酰胺硫醚桥连 1,3-硒唑和 1,2,4-三唑衍生物合成及其对细胞分裂周期 25 磷酸酯酶 B (Cdc25B)抑制活性

张成路* 王华玉 于向坤 杨敬怡 李传银
官荣庆 宋府璐 孙越冬
(辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

摘要 细胞分裂周期 25 磷酸酯酶 B (Cdc25B)与致癌转化有关, 是潜在的抗癌疗法的药物靶标. 为筛选 Cdc25B 抑制剂, 以 1,3-硒唑为核心组块, 利用酰胺硫醚键与 1,2,4-三唑席夫碱活性组块桥连成目标化合物 2-(1,2,4-三唑-3-基)硫代-N-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(TATS). 首先为验证将 1,3-硒唑作为核心组块的合理性, 选择了苯环未被修饰的 TATS1 与 Cdc25B 进行分子对接模拟, 结果表明, 1,3-硒唑能紧密地嵌入 Cdc25B 结构中, 与 Cdc25B 的重要催化位点 Arg492 发生 N—H...PI 非键弱相互作用, 发挥了核心作用. 酰胺羰基氧原子与 Arg492 和 Arg488 形成氢键, 表明酰胺硫醚键引入合理. 在理论对接研究的基础上, 通过对 1,2,4-三唑席夫碱活性组块中两个区域用不同基团修饰, 设计并合成了 13 个新型目标化合物 TATS1~TATS13, 对比测试了目标化合物和重要中间体对 Cdc25B 的抑制活性. 结果表明, 其中 12 个目标化合物生物活性优于阳性参照物 Na₃VO₄, 1,2,4-三唑席夫碱两个区域的不同修饰对抑制活性有明显影响, 实现了活性叠加效应, 表明该类结构化合物有望成为潜在的 Cdc25B 抑制剂.

关键词 1,3-硒唑; 1,2,4-三唑席夫碱; 分子对接模拟; Cdc25B 抑制剂

Synthesis of Amide Thioether Bridged 1,3-Selenazole and 1,2,4-Triazole Derivatives and Their Inhibitory Activity against Cell Division Cycle Phosphatase B (Cdc25B)

Zhang, Chenglu* Wang, Huayu Yu, Xiangkun Yang, Jingyi
Li, Chuanyin Gong, Rongqin Song, Fulu Sun, Yuedong
(School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

Abstract The cell division cycle 25 phosphatase B (Cdc25B) is involved in carcinogenic transformation and is a potential drug target for anticancer therapy. In order to screen Cdc25B inhibitors, 1,3-selenazole was selected as the core block, and 1,2,4-triazole Schiff base was bridged into 2-(1,2,4-triazol-3-yl)thio-N-(4-phenyl-1,3-selenazolyl-2-yl)acetamide (TATS) by the amide thioether bond. The molecular docking simulation of TATS1 with Cdc25B was first performed to identify the rationality of the core function of 1,3-selenazole. The results show that 1,3-selenazole can be tightly embedded in the Cdc25B structure and perform N—H...PI non-bond weak interaction with the important catalytic site Arg492, which indicates that 1,3-selenazole plays a central role. The amide carbonyl oxygen atom forms a hydrogen bond with Arg492 and Arg488, indicating that the introduction of the amide thioether bond is reasonable. Based on the theoretical docking study, thirteen new target compounds TATS1~TATS13 were designed and synthesized through modification in two regions of 1,2,4-triazole Schiff base. The inhibition against Cdc25B of target molecules and important intermediates was tested respectively. As a result, the inhibitory activities of the intermediates are not good, 12 target compounds have better biological activity than the positive reference substance Na₃VO₄, the modifications of two regions of 1,2,4-triazole also have a significant effect, which suggests that these compounds are expected to be a potential inhibitor of Cdc25B.

Keywords 1,3-selenazole; 1,2,4-triazole Schiff base; molecular docking simulation; Cdc25B inhibitor

* Corresponding author. E-mail: zhangchenglu@lnnu.edu.cn

Received July 14, 2019; revised September 27, 2019; published online October 12, 2019.

Project supported by the Science and Technology Research Program of Liaoning Provincial Department of Education (No. 2009A426).

辽宁省教育厅科学技术研究(No. 2009A426)资助项目.

Cdc25B 是一种双重特异性蛋白酪氨酸磷酸酯酶, 在人类乳胃癌、肺癌、前列腺癌和淋巴瘤等细胞系中过度表达, 因此寻求优良的 Cdc25B 抑制剂成为研究的热点. Cdc25B 的催化域以 β 折叠作为中心, 上下分别被 3 个和 2 个 α 螺旋包夹. 它包含 CX₅R 基础序列, 由发挥催化作用的 Cys473, 精氨酸 R, 五种氨基酸骨架 X 形成的磷酸结合环构成. 距催化域 2.0~3.0 nm 处有三个活性位点 Tyr497、Arg492 和 Arg488, 三者在双磷酸化蛋白酪氨酸底物识别的过程中起着重要的作用. 距催化域 0.7~1.6 nm 是一个富含排列整齐水分子的“游泳池”结构. 游泳池、活性位点和催化域共同构筑了 Cdc25B 的蛋白质结构^[1], 其中活性位点是 Cdc25B 抑制剂的主要作用位点, 当其抑制剂发生作用时, 即产生抑制作用. 通过将所设计的分子与 Cdc25B 进行分子对接模拟, 可以预判分子的活性作用.

杂环是许多天然产物和药物分子中的核心骨架^[2,3], 因其优良生物活性, 已成为药物分子设计中重要的结构基序^[4,5]. 含有 1,3-噻唑的化合物具有抗真菌^[6]、抗菌^[7]、抗结核^[8]、抗癌^[9]、抗血管生成^[10]、抗增殖^[11]和抑制微管蛋白聚合等广谱的生物活性^[12]. 硒和硫为同主族元素, 理化性质相似, 根据生物电子等排原理, 当硒代替 1,3-噻唑环上的硫原子时, 可以保持分子构型和电子密度分布基本不变, 从而有望发挥与噻唑活性类似且具有硒元素独特功效的分子^[13]. 如研究发现药物分子 Selenazofurin 和 2-苯基-4-噻唑甲酸配体(HL), 均具有潜在的抗病毒和抗肿瘤活性^[14], HL 与过渡金属的复合物同样显示出良好的抗肿瘤活性^[15], 这对于新型含硒抗癌试剂的研发具有重要的指导意义. 1,2,4-三唑席夫碱

也是许多天然产物和药物中的重要单元^[16,17], 含有该骨架的化合物具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、镇静抗炎和抗抑郁^[18~21]等活性.

为筛选 Cdc25B 抑制剂, 基于 1,3-噻唑和 1,2,4-三唑席夫碱等组块的优良活性, 将两者通过酰胺硫醚键桥连对接, 设计了一类新型目标化合物(图 1), 目标化合物桥两端是具有共轭和刚性平面结构的杂环活性区(A 和 C), 中间的酰胺硫醚键(B)具有柔韧性, 该结构特征的分子有望能伸入到 Cdc25B 的空间结构中活性位点共同发生作用, 达到活性叠加效果. 为确定目标化合物整体结构中能否主要通过三个活性区域(A、B 和 C)与 Cdc25B 的活性位点发生作用, 以确定分子设计的合理性, 选择三个区域均未修饰的分子 TATS1 与 Cdc25B 进行分子对接模拟, 期望 A 区 1,3-噻唑中的硒原子、B 区的酰胺键和 C 区 1,2,4-三唑席夫碱的杂原子能同时与 Cdc25B 发生作用. 在此基础上, 为探究分子体系中电子密度变化对抑制活性的影响, 选择对区域 1 和区域 2 用不同基团修饰, 期待筛选出优良的 Cdc25B 抑制剂. 目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

图 1 目标化合物结构分区图
Figure 1 Target molecular structure partition map

TATS1: Ar=phenyl, Ar'=phenyl; **TATS2:** Ar=4-methoxyphenyl, Ar'=phenyl; **TATS3:** Ar=4-methoxyphenyl, Ar'=4-methylphenyl; **TATS4:** Ar=4-methoxyphenyl, Ar'=4-chlorophenyl; **TATS5:** Ar=4-methoxyphenyl, Ar'=4-hydroxyphenyl; **TATS6:** Ar=4-methoxyphenyl, Ar'=4-nitrophenyl; **TATS7:** Ar=4-methoxyphenyl, Ar'=4-pyridyl; **TATS8:** Ar=4-chlorophenyl, Ar'=phenyl; **TATS9:** Ar=4-chlorophenyl, Ar'=4-methylphenyl; **TATS10:** Ar=4-chlorophenyl, Ar'=4-chlorophenyl; **TATS11:** Ar=4-chlorophenyl, Ar'=4-hydroxyphenyl; **TATS12:** Ar=4-chlorophenyl, Ar'=4-nitrophenyl; **TATS13:** Ar=4-chlorophenyl, Ar'=4-pyridyl

图式 1 目标化合物的合成
Scheme 1 Synthesis of target molecules

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的表征

由红外光谱(IR)测试结果发现, 目标化合物在 $3451\sim 3414\text{ cm}^{-1}$ 出现 N—H 吸收峰, 在 $2969\sim 2843\text{ cm}^{-1}$ 出现苯环的伸缩振动吸收峰, 在 $1684\sim 1603\text{ cm}^{-1}$ 出现 C=O 吸收峰, $1610\sim 1521\text{ cm}^{-1}$ 产生强烈的 C=N 吸收峰, 在 $1500, 1480, 1440\text{ cm}^{-1}$ 出现苯环上的骨架振动吸收峰, 在 676 cm^{-1} 出现 C—S 的伸缩振动吸收峰, 而没有 C=S 吸收峰, 证明 AZS1~AZS13 与 XZC 成功对接. 在 ^1H NMR 谱图中, $\delta\ 12.93\sim 12.39$ 为酰胺键上氨基氢单峰质子信号, $\delta\ 8.26\sim 8.07$ 为 CH=N 上的质子信号, $\delta\ 8.82\sim 6.72$ 为苯环上和硒唑上的质子信号, 与硫原子相连的亚甲基没有出现单峰, 而是发生了裂分. 可能由于亚甲基两边的杂环影响, 出现了两个裂分峰^[22,23]. ^{13}C NMR 谱图中, 羰基上的碳信号在 $\delta\ 170$ 左右; 三唑上席夫碱上的碳信号在 $\delta\ 165$ 左右, 1,3-硒唑的碳信号在 $\delta\ 162, 151$ 和 110 左右; 1,2,4-三唑上的碳信号在 $\delta\ 141$ 左右; 苯环上的碳信号在 $\delta\ 136\sim 125$ 范围内; 亚甲基的碳信号在 $\delta\ 43$ 左右; 目标化合物 HRMS 的测试结果中均出现了 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 峰, 表明目标化合物成功合成.

1.2 Cdc25B 分子对接模拟

Cdc25B 晶体结构(3FQT)从蛋白数据库(<http://www.rcsb.org>)网站下载, 分子对接模拟在 MOE 2015.10 程序上进行, MOE 2015.10 为对接的图像显示软件, 蛋白的预处理包括加氢及电荷均在此软件上进行. 分子对接使用半柔性对接: 即以蛋白作刚性处理, 配体可自由转动. 在对接中, 其它均采用默认设置. 分子对接模拟结果如图 2 所示.

图 2 TATS1 与 Cdc25B 作用的平面图和立体图
Figure 2 Planar graph and action stereogram of the interaction between TATS1 and Cdc25B

1.3 重要中间体和目标化合物对 Cdc25B 抑制活性对比测试

首先在样品浓度为 $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的条件下, 进行 Cdc-25B 的抑制活性初筛测试, 然后选择抑制率大于 50% 的

表 1 中间体及目标产物对于 Cdc25B 的抑制活性

Table 1 Inhibitory activities of intermediates and target compounds against Cdc25B

Compd.	Cdc25B		Compd.	Cdc25B	
	Inhibition rate ^a /%	IC ₅₀ ^b /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		Inhibition rate ^a /%	IC ₅₀ ^b /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
AZS1	23.25 $\pm$ 0.04	—	TATS1	99.51 $\pm$ 0.03	1.80 $\pm$ 0.29
AZS2	72.82 $\pm$ 0.81	11.09 $\pm$ 0.06	TATS2	99.52 $\pm$ 0.08	0.51 $\pm$ 0.10
AZS3	80.84 $\pm$ 5.91	10.03 $\pm$ 1.14	TATS3	99.00 $\pm$ 0.26	0.22 $\pm$ 0.03
AZS4	70.59 $\pm$ 6.39	14.46 $\pm$ 2.88	TATS4	97.54 $\pm$ 0.45	1.06 $\pm$ 0.09
AZS5	80.25 $\pm$ 1.87	10.41 $\pm$ 0.41	TATS5	99.39 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.01
AZS6	81.01 $\pm$ 3.08	11.79 $\pm$ 0.53	TATS6	95.96 $\pm$ 0.02	0.70 $\pm$ 0.08
AZS7	42.73 $\pm$ 10.60	—	TATS7	99.73 $\pm$ 0.09	0.71 $\pm$ 0.00
AZS8	24.18 $\pm$ 5.41	—	TATS8	99.73 $\pm$ 0.01	0.89 $\pm$ 0.02
AZS9	26.72 $\pm$ 4.23	13.41 $\pm$ 0.39	TATS9	99.64 $\pm$ 0.06	0.37 $\pm$ 0.03
AZS10	49.03 $\pm$ 1.00	—	TATS10	98.56 $\pm$ 0.77	2.16 $\pm$ 0.29
AZS11	62.17 $\pm$ 2.07	15.63 $\pm$ 0.74	TATS11	99.51 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.07
AZS12	0.77 $\pm$ 0.81	—	TATS12	96.91 $\pm$ 0.20	0.88 $\pm$ 0.04
AZS13	19.32 $\pm$ 4.79	—	TATS13	99.49 $\pm$ 0.10	1.19 $\pm$ 0.18
XZC	85.43 $\pm$ 0.12	3.08 $\pm$ 0.02	Na ₃ VO ₄ ^c	—	1.86 $\pm$ 0.24

^a Values tested at $20\text{ }\mu\text{g/mL}$; ^b values calculated by nonlinear fitting through the inhibition rate at $5\text{ }\mu\text{g/mL}$; ^c Na₃VO₄ [IC₅₀=(1.86 $\pm$ 0.24) $\mu\text{g/mL}$] as a positive control.

化合物, 进行复筛, 将样品活性与样品浓度进行非线性拟合得出抑制活性剂量依赖关系, 即 IC_{50} 值. 以 Na_3VO_4 为阳性参照物的测试结果如表 1 所示.

1.4 构效分析

分子对接模拟结果显示: **TATS1** 分子中硒唑环与 **Cdc25B** 分子中催化位点 Arg492 发生 N—H $\cdots$ PI 非键弱相互作用, 同时酰胺硫醚键的羰基与 Arg492 和 Arg488 形成氢键. 此结果表明 **TATS1** 分子与 **Cdc25B** 分子的结合效果良好. 而从空间结构看, 硒唑组块更容易处在活性位点附近的区域, 这等同于将硒唑结构嵌入到催化域的“口袋”中, 使分子与 **Cdc25B** 通过氢键等紧密结合. 由此可以证明 1,3-硒唑活性组块具有核心作用, 并说明了酰胺硫醚键引入的必要性.

对比重要中间体和目标化合物对 **Cdc25B** 的抑制活性结果发现: 所有中间体对 **Cdc25B** 的抑制活性均不佳, 而 13 个目标化合物与中间体相比抑制活性显著增强, 其中 12 个目标化合物的 IC_{50} 值均低于阳性参照物 Na_3VO_4 [$IC_{50}=(1.86\pm0.24)$ $\mu\text{g/mL}$], 具有优良的生物活性, 说明将 1,3-硒唑和 1,2,4-三唑进行合理对接实现了活性叠加效果. 实验测试结果与理论对接结果吻合, 表明新型分子设计合理.

由构效分析发现, 目标化合物的抑制活性还与修饰区 1 中 Ar 和修饰区 2 中 Ar^1 的取代基团有关: 当 Ar 上的取代基为对甲氧苯基时, Ar^1 上为斥电子基团或含有与 **Cdc25B** 的活性位点可能形成氢键的基团时, 抑制活性较好, 当 Ar 为对氯苯基时同样遵循上述规律. 与含有一个甲氧基取代的 **TATS2**, **TATS4**~**TATS7** 相比较, **TATS3** 对 **Cdc25B** 的抑制活性最佳, 分析其原因可能是因为 Ar 和 Ar^1 上的两个基团有共同的斥电子诱导效应, 改善了目标化合物中电子密度的分布, 使其能更好地与 **Cdc25B** 中的活性位点发生 N—H $\cdots$ PI 非键弱相互作用. 当 Ar^1 为对硝基苯基时活性较好, 可能是硝基的引入改变了分子的偶极矩, 使硝基与 **Cdc25B** 中的氨基酸活性位点形成氢键. 当 Ar^1 为吡啶时也具有较好的抑制活性, 可能是吡啶的氮原子与活性位点形成氢键. 上述结果表明, 通过对 1,2,4-三唑席夫碱两个区域应用不同基团修饰, 对抑制活性产生重要影响, 这为抑制剂化合物的筛选奠定了重要的理论基础.

2 结论

结合分子对接模拟, 通过经典反应设计并合成了 13 个含 1,3-硒唑组块的新型结构的目标化合物. 分子对接模拟结果显示: 目标分子与 **Cdc25B** 分子中重要的主催化位点和副催化位点均发生氢键等作用, 1,3-硒唑活性组块能伸入到活性位点附近的区域, 在抑制活性中发

挥了核心作用, 达到了预期设计的目的.

目标化合物对 **Cdc25B** 的抑制活性测试结果发现: 所有目标化合物中 12 个生物活性优于阳性参照物 Na_3VO_4 [$IC_{50}=(1.86\pm0.24)$ $\mu\text{g/mL}$], 进一步验证了分子对接模拟结果, 表明该结构的分子设计合理, 整体构筑实现了活性叠加, 该类结构的目标化合物有望成为潜在的 **Cdc25B** 抑制剂. 与此同时, 当化合物中 Ar 和 Ar^1 上的取代基为斥电子基团或能与 **Cdc25B** 活性位点发生作用的含杂原子的取代基团时, 可增强目标化合物的生物活性, 表明对于 1,2,4-三唑席夫碱活性组块的两个活性区域修饰具有重要的意义.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Avance III-500MHz 型核磁共振光谱仪(TMS 为内标), 德国 Bruker 公司; TENSOR 27 红外光谱仪(KBr 压片), 瑞士 Bruker AXS 公司; Agilent 6224 高分辨质谱仪, 美国 Agilent 公司; DZF-6050 型真空干燥箱; RE-52C 型旋转蒸发器; BL310 型 Sartorius 电子天平(0.0001 g); X-5 显微熔点测试仪, 泰克仪器有限公司.

所有药品均购自于阿拉丁化学试剂公司.

3.2 实验方法

3.2.1 芳香族 1,2,4-三唑 **ATZ1**~**ATZ3** 的合成

芳香族 1,2,4-三唑 **ATZ1**~**ATZ3** 参考文献[24]合成.

在 68 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向芳香酸(5 g)与甲醇(40 mL)混合物中缓慢滴加 6 mL 的浓硫酸后, 继续回流 8 h 后, 蒸除剩余甲醇, 用饱和 NaHCO_3 溶液调节 $\text{pH}=7\sim8$, 过滤干燥后得固体 **AE2** 和 **AE3**, 产率分别为 80.5%和 80.8%.

液体产物 **AE1** 用乙酸乙酯萃取分液蒸馏后获得, 产率 90%. 将芳香酸甲酯 **AE1**~**AE3** (4.5 g, 0.0330 mol) 与 30 mL 甲苯混合加热搅拌, 于 90 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入水合肼(6.42 mL, 0.1320 mol), 反应 5 h 后过滤, 真空干燥, 得到芳香酰肼 **AEH1**~**AEH3**, 产率 70.5~80.3%.

室温下, 将 KOH (2.74 g, 0.0490 mol)加入到 50 mL 无水乙醇中搅拌溶解, 然后将 **AEH1**~**AEH3** (4.5 g, 0.0330 mol)加入其中, 向澄清溶液中缓慢滴加 CS_2 (2.96 mL, 0.0490 mol), 反应 14 h 后再向体系中滴加 10 mL 的无水乙醚, 继续搅拌 0.5 h. 过滤, 固体用乙醚少量多次润洗, 真空干燥得到芳香硫钾盐 **AHS1**~**AHS3**, 产率 80.4~85.6%. 将 4.5 g **AHS1**~**AHS3** 与 30 mL 水合肼混合, 90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌回流 4 h, 将混合物倒入冰水中, 稀盐酸进行中和至 $\text{pH}=3$. 过滤, 真空干燥得固体产物 **ATZ1**~**ATZ3**, 产率 60.6%~70.5%, **ATZ1**: m.p. 202.2~204.4 $^{\circ}\text{C}$, **ATZ2**: m.p. 210.8~211.4 $^{\circ}\text{C}$, **ATZ3**: m.p. 205.1~205.5 $^{\circ}\text{C}$, 均与文献值[24]相符.

3.2.2 1,2,4-三唑席夫碱的合成

向芳香醛(0.0200 mol)与 25 mL 冰醋酸的混合物中加入三唑化合物 **ATZ1**~**ATZ3** (0.0200 mol), 回流搅拌 6 h 后, 冷却至室温, 析出固体, 过滤, 粗产物用无水乙醇重结晶得到席夫碱 **AZS1**~**AZS3**. 产率 61.6~65.5%.

AZS1: m.p. 271.9~273.6 °C, 与文献值^[25]相符; **AZS8**: m.p. 132.1~133.3 °C, 与文献值^[26]相符.

(*E*)-5-(4-甲氧基苯基)-4-(4-苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS2**): 白色针状晶体, 收率 66.9%. m.p. 219.0~219.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.00 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.20 (q, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=7.7 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3113, 2945, 2838, 1610, 1509, 1459, 1427, 1359 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS3**): 白色针状晶体, 收率 62.7%. m.p. 208.4~210.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.07 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.83 (q, *J*=8.3 Hz, 4H), 7.39 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3119, 2931, 2838, 1610, 1509, 1427, 1403, 1359 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-甲氧基苯基)-4-(4-氯基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS4**): 白色固体, 收率 72.7%. m.p. 220.5~222.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.05 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3119, 2919, 2850, 1615, 1572, 1497, 1441, 1334 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-甲氧基苯基)-4-(4-羟基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS5**): 白色固体, 收率 71.6%. m.p. 240.3~242.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.05 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3107, 2931, 2838, 1603, 1572, 1509, 1441, 1353 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-甲氧基苯基)-4-(4-硝基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS6**): 黄色固体, 收率 56.8%. m.p. 239.3~241.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.20 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3107, 2925, 2843, 1666, 1610, 1541, 1497, 1359 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-甲氧基苯基)-4-(4-硝基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS7**): 黄色针状晶体, 收率 60.5%. m.p. 253.3~254.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ :

14.15 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.95 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3113, 2931, 2838, 1615, 1509, 1422, 1403, 1346 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-4-(4-甲基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS9**): 无色针状晶体, 收率 50.7%. m.p. 315.3~319.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.25 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.91 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3126, 3026, 2938, 1603, 1559, 1490, 1422, 1353 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-4-(4-氯基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS10**): 黄色针状晶体, 收率 48.7%. m.p. 226.1~229.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.24 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=7.8 Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3107, 2919, 2850, 1610, 1503, 1471, 1422, 1353 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-4-(4-羟基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS11**): 黄色固体, 收率 53.6%. m.p. 242.3~243.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.26 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*=7.9 Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3101, 2919, 3025, 1603, 1566, 1509, 1422, 1359 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-4-(4-硝基苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS12**): 橙色针状晶体, 收率 59.9%. m.p. 243.3~244.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.33 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=7.7 Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3188, 2925, 2850, 1666, 1603, 1566, 1441, 1321 cm⁻¹.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-4-(4-吡啶苯亚甲基氨基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-硫醇(**AZS13**): 黄色固体, 收率 63.8%. m.p. 254.3~255.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.10 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.96 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.16 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3107, 2925, 2850, 1622, 1597, 1497, 1422, 1340 cm⁻¹.

3.2.3 噻唑的氨基保护 **XZC** 的合成

噻脲(**XN**)和 4-苯基-2-氨基-1,3-噻唑(**XZ**)分别参考文献[27]和[28]合成.

将 4-苯基-1,3-噻唑(**XZ**) (2 g, 0.0090 mol)溶解在 50 mL DMF 中后, 缓慢滴加氯乙酰氯(2.85 mL, 0.0360 mol), 常温下搅拌反应 24 h. 将混合物倒入冰水中搅拌,

有深黄色固体析出, 过滤干燥后得硒唑酰胺(**XZC**)^[29].

硒唑酰胺(**XZC**): 深黄色固体, 收率 44.5%. m.p. 143.1~145.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.44 (t, *J*=7.7, 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H); IR (KBr) ν: 3426, 3075, 2922, 1654, 1564, 1504, 1447, 1259, 721 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₁H₁₀ClN₂OSe [M+H]⁺ 300.9647, found 300.9648.

3.2.4 目标化合物 **TATS1**~**TATS13** 的合成

将三唑席夫碱 **AZS1**~**AZS13** (0.0010 mol)溶于 20 mL 丙酮中, 然后加入 0.0012 mol 碳酸钾与 1 mL 水混合溶液, 搅拌 10 min, 再加入 0.0010 mol 的化合物 **XZC**, 将体系升温至 56 °C 搅拌回流反应 6 h, 将混合物倒入冰水中搅拌, 用稀盐酸调节 pH 至 7, 有大量固体析出, 抽滤, 干燥, 柱层析, 得目标化合物 **TATS1**~**TATS13**.

2-(4-苯亚甲氨基-5-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS1**): 白色固体, 收率 83.3%. m.p. 200.2~201.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.77 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.52 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 7.48 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 7.42 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.32 (q, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.08 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=1.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.1, 159.5, 152.2, 150.1, 142.5, 137.0, 135.7, 130.3, 129.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.1, 127.9, 127.6, 126.4, 126.4, 115.0, 44.4. IR (KBr) ν: 3438, 2922, 1662, 1562, 1505, 1475, 1432, 766, 695 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₆H₂₁N₆OSe [M+H]⁺ 545.0662, found 545.0663.

2-[4-(4-苯亚甲氨基-5-(4-甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS2**): 浅褐色固体, 收率 70.7%. m.p. 179.4~180.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.77 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=8.7 Hz, 3H), 7.85 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.31 (q, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.05 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.9, 160.0, 151.2, 141.0, 136.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.2, 126.7, 125.5, 118.4, 113.7, 54.9, 43.6; IR (KBr) ν: 3445, 2918, 2850, 1665, 1559, 1477, 1441, 1252, 795, 695 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₇H₂₃N₆O₂SSe [M+H]⁺ 575.0768, found 575.0766.

2-[4-(4-甲苯亚甲氨基)-5-(4-甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS3**): 白色固体, 收率 85.6%. m.p. 165.5~166.6 °C;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.90(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.43 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 7.34 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.95 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.87 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.6, 160.3, 151.6, 141.5, 137.7, 133.5, 129.3, 129.1, 128.9, 128.7, 127.6, 127.0, 126.6, 125.9, 114.0, 113.8, 55.2, 43.9, 20.6. IR (KBr) ν: 3438, 2925, 2850, 1609, 1540, 1509, 1478, 1440, 1302, 1252, 726, 688 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₈H₂₅N₆O₂SSe [M+H]⁺ 589.0925, found 589.0924.

2-[4-(4-氯苯亚甲氨基)-5-(4-甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS4**): 白色固体, 收率 75.2%. m.p. 171.7~172.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.92(s, 1H), 8.12 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.89 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.45~7.37 (m, 7H), 7.32~7.26 (m, 1H), 7.08 (q, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.11~4.92 (m, 2H), 3.82 (d, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.4, 160.9, 152.0, 141.9, 136.2, 135.8, 133.5, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 128.0, 126.4, 119.3, 114.5, 55.8, 44.4; IR (KBr) ν: 3445, 2925, 2856, 1634, 1548, 1490, 1440, 1258, 726, 651 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₇H₂₂ClN₆O₂SSe [M+H]⁺ 609.0378, found 609.0376.

2-[4-(4-羟基苯亚甲氨基)-5-(4-甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS5**): 白色固体, 收率 90.1%. m.p. 202~205 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.89 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11, 7.98 (dd, *J*=8.6, 8.5 Hz, 2H), 7.88(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.25 (q, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.72 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.91~4.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.3, 157.4, 151.6, 141.6, 140.1, 135.1, 129.3, 128.9, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 125.9, 115.4, 115.2, 114.0, 113.8, 55.2, 44.2; IR (KBr) ν: 3439, 2962, 2931, 1653, 1553, 1610, 1509, 1478, 1441, 1253, 726, 688 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₇H₂₃N₆O₃SSe [M+H]⁺ 591.0717, found 591.0714.

2-[4-(4-硝基苯亚甲氨基)-5-(4-甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS6**): 黄色固体, 收率 68.8%. m.p. 183.8~185.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.70 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.27 (d, *J*=8.7 Hz, 3H), 8.19 (s, 1H, CH=N), 8.03 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.19 (d,

$J=8.6$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 172.9, 161.0, 152.2, 146.1, 134.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.37, 127.6, 127.1, 125.9, 114.6, 105.6, 54.7, 43.7; IR (KBr) ν : 3451, 2925, 2850, 1610, 1522, 1459, 1259, 776, 701 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_4\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 620.0619, found 620.0615.

2-[4-(吡啶-4-基亚甲氨基)-5-(4-甲氧基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS7**): 黄色固体, 收率 92.5%. m.p. 175.5~176.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.90 (s, 1H), 8.82 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.30 (q, $J=7.3$ Hz, 5H), 7.06 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.9, 165.0, 150.1, 147.0, 138.2, 128.8, 128.5, 128.2, 127.4, 126.9, 125.7, 114.7, 103.0, 54.6, 43.6. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 576.0721, found 576.0720.

2-[4-(苯亚甲氨基)-5-(4-氯苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS8**): 黄色固体, 收率 80.8%. m.p. 204.5~206.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.94 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.43 (q, $J=7.7$ Hz, 4H), 7.37 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.03 (q, $J=6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.8, 168.1, 159.5, 151.2, 150.1, 142.8, 136.9, 135.1, 129.5, 129.2, 128.8, 128.1, 127.5, 126.4, 125.7, 115.0, 44.1; IR (KBr) ν : 3438, 2925, 2850, 1628, 1546, 1497, 1466, 1265, 719, 688 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{OSSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579.0273, found 579.0276.

2-[4-(4-甲苯亚甲氨基)-5-(4-氯苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS9**): 白色固体, 收率 92.8%. m.p. 186.5~187.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.93 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.60 (q, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=7.9$ Hz, 2H); 4.98~4.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.1, 159.5, 151.2, 142.8, 138.2, 135.1, 133.9, 129.8, 129.5, 129.2, 128.1, 127.5, 126.4, 125.7, 115.0, 44.1, 21.1; IR (KBr) ν : 3438, 2925, 2856, 1634, 1553, 1515, 1465, 1252, 726, 689 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{OSSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 593.0429,

found 593.0433.

2-[4-(4-氯苯亚甲氨基)-5-(4-氯苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS10**): 白色固体, 收率 85.6%. m.p. 187.7~189.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.93 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.42 (q, $J=5.8$ Hz, 4H), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.4, 160.3, 151.2, 142.7, 136.1, 135.8, 133.5, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.0, 126.4, 125.7, 114.7, 44.0; IR (KBr) ν : 3433, 2969, 2918, 1628, 1559, 1490, 1440, 1265, 719, 689 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OSSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 612.9883, found 612.9882.

2-[4-(4-羟基苯亚甲氨基)-5-(4-氯苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS11**): 白色固体, 收率 84.8%. m.p. 186.6~190.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.74 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42 (q, $J=7.4$ Hz, 3H), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.71 ($J=8.3$ Hz, 2H), 4.93 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 172.2, 167.2, 161.9, 157.0, 150.4, 142.1, 134.8, 134.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.2, 126.0, 125.6, 124.8, 115.1, 114.1, 43.6; IR (KBr) ν : 3445, 2931, 2856, 1628, 1553, 1515, 1471, 1446, 1246, 719, 688 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 595.0222, found 595.0220.

2-[4-(4-硝基苯亚甲氨基)-5-(4-氯苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS12**): 黄色固体, 收率 84.9%. m.p. 204.4~206.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.39 (s, 1H), 8.37 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.95 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (q, $J=7.8$ Hz, 6H), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J=8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.7, 165.7, 163.2, 152.0, 150.6, 147.6, 137.4, 135.5, 134.6, 131.8, 130.0, 129.4, 128.4, 127.7, 126.2, 123.7, 103.8, 43.6; IR (KBr) ν : 3438, 2925, 2850, 1672, 1597, 1459, 1346, 782, 682 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 624.0124, found 624.0121.

2-[4-(吡啶-4-基亚甲氨基)-5-(4-氯苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]硫代-*N*-(4-苯基-1,3-硒唑-2-基)乙酰胺(**TATS13**): 黄色固体, 收率 90.2%. m.p. 174.4~175.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.77 (s,

1H), 8.84 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.45 (q, $J=7.8$ Hz, 5H), 4.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.8, 165.7, 163.0, 153.0, 150.0, 147.2, 140.0, 135.6, 134.6, 132.2, 129.1, 128.4, 127.7, 126.2, 124.0, 103.3, 43.7; IR (KBr) ν : 3445, 2925, 2850, 1628, 1559, 1509, 1477, 782, 689 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{OSse}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 580.0225, found 580.0224.

致谢 活性筛选试验由国家新药筛选中心协助测定, 在此对他们的帮助表示诚挚的谢意。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 TATS1~TATS13 的 ^1H MNR 和 ^{13}C NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Park, H.; Bahn, Y. J.; Jung, S. K.; Jeong, D. G.; Lee, S. H.; Seo, I.; Yoon, T. S.; Kim, S. J.; Ryu, S. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5533.
- [2] Song, W. Z.; Zheng, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6200.
- [3] Song, W. Z.; Zheng, N.; Li, M.; Dong, K.; Li, J. H.; Ullah, K.; Zheng, Y. B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6705.
- [4] Pirrung, M. C.; Blume, F. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3642.
- [5] Baston, E.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 931.
- [6] Chimenti, F.; Bizzarri, B.; Bolasco, A.; Secci, D.; Chimenti, P.; Granese, A.; Carradori, S.; Ascenzio, M. D.; Lilli, D.; Rivanera, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 378.
- [7] Bondock, S.; Naser, T.; Ammar, Y. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 270.
- [8] Makam, P.; Kankanala, R.; Prakash, A.; Kannan, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 564.
- [9] Yuan, J. W.; Wang, S. F.; Luo, Z. L.; Qiu, H. Y.; Wang, P. F.; Zhang, X.; Yang, Y. A.; Yin, Y.; Zhang, F.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2324.
- [10] Chandrappa, S.; Chandru, H.; Sharada, A. C.; Vinaya, K.; Ananda, Kumar, C. S.; Thimmegowda, N. R.; Nagegowda, P.; Karuna Kumar, M.; Rangappa, K. S. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 236.
- [11] Lu, Y.; Li, C. M.; Wang, Z.; Ross, C. R.; Chen, J.; Dalton, J. T.; Li, W.; Miller, D. D. *J. Org. Chem.* **2009**, *52*, 1701.
- [12] Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Lopez, O. C.; Cara, C. L.; Basso, G.; Viola, G.; Khedr, M.; Balzarini, J.; Mahboobi, S.; Sellmer, A.; Brancale, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *52*, 5551.
- [13] Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Sheikh, G. A.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; Montis, A. *J. Cheminformatics* **2010**, *25*, 1731.
- [14] Zhao, G. L.; Shi, X.; Zhang, J. P.; Liu, J. F.; Xian, H. D.; Shao, L. X. *Sci. China: Chem.* **2010**, *40*, 1525 (in Chinese). (赵国良, 施霞, 张均平, 刘建风, 成会朵, 邵邻相, 中国科学: 化学, **2010**, *40*, 1525.)
- [15] Guan, Q. Y.; Xia, S.; Shen, J. B.; Zhao, G. L. *Sci. China: Chem.* **2013**, *56*, 588.
- [16] Rohr, W.; Staab, H. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1965**, *4*, 1073.
- [17] Xie, W.; Zhang, J.; Ma, X.; Yang, W. Q.; Zhou, Y.; Tang, X. F.; Zou, Y.; Li, H.; He, J. J.; Xie, S. M.; Zhao, Y. H.; Liu, F. P. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 1087.
- [18] Yang, B.; He, Q. J.; Zhu, D. Y.; Lou, Y. J.; Fang, R. Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, *57*, 268.
- [19] Xia, L.; Fan, Z. J.; Yao, J. H.; Li, W.; Qua, F. Q.; Peng, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2693.
- [20] Aiken, S. P.; Brown, W. M. *Front. Biosci.* **2000**, *5*, 124.
- [21] Bekircan, O.; Bektas, H. *Molecules* **2006**, *11*, 469.
- [22] Ghosh, S.; Tiwari, P.; Pandey, S.; Misra, A. K.; Chaturvedi, V.; Gaikwad, A.; Bhatnagar, S.; Sinha, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4002.
- [23] Ozkay, Y.; Isikdag, I.; Incesu, Z.; Akalin, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3320.
- [24] Zhang, C. L.; Sun, X. N.; Pu, Y. X.; Li, C. Y.; Sun, L. J.; Wang, J.; Li, Y. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 440 (in Chinese). (张成路, 孙晓娜, 蒲雨昕, 李传银, 孙丽杰, 王静, 李益政, 有机化学, **2017**, *37*, 440.)
- [25] Panda, S.; Nayak, S. *Supramol. Chem.* **2015**, *27*, 679.
- [26] Zhang, C. L.; Tang, J.; Yin, L. Y.; Xi, H.; Guo, Y.; Sun, L. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 358 (in Chinese). (张成路, 唐杰, 殷立莹, 袁焕, 国阳, 孙丽杰, 有机化学, **2016**, *36*, 358.)
- [27] Liu, B.; Xu, C. D.; Zhou, X. J. *Chem. Reag.* **1993**, *15*, 334. (刘波, 徐才丁, 周洵钧, 化学试剂, **1993**, *15*, 334.)
- [28] Wolf, L.; Quoos, N.; Mayer, J. C. P.; Souza, D. D.; Sauer, A. C.; Meichtry, L.; Bortolotto, V.; Prigol, M.; Rodrigues Oscar, E. D.; Dornelles, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1031.
- [29] Rakse, M.; Karthikeyan, C.; Deora, G. S.; Moorthy, N. S. H. N.; Rathore, V.; Rawat, A. K.; Srivastava, A. K.; Trivedi, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 469.

(Li, L.; Fan, Y.)