

含 1,2,4-三唑酰肼类化合物的合成、结构表征及生物活性

韩 杰 周晓霞 陈思宝 安 悦*

(辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

摘要 以取代羧酸为起始原料, 经多步反应, 设计合成 12 个中间体及 16 个 2-(3-取代-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)乙酰肼类化合物, 中间体 **2a~2d**, **3a~3d** 及目标产物 **4a~4p** 均为新化合物. 借助 IR, NMR, 元素分析等方法对所合成的中间体和目标产物结构进行了表征; 目标产物存在 *trans/cis* 异构体, 室温下以 *trans* 异构体形式为主. 生长素活性测试结果表明, 目标化合物对小麦芽鞘有着不同程度的生长调节作用; 同样, 目标化合物对供试细菌也具有抑制作用, 且对金黄色葡萄球菌的抑制作用明显优于对大肠杆菌的抑制作用, 其中化合物 **4h** 的抑菌活性最好, 对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度(MIC)达到 3.13 $\mu\text{g/mL}$, 与对比药物氯霉素接近.

关键词 1,2,4-三唑; 酰肼; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Novel Acylhydrazone Containing 1,2,4-Triazole Structure

Han, Jie Zhou, Xiaoxia Chen, Sibao An, Yue*

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

Abstract Sixteen new acylhydrazone derivatives and twelve intermediates were synthesized using substituted aromatic acids as the starting materials. The structures of the target compounds and intermediates were characterized by IR, NMR and elemental analyses. And that the geometrical isomers of target compounds undergo a rapid *cis/trans* equilibrium, with the *trans* conformer predominating at room temperature. The auxin activity test showed that the target compounds have different effect on wheat gemma, the antibacterial activity was present in almost all the target compounds, but better activity was observed against *Staphylococcus aureus* than *Escherichia coli*. Particularly compound **4h** exhibits higher antibacterial activity to *Staphylococcus aureus* than the others. The minimal inhibitory concentration (MIC) of **4h** with *Staphylococcus aureus* is 3.13 $\mu\text{g/mL}$ which is similar with chloramphenicol.

Keywords 1,2,4-triazole; acylhydrazone; synthesis; biological activity

含氮化合物与医药科学、生命科学、材料科学等有着十分密切的关系, 近些年研究的越来越多. 酰肼类化合物是分子中含有 $\text{CONHN}=\text{C}$ 活性单元的一类含氮化合物, 其特殊的结构单元使得酰肼类化合物表现出广泛的生物活性, 如杀虫^[1]、杀菌^[2]、除草^[3]、抗肿瘤^[4,5]等, 在农药、医药领域中应用广泛, 如氟氟虫腙(metaflumizone)就是一种已经商品化的酰肼类杀虫剂, 它具有广谱杀虫、低毒的特点. 另外酰肼结构中的羰基氧、甲亚氨基氮具有很强的配位能力, 可与过渡金属形成配合物, 因此这类化合物还广泛应用于配位化学领域^[6]. 三唑衍生

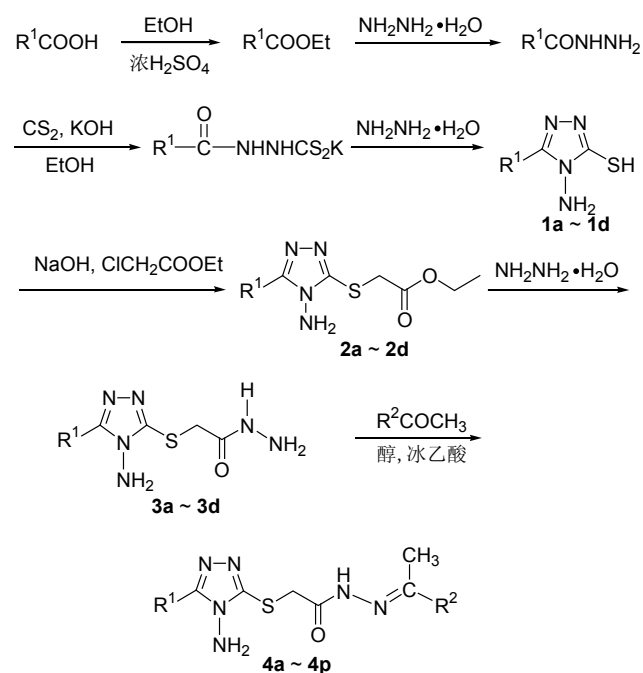
物也具有杀菌^[7]、调节植物生长^[8]、抗肿瘤^[9]、抗惊厥^[10]等生物和药理活性, 以 1,2,4-三唑环为活性基团的衍生物如氟康唑、烯唑醇(diniconazole)等商品已应用于医药和农药领域. 本文通过硫醚键将具有良好生物活性的 1,2,4-三唑及酰肼连接在一起, 设计合成 16 个新的目标产物. 通过小麦芽鞘法对目标产物进行初步的生长素活性测试; 选取格兰阴性菌代表大肠杆菌、格兰阳性菌代表金黄色葡萄球菌进行抑菌活性筛选实验, 并根据筛选结果, 选择抑菌效果最好的化合物测试最低抑菌浓度. 合成路线如 Scheme 1 所示.

* E-mail: anyue_11@163.com

Received November 20, 2013; revised December 22, 2013; accepted January 2, 2014.

Project supported by the Science and Technology Department of Liaoning Province (No. 2008349).

辽宁省教育厅基金(No. 2008349)资助项目.



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**4a**), $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**4b**), $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**4c**), $p\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (**4d**)
 $\text{R}^1 = p\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**4e**), $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**4f**), $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**4g**), $p\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (**4h**)
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**4i**), $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**4j**), $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**4k**), $p\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (**4l**)
 $\text{R}^1 = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**4m**), $p\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**4n**), $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**4o**), $p\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (**4p**)

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-5 显微熔点测定仪(未校准, 北京泰克仪器有限公司), TENSOR-27 傅立叶变换红外光谱仪(KBr 压片, 瑞士 Bruker 公司), Vario EL Cube CHNS/O 元素分析仪(德国 Elementar 公司), Bruker Avance-500 MHz 核磁共振仪(TMS 内标, DMSO- d_6 为溶剂, 瑞士 Bruker 公司), DGG-9140A 电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司), THZ-C 台式恒温振荡器(海门市麒麟医用仪器厂), HH-B11420 电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械厂), 立式压力蒸汽灭菌器(上海博讯实业有限公司医疗设备厂), 所用试剂均为分析纯. 中间体 **1a**~**1d** 按文献[11]方法, 由取代羧酸制备.

1.2 中间体及目标产物的合成

1.2.1 2-(3-取代-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)乙酸乙酯(**2a**~**2d**)的合成

以 **2a** 的合成为例: 取 NaOH (0.36 g, 9 mmol)溶于 12 mL 去离子水中, 加入 **1a** (1.54 g, 8 mmol), 溶解, 然后缓慢滴加氯乙酸乙酯(1.3 g, 11 mmol), 室温搅拌 4 h,

减压过滤, 干燥后用乙醇重结晶, 得白色针状晶体 **2a** (1.83 g, 82.3%). 同样方法制得中间体 **2b**~**2d**.

2-(3-苯基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)乙酸乙酯(**2a**): 白色针状晶体, 产率 82.3%. m.p. 175.3~177.1 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.97 (dt, $J=7.9$, 2.1 Hz, 2H, Ph₁), 7.54~7.50 (m, 3H, Ph₁), 6.19 (s, 2H, NH₂), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.09 (s, 2H, SCH₂), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3268, 3142, 2992, 2944, 1743, 1650, 1581, 1482, 1455, 1311, 1179, 1032, 765, 690 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₂H₁₄N₄O₂S: C 51.78, H 5.07, N 20.14; found C 51.62, H 5.15, N 20.09.

2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]乙酸乙酯(**2b**): 白色针状晶体, 产率 84.2%. m.p. 161.3~162.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.92 (dd, $J=8.9$, 2 Hz, 2H, Ph₁), 7.08 (dd, $J=8.9$, 2 Hz, 2H, Ph₁), 6.14 (s, 2H, NH₂), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 4.07 (s, 2H, SCH₂), 3.82 (s, 3H, Ph₁-OCH₃), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3262, 3142, 2992, 2956, 1746, 1647, 1614, 1584, 1515, 1488, 1455, 1302, 1173, 1029, 837, 678 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₃H₁₆N₄O₃S: C 50.63, H 5.23, N 18.18; found C 50.54, H 5.31, N 18.09.

2-(3-苯氧甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)乙酸乙酯(**2c**): 白色片状晶体, 产率 78.8%. m.p. 136.9~138.1 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.30 (td, $J=7.4$, 1.8 Hz, 2H, Ph₁), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph₁), 6.98 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, Ph₁), 6.07 (s, 2H, NH₂), 5.09 (s, 2H, Ph₁-OCH₂), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 4.07 (s, 2H, SCH₂), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3323, 3166, 3055, 2981, 2932, 1734, 1601, 1587, 1498, 1470, 1310, 1240, 1184, 1038, 746, 687 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₃H₁₆N₄O₃S: C 50.63, H 5.23, N 18.18; found C 50.58, H 5.29, N 18.10.

2-[3-(4-甲基苯氧甲基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]乙酸乙酯(**2d**): 白色片状晶体, 产率 81.1%. m.p. 139.2~140.7 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ph₁), 6.96 (dd, $J=8.5$, 1.8 Hz, 2H, Ph₁), 6.05 (s, 2H, NH₂), 5.05 (s, 2H, Ph₁-OCH₂), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 4.06 (s, 2H, SCH₂), 2.24 (s, 3H, Ph₁-CH₃), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3314, 3157, 3028, 2976, 2922, 1740, 1614, 1580, 1512, 1472, 1312, 1240, 1186, 1024, 808 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₆OS: C 52.16, H 5.63, N 17.39; found C 52.12, H 5.71, N 17.33.

1.2.2 2-(3-取代-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)乙酰肼(**3a**~**3d**)的合成

以中间体 **3a** 的合成为例: 称取中间体 **2a** (1.81 g,

6.5 mmol)于50 mL圆底烧瓶中,加入20 mL无水甲醇做溶剂,搅拌加热至**2a**溶解,然后向反应瓶中加入80%的水合肼(1.6 mL, 26 mmol),搅拌回流4 h,静置析出固体,减压抽滤,乙醇重结晶,得白色片状晶体**3a** (1.25 g, 72.9%)。同样方法制得中间体**3b**~**3d**。

2-(3-苯基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)乙酰肼(**3a**): 白色针状晶体,产率 72.9%。m.p. 166.5~167.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.33 (s, 1H, CONH), 7.99 (dt, $J=7.9, 2.1$ Hz, 2H, Ph_1), 7.54~7.50 (m, 3H, Ph_1), 6.17 (s, 2H, NH_2), 4.34 (s, 2H, NHNH_2), 3.85 (s, 2H, SCH_2); IR (KBr) ν : 3334, 3292, 3202, 3040, 2944, 1644, 1608, 1533, 1482, 1458, 1347, 1014, 768, 690 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}$: C 45.44, H 4.58, N 31.82; found C 45.51, H 4.67, N 31.89.

2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]乙酰肼(**3b**): 白色针状晶体,产率 84.6%。m.p. 170.7~172.6 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.32 (s, 1H, CONH), 7.95 (dd, $J=8.9, 2.0$ Hz, 2H, Ph_1), 7.07 (dd, $J=8.9, 2.0$ Hz, 2H, Ph_1), 6.13 (s, 2H, NH_2), 4.32 (s, 2H, NHNH_2), 3.83 (s, 2H, SCH_2), 3.82 (s, 3H, $\text{Ph}_1\text{-OCH}_3$); IR (KBr) ν : 3304, 3196, 3154, 3016, 2932, 1653, 1614, 1581, 1515, 1467, 1446, 1314, 1254, 1182, 1026, 831 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 44.88, H 4.80, N 28.57; found C 44.83, H 4.86, N 28.59.

2-(3-苯氧甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)乙酰肼(**3c**): 白色片状晶体,产率 61.6%。m.p. 115.3~115.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.32 (s, 1H, CONH), 7.33 (td, $J=7.5, 1.8$ Hz, 2H, Ph_1), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph_1), 6.98 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ph_1), 6.07 (s, 2H, NH_2), 5.10 (s, 2H, OCH_2), 4.34 (s, 2H, NHNH_2), 3.83 (s, 2H, SCH_2); IR (KBr) ν : 3300, 3182, 3119, 3045, 2966, 1655, 1633, 1599, 1587, 1493, 1460, 1420, 1294, 1231, 1175, 1010, 750, 692 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 44.88, H 4.80, N 28.57; found C 44.92, H 4.83, N 28.52.

2-[3-(4-甲基苯氧甲基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]乙酰肼(**3d**): 白色片状晶体,产率 83.7%。m.p. 141.6~142.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 9.32 (s, 1H, CONH), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ph_1), 6.96 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 2H, Ph_1), 6.04 (s, 2H, NH_2), 5.06 (s, 2H, OCH_2), 4.36 (s, 2H, NHNH_2), 3.82 (s, 2H, SCH_2), 2.24 (s, 3H, $\text{Ph}_1\text{-CH}_3$); IR (KBr) ν : 3306, 3179, 3120, 3032, 2920, 1653, 1634, 1614, 1581, 1510, 1474, 1418, 1290, 1234, 1178, 1013, 804 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 46.74, H 5.23, N 27.27; found C 46.81, H 5.28, N 27.19.

1.2.3 目标产物**4a**~**4p**的合成

以目标产物**4a**的合成例:称取中间体**3a** (1.188 g, 4.5 mmol)于50 mL圆底烧瓶中,加入18 mL无水乙醇、苯乙酮(1.25 mL, 10 mmol)及0.6 mL冰乙酸,搅拌并回流,TLC检测[展开剂: $V(\text{氯仿}):V(\text{丙酮})=1:1$]原料点消失停止反应。静置冷却,减压过滤,干燥,所得固体用DMF- H_2O 混合溶剂重结晶,得白色针状晶体**4a** (1.46 g, 88.2%)。同样方法制得目标产物**4b**~**4p**。

2-(3-苯基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)- N' -(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4a**): 白色针状晶体,产率 88.2%。m.p. 213.5~214.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.89 (s, 1H, CONH), 7.99 (dt, $J=7.9, 3.2$ Hz, 2H, Ph_1), 7.82~7.78 (m, 2H, Ph_2), 7.53~7.50 (m, 3H, Ph_1), 7.44~7.40 (m, 3H, Ph_2), 6.21 (*cis*), 6.19 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.51 (*trans*), 4.15 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 2.30 (*cis*), 2.28 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*: 62/38; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 170.35, 165.11, 153.14, 151.90, 137.44, 132.13, 131.08, 130.49, 129.61, 129.24, 129.03, 127.82, 34.50 (*cis*), 34.20 (*trans*), 14.22 (*cis*), 13.79 (*trans*); IR (KBr) ν : 3328, 3178, 2932, 1695, 1602, 1578, 1560, 1494, 1449, 1401, 1245, 762, 693 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}$: C 59.00, H 4.95, N 22.95; found C 59.12, H 4.81, N 22.79.

2-(3-苯基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)- N' -[4-甲氧基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4b**): 白色针状晶体,产率 92.5%。m.p. 229.9~231.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.79 (s, 1H, CONH), 7.98 (dt, $J=7.9, 2.9$ Hz, 2H, Ph_1), 7.77~7.74 (m, 2H, Ph_2), 7.53~7.50 (m, 3H, Ph_1), 6.97 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 2H, Ph_2), 6.21 (*cis*), 6.18 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.49 (*trans*), 4.12 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, $\text{Ph}_2\text{-OCH}_3$), 2.26 (*cis*), 2.24 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*: 61/39; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.85, 164.13, 162.40, 153.40, 151.62, 130.08, 129.53, 129.13, 128.84, 127.91, 125.84, 114.76, 55.71, 34.40 (*cis*), 34.08 (*trans*), 14.15 (*cis*), 13.63 (*trans*); IR (KBr) ν : 3324, 3204, 3016, 2940, 2844, 1680, 1610, 1560, 1514, 1462, 1250, 834, 770, 690 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 57.56, H 5.09, N 21.21; found C 57.63, H 4.95, N 21.04.

2-(3-苯基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)- N' -[4-硝基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4c**): 淡黄色粒状晶体,产率 73.8%。m.p. 263.1~264.6 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.12 (*cis*), 11.11 (*trans*) (s, 1H, CONH), 8.28~8.23 (m, 2H, Ph_2), 8.05 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ph_2), 8.00~7.96 (m, 2H, Ph_1), 7.53~7.49 (m, 3H, Ph_1), 6.22 (*cis*), 6.20 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.53 (*trans*), 4.19 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 2.37 (*cis*), 2.33 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*:

62/38; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 171.45, 166.87, 154.01, 152.12, 151.03, 142.64, 132.53, 131.69, 129.94, 129.11, 127.96, 123.20, 34.51 (*cis*), 34.19 (*trans*), 14.30 (*cis*), 13.87 (*trans*); IR (KBr) ν : 3324, 3196, 3024, 2934, 2855, 1694, 1602, 1578, 1548, 1516, 1494, 1458, 1416, 1338, 854, 774, 692 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: C 52.54, H 4.17, N 23.84; found C 52.68, H 4.00, N 23.69.

2-[3-(苯基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)- N' -[4-羟基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4d**): 白色针状晶体, 产率 63.9%. m.p. 132.4~133.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.73 (*cis*), 10.72 (*trans*) (s, 1H, CONH), 9.74 (*cis*), 9.73 (*trans*) (s, 1H, $\text{Ph}_2\text{-OH}$), 7.98 (dt, $J=7.9$, 2.3 Hz, 2H, Ph_1), 7.66~7.63 (m, 2H, Ph_2), 7.52~7.50 (m, 3H, Ph_1), 6.80~6.77 (m, 2H, Ph_2), 6.21 (*cis*), 6.18 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.48 (*trans*), 4.11 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 2.23 (*cis*), 2.21 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*: 60/40; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 170.56, 164.88, 160.67, 153.84, 151.91, 130.75, 129.42, 129.06, 128.79, 128.02, 125.91, 115.13, 34.41 (*cis*), 34.10 (*trans*), 14.14 (*cis*), 13.71 (*trans*); IR (KBr) ν : 3312, 3167, 2995, 2920, 1668, 1593, 1541, 1510, 1447, 1267, 843, 777, 696 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 56.53, H 4.75, N 21.99; found C 56.64, H 4.58, N 21.83.

2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]- N' -[(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4e**): 白色针状晶体, 产率 83.1%. m.p. 192.5~193.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.89 (*cis*), 10.88 (*trans*) (s, 1H, CONH), 7.94 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_1), 7.82~7.77 (m, 2H, Ph_2), 7.44~7.41 (m, 3H, Ph_2), 7.07 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ph_1), 6.16 (*cis*), 6.14 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.49 (*trans*), 4.12 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, $\text{Ph}_1\text{-OCH}_3$), 2.30 (*cis*), 2.28 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*: 62/38; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.31, 164.23, 160.66, 153.49, 152.35, 138.24, 130.17, 129.32, 128.40, 127.82, 127.08, 114.07, 55.31, 34.50 (*cis*), 34.18 (*trans*), 14.15 (*cis*), 13.72 (*trans*); IR (KBr) ν : 3268, 3160, 3056, 3012, 2940, 2844, 1662, 1616, 1580, 1544, 1478, 1460, 1250, 836, 760, 690 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C 57.56, H 5.09, N 21.21; found C 57.69, H 4.93, N 21.05.

2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]- N' -[4-甲氧基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4f**): 白色针状晶体, 产率 76.6%. m.p. 193.3~200.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.79 (*cis*), 10.78 (*trans*) (s, 1H, CONH), 7.94 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_1), 7.74 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_2), 7.07 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_1),

6.96 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ph_2), 6.16 (*cis*), 6.13 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.46 (*trans*), 4.10 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, $\text{Ph}_1\text{-OCH}_3$), 3.82 (*cis*), 3.78 (*trans*) (s, 3H, $\text{Ph}_2\text{-OCH}_3$), 2.26 (*cis*), 2.24 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*: 61/39; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.05, 163.92, 161.10, 160.24, 153.97, 152.71, 131.06, 129.13, 128.04, 126.79, 113.79, 113.62, 55.29, 34.46 (*cis*), 34.15 (*trans*), 14.13 (*cis*), 13.70 (*trans*); IR (KBr) ν : 3252, 3160, 3012, 2940, 2844, 1660, 1616, 1582, 1542, 1458, 1420, 1250, 1176, 832 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C 56.32, H 5.20, N 19.72; found C 56.48, H 5.05, N 19.51.

2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]- N' -[4-硝基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4g**): 淡黄色针状晶体, 产率 69.7%. m.p. 213.1~214.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.11 (*cis*), 11.10 (*trans*) (s, 1H, CONH), 8.27~8.22 (m, 2H, Ph_2), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph_2), 7.93 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_1), 7.06 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_1), 6.17 (*cis*), 6.14 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.49 (*trans*), 4.16 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, $\text{Ph}_1\text{-OCH}_3$), 2.37 (*cis*), 2.33 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*: 62/38; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.92, 165.97, 160.71, 153.95, 152.66, 150.47, 141.74, 133.91, 129.42, 126.90, 124.03, 114.17, 55.60, 34.52 (*cis*), 34.20 (*trans*), 14.23 (*cis*), 13.80 (*trans*); IR (KBr) ν : 3264, 3164, 3012, 2936, 2844, 1668, 1616, 1582, 1542, 1514, 1468, 1414, 1346, 1250, 1178, 854 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C 51.69, H 4.34, N 22.22; found C 51.84, H 4.17, N 22.03.

2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]- N' -[4-羟基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4h**): 白色针状晶体, 产率 72.3%. m.p. 219.9~221.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.73 (*cis*), 10.71 (*trans*) (s, 1H, CONH), 9.73 (*cis*), 9.72 (*trans*) (s, 1H, $\text{Ph}_2\text{-OH}$), 7.94 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_1), 7.66~7.62 (m, 2H, Ph_2), 7.07 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph_1), 6.80~6.77 (m, 2H, Ph_2), 6.15 (*cis*), 6.13 (*trans*) (s, 2H, NH_2), 4.45 (*trans*), 4.08 (*cis*) (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, $\text{Ph}_1\text{-OCH}_3$), 2.22 (*cis*), 2.21 (*trans*) (s, 3H, CH_3), *trans/cis*: 60/40; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.62, 164.01, 160.87, 160.36, 153.81, 152.65, 129.57, 129.04, 127.79, 125.88, 115.04, 113.67, 55.40, 34.40 (*cis*), 33.99 (*trans*), 14.10 (*cis*), 13.67 (*trans*); IR (KBr) ν : 3300, 3153, 2995, 2934, 1662, 1606, 1541, 1508, 1474, 1445, 1251, 1177, 837 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C 55.32, H 4.89, N 20.39; found C 55.46, H 4.68, N 20.16.

2-(3-苯氧甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)- N' -[(α -甲

基)苯亚甲基]乙酰肼(**4i**): 白色针状晶体, 产率 86.1%. m.p. 187.9~188.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.88 (*cis*), 10.84 (*trans*) (s, 1H, CONH), 7.81~7.77 (m, 2H, Ph₂), 7.44~7.40 (m, 3H, Ph₂), 7.32 (td, $J=7.5$, 1.8 Hz, 2H, Ph₁), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph₁), 6.98 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph₁), 6.10 (*cis*), 6.06 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.19 (*cis*), 5.15 (*trans*) (s, 2H, OCH₂), 4.49 (*trans*), 4.13 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 2.28 (*cis*), 2.27 (*trans*) (s, 3H, CH₃), *trans/cis*: 62/38; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.74, 164.30, 157.85, 152.15, 148.33, 137.91, 129.41, 129.13, 128.35, 126.07, 121.21, 114.85, 58.87, 34.40 (*cis*), 33.98 (*trans*), 14.12 (*cis*), 13.69 (*trans*); IR (KBr) ν : 3303, 3175, 3011, 2954, 2849, 1663, 1599, 1545, 1487, 1445, 1406, 1246, 1167, 750, 685 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₆O₂S: C 57.56, H 5.09, N 21.21; found C 57.68, H 4.96, N 21.09.

2-(3-苯氧甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)-*N'*-[4-甲氧基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4j**): 白色针状晶体, 产率 83.6%. m.p. 197.8~198.8 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.77 (*cis*), 10.76 (*trans*) (s, 1H, CONH), 7.77~7.74 (m, 2H, Ph₂), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph₁), 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, Ph₁), 6.99~6.95 (m, 3H, Ph₁, Ph₂), 6.09 (*cis*), 6.06 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.18 (*cis*), 5.15 (*trans*) (s, 2H, OCH₂), 4.46 (*trans*), 4.10 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 3.79 (s, 3H, Ph₂-OCH₃), 2.25 (*cis*), 2.24 (*trans*) (s, 3H, CH₃), *trans/cis*: 61/39; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.15, 163.24, 160.03, 158.16, 151.95, 148.14, 131.19, 129.85, 129.14, 120.80, 115.47, 114.73, 58.72, 55.65, 34.39 (*cis*), 33.98 (*trans*), 13.94 (*cis*), 13.51 (*trans*); IR (KBr) ν : 3308, 3175, 3010, 2950, 1665, 1601, 1543, 1501, 1452, 1408, 1248, 1182, 823 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₂₂N₆O₃S: C 56.32, H 5.20, N 19.72; found C 56.51, H 4.91, N 19.53.

2-(3-苯氧甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)-*N'*-[4-硝基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4k**): 淡黄色针状晶体, 产率 86.4%. m.p. 181.6~182.8 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.11 (*cis*), 11.10 (*trans*) (s, 1H, CONH), 8.27~8.22 (m, 2H, Ph₂), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph₂), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph₁), 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, Ph₁), 6.98 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ph₁), 6.10 (*cis*), 6.07 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.19 (*cis*), 5.15 (*trans*) (s, 2H, OCH₂), 4.49 (*trans*), 4.17 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 2.33 (*cis*), 2.32 (*trans*) (s, 3H, CH₃), *trans/cis*: 62/38; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 170.38, 165.45, 158.01, 152.85, 150.68, 149.16, 142.59, 133.04, 129.67, 123.97, 121.55, 115.16, 59.17, 34.85 (*cis*), 34.51 (*trans*), 14.66 (*cis*), 14.23 (*trans*); IR (KBr) ν : 3321,

3165, 2997, 2950, 2920, 1672, 1597, 1552, 1510, 1489, 1450, 1406, 1350, 1233, 1174, 856, 762, 690 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₁₉N₇O₄S: C 51.69, H 4.34, N 22.22; found C 51.81, H 4.12, N 22.04.

2-(3-苯氧甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基)-*N'*-[4-羟基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4l**): 白色针状晶体, 产率 69.4%. m.p. 197.8~199.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.72 (*cis*), 10.71 (*trans*) (s, 1H, CONH), 9.72 (*cis*), 9.71 (*trans*) (s, 1H, Ph₂-OH), 7.66~7.63 (m, 2H, Ph₂), 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph₁), 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ph₁), 6.98 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, Ph₁), 6.80~6.77 (m, 2H, Ph₂), 6.07 (*cis*), 6.05 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.18 (*cis*), 5.14 (*trans*) (s, 2H, OCH₂), 4.46 (*trans*), 4.09 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 2.21 (*cis*), 2.20 (*trans*) (s, 3H, CH₃), *trans/cis*: 61/39; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 169.53, 163.72, 160.77, 157.45, 152.48, 148.74, 132.80, 129.91, 129.19, 121.02, 117.07, 114.96, 58.41, 34.40 (*cis*), 34.00 (*trans*), 14.12 (*cis*), 13.69 (*trans*); IR (KBr) ν : 3308, 3179, 3018, 2903, 1665, 1599, 1551, 1512, 1452, 1410, 1246, 1173, 835, 750, 690 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₆O₃S: C 55.32, H 4.89, N 20.39; found C 55.44, H 4.65, N 20.16.

2-[3-(4-甲基苯氧甲基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]-*N'*-[(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4m**): 白色针状晶体, 产率 73.6%. m.p. 185.2~187.1 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.86 (*cis*), 10.83 (*trans*) (s, 1H, CONH), 7.81~7.77 (m, 2H, Ph₂), 7.44~7.40 (m, 3H, Ph₂), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ph₁), 6.96 (dd, $J=8.6$, 1.9 Hz, 2H, Ph₁), 6.08 (*cis*), 6.05 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.15 (*cis*), 5.11 (*trans*) (s, 2H, OCH₂), 4.48 (*trans*), 4.11 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 2.28 (*cis*), 2.27 (*trans*) (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H, Ph₁-CH₃), *trans/cis*: 62/38; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 170.09, 165.40, 155.78, 151.74, 148.65, 137.85, 130.53, 129.44, 128.89, 128.14, 127.27, 114.03, 58.10, 34.39 (*cis*), 33.97 (*trans*), 14.21 (*cis*), 13.78 (*trans*), 25.02; IR (KBr) ν : 3305, 3182, 3016, 2920, 2855, 1666, 1614, 1585, 1547, 1510, 1445, 1409, 1248, 1171, 808, 756, 687 cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₀H₂₂N₆O₂S: C 58.51, H 5.41, N 20.48; found C 58.67, H 5.13, N 20.31.

2-[3-(4-甲基苯氧甲基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]-*N'*-[4-甲氧基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4n**): 淡黄色针状晶体, 产率 76.4%. m.p. 195.8~197.1 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.76 (*cis*), 10.73 (*trans*) (s, 1H, CONH), 7.75 (dd, $J=8.9$, 2.0 Hz, 2H, Ph₂), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ph₁), 6.97~6.95 (m, 4H, Ph₁, Ph₂), 6.07 (*cis*), 6.04 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.14 (*cis*), 5.10 (*trans*) (s, 2H,

OCH₂), 4.45 (*trans*), 4.09 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 3.79 (s, 3H, Ph₂-OCH₃), 2.24 (s, 3H, Ph₁-CH₃), 2.24 (*cis*), 2.23 (*trans*) (s, 3H, CH₃), *trans/cis*: 61/39; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 169.57, 164.02, 160.55, 155.11, 152.04, 148.31, 128.72, 128.09, 127.76, 123.93, 114.28, 113.90, 57.93, 55.57, 34.32 (*cis*), 33.90 (*trans*), 14.04 (*cis*), 13.61 (*trans*), 25.02; IR (KBr) ν : 3310, 3175, 3017, 2954, 2855, 1665, 1610, 1547, 1510, 1454, 1409, 1250, 1177, 827, 808 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₁H₂₄N₆O₃S: C 57.25, H 5.50, N 19.09; found C 57.36, H 5.39, N 18.94.

2-[3-(4-甲基苯氧甲基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]-*N'*-[4-硝基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4o**): 白色粉末固体, 产率 65.6%. m.p. 164.0~166.0 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 11.10 (*cis*), 11.07 (*trans*) (s, 1H, CONH), 8.27~8.22 (m, 2H, Ph₂), 8.04 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ph₂), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, Ph₁), 6.95 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, Ph₁), 6.08 (*cis*), 6.05 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.14 (*cis*), 5.11 (*trans*) (s, 2H, OCH₂), 4.53 (*trans*), 4.16 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 2.32 (*cis*), 2.31 (*trans*) (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H, Ph₁-CH₃), *trans/cis*: 62/38; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 171.17, 166.74, 158.72, 152.03, 150.93, 148.91, 143.10, 133.14, 130.85, 129.96, 124.21, 114.44, 58.89, 34.41 (*cis*), 34.00 (*trans*), 14.31 (*cis*), 13.88 (*trans*), 25.32; IR (KBr) ν : 3307, 3159, 3014, 2922, 2852, 1674, 1610, 1582, 1545, 1510, 1448, 1406, 1342, 1242, 856, 808 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₂₁N₇O₄S: C 52.73, H 4.65, N 21.54; found C 52.98, H 4.33, N 21.20.

2-[3-(4-甲基苯氧甲基)-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫基]-*N'*-[4-羟基(α -甲基)苯亚甲基]乙酰肼(**4p**): 白色粒状固体, 产率 48.9%. m.p. 179.0~180.5 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 10.71 (*cis*), 10.68 (*trans*) (s, 1H, CONH), 9.71 (*cis*), 9.70 (*trans*) (s, 1H, Ph₂-OH), 7.66~7.62 (m, 2H, Ph₂), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ph₁), 6.96 (dd, *J*=8.5, 1.8 Hz, 2H, Ph₁), 6.80~6.77 (m, 2H, Ph₂), 6.07 (*cis*), 6.04 (*trans*) (s, 2H, NH₂), 5.15 (*cis*), 5.11 (*trans*) (s, 2H, OCH₂), 4.45 (*trans*), 4.07 (*cis*) (s, 2H, SCH₂), 2.24 (s, 3H, Ph₁-CH₃), 2.20 (*cis*), 2.19 (*trans*) (s, 3H, CH₃), *trans/cis*: 61/39; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 169.91, 163.94, 159.92, 156.01, 151.60, 148.53, 129.14, 128.75, 124.22, 128.23, 114.76, 113.64, 58.39, 34.37 (*cis*), 33.94 (*trans*), 14.15 (*cis*), 13.69 (*trans*), 24.59; IR (KBr) ν : 3311, 3159, 3026, 2920, 2856, 1662, 1612, 1580, 1552, 1510, 1409, 1253, 1174, 831, 806 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₂₂N₆O₃S: C 56.32, H 5.20, N 19.72; found C 56.58, H 4.97, N 19.48.

1.3 目标产物生物活性测试

1.3.1 生长素活性实验

参考文献[12], 采用小麦芽鞘法初步对合成的目标产物 **4a~4p** 进行生长素活性测试. 在垫有滤纸的培养皿中, 分别倒入适量配好的溶液(浓度 10×10^{-6}), 各加入 10 段芽鞘切段, 室温下暗箱培养 24 h, 并以水为空白对照. 测量每个培养皿中芽鞘切段的总长度, 与空白组对照, 计算效果.

按照效果=(处理-空白)/空白 $\times 100\%$, 计算相对空白芽鞘长度的增长率(结果为正, 表示有促进效果, 为负表示有抑制效果). 评价标准为: A 级(效果 $\geq 40\%$); B 级($25\% \leq$ 效果 $< 40\%$); C 级($10\% \leq$ 效果 $< 25\%$); D 级(效果 $< 10\%$).

1.3.2 抑菌活性实验

参考文献[12], 采用打孔法, 选取格兰阴性菌代表大肠杆菌(*Escherichia coli*)、格兰阳性菌代表金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)对化合物 **4a~4p** 进行抑菌活性筛选实验(浓度 50 $\mu\text{g/mL}$). 液体培养基(蛋白胨 2.0 g, 氯化钠 1.0 g, 牛肉膏 0.6 g, 蒸馏水 200 mL), 固体培养基(蛋白胨 2.0 g, 氯化钠 1.0 g, 牛肉膏 0.6 g, 琼脂 4.0 g, 蒸馏水 200 mL)灭菌备用. 供试菌种活化后用显微镜直接记数法测菌体个数, 用液体培养基稀释成浓度为含菌体 10^6 个/mL 的菌悬液, 备用. 取菌悬液 2 mL 固体培养基 10 mL 于培养皿中, 混匀凝固后在每个培养皿中打出 4~5 个统一直径的小孔, 孔不能打透. 用移液枪移取药液 20 μL 注入到孔中, 36 °C 的恒温培养箱中培养 24 h. 测量抑菌圈直径.

筛选出抑菌圈直径大的化合物进一步测试对供试菌种的最低抑菌浓度(MIC). 50 $\mu\text{g/mL}$ 为起始浓度, 成倍稀释不同浓度, 稀释至 1.56 $\mu\text{g/mL}$. 96 孔板中需注入: 不同浓度药品+菌、不同浓度药品+培养基、水+菌、水+培养基, 每组平行注入 3 次(用来求平均值减小误差), 同样方法处理氯霉素用作对照. 注样完成后恒温培养 24 h, 再将 96 孔板放入酶标仪中测量每组吸光度. 计算抑菌率在 90% 以上的浓度为最低抑菌浓度.

$$\text{抑菌率} = \{1 - [(\text{药品} + \text{菌}) - (\text{药品} + \text{培养基})] / [(\text{水} + \text{菌}) - (\text{水} + \text{培养基})]\} \times 100\%.$$

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

目标化合物的合成反应, 中间体 **3a~3d** 结构中三唑环 4 位上的氨基和胍氨基均可与芳酮反应形成 Schiff 碱, 但三唑 4 位上的氨基受三唑环共轭作用的影响, 其电子云密度较低, 不利于其与 C=O 发生反应, 相比之

下, 胍氨基更容易反应. 利用这一差别, 本文以甲醇为溶剂, 较低温度回流, 温和条件下, 羰基优先和胍氨基反应生成目标产物随即从溶液中析出, 从而控制反应只发生在酰胺的氨基上, 保留了三唑环上4位的氨基这个活性基团.

2.2 化合物的表征

2.2.1 IR 光谱分析

根据目标产物 **4a~4p** 的结构和主要 IR 数据, 将 3300 和 3200 cm^{-1} 附近的吸收峰归属为三唑环上4位上氨基和酰胺中的 N—H 伸缩振动吸收峰, 由于分子内部及分子间的氢键缔合, N—H 吸收峰位置发生红移; 2850~2950 cm^{-1} 内的吸收峰归属为甲基的饱和 C—H 伸缩振动吸收峰; 1660~1685 cm^{-1} 内的强吸收峰为 C=O 的伸缩振动吸收峰(酰胺 I 谱带); 1620~1450 cm^{-1} 范围内为芳环骨架和 C=N 的伸缩振动吸收峰; 酰胺 II 谱带的吸收峰出现在 1545~1560 cm^{-1} 范围内; 酰胺 III 谱带的吸收峰出现在 1250 cm^{-1} 附近.

2.2.2 ^1H NMR 波谱分析

目标产物 **4a~4p** 的 ^1H NMR 数据表明中间体 **2a~2d** 中 CONHNH₂ 质子信号峰消失, 形成 Schiff 碱基后共轭作用使产物 CONH 的质子信号峰(δ 11.10~10.70)较中间体 **2a~2d** 中 CONH (δ 9.33)的信号峰向低场移动, 证明目标产物合成. 芳环上 Ar-H 的质子峰出现在 δ 8.27~6.77 范围内, δ 6.22~6.04 内为三唑环上 NH₂ 的质子信号峰, S-CH₂ 及 CH₃ 质子信号峰分别在 δ 6.10~6.50 内和 δ 2.20 附近.

另外在无偶合的情况下目标产物 CONH, SCH₂, NH₂ 及 CH₃ 的质子信号峰出现裂分, 主要是因为酰胺结构单元 CONHN=C 存在 *E/Z* 几何异构体和 *cis-trans* 构象异构体. 目标产物的核磁测试以 DMSO 作溶剂, 极

性溶剂 DMSO 作为氢键受体与产物分子中的 NH 形成分子间氢键而使 *E* 式异构体稳定, 无偶合情况下单质子峰裂分是由于 *E* 式异构体的 *cis/trans* 转换造成的. 根据 ^1H NMR 谱中峰的积分面积计算出在溶剂 DMSO 中 *trans/cis* 异构体比例约为 65:35.

2.3 生物活性

2.3.1 生长素活性测试

化合物 **4a~4p** 生长素活性测试结果见表 1. 测试结果表明, 部分化合物对小麦芽鞘的生长具有弱促进作用, 为 D 级促进效果, 另有部分化合物对小麦芽鞘的生长起到抑制作用. 从目标产物的分子结构来看, 当 R¹ 是脂肪族取代基苯氧甲基及对甲基苯氧甲基时, 促进生长的效果要优于芳香族取代基, R¹ 为对甲氧基苯基时, 对小麦芽鞘的作用倾向于抑制; 当 R² 为苯基和对羟基苯基时促进生长的效果略好.

2.3.2 抑菌活性测试

化合物 **4a~4p** 的抑菌圈直径列于表 2. 表 2 数据显示, **4h** 对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径最大, 为 10 mm, 因而选取化合物 **4h** 进一步测试其对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度(MIC), 为 3.13 $\mu\text{g/mL}$, 实验的同时, 选择氯霉素进行抑菌活性的对比, 氯霉素对金黄色葡萄球菌的 MIC 值为 1.60 $\mu\text{g/mL}$, 化合物 **4h** 的抑菌效果与氯霉素接近. 有文献^[13]用 1,2,4-三唑环替代奥昔康唑中的咪唑环形成了系列产物, 对金黄色葡萄球菌的 MIC 值在 0.78~12.25 $\mu\text{g/mL}$ 范围内.

抑菌活性实验表明, 合成的目标化合物 **4a~4p** 对不同菌株的抑菌活性有一定的选择性, 总体上对金黄色葡萄球菌的抑制作用优于对大肠杆菌的抑制作用. 从化合物的结构看, R¹ 为芳香族取代基或脂肪族取代基时, 化合物的抑菌效果差别不明显, 只是 R¹ 为对甲氧基苯

表 1 化合物 **4a~4p** 对小麦芽鞘的生长素活性

Table 1 Biological activities of compounds **4a~4p** to wheat gemma

Compd.	Effect/%	Grade ^a	Compd.	Effect/%	Grade ^a	Compd.	Effect/%	Grade ^a	Compd.	Effect/%	Grade ^a
4a	8.33	D	4e	-1.67	Inhibition	4i	7.67	D	4m	8.67	D
4b	8.00	D	4f	-2.67	Inhibition	4j	6.33	D	4n	-3.33	Inhibition
4c	5.33	D	4g	-3.67	Inhibition	4k	4.67	D	4o	5.67	D
4d	-3.33	Inhibition	4h	6.67	D	4l	8.00	D	4p	8.33	D

^a D 表示 D 级促进效果, Inhibition 表示促进效果.

表 2 化合物 **4a~4p** 的抑菌圈直径(mm)^a

Table 2 The antibacterial diameter (mm) of compounds **4a~4p**

Compd.	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	Compd.	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	Compd.	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	Compd.	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
4a	—	—	4e	6	6	4i	6	—	4m	—	6
4b	7	6	4f	6	7	4j	—	6	4n	—	6
4c	—	—	4g	—	6	4k	—	—	4o	—	—
4d	6	7	4h	—	10	4l	—	6	4p	—	7

^a “—” 表示无明显抑菌圈.

基时抑菌效果略好; R^1 不变, 而改变 R^2 , 当 R^2 中含有亲水基羟基时, 抑菌活性优于其它取代基. 当 R^1 为对甲氧基苯基, R^2 为对羟基苯基, 即化合物 4 h 的抑菌效果最佳.

影响化合物活性基团抑菌效果的因素有: 化合物的溶解性, 细胞的通透性, 化合物的配位能力^[14]. 由于目标化合物分子结构中含有 $\text{CONHN}=\text{C}$, 是很好的活性基团, 具有抑菌性, 它可能通过与细胞膜某种成分的结合而使细菌细胞的通透性增强, 干扰了细菌的代谢^[15], 因此目标产物 4 h 有较好的抑菌活性. 部分目标产物的抑菌性不明显可能与分子结构过长, 水溶性不好有关.

References

- [1] Takagi, K.; Hamaguchi, H.; Nishimatsu, T.; Konno, T. *Vet. Parasitol.* **2007**, *150*, 177.
- [2] Chen, J.; Liu, F.; Song, B.-A.; Yang, S.; Hu, D.-Y.; Jin, L.-H.; Chen, Z.; Xue, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 894 (in Chinese). (陈江, 刘芳, 宋宝安, 杨松, 胡德禹, 金林红, 陈卓, 薛伟, 有机化学, **2008**, *28*, 894).
- [3] Luo, F.-H.; Yang, L.; Zhang, P.; Liu, D. *Chem. Res. Appl.* **2010**, *22*, 1315 (in Chinese). (罗飞华, 杨莉, 张萍, 刘丹, 化学研究与应用, **2010**, *22*, 1315).
- [4] Jordao, A. K.; Sathler, P. C.; Ferreira, V. F.; Campos, V. R.; Souza, M. C.; Castro, H. C.; Lannes, A.; Lourenco, A.; Rodrigues, C. R.; Bello, M. L.; Lourenco, M. C.; Carvalho, G. S.; Almeida, M. C.; Cunha, A. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5605.
- [5] Cui, Z.-N.; Li, Y.; Ling, Y.; Huang, J.; Gui, J.-R.; Wang, R.-Q.; Yang, X.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5576.
- [6] Hong, M.; Yin, H.-D.; Cui, J.-C. *Solid State Sci.* **2011**, *13*, 501.
- [7] Ding, M.-W.; Su, Y.-L.; Liu, X.-P.; Liu, Z.-J. *Acta Chim. Sinica* **2002**, *60*, 1893 (in Chinese). (丁明武, 宿亚丽, 刘小鹏, 刘钊杰, 化学学报, **2002**, *60*, 1893).
- [8] Cao, X.; Chen, Z.; Le, H.-Q.; Zhang, C.; Gong, Y.-X. *Chem. Bioeng.* **2011**, *28*, 1 (in Chinese). (曹肖, 陈卓, 乐慧庆, 张池, 龚银香, 化学与生物工程, **2011**, *28*, 1).
- [9] Hou, Y.-P.; Sun, J.; Pang, Z.-H.; Lv, P.-C.; Li, D.-D.; Li, Y.; Zhang, H.-J.; Zheng, X.; Zhao, J.; Zhu, H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5948.
- [10] Plech, T.; Luszczki, J. J.; Wujec, M.; Flieger, J.; Piozn, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 208.
- [11] An, Y.; Zhang, T.; Jiang, H.; Zhang, L.; Han, J.; Yao, M.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1308 (in Chinese). (安悦, 张婷, 姜华, 张琳, 韩杰, 姚明星, 有机化学, **2012**, *32*, 1308).
- [12] Kumar, G. V. S.; Prasad, Y. R.; Mallikarjuna, B. P.; Chandrashekar, S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5120.
- [13] Bhandari, K.; Srinivas, N.; Shiva Keshava, G. B.; Shukla, P. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 437.
- [14] Chohan, Z. H.; Farooq, M. A.; Iqbal, M. S. *Met.-Based Drugs.* **2000**, *7*, 133.
- [15] Colak, A.; Terzi, U.; Col, M.; Karaoglu, S. A.; Karabocek, S.; Kucukdumlu, A.; Ayaz, F. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5169.

(Li, L.; Fan, Y.)