

新型 2-(取代苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑化合物的合成及生物活性

汪洲洋^a 徐涵靖^a 赵建平^b 刘幸海^a 翁建全^{*,a}^(a) 浙江工业大学化学工程学院 杭州 310032)^(b) National Center for Natural Products Research, University of Mississippi, Oxford, MS 38677)

摘要 为寻找新型杂环活性化合物, 通过活性亚结构拼接方法, 以硫脲和乙酰丙酮为起始原料合成 4,6-二甲基嘧啶-2-硫醇, 随后经醚化、肼化、环化反应, 最后与取代苄氯在微波辐射中合成得到 13 个新型 2-(取代苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑化合物。生物活性测试结果表明, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 部分化合物对尖孢炭疽病菌、枸杞炭疽病菌、草莓炭疽病菌具有较好的杀菌活性, 其中取代基为 3-氟时对尖孢炭疽病菌的抑制率达到 80.22%; 若干化合物还表现出良好的抗杜氏利什曼原虫活性, 其中取代基为 3-氯、4-溴、3-氟和 4-叔丁基时, IC_{50} 值均低于 25 $\mu\text{g/mL}$, 优于对照药剂巴龙霉素。

关键词 嘧啶环; 1,3,4-噁二唑; 硫醚; 合成; 杀菌活性; 抗杜氏利什曼原虫活性

Synthesis and Biological Activity of Novel 2-(Substituted-benzylthio)-5-(4,6-dimethylpyrimidin-2-thiomethyl)-1,3,4-oxadiazoles

Wang, Zhouyang^a Xu, Hanjing^a Zhao, Jianping^b Liu, Xinghai^a Weng, Jianquan^{*,a}^(a) College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032)^(b) National Center for Natural Products Research, University of Mississippi, Oxford, MS 38677)

Abstract In order to find novel biologically active heterocyclic compounds, thirteen new 2-(substitutedbenzylthio)-5-(4,6-dimethylpyrimidin-2-thiomethyl)-1,3,4-oxadiazoles were prepared with thiocarbamide and 2,4-pentanedione as the starting materials via cyclization, etherification, hydrazination, cyclization and finally a benzylation reaction under microwave irradiation condition. The preliminary bioassay results indicated that some target compounds exhibited good inhibition activity against *Colletotrichum acutatum*, *Colletotrichum gloeosporioides* and *Colletotrichum fragariae* at 50 $\mu\text{g/mL}$, and the inhibition rate of the compound with 3-fluoro against *Colletotrichum acutatum* reached 80.22%. Several compounds also showed that good antileishmanial activities against *Leishmania donovani*, the IC_{50} values of those compounds with 3-chloro, 4-bromo, 3-fluoro and 4-*tert*-butyl substituent respectively were all less than 25 $\mu\text{g/mL}$ and were more active than the control drug paromomycin.

Keywords pyrimidine moiety; 1,3,4-oxadiazole; thioether; synthesis; antifungal activity; antileishmanial activity

作为一种常见的含氮五元杂环, 噁二唑衍生物具有广泛的生物活性, 比如在农药领域具有杀菌^[1]、杀虫^[2]、除草^[3]、调节植物生长^[4]等活性, 而在医药方面可用以消炎^[5]、抗肿瘤^[6]、抗 HIV^[7]、抗惊厥^[8]等, 从而深受新药开发者的关注。据文献报道, 其母核结构具有氢键受体特性, 可以有效改善药物亲脂性以及毒物动力学 (ADME) 特性^[9]。同时, 嘧啶杂环衍生物也具有杀虫^[10]、

杀菌^[11]、除草^[12]、抗癌^[13]、抗病毒^[14]等广泛的生物活性; 而且嘧啶类化合物还能与金属离子形成配合物, 不仅可以延长药物的活性及持效期, 还能降低对哺乳动物的毒性^[15]。一些含嘧啶环的化合物商品化应用已久, 特别是 20 世纪 90 年代后, 嘧菌胺、嘧菌腈、嘧菌酯等杀菌剂相继被开发, 使其成为继三唑类杀菌剂之后一类新型的杀菌剂系列^[16]。此外, 研究表明在分子中通过供电子元

* Corresponding author. E-mail: jqweng@zjut.edu.cn

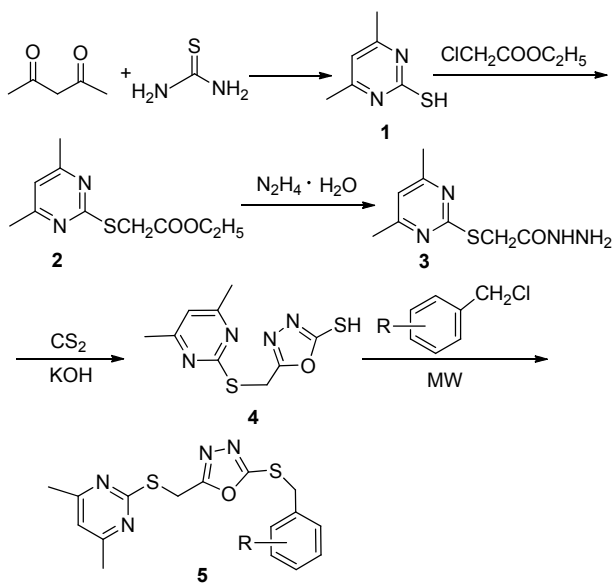
Received April 25, 2018; revised June 24, 2018; published online July 5, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30900959) and the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (No. LY17C140003).

国家自然科学基金(No. 30900959)和浙江省自然科学基金(No. LY17C140003)资助项目。

素(O, S)同时连接两个或多个杂环活性中心, 即(硫)醚结构的引入, 有利于增强受体和配体之间的亲和力, 从而有效改善化合物的生物活性^[17]. 因此, 在新药物分子的设计过程中, 往往会引入硫醚结构以提高化合物生物活性^[18~20].

活性亚结构拼接是药物分子设计常用方法之一. 为了寻找具有良好生物活性的新型药物先导化合物, 我们曾将 1,3,4-噁二唑^[21]、1,2,4-三唑^[22]等杂环通过硫醚键与嘧啶环相连, 发现部分化合物具有良好的杀菌活性, 同时若干化合物还表现出良好的抗杜氏利什曼原虫活性. 为了进一步优化该类化合物结构以筛选活性化合物, 本工作以硫脲和乙酰丙酮为起始原料合成 4,6-二甲基嘧啶-2-硫醇, 随后经醚化、腈化、环化和苄基化反应将 1,3,4-噁二唑与嘧啶环通过硫醚键拼接, 设计合成 13 个新型 2-(取代苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑化合物 **5a~5m**, 同时测试了其杀菌活性和抗杜氏利什曼原虫活性. 化合物结构经 ¹H NMR, IR, ESI-MS 及元素分析表征确认, 合成路线如 Scheme 1 所示.



图式 1 新型 2-(取代苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑化合物的合成

Scheme 1 Synthesis of novel 2-(substitutedbenzylthio)-5-(4,6-dimethylpyrimidin-2-thiomethyl)-1,3,4-oxadiazoles

1 结果与讨论

1.1 合成及波谱数据

以硫脲和乙酰丙酮为起始原料, 环合生成 4,6-二甲基嘧啶-2-硫醇, 再经醚化、腈化得到中间体(4,6-二甲基嘧啶-2-硫基)乙酰腈(**3**), 再在溶有 KOH 的无水乙醇中与 CS₂ 环合得到中间体 5-((4,6-二甲基嘧啶-2-基硫代)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(**4**). 中间体 **4** 合成过程中, 投料

顺序对产物收率有较大影响, 在实验中采用先将 KOH 溶解在乙醇中, 然后加入中间体 **3**, 搅拌反应 0.5 h 后再滴加 CS₂ 可得到较高收率的中间体 **4**; 若改变投料顺序则可能会生成大量沉淀而影响反应的进行. 最后, 将中间体 **4** 与取代苄氯溶于乙醇, 以碳酸钾作为缚酸剂, 然后置于微波辐射中(150 W, 40 °C, 1.4 kPa)间歇反应 15 min, 得到目标产物 **5**; 反应时间短, 产物收率较高, 目标化合物 **5a~5m** 的收率在 72.5%~91.7%之间. 2-[5-(3-氯苄硫基)-1,3,4-噁二唑-2-基甲基]-4,6-二甲基-嘧啶(**5a**)收率为 87.8%; 而在非微波条件下室温搅拌 24 h 收率为 88.1%, 可见两者收率相当, 但采用微波合成方法可大大缩短反应时间.

化合物结构均经 ¹H NMR, IR, ESI-MS 及元素分析表征确认. 从 ¹H NMR 数据中可以看出化合物 **5a~5m**, 化学位移 δ 2.40 附近出现一个单重峰, 归属于嘧啶环上相连的两个 CH₃; 化学位移 δ 4.23~4.47 之间的一个单重峰, 归属于与 1,3,4-噁二唑结构直接相连的 CH₂; 化学位移 δ 4.43~4.62 的单重峰则归属于苄位 CH₂; 化学位移 δ 6.55~6.79 的单重峰则归属于嘧啶环上的 CH; 苯环氢的化学位移出现在 δ 7.03~7.54, 呈现多重峰. 从 IR 谱图中可以看出, 3072~3019 cm⁻¹ 处是苯环上的 C—H 伸缩振动吸收峰, 2998~2917 cm⁻¹ 处是烷烃的 C—H 伸缩振动吸收峰, 1580 及 1500 cm⁻¹ 附近是苯环上的 C=C 骨架振动的吸收峰, 1266 及 1022 cm⁻¹ 附近是 C—N 伸缩振动的吸收峰. 在 ESI-MS 图谱中可以看出, 所有目标化合物均显示出了较强的[M+1]⁺峰.

1.2 目标化合物的杀菌活性

采用含药马铃薯琼脂培养基法(PDA)^[23]测试了目标化合物对真菌尖孢炭疽病菌(*Colletotrichum acutatum*)、枸杞炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)、草莓炭疽病菌(*Colletotrichum fragariae*)、灰葡萄球菌(*Botrytis cinerea*)和尖孢镰刀菌(*Fusarium oxysporum*)五种菌体的抑制活性, 药剂质量浓度为 50 μ g/mL. 以克菌丹(Captan)和噻菌酯(Azoxystrobin)为对照药剂, 测试结果见表 1, 并对其中活性较好的化合物 **5f** 和 **5g** 的进行了 EC₅₀ 值测试, 结果见表 2.

初步杀菌活性测试结果表明, 所有目标化合物 **5a~5m** 在 50 μ g/mL 浓度下, 对尖孢炭疽病菌、枸杞炭疽病菌和草莓炭疽病菌均表现出一定的抑制活性, 但对灰葡萄球菌和尖孢镰刀菌几乎没有抑制活性. 部分目标化合物表现出较好抑菌活性, 如化合物 **5a**, **5f** 和 **5g** 对尖孢炭疽菌的抑制率均超过 65%, 其中化合物 **5g** 对其抑制率达到 80.22%; 化合物 **5a**, **5f**, **5g** 和 **5h** 对枸杞炭疽菌的抑制率均大于 50%, 其中化合物 **5g** 对其抑制率为 60.12%; 化合物 **5a**, **5f** 和 **5g** 对草莓炭疽菌的抑制率均超

表 1 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下目标化合物 **5a**~**5m** 的杀菌活性(抑制率/%)
Table 1 Antifungal activities (inhibition rate/%) of compounds **5a**~**5m** at 50 $\mu\text{g/mL}$

Compd.	R	尖孢炭疽菌 (<i>C. acutatum</i>)	枸杞炭疽菌 (<i>C. gloeosporioides</i>)	草莓炭疽菌 (<i>C. fragariae</i>)	灰葡萄球菌 (<i>B. cinerea</i>)	尖孢镰刀菌 (<i>F. oxysporum</i>)
CK ^a	—	0	0	0	0	0
Captan	—	98.10	87.40	97.30	95.20	87.70
Azoxystrobin	—	87.53	81.24	89.77	21.20	58.20
5a	3-Cl	68.30	57.30	63.28	0	11.30
5b	4-Cl	51.22	48.60	48.40	0	0
5c	2,4-Cl ₂	41.30	47.10	46.95	0	0
5d	3,5-Cl ₂	49.88	41.20	44.50	7.60	0
5e	4-Br	47.64	43.25	53.05	0	0
5f	2-F	73.67	57.45	71.00	12.41	15.50
5g	3-F	80.22	60.12	74.50	9.30	19.22
5h	4-F	54.75	50.33	48.64	8.55	11.81
5i	3-CN	47.38	45.80	42.05	0	0
5j	4-CN	36.00	31.45	29.34	0	0
5k	3-CH ₃	24.22	21.22	27.45	0	0
5l	4- <i>tert</i> -Bu	19.50	22.50	17.80	0	0
5m	4-OCH ₃	24.66	9.50	26.30	0	0

^a CK 为空白对照.

表 2 化合物 **5f** 和 **5g** 对尖孢炭疽菌和草莓炭疽菌的 EC_{50} ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Table 2 EC_{50} ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) of compounds **5f** and **5g** against *C. acutatum* and *C. fragariae*

Compd.	<i>C. acutatum</i>	<i>C. fragariae</i>
5f	11.56	13.55
5g	9.34	11.25
Captan	5.62	6.33
Azoxystrobin	7.36	7.13

过 60%, 其中 **5g** 对其抑制率为 74.50%. 一般来说, 当在苯环上引入吸电子基团(R=卤素或氰基)时, 化合物活性比在苯环上引入供电子基团(R=烷基或甲氧基)时更好, 尤其是引入具有强吸电子能力的 F 原子更加有助于化合物活性的提高, 如化合物 **5g** 对尖孢炭疽菌和草莓炭疽菌均表现出较高的抑制活性, 其抑制率分别为 80.22%和 74.50%, EC_{50} 值分别为 9.34 和 11.25 $\mu\text{g/mL}$. 将本工作目标化合物与文献[21]化合物杀菌活性比较, 化合物活性普遍稍有改善, 可知噁二唑结构的引入有助于提高目标化合物的杀菌活性. 进一步的结构优化与构效关系研究尚在进行中.

1.3 目标化合物的抗杜氏利什曼原虫活性

采用溴化噻唑蓝四氮唑(MTT)法^[24]对目标化合物 **5a**~**5m** 抑制杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)生长活性进行了筛选(表 3). 初步活性测试结果表明, 在 40~1.6 $\mu\text{g/mL}$ 测试浓度下, 部分化合物表现出了良好的抗杜氏利什曼原虫活性, 其中化合物 **5a**, **5e**, **5g**, **5l** 的 IC_{50} 值低于 25 $\mu\text{g/mL}$, 均优于对照药剂巴龙霉素

(Paromomycin) (IC_{50} =24.80 $\mu\text{g/mL}$). 苯环上为供电子基团(R=烷基或甲氧基)时, 化合物普遍具有较好抑制活性; 而苯环上为吸电子基时, 不同取代位置活性相差较大. 进一步的结构优化与构效关系研究尚在进行中.

表 3 目标化合物 **5a**~**5m** 的抗杜氏利什曼原虫活性 [$\text{IC}_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$]

Table 3 Antileishmanial activities [$\text{IC}_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$] of compounds **5a**~**5m**

Compd.	R	IC_{50}	Compd.	R	IC_{50}
Paromomycin	—	24.80	5g	3-F	24.13
5a	3-Cl	24.54	5h	4-F	>40.00
5b	4-Cl	>40.00	5i	3-CN	>40.00
5c	2,4-Cl ₂	>40.00	5j	4-CN	>40.00
5d	3,5-Cl ₂	>40.00	5k	3-CH ₃	30.72
5e	4-Br	22.54	5l	4- <i>tert</i> -Bu	22.37
5f	2-F	>40.00	5m	4-OCH ₃	28.22

2 结论

采用活性亚结构拼接的方法, 以硫脲和乙酰丙酮为起始原料合成 4,6-二甲基嘧啶-2-硫醇, 再经醚化、腈化、环化生成中间体 5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基硫代)甲基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇, 最后与取代苄氯在微波辐射中得到一系列新型 2-(取代苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑化合物. 目标化合物结构经 ¹H NMR, IR, ESI-MS 及元素分析表征确认. 通过初步的生物活性试验, 发现部分化合物对尖孢炭疽菌、枸杞炭疽菌和草莓炭疽菌具有较好抑菌活性, 若干化合物还具有良好的抗杜氏利什曼原虫活性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 500 MHz 核磁共振仪(以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); Thermo-Finnigan LCQ Advantage 质谱仪(ESI); Carlo-Erba EA1110 元素分析仪; Thermo Nicolet AVATAR 370 傅立叶红外光谱仪; X-4 型数字显示熔点测定仪(温度计未校正); 美国 CEM 公司 DiscoveryTM 微波合成仪. 本实验所用试剂均为市售分析纯. 中间体 4,6-二甲基嘧啶-2-硫醇(**1**)参照文献[25]方法合成, 收率 80%; 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫基)乙酸乙酯(**2**)参照文献[26]方法合成, 收率 95%; (4,6-二甲基嘧啶-2-硫基)乙酰肼(**3**)参照文献[21]方法合成, 收率 92%.

3.2 实验方法

3.2.1 5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基硫代)甲基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(**4**)的合成

将(4,6-二甲基嘧啶-2-硫基)乙酰肼(**3**, 6.37 g, 30 mmol)加入到溶有 KOH (2.60 g, 45 mmol)的 100 mL 无水乙醇中, 在回流状态下缓慢滴加 CS_2 (3.42 g, 45 mmol), 滴毕继续回流 2 h. 减压脱溶, 所得黄色固体加水溶解, 过滤, 滤液用稀盐酸酸化到 pH=4~5, 析出淡黄色固体, 抽滤、水洗并用乙醇重结晶得到淡黄色固体 6.25 g, 即 5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基硫代)甲基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(**4**), 收率 82%. m.p. 178~180 °C(文献值^[27]: 178~182 °C). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.77 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.41 (s, 6H).

3.2.2 微波辅助 2-(取代苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-甲硫基)-1,3,4-噁二唑 **5** 的合成

将 5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基硫代)甲基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(**4**, 541 mg, 2 mmol)、取代苄氯(2.10 mmol)及 K_2CO_3 (304 mg, 2.20 mmol)溶于 8 mL 乙醇中. 将反应管置于 Discover CEM 微波反应器(150 W, 40 °C, 1.38 MPa)中反应 15 min. 将上述反应液倒入冷水中析出固体, 抽滤、重结晶后干燥得到白色晶状固体, 即目标产物 2-(取代苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑 **5a~5m**.

2-(3-氯苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5a**): 白色晶体, 收率 87.8%. m.p. 57~58 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.31~7.27 (m, 1H), 7.25 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.45 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.5, 165.5, 164.0, 137.7, 134.5, 130.0, 129.1, 128.3, 127.3, 116.5, 36.0, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3051, 2917, 1583, 1480, 1266, 1078 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 378.83 $[\text{M}+1]^+$; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}$ -

N_4OS_2 : C 50.72, H 3.99, N 14.79; found C 50.78, H 3.96, N 14.74.

2-(4-氯苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5b**): 白色晶体, 收率 90.7%. m.p. 94~95 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (s, 1H), 7.31~7.27 (m, 2H), 7.25 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.45 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.5, 165.4, 164.0, 134.2, 133.9, 130.4, 128.9, 116.4, 35.9, 24.4, 23.; IR (KBr) ν : 3060, 2925, 1585, 1478, 1266, 1017 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 379.04 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}_2$: C 50.72, H 3.99, N 14.79; found C 50.68, H 4.05, N 14.84.

2-(2,4-二氯苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5c**): 白色晶体, 收率 86.5%. m.p. 109~110 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=2.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.5, 165.6, 164.1, 135.0, 134.8, 132.4, 132.3, 129.6, 127.3, 116.5, 33.8, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3060, 2969, 1579, 1474, 1266, 1099 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 413.00 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}_2$: C 46.49, H 3.41, N 13.55; found C 46.43, H 3.36, N 13.49.

2-(3,5-二氯苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5d**): 白色晶体, 收率 84.3%. m.p. 91~92 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=2.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.5, 165.6, 163.7, 136.1, 132.7, 132.2, 130.9, 130.6, 128.5, 116.5, 35.3, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3051, 2970, 1580, 1478, 1262, 1008 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 413.00 $[\text{M}+1]^+$; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}_2$: C 46.49, H 3.41, N 13.55; found C 46.51, H 3.38, N 13.51.

2-(4-溴苄硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5e**): 白色晶体, 收率 90.4%. m.p. 101~102 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.40 (m, 2H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.5, 165.5, 153.1, 134.8, 131.9, 130.8, 122.1, 116.5, 36.0, 24.5, 23.8; IR (KBr) ν : 3060, 2970, 1544, 1470, 1241, 1066 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 423.00 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{-BrN}_4\text{OS}_2$: C 45.39, H 3.57, N 13.23; found C 45.41, H 3.55, N 13.26.

2-(2-氟苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5f**): 白色晶体, 收率 91.4%. m.p. 54~55 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (td, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.34~7.24 (m, 1H), 7.13~7.02 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.41 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.5, 165.5, 164.2, 161.9 (d, $J=246.9$ Hz), 131.3 (d, $J=3.1$ Hz), 130.1 (d, $J=8.1$ Hz), 124.3 (d, $J=3.8$ Hz), 123.1 (d, $J=14.4$ Hz), 116.4, 115.7 (d, $J=21.0$ Hz), 30.0, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3047, 2958, 1580, 1499, 1266, 1000 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 362.94 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}-\text{N}_4\text{OS}_2$: C 53.02, H 4.17, N 15.46; found C 53.06, H 4.14, N 15.55.

2-(3-氟苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5g**): 白色晶体, 收率 83.2%. m.p. 42~43 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (td, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.5, 165.5, 164.0 (d, $J=279.3$ Hz), 138.1 (d, $J=7.8$ Hz), 130.3 (d, $J=8.4$ Hz), 124.8 (d, $J=2.9$ Hz), 116.5, 116.1 (d, $J=21.9$ Hz), 115.2 (d, $J=21.0$ Hz), 36.1, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3056, 2929, 1585, 1478, 1270, 1008 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 362.93 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}_2$: C 53.02, H 4.17, N 15.46; found C 53.06, H 4.23, N 15.50.

2-(4-氟苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5h**): 白色晶体, 收率 91.7%. m.p. 73~74 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (dd, $J=8.5, 5.0$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.4, 165.4, 164.1, 163.3 (d, $J=245.8$ Hz), 131.4 (d, $J=3.8$ Hz), 130.8 (d, $J=8.3$ Hz), 116.4, 115.7 (d, $J=21.5$ Hz), 35.9, 24.4, 23.7; IR (KBr) ν : 3056, 2917, 1581, 1511, 1265, 1008 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 362.98 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}-\text{N}_4\text{OS}_2$: C 53.95, H 5.06, N 14.80; found C 53.99, H 5.01, N 14.71.

2-(3-氰基苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5i**): 白色晶体, 收率 88.7%. m.p. 95~98 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 167.5, 165.7, 163.5, 137.6, 133.6, 132.5, 131.6, 129.5, 118.3, 116.5, 112.9, 35.5, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3043, 2990, 2227, 1590, 1474, 1263, 1008 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 370.58

$[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2$: C 55.26, H 4.09, N 18.96; found C 55.20, H 4.12, N 18.88.

2-(4-氰基苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5j**): 白色晶体, 收率 91.5%, m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 167.5, 165.7, 163.5, 141.4, 132.4, 129.8, 118.4, 116.5, 111.9, 35.9, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3051, 2917, 2226, 1582, 1486, 1267, 1017 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 370.55 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2$: C 55.26, H 4.09, N 18.96; found C 55.22, H 4.03, N 18.90.

2-(3-甲基苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5k**): 白色晶体, 收率 72.5%. m.p. 75~77 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 167.4, 165.2, 164.5, 138.5, 135.3, 129.7, 128.8, 128.6, 126.1, 116.4, 36.7, 24.4, 23.8, 21.3; IR (KBr) ν : 3072, 2921, 1576, 1474, 1270, 1012 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 358.79 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 56.96, H 5.06, N 15.63; found C 56.94, H 5.11, N 15.69.

2-(4-叔丁基苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5l**): 白色晶体, 收率 78.8%. m.p. 82~83 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, $J=3.0$ Hz, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 167.4, 165.2, 164.6, 151.1, 132.3, 128.8, 125.7, 116.4, 36.4, 34.5, 31.2, 24.4, 23.8; IR (KBr) ν : 3064, 2966, 1588, 1471, 1264, 1012 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 401.23 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}_2$: C 59.97, H 6.04, N 13.99; found C 59.94, H 5.98, N 14.05.

2-(4-甲氧基苄基硫基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-硫甲基)-1,3,4-噁二唑(**5m**): 白色晶体, 收率 86.5%. m.p. 65~66 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 165.3, 159.4, 130.4, 127.4, 124.2, 123.3, 116.5, 114.2, 55.3, 36.4, 24.5, 23.8; IR (KBr) ν : 3019, 2998, 1585, 1511, 1266, 1029 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 374.86 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4-\text{O}_2\text{S}_2$: C 55.36, H 5.68, N 14.35; found C 55.33, H 5.63, N 14.28.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5a**~**5m** 的

^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 和 ESI-MS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn>)上下载.

References

- [1] Weng, J.-Q.; Liu, X.-H.; Huang, H.; Tan, C.-X.; Chen, J. *Molecules* **2012**, *17*, 989.
- [2] Dai, H.; Chen, J.; Li, G.; Ge, S.-S.; Shi, Y.-J.; Fang, Y.; Ling, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 950.
- [3] Mo, Q.-J.; Duan, W.-G.; Li, X.-R.; Huang, D.-P.; Luo, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1114 (in Chinese).
(莫启进, 段文贵, 李行任, 黄丹平, 罗湛江, 有机化学, **2011**, *31*, 1114.)
- [4] Long, D.-Q.; Li, D.-J.; Cai, W.-Q.; Chen, S.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 1427.
- [5] Chawla, G.; Naaz, B.; Siddiqui, A. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 216.
- [6] James, N. D.; Growcott, J. W. *Drugs Future* **2009**, *34*, 624.
- [7] El-Emam, A. A.; Al-Deeb, O. A.; Al-Omar, M.; Lehmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5107.
- [8] Singh, R. B.; Singh, G. K.; Chaturvedi, K.; Kumar, D.; Singh, S. K.; Zaman, M. K. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 137.
- [9] Bostrom, J.; Hogner, A.; Llinas, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817.
- [10] Fu, X.; Chen, Y.; Yang, Y.; He, S.; Shen, C.; Wan, R. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2090 (in Chinese).
(傅晓东, 陈月, 杨阳, 贺书泽, 沈陈, 万嵘, 有机化学, **2014**, *34*, 2090.)
- [11] Wu, Q.; Song, B.-A.; Jin, L.-H.; Hu, D.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 365 (in Chinese).
(吴琴, 宋宝安, 金林红, 胡德禹, 有机化学, **2009**, *29*, 365.)
- [12] Ma, H.-J.; Zhang, J.-H.; Xia, X.-D.; Kang, J.; Li, J.-H. *Pest Manag. Sci.* **2015**, *71*, 1189.
- [13] Addepalli, Y.; Yang, X.; Zhou, M.; Reddy, D. P.; Zhang, S.; Wang, Z.; He, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 214.
- [14] Wu, W.; Chen, Q.; Tai, A.; Jiang, G.; Ouyang, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2243.
- [15] Bai, S.-Z.; Lou, X.-H.; Yin, G.-L. *Shanxi Chem. Ind.* **2009**, *29*, 16 (in Chinese).
(白素贞, 娄新华, 尹桂玲, 山西化工, **2009**, *29*, 16.)
- [16] Li, W.; Li, Y.-R.; Feng, J.-G. *J. China Agrochem.* **2010**, *6*, 39 (in Chinese).
(李伟, 李玉荣, 冯建国, 中国农药, **2010**, *6*, 39.)
- [17] Elway, A. H.; Abbas, A. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 885.
- [18] Chen, H.-S.; Li, Z.-M.; Han, Y.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 5312.
- [19] Run, L.-L.; Fan, R.-J.; Liu, X.-H.; Chen, J.; Weng, J.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1166 (in Chinese).
(阮铃莉, 范人杰, 刘幸海, 陈杰, 翁建全, 有机化学, **2015**, *35*, 1166.)
- [20] Zhai, Z.-W.; Wang, Q.; Shen, Z.-H.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Liu, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 232 (in Chinese).
(翟志文, 汪乔, 沈钟华, 谭成侠, 翁建全, 刘幸海, 有机化学, **2017**, *37*, 232.)
- [21] Li, Q.-M.; Pang, K.-S.; Zhao, J.-P.; Liu, X.-H.; Weng, J.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1009 (in Chinese).
(李倩梅, 庞凯胜, 赵建平, 刘幸海, 翁建全, 有机化学, **2017**, *37*, 1009.)
- [22] Xu, M.; Zhu, Y.-B.; Wang, M.; Khan, I. A.; Liu, X.-H.; Weng, J.-Q. *Lett. Drug Des. Discovery* **2018**, *15*, 347.
- [23] Nikolas, F.; Charles, L. C.; Stephen, O. D.; Alexios, L. S.; David, E. W. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 1652.
- [24] Juan, R. L.; Luis, J. C.; Fernando, A.; Luis, R. *Mol. Pharm.* **2010**, *7*, 1609.
- [25] Goswami, S.; Jana, S.; Dey, S.; Adak, A. K. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 120.
- [26] Zhang, G.; Gao, G.-Y.; Li, Q.-H.; Yang, X.-J. *Chem. Reag.* **2014**, *36*, 594 (in Chinese).
(张刚, 高光宇, 李清寒, 杨学军, 化学试剂, **2014**, *36*, 594.)
- [27] Kalluraya, B.; Lingappa, B.; Nooji, S. R.; Kumari, N. S. *Org. Chem. Ind. J.* **2006**, *2*, 158.

(Zhao, C.)