 161, 150 (100), 134, 104, 92, 76. Anal. calcd for C₁₈H₁₅N₅O₅: C 56.69, H 3.96, N 18.37; found C 56.58, H 4.14, N 18.29.

4e: 淡黄色固体, 产率 83% m.p. 220.7~222.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.14~7.27 (m, 6H, Ar-H, C=CH), 2.76 (s, 3H, NCH₃), 2.50 (s, 3H, Pyridone-CH₃), 2.36 (s, 3H, COCH₃), 2.14 (s, 3H, Oxadiazole-CH₃); IR (KBr) ν : 3255, 2235 (CN), 1675 (C=O), 1654, 1633, 1578 (C=C, C=N), 1495, 1431, 1187 cm⁻¹; MS m/z (%): 350 (M⁺), 308, 293, 203, 175, 147, 105 (100), 77. Anal. calcd

for $C_{19}H_{18}N_4O_3$: C 65.13, H 5.18, N 15.99; found C 65.05, H 5.26, N 15.92.

4f: 淡黄色固体, 产率 76%. m.p. 214.5~215.4 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.15~7.25 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 2.73 (s, 3H, NCH_3), 2.48 (s, 3H, Pyridone- CH_3), 2.35 (s, 3H, $COCH_3$), 2.16 (s, 3H, Oxadiazole- CH_3); IR (KBr) ν : 3252, 2230 (CN), 1680 (C=O), 1655, 1633, 1578 (C=C, C=N), 1496, 1439, 1189 cm^{-1} ; MS m/z (%): 384 (M^+), 342, 327, 203, 175, 139 (100), 111, 75. Anal. calcd for $C_{19}H_{17}ClN_4O_3$: C 59.30, H 4.45, N 14.56; found C 59.24, H 4.61, N 14.49.

4g: 橙黄色固体, 产率 87%. m.p. 215.4~216.7 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.13~7.23 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.71 (s, 3H, NCH_3), 2.45 (s, 3H, Pyridone- CH_3), 2.31 (s, 3H, $COCH_3$), 2.12 (s, 3H, Oxadiazole- CH_3); IR (KBr) ν : 3260, 2227 (CN), 1665 (C=O), 1632, 1577, 1498 (C=C, C=N), 1430, 1179 cm^{-1} ; MS m/z (%): 380 (M^+), 338, 323, 203, 175, 135 (100%), 107, 92, 77. Anal. calcd for $C_{19}H_{18}N_4O_3$: C 63.15, H 5.30, N 14.73; found C 63.08, H 5.46, N 14.65.

4h: 黄色固体, 产率 72%. m.p. 210.5~211.3 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 8.18~7.31 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 2.78 (s, 3H, NCH_3), 2.53 (s, 3H, Pyridone- CH_3), 2.37 (s, 3H, $COCH_3$), 2.22 (s, 3H, Oxadiazole- CH_3); IR (KBr) ν : 3250, 2235 (CN), 1683 (C=O), 1660, 1633, 1578, 1525, 1495, 1440, 1350, 1195 cm^{-1} ; MS m/z (%): 395 (M^+), 353, 338, 203, 175, 150 (100), 134, 104, 92, 76. Anal. calcd for $C_{19}H_{17}N_5O_5$: C 57.72, H 4.33, N 17.71; found C 57.65, H 4.46, N 17.67.

2.5 5-(α -溴代乙酰基)-3-氰基-6-甲基吡啶-2-酮 **5a**~**5b** 的合成

根据文献[18]合成. **5a**: 白色固体, 产率 81%. m.p. 240.7~242.1 °C; **5b**: 黄色油状物, 产率 86%.

2.6 3-取代基-4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑 **6a**~**6e** 的合成

根据文献[19, 20]合成. **6a**: 白色固体, 产率 65%, m.p. 212.8~214.3 °C; **6b**: 淡黄色晶体, 产率 74%, m.p. 219.6~221.4 °C; **6c**: 白色针状晶体, 产率 68%, m.p. 220.6~221.5 °C; **6d**: 白色晶体, 产率 73%, m.p. 209.4~211.2 °C; **6e**: 白色晶体, 产率 70%, m.p. 159.7~160.9 °C.

2.7 3-烷基/芳基-6-(3-氰基-6-甲基吡啶-2-酮基)-7H-1,2,4-三唑并[3,4-b]1,3,4-噻二嗪 **7a**~**7j** 的合成

取 1.47 mmol 上述制得的 4-氨基-5-巯基-1,2,4-三唑

6, 与 1.62 mmol α -溴代吡啶酮 **5**, 溶于 25 mL 的绝对乙醇溶液中, 加热回流 6~10 h, 冷却至室温后, 用 1:1(体积比)的稀氨水调至弱碱性, 并加入 10 mL 水, 有固体析出, 静置过夜, 抽滤, 粗产品用无水乙醇-DMF 重结晶, 即得均三唑并[3,4-b]噻二嗪衍生物 **7a**~**7j**.

7a: 白色晶体, 产率 67%. m.p. >300 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 13.46 (s, 1H, NH), 8.00~7.25 (m, 6H, Ar-H, C=CH), 3.74 (s, 2H, SCH_2), 2.70 (s, 3H, Pyridone- CH_3); IR (KBr) ν : 3250, 3030, 2228 (CN), 1684 (C=O), 1632, 1578, 1492 (C=C, C=N), 1457, 690 cm^{-1} ; MS m/z (%): 348 (M^+), 333, 316, 177, 172, 159, 103 (100), 77. Anal. calcd for $C_{17}H_{12}N_6OS$: C 58.61, H 3.47, N 24.12; found C 58.54, H 3.89, N 24.17.

7b: 白色晶体, 产率 71%. m.p. 287.8~289.1 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 13.51 (s, 1H, NH), 8.10~7.25 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.78 (s, 2H, SCH_2), 2.73 (s, 3H, Pyridone- CH_3); IR (KBr) ν : 3243, 3034, 2229 (CN), 1683 (C=O), 1632, 1582, 1496 (C=C, C=N), 1461, 694 cm^{-1} ; MS m/z (%): 382 (M^+), 367, 350, 211, 172, 159, 137 (100), 111, 75. Anal. calcd for $C_{17}H_{11}ClN_6OS$: C 53.34, H 2.90, N 21.95; found C 53.26, H 3.05, N 21.87.

7c: 白色固体, 产率 59%. m.p. 244.5~245.5 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 13.49 (s, 1H, NH), 8.07~7.31 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 2H, SCH_2), 2.74 (s, 3H, Pyridone- CH_3); IR (KBr) ν : 3247, 3038, 2229 (CN), 1682 (C=O), 1631, 1581, 1497 (C=C, C=N), 1464, 697 cm^{-1} ; MS m/z (%): 378 (M^+), 363, 346, 207, 172, 158, 133 (100), 103, 77. Anal. calcd for $C_{18}H_{14}N_6O_2S$: C 57.13, H 3.73, N 22.21; found C 57.04, H 3.86, N 22.17.

7d: 白色固体, 产率 48%. m.p. 244.4~246.1 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 13.47 (s, 1H, NH), 8.16 (s, 1H, C=CH), 3.76 (s, 2H, SCH_2), 2.71 (s, 3H, Pyridone- CH_3), 1.80 (s, 3H, Triazolo- CH_3); IR (KBr) ν : 3235, 3036, 2228 (CN), 1680 (C=O), 1632, 1580, 1496 (C=C, C=N), 1459, 677 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286 (M^+), 254, 172, 159, 115 (100). Anal. calcd for $C_{12}H_{10}N_6OS$: C 50.34, H 3.52, N 29.35; found C 50.28, H 3.64, N 29.29.

7e: 棕黄色晶体, 产率 51%. m.p. 272.7~273.3 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 13.53 (s, 1H, NH), 8.13 (s, 1H, C=CH), 3.72 (s, 2H, SCH_2), 2.71 (s, 3H, Pyridone- CH_3), 2.15 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, Triazolo- CH_2), 1.86 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3245, 3030, 2229 (CN), 1682 (C=O), 1633, 1578, 1495 (C=C, C=N), 1463, 676 cm^{-1} ; MS m/z (%): 300 (M^+), 285, 268, 253, 172, 159, 129

(100). Anal. calcd for $C_{13}H_{12}N_6OS$: C 51.99, H 4.03, N 27.98; found C 51.94, H 4.16, N 27.92.

7f: 白色晶体, 产率 73%. m.p. 243.8~245.4 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.05~7.28 (m, 6H, Ar-H, C=CH), 3.85 (s, 2H, SCH_2), 2.79 (s, 3H, NCH_3), 2.61 (s, 3H, Pyridone- CH_3); IR (KBr) ν : 3250, 3040, 2228 (CN), 1680 (C=O), 1632, 1584, 1498 (C=C, C=N), 1462, 689 cm^{-1} ; MS m/z (%): 362 (M^+), 347, 330, 186, 177, 173, 158, 104 (100), 77. Anal. calcd for $C_{18}H_{14}N_6OS$: C 59.65, H 3.89, N 23.19; found C 59.58, H 4.03, N 23.12.

7g: 淡黄色晶体, 产率 74%. m.p. 283.4~284.7 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.11~7.34 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.90 (s, 2H, SCH_2), 2.83 (s, 3H, NCH_3), 2.67 (s, 3H, Pyridone- CH_3); IR (KBr) ν : 3244, 3030, 2229 (CN), 1683 (C=O), 1633, 1579, 1495 (C=C, C=N), 1458, 685 cm^{-1} ; MS m/z (%): 396 (M^+), 381, 364, 211, 186, 173, 158, 137 (100), 111, 75. Anal. calcd for $C_{18}H_{13}ClN_6OS$: C 54.48, H 3.30, N 21.18; found C 54.43, H 3.42, N 21.14.

7h: 淡黄色固体, 产率 56%. m.p. 237.5~239.3 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.13~7.35 (m, 5H, Ar-H, C=CH), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 2H, SCH_2), 2.86 (s, 3H, NCH_3), 2.68 (s, 3H, Pyridone- CH_3); IR (KBr) ν : 3250, 3046, 2229 (CN), 1682 (C=O), 1633, 1584, 1497 (C=C, C=N), 1463, 692 cm^{-1} ; MS m/z (%): 392 (M^+), 377, 360, 207, 186, 173, 158, 133 (100), 76. Anal. calcd for $C_{19}H_{16}N_6O_2S$: C 58.15, H 4.11, N 21.42; found C 58.08, H 4.25, N 21.35.

7i: 淡黄色晶体, 产率 61%. m.p. 253.6~254.5 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.14 (s, 1H, C=CH), 3.82 (s, 2H, SCH_2), 2.85 (s, 3H, NCH_3), 2.68 (s, 3H, Pyridone- CH_3), 1.88 (s, 3H, Triazolo- CH_3); IR (KBr) ν : 3244, 3036, 2229 (CN), 1681 (C=O), 1633, 1579, 1496 (C=C, C=N), 1465, 683 cm^{-1} ; MS m/z (%): 300 (M^+), 285, 268, 253, 186, 173, 158, 115 (100). Anal. calcd for $C_{13}H_{12}N_6OS$: C 51.99, H 4.03, N 27.98; found C 51.93, H 4.11, N 27.95.

7j: 浅棕色固体, 产率 58%. m.p. 220.4~221.8 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.17 (s, 1H, C=CH), 3.86 (s, 2H, SCH_2), 2.91 (s, 3H, NCH_3), 2.76 (s, 3H, Pyridone- CH_3), 2.23 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, Triazolo- CH_2 -C), 1.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3 C); IR (KBr) ν : 3248, 3034, 2229 (CN), 1683 (C=O), 1632, 1577, 1495 (C=C, C=N), 1463, 678 cm^{-1} ; MS m/z (%): 314 (M^+), 299, 282, 186, 173, 158, 129 (100). Anal. calcd for $C_{14}H_{14}N_6OS$: C 53.49, H 4.49, N 26.73; found C 53.44, H 4.61, N 26.64.

2.8 化合物 4a 晶体结构测定

取少量化合物 **4a** 溶于乙酸乙酯和石油醚, 在室温下静置一周后得黄色晶体, 选取大小为 0.45 mm×0.16 mm×0.22 mm 的单晶进行解析. 在 Rigaku R-axis Spider 单晶衍射仪上于 293(2) K 下使用经石墨单色化的 Mo $K\alpha$ ($\lambda=0.71073$ Å) 收集衍射强度数据, 采用 φ 和 ω 扫描方式, 全部强度数据进行 Lp 因子和经验吸收校正. 晶体结构用原子法解出 (SHELXS97). 分子结构如图 1 所示.

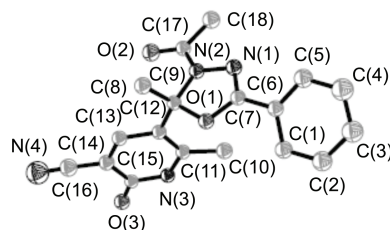


图 1 化合物 **4a** 的分子结构
Figure 1 Molecular structure of **4a**

2.9 目标化合物的抑菌活性测试

采用单片滤纸法. 受试菌种为: 金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和酵母菌. 将牛肉膏蛋白琼脂培养基、实验器皿和直径为 6 mm 的滤纸均在 130 °C 下灭菌 30 min. 将融化并冷却至 50 °C 左右的培养基, 按无菌操作法倒入培养皿中使冷凝成平板, 冷却后分别接种上述 3 种对数生长期的供试菌, 然后用滤纸片蘸取供试化合物置于上述平板上, 在 37 °C 恒温培养 24 h, 取出测量抑菌圈直径. 每个实验平行 3 次, 数据取平均值.

References

- [1] Abdelrazek, F. M.; Elsayed, A. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 949
- [2] Yermolayev, S. A.; Gorobets, N. Y.; Lukinova, E. V.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V.; Desenko, S. M. *J. Tetrahedron* **2008**, *64*, 4649.
- [3] Worbel, J.; Li, Z.; Dietrich, A.; McCaleb, M.; Mihan, B.; Serdy, J.; Sullivan, D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1084.
- [4] Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelly, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9354.
- [5] Farah, A. E.; Alousi, A. A. *Life Sci.* **1978**, *22*, 1139.
- [6] Alousi, A. A.; Canter, J. M.; Montenegro, M. J.; Fort, D. J.; Ferrari, R. A. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1983**, *5*, 792.
- [7] Dobbin, P. S.; Hider, R. C.; Hall, A. D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2448.
- [8] Aytemir, M. D.; Uzbay, T.; Erol, D. D. *Arzneim.-Forsch.* **1999**, *49*, 250.
- [9] Xie, W.-L.; Ma, L.; Guo, G.-J.; Duan, Z.-F.; Zou, L.; Gu, L.-Q. *Prog. Biochem. Biophys.* **2002**, *29*(4), 588 (in Chinese). (谢文林, 马林, 郭刚军, 段志芳, 邹兰, 古练权, 生物化学与生物物理进展, **2002**, *29*(4), 588.)
- [10] Lee, L.; Robb, L. M.; Lee, M.; Davis, R.; Mackay, H.; Chavda, S.;

- Babu, B.; Brien, E.; Risinger, A. L.; Mooberry, S. L.; Lee, M. J. *Med. Chem.* **2010**, *53*, 325.
- [11] Manojkumar, P. S.; Ravi, T. K.; Subbuchettiar, G. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 159.
- [12] Hassan, G. S.; Farag, N. A.; Hegazy, G. H.; Arafat, R. K. *Arch. Pharm.* **2008**, *341*, 725.
- [13] Li, D.-J.; Dan, F.-J.; Fu, H.-Q. *Heterocycl. Commun.* **2008**, *14*, 465.
- [14] Karthikeyan, M. S.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 309.
- [15] Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 1034.
- [16] Aytaç S. P.; Tozkoparan, B.; Kaynak, F. B.; Aktay, G.; Goektas, O.; Uenuevar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4528.
- [17] Rodríguez, R.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Quiroga, J. *ARKIVOC* **2004**, Part(xiii), 67.
- [18] Escobar, C.; Donoso-Tauda, O.; Araya-Maturana, R.; Sicker, D. *Synth. Commun.* **2008**, *39*(1), 166.
- [19] Fukatsu, H.; Kato, Y.; Murase, S. *Heterocycles* **1989**, *29*(8), 1517.
- [20] Reddy, K. S.; Reddy, C.; Mahesh, M. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*(3), 184.
- [21] Pawar, S. S.; Shingare, M.; Thore, S. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*(1), 32.

(Cheng, F.; Lu, Z.)