

含三氮唑结构的 1,5-苯并硫氮杂草的合成及抑菌活性

孙雨佳^a 王紫薇^a 王 岩^a 许同绣^a 田克情^b 张 萍^{*,a}^(a) 河北师范大学化学与材料科学学院 石家庄 050024)^(b) 河北化工医药职业技术学院 化学与环境工程系 石家庄 050026)

摘要 设计合成了 4 类含三氮唑结构的 1,5-苯并硫氮杂草化合物: 2,3/2,5-二氢-3-[(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-4-芳基-1,5-苯并硫氮杂草(**9a**~**9f** 和 **10a**~**10f**) 和 2,3/2,5-二氢-3-[(2*H*-1,2,3-三氮唑-1-基)-4-芳基-1,5-苯并硫氮杂草(**17a**~**17f** 和 **18a**~**18f**)。合成中发现 **15a**~**15f** 在转化为目标产物的过程中发生了三氮唑环的异构化。分离出两个新化合物 **19a** 和 **20a**, 提出了它们生成的可能历程。目标产物的抑菌活性测试表明: **9a**~**9d** 和 **10a**~**10d** 对真菌有中度到高度的抑制作用, 其中 **9b**、**9c** 和 **10b** 对新生隐球菌的抑制作用高于对照药物氟康唑, 可用于抗真菌药物研发的进一步研究。

关键词 三氮唑; 1,5-苯并硫氮杂草; 抑菌活性

Synthesis and Antimicrobial Activity of 1,5-Benzothiazepines Incorporated with Triazole Moiety

Sun, Yujia^a Wang, Ziwei^a Wang, Yan^a Xu, Tongxiu^a Tian, Keping^b Zhang, Ping^{*,a}^(a) College of Chemistry and Materials Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024)^(b) Department of Environment and Chemical Engineering, Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050026)

Abstract Four kinds of 1,5-benzothiazepines incorporated with triazole moiety: 2,3/2,5-dihydro-3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-4-aryl-1,5-benzothiazepines (**9a**~**9f**, **10a**~**10f**) and 2,3/2,5-dihydro-3-[(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)methyl]-4-aryl-1,5-benzothiazepines (**17a**~**17f**, **18a**~**18f**) were designed and synthesized. It was found that the isomerization of triazole occurred during the conversion of **15a**~**15f** to the target compounds. Two new compounds **19a** and **20a** were isolated and their possible formation mechanism was proposed. The antimicrobial activity test of the target products showed that compounds **9a**~**9d** and **10a**~**10d** had moderate to high inhibitory effect on fungi, and compounds **9b**, **9c**, and **10b** showed higher inhibition on *C. neoformans* than that of fluconazole, which can be used for further investigation for the development of antifungal drugs.

Keywords triazole; 1,5-benzothiazepine; antimicrobial activity

苯并硫氮杂草是一类含有硫和氮原子的七元杂环和苯环的稠和体系, 该结构骨架存在于很多疗效优良的临床药物中。如用于治疗心力衰竭、肝硬化和肾功能损伤的托伐普坦和考尼伐坦^[1], 治疗高血压和心绞痛的克仑硫草和地尔硫草^[2], 治疗焦虑症和抑郁症的氯噻平和噻硫平^[3]等。1,5-苯并硫氮杂草是苯并硫氮杂草三个分支中最重要一个分支, 具有抗肿瘤^[4]、抗艾滋病病毒(HIV)^[5]、抗病毒^[6]和抗菌^[7-8]等多种药理活性, 临床上某些治疗心血管疾病^[9-11]、精神类疾病^[12-13]和胃肠道疾

病^[14]的药物均含有 1,5-苯并硫氮杂草结构单元, 因此 1,5-苯并硫氮杂草作为新药开发重要的杂环药效团, 受到合成化学和药物化学领域的密切关注, 对其结构进行修饰并进行各种活性的测试是近年来非常活跃的领域。三氮唑是含有三个氮原子的五元杂环化合物, 这种独特的结构使其可与生物体内的各种蛋白质、酶和受体通过氢键、疏水作用和范德华力等非共价键结合, 从而呈现出广泛的生物和药理活性, 如抗真菌^[15]、抗病毒^[16]、抗结核^[17]、抗癌^[18]、抗惊厥^[19]、抗疟疾^[20]、抗阿尔茨海

* Corresponding author. E-mail: zhangpingp@sina.com

Received December 27, 2020; revised February 9, 2021; published online March 12, 2021.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. B2017205100) and the Graduate Student Innovation Foundation of Hebei Normal University (No. CXZZSS2021052).

河北省自然科学基金(No. B2017205100)及河北师范大学研究生创新基金(No. CXZZSS2021052)资助项目。

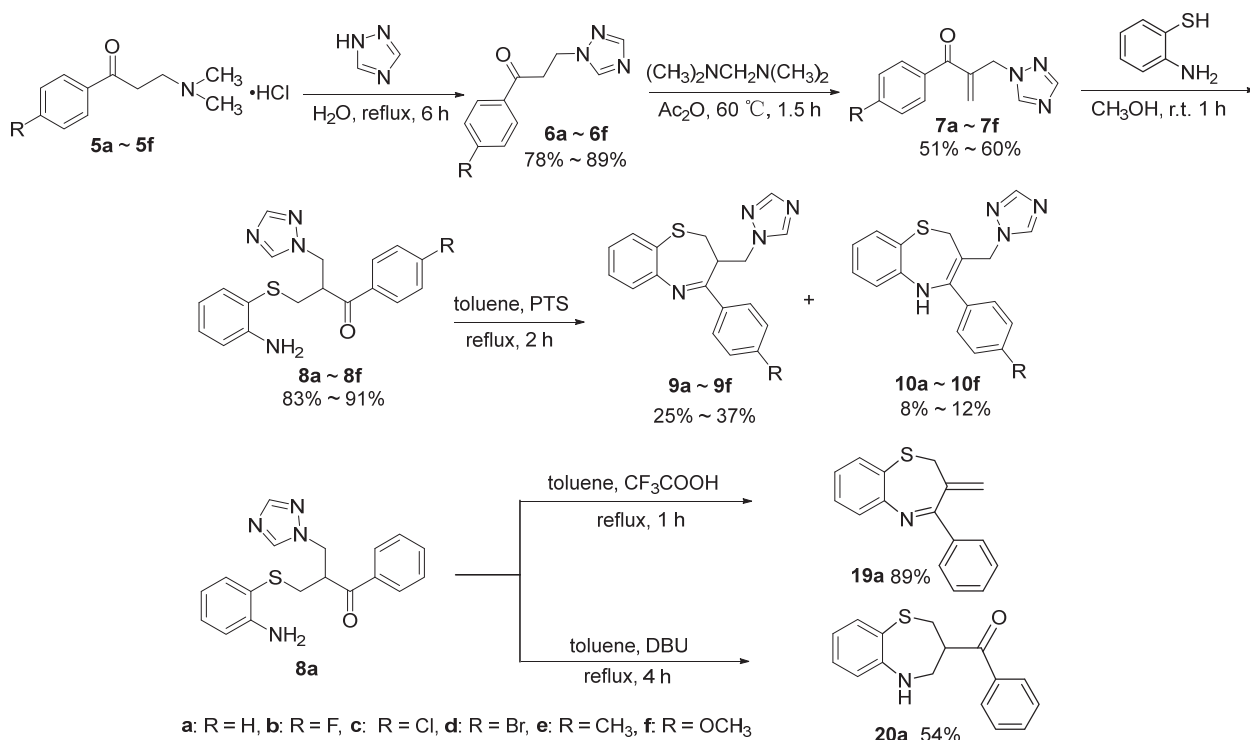
默病^[21]等, 其中最为突出的是 1,2,4-三氮唑类化合物的抗真菌和 1,2,3-三氮唑类化合物的抗细菌活性在解决真菌和细菌的耐药性方面做出的贡献^[22-23]. 如果能将 1,5-苯并硫氮杂草和三氮唑两个活性结构单元结合在一个分子中, 有望扩展其生物活性谱, 提高药效.

我们课题组前期合成了 C-3 上含有三氮唑取代的 1,5-苯并硫氮杂草化合物(图 1), 抑菌活性测试结果表明^[24-25]: 化合物 **1**、**2** 和 **4** 对待测真菌和细菌有不同程度的抑制作用, 其中某些化合物对真菌新生隐球菌和白色念珠菌的抑制效果突出, 抑菌圈直径超过对照药物氟康唑. 进一步的研究表明, **1**、**2** 和 **4** 中的亚胺烯胺结构、1H-1,2,4-三氮唑和 1H-1,2,3-三氮唑杂环在抑菌活性中起着重要作用. 增长或缩短碳链得到先导化合物的同系物, 是获得新药和改良药效的重要方法, 本工作在化合物 **1**~**4** 结构的基础上, 在 C-3 上增长碳链, 设计合成了 4 个系列新型的 1,5-苯并硫氮杂草化合物(合成路线见 Schemes 1 和 2), 并进行了抑菌活性的测试, 考察碳链的增长对抑菌活性的影响, 分析构效关系的规律, 以期获得优良抑菌活性的苗头化合物, 为从事抑菌活性筛选的药物工作者提供有价值的信息.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

化合物 **6a**~**6f** 的合成按照文献^[26]方法, 产率为



图式 1 化合物 **9a**~**9f** 和 **10a**~**10f** 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of compounds **9a**~**9f** and **10a**~**10f**

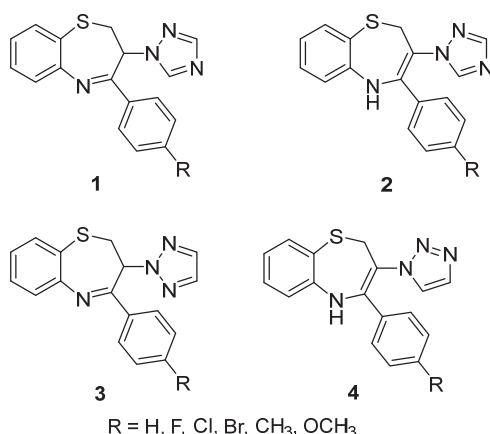
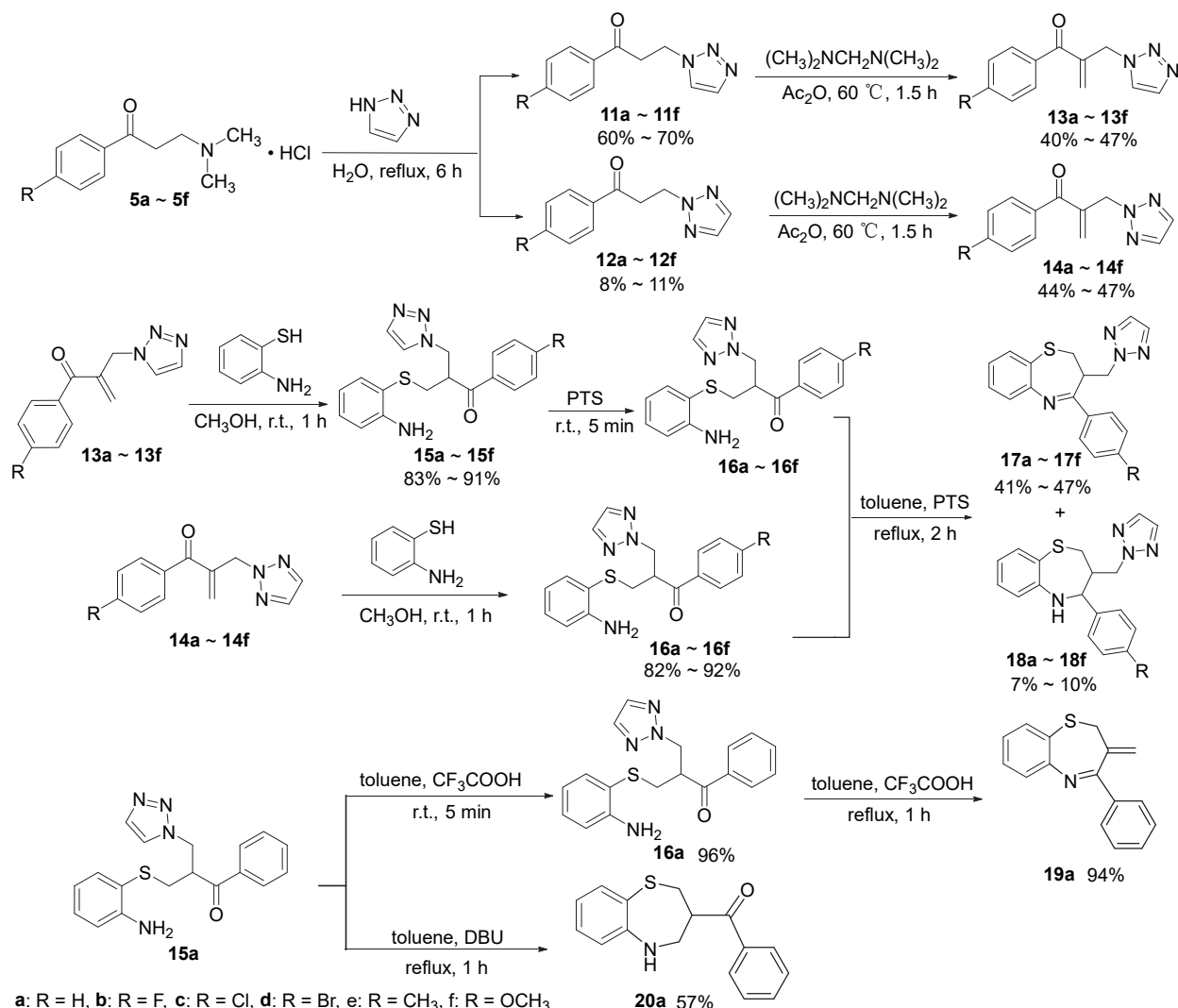


图 1 C-3 三氮唑取代的 1,5-苯并硫氮杂草

Figure 1 1,5-Benzothiazepines with a triazole substitution on C-3

78%~89%, 其结构表征数据和文献^[26, 27]一致. 由 **6a**~**6f** 合成 **7a**~**7f** 的过程是典型的 Mannich 反应, **6a**~**6f** 和多聚甲醛、二甲胺盐酸盐按照常规的 Mannich 条件进行反应, 溶剂分别选用乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺和乙酸, 酸性催化剂分别选用浓盐酸和乙酸, 经过多次实验没有得到 **7a**~**7f**. 实验发现, 影响该步反应的主要因素是反应体系的 pH 值, pH 为 1~2 时, **6a**~**6f** 中的三氮唑环形成盐从反应溶液中沉淀出来, 反应不易进行; pH 为 3~4 时, **6a**~**6f** 中羰基邻位碳原子的活性较低, 反应不发生. 本工作在文献^[28]的基础上, 首先甲醛和二甲胺



图式 2 化合物 17a~17f 和 18a~18f 的合成路线

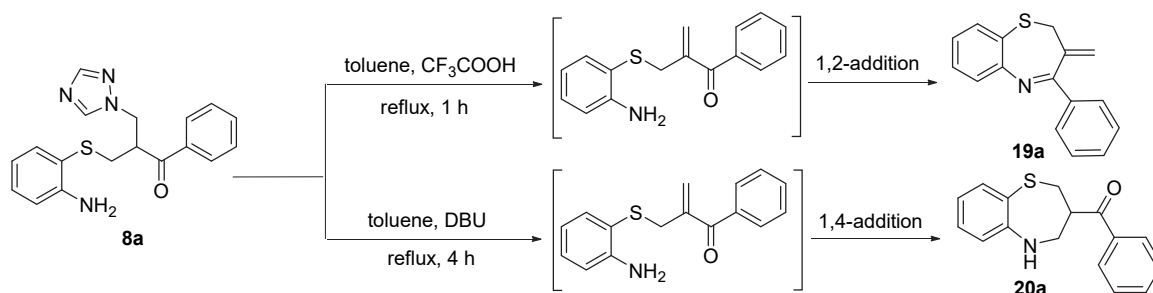
Scheme 2 Synthetic route of compounds 17a~17f and 18a~18f

的水溶液反应制备出 *N,N,N',N'*-四甲基二胺甲烷 (TMDAM), 再将 6a~6f 和 TMDAM 混合后, 逐滴加入乙酸酐, 反应可顺利进行, 7a~7f 的结构表征数据和文献[28]一致。

7a~7f 和 2-氨基苯硫酚在甲醇溶剂中室温反应 1 h 得到 8a~8f, 8a~8f 的产率为 83%~91%。8a~8f 在对甲基苯磺(PTS)的催化下进行分子内环化-消除反应生成亚胺型和烯胺型目标产物 9a~9f 和 10a~10f, 其中 9a~9f 的含量高于 10a~10f, 二者的产率之比接近 3:1。以 8a 为例, 薄层色谱(TLC)监控反应, 研究了催化剂的种类对该步反应的影响: 醋酸作为催化剂, 甲苯回流带水 8 h, 反应没有发生; 三氟乙酸作为催化剂, 生成单一的新化合物 19a(产率 89%); PTS 作为催化剂且用量是 0.4 equiv.时, 目标产物 9a~9f 和 10a~10f 的产率最高, 同时生成 19a(产率 32%); PTS 的用量是 2 equiv.时, 和三氟乙酸催化的结果一样, 生成单一的新化合物

19a(产率 92%)。尝试了六氢吡啶、三乙胺和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)三种碱性催化剂, 碱性条件下生成单一的新化合物 20a(产率 47%~54%)。因此该步反应的最佳反应条件是: 0.4 equiv.的 PTS 作为催化剂, 甲苯回流带水反应 2 h。19a 和 20a 生成的可能历程如下(Scheme 3): 8a 在酸性或碱性条件下于甲苯中加热回流分解为 α,β -不饱和酮^[29], NH₂ 对 α,β -不饱和酮分别进行 1,2-和 1,4-亲核加成生成 19a 和 20a。

接下来研究了 15a 的分子内环化-消除反应, 15a 在乙酸、PTS 和三氟乙酸的催化下 5 min 内发生了三氮唑环的异构化生成了 16a, 改用七水合三氯化铯催化, 没有阻止异构化的发生也生成 16a。16a 在三氟乙酸的催化下生成单一产物 19a(产率 94%); 在七水合三氯化铯催化下生成单一产物 20a(产率 52%)。目标产物 17a 和 18a 的最佳反应条件是 0.4 equiv.的 PTS 催化。上述的实验结果表明: 在酸性条件下 15a 优先发生了三氮唑环的异构



图式 3 化合物 19a 和 20a 的形成历程
Scheme 3 Formation mechanism of compounds 19a and 20a

化反应. 为了防止异构化的发生, 本实验选择了三种碱性催化剂, 在六氢吡啶、三乙胺和 DBU 的催化下 15a 没有发生异构化, 而生成单一的化合物 20a(产率 51%~57%).

1.2 目标化合物的抑菌活性

采用滤纸片法测试了目标产物 9a~9f、10a~10f、17a~17f、18a~18f、19a、20a 的体外抑菌活性, 选用

的菌种包括新生隐球菌标准株(*C. neoformans stand*)、新生隐球菌临床株(*C. neoformans clinical*)、白色念珠菌(*C. albicans*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*), 测试结果列于表 1. 可知 9a~9f 系列的化合物中 9a~9d 对真菌和细菌均有一定的抑制作用, 且对真菌的抑制效果明显高于细菌, 这可能是由于真菌为真核微生物, 细菌为原核微生物, 两者的结构、成份、代谢机

表 1 化合物 9a~9f、10a~10f、17a~17f、18a~18f、19a、20a 的抑菌活性^{a,b}(抑菌圈直径/mm)

Table 1 Antimicrobial activity of compounds 9a~9f, 10a~10f, 17a~17f, 18a~18f, 19a, 20a (diameter of inhibition zone/mm)

Compd.	R	<i>C. neoformans stand</i>	<i>C. neoformans clinical</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
9a	H	16.6	15.9	16.2	7.8	8.4
9b	F	24.7	27.6	14.9	6.8	8.0
9c	Cl	23.4	12.7	12.9	7.8	8.8
9d	Br	21.2	12.0	12.2	7.6	8.1
9e	CH ₃	6.0	6.0	10.4	6.0	6.0
9f	OCH ₃	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
10a	H	13.0	11.5	16.2	6.0	6.0
10b	F	29.4	30.0	14.3	6.0	6.0
10c	Cl	15.3	16.5	14.2	6.0	6.0
10d	Br	11.3	6.0	6.0	6.0	6.0
10e	CH ₃	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
10f	OCH ₃	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
17a	H	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
17b	F	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
17c	Cl	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
17d	Br	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
17e	CH ₃	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
17f	OCH ₃	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
18a	H	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
18b	F	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
18c	Cl	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
18d	Br	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
18e	CH ₃	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
18f	OCH ₃	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
19a	H	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
20a	H	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Fluconazol	—	22.4	22.4	20.2	—	—
Ciprofloxacin hydrochloride	—	—	—	—	21.6	21.6

^a All values were measured with 200 μg of the tested compound/disk. ^b The diameter of the filter paper is 6.0 mm, zone of inhibition 6.0 mm consider as no antibacterial activity.

制及作用位点等不一样,从而表现出不同的抑制效果.在 200 $\mu\text{g}/\text{disc}$ 的浓度下, **9a**~**9d** 对新生隐球菌临床株(*C. neoformans clinical*)和白色念珠菌(*C. albicans*)呈现中度抑制,对新生隐球菌标准株(*C. neoformans stand*)的抑菌圈直径大于 16.0 mm,属于该真菌的高度敏感化合物,其中活性最突出的是 **9b** 和 **9c**, **9b** (24.7 mm)和 **9c** (23.4 mm)对新生隐球菌标准株(*C. neoformans stand*)的活性高于对照药物氟康唑(22.4 mm), **9b** (27.6 mm)对新生隐球菌临床株(*C. neoformans clinical*)的活性也高于对照药物氟康唑(22.4 mm). **10a**~**10f** 系列的化合物中 **10a**~**10d** 对真菌有中到高度的抑制作用,其中活性最突出的是 **10b**,对新生隐球菌标准株(*C. Neoformans stand*)和临床株(*C. neoformans clinical*)的抑菌圈直径(29.4 mm, 30.0 mm)均超过了对照药物氟康唑. **17a**~**17f**, **18a**~**18f**, **19a**, **20a** 对待测菌株没有抑制作用.针对 **9a**~**9f** 和 **10a**~**10f** 的抑真菌活性,结合课题组前面的工作,初步构效关系研究表明:在 C-3 位置上增长碳链,对真菌的抑菌圈直径虽略有减少^[24],但抑制作用仍然很显著,对细菌的抑菌圈直径则明显减少;4-位苯环上的取代基对抑真菌活性有较大的影响,吸电子的卤素有利的提高,供电子的甲基和甲氧基让活性完全消失,说明苯环上电子云密度的高低对活性有一定的影响,当苯环上取代基为氟和氯时(**9b**、**9c** 和 **10b**)抑真菌效果最好,可作为抑真菌苗头化合物进行进一步的研究;之前合成的化合物 **3** 对待测菌株没有抑制作用^[25], **3** 的 C-3 位置上碳链增长的化合物 **17a**~**17f** 和 **18a**~**18f** 对待测菌株仍然没有抑制作用.

经过抑菌活性的初步筛选,挑选出抑真菌效果突出的化合物 **9a**~**9d** 和 **10b**,进一步测试了其对新隐球菌(*C. neoformans*)的抑制 80%真菌生长的最小抑菌浓度(MIC_{80})和最小杀菌浓度(MFC)(表 2),由表 2 数据可知, **9b**、**9c** 和 **10b** 的 MIC_{80} 和氟康唑接近, MFC 均低于氟康唑,在抗菌药物研究方面具有潜在的应用价值.

表 2 化合物 **9a**~**9d** 和 **10b** 的 MIC_{80} 和 MFC 数据($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
Table 2 MIC_{80} and MFC values of compounds **9a**~**9d** and **10b** ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Compd.	R	MIC_{80}		MFC	
		ATCC34874	Clinical isolate	ATCC34874	Clinical isolate
9a	H	4.6	4.6	90.0	90.0
9b	F	2.2	2.2	61.0	62.0
9c	Cl	3.0	5.0	79.0	95.0
9d	Br	3.5	5.0	73.0	89.0
10b	F	2.0	2.0	63.0	63.0
Fluconazol	—	2.0	3.0	>128.0	>128.0

2 结论

设计合成了 24 个含有三氮唑取代的新型 1,5-苯并硫氮杂草化合物,测试了化合物的抑菌活性,发现 C-3 位置上 1*H*-1,2,4-三氮唑甲基取代的化合物 **9a**~**9d** 和 **10a**~**10d** 对新生隐球菌标准株(*C. neoformans stand*)、新生隐球菌临床株(*C. neoformans clinical*)和白色念珠菌(*C. albicans*)有中等到高度的抑制作用,其中化合物 **9b**、**9c** 和 **10b** 对新生隐球菌的抑制效果突出,抑菌圈直径高于对照药物氟康唑.该研究结果为探索新的杂环取代的 1,5-苯并硫氮杂草化合物提供了重要的参考信息.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Thermo SCIENTIFIC 型红外光谱仪, KBr 压片法; 3200QTRAP 质谱仪; WIPM-NMR-400M 型核磁共振仪, TMS 为内标; AVANCEII-500 MHz 型核磁共振仪, TMS 为内标; Vario EL III 型元素分析仪.

2-氨基苯硫酚购自上海麦克林生化科技有限公司,其它试剂均为市售分析纯.新生隐球菌标准株(*C. neoformans stand*)、新生隐球菌临床株(*C. neoformans clinical*)、白色念珠菌(*C. albicans*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*),由河北师范大学生命科学学院提供.

化合物 **6a**~**6f**, **11a**~**11f** 和 **12a**~**12f** 的合成按照文献[26]方法.

3.2 实验方法

3.2.1 1-芳基-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-2-丙烯-1-酮 (**7a**~**7f**)的合成

在 50 mL 三口瓶中依次加入化合物 **6a**~**6f** (5 mmol)和 TMDAM 1.5 g (15 mmol),加热至 60 $^{\circ}\text{C}$,滴加乙酸酐 1.5 g (15 mmol).滴加完毕,继续搅拌 1.5 h 后停止反应,加入适量蒸馏水和二氯甲烷,分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩溶剂,剩余物经柱层析 [*V*(二氯甲烷):*V*(甲醇)=200:1]分离得到化合物 **7a**~**7f**. **7a**~**7f** 的结构表征数据和文献[28]一致.

3.2.2 1-芳基-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**8a**~**8f**)的合成

在 100 mL 三口瓶中依次加入化合物 **7a**~**7f** (5.0 mmol)、2-氨基苯硫酚 0.63 g (5.0 mmol)和 15 mL 无水甲醇,室温搅拌 1 h,减压浓缩溶剂,剩余物经柱层析 [*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=1:1]分离得到化合物 **8a**~**8f**.

1-苯基-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**8a**):黄色油状液体,产率 91%. ^1H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J =7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J =7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J =7.5 Hz, 1H), 6.74 (t, J =8.5 Hz, 2H), 4.73 (dd, J =8.5, 13.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J =4.0, 13.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.24~4.19 (m, 1H), 3.15 (dd, J =4.5, 14.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J =8.0, 14.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 198.7, 149.0, 137.0, 135.1, 133.8, 133.5, 130.9, 128.8, 128.4, 125.0, 118.8, 115.4, 115.2, 49.1, 47.2, 34.6; ESI-MS m/z : 339.2 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₄O₅: C 63.88, H 5.36, N 16.56; found C 63.49, H 5.21, N 16.19.

1-(4-氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**8b**): 黄色油状液体, 产率 89%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (t, J =8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J =7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J =8.4 Hz, 2H), 6.75 (t, J =7.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, J =9.2, 13.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J =4.0, 13.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17~4.11 (m, 1H), 3.12 (dd, J =4.0, 13.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, J =8.4, 13.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 197.2, 166.0 (d, J_{C-F} =255.3 Hz), 149.0, 137.1, 133.6, 131.2 (d, J_{C-F} =9.4 Hz), 131.1, 125.0, 119.0, 116.0 (d, J_{C-F} =21.8 Hz), 115.4, 115.3, 49.2, 47.2, 34.6; ESI-MS m/z : 357.2 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₇FN₄O₅: C 60.66, H 4.81, N 15.72; found C 60.41, H 4.39, N 15.48.

1-(4-氯苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**8c**): 黄色油状液体, 产率 86%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42~7.39 (m, 3H), 7.25~7.19 (m, 3H), 6.77~6.71 (m, 2H), 4.90 (dd, J =4.0, 13.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =9.2, 13.6 Hz, 1H), 4.19~4.13 (m, 1H), 3.14 (dd, J =4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, J =9.2, 14.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 197.7, 149.1, 140.4, 137.3, 133.7, 133.6, 131.2, 129.9, 129.2, 125.1, 119.1, 115.4, 49.2, 47.3, 34.6; ESI-MS m/z : 373.2 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₇ClN₄O₅: C 57.98, H 4.60, N 15.03; found C 57.74, H 4.34, N 14.89.

1-(4-溴苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**8d**): 黄色油状液体, 产率 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43~7.41 (m, 3H), 7.33 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J =7.2 Hz, 1H), 6.76 (t, J =8.4 Hz, 2H), 4.94 (dd, J =3.6, 13.2 Hz, 1H), 4.86 (dd, J =8.8, 13.6 Hz, 1H), 4.18~4.13 (m, 1H), 3.14 (dd, J =3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J =8.8, 14.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 197.7, 148.8, 137.1, 133.8, 133.5, 132.0, 131.0, 129.8, 129.1, 124.8, 118.9,

115.3, 115.2, 49.0, 47.1, 34.4; ESI-MS m/z : 439.1 [M+Na]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₇BrN₄O₅: C 51.81, H 4.11, N 13.43; found C 51.57, H 4.09, N 13.09.

1-(4-甲基苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**8e**): 黄色油状液体, 产率 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J =8.0 Hz, 2H), 6.78~6.71 (m, 2H), 4.72 (dd, J =8.8, 13.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J =2.0, 13.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.18~4.15 (m, 1H), 3.14 (dd, J =1.6, 13.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J =8.8, 13.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 198.4, 152.1, 148.8, 144.9, 144.2, 137.0, 132.8, 130.9, 129.5, 128.6, 118.9, 115.9, 115.2, 48.9, 46.4, 34.6, 21.7; ESI-MS m/z : 353.2 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₄O₅: C 64.75, H 5.72, N 15.90; found C 64.47, H 5.34, N 15.74.

1-(4-甲氧基苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**8f**): 黄色油状液体, 产率 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J =6.8 Hz, 1H), 6.78~6.71 (m, 4H), 4.71 (dd, J =8.8, 13.6 Hz, 1H), 4.59 (dd, J =4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.17~4.11 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (dd, J =4.4, 13.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, J =8.4, 14.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 197.2, 164.0, 152.1, 148.8, 144.1, 136.9, 130.8, 128.4, 118.9, 115.9, 115.2, 114.0, 55.6, 49.1, 46.1, 34.7; ESI-MS m/z : 369.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₄O₅S: C 61.94, H 5.47, N 15.21; found C 61.61, H 5.04, N 15.02.

3.2.3 3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-芳基-2,3,2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**9a**~**9f**和**10a**~**10f**)的合成

在 50 mL 三口瓶中加入 **8a**~**8f** (6.2 mmol)、15 mL 甲苯和 PTS (2.5 mmol), 加热回流分水 2 h, 将反应液冷却至室温, 加入三乙胺至溶液呈碱性, 减压浓缩溶剂, 剩余物经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1] 分离得到化合物 **9a**~**9f** 和 **10a**~**10f**.

在 50 mL 三口瓶中加入 **8a** (2.0 g, 6.2 mmol)、15 mL 甲苯和三氟乙酸 (0.3 g, 2.5 mmol), 加热回流分水 1 h, 将反应液冷却至室温, 加入三乙胺至溶液呈碱性, 减压浓缩溶剂, 剩余物经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1] 分离得到化合物 **19a**.

在 50 mL 三口瓶中加入 **8a** (2.0 g, 6.2 mmol)、15 mL 甲苯和 DBU (0.6 g, 4.0 mmol), 加热回流分水 4 h, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩溶剂, 剩余物经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1] 分离得到化合物 **20a**.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-苯基-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**9a**): 黄色油状液体, 产率 37%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49~7.44 (m, 4H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=14.0, 8.5$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=7.0, 14.0$ Hz, 1H), 3.98~4.05 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=12.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J=7.0, 12.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 171.7, 152.3, 151.5, 143.3, 138.8, 134.6, 130.5, 130.2, 128.8, 127.3, 125.5, 125.0, 123.0, 50.1, 44.3, 44.0; IR (KBr) ν : 1615 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 359.0 [M+K]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₆N₄S: C 67.47, H 5.03, N 17.49; found C 67.84, H 5.34, N 17.19.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**9b**): 黄色油状液体, 产率 27%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=5.0, 9.0$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.60 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14~7.10 (m, 3H), 4.26 (dd, $J=15.0, 11.0$ Hz, 1H), 4.14~4.05 (m, 2H), 3.72 (dd, $J=13.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=6.5, 13.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.3, 164.1 (d, ¹ $J_{C-F}=259.1$ Hz), 152.4, 151.3, 143.3, 135.2 (d, ⁴ $J_{C-F}=2.75$ Hz), 130.3, 129.5 (d, ³ $J_{C-F}=8.65$ Hz), 125.5, 124.9, 123.1, 115.7 (d, ² $J_{C-F}=22.4$ Hz), 60.4, 49.9, 44.0; ESI-MS m/z : 377.2 [M+K]⁺; IR (KBr) ν : 1600 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₅N₄FS: C 63.89, H 4.47, N 16.56; found C 63.63, H 4.81, N 16.92.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**9c**): 黄色油状液体, 产率 29%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.60~7.58 (m, 2H), 7.47~7.41 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=15.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.13~4.04 (m, 2H), 3.72 (dd, $J=13.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=6.5, 13.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.3, 152.5, 151.3, 143.3, 137.4, 136.8, 134.6, 130.3, 129.0, 128.8, 125.6, 125.1, 123.1, 49.9, 44.1, 44.0; ESI-MS m/z : 393.1 [M+K]⁺; IR (KBr) ν : 1615 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₅N₄SCl: C 60.93, H 4.26, N 15.79; found C 60.54, H 4.56, N 16.28.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-溴苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**9d**): 黄色油状液体, 产率 27%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56~7.54 (m, 5H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=15.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.08~4.01 (m, 2H), 3.69 (dd, $J=12.8, 7.0$

Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=7.0, 12.8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.4, 152.4, 151.2, 143.3, 137.8, 134.6, 131.9, 130.3, 129.0, 125.7, 125.2, 125.1, 123.1, 49.9, 44.1, 44.0; ESI-MS m/z : 437.1 [M+K]⁺; IR (KBr) ν : 1614 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₅N₄SBr: C 54.14, H 3.79, N 14.03; found C 53.82, H 3.42, N 14.41.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**9e**): 黄色油状液体, 产率 27%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (s, 1H), 7.60~7.57 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26~7.21 (m, 3H), 7.08 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=14.0, 8.5$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J=6.5, 14.0$ Hz, 1H), 4.03~3.97 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=12.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=8.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 171.4, 152.3, 151.7, 143.3, 140.9, 136.1, 134.6, 130.2, 129.5, 127.3, 125.3, 124.9, 123.1, 50.1, 44.2, 44.0, 21.4; ESI-MS m/z : 357.2 [M+Na]⁺; IR (KBr) ν : 1606 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₁₈N₄S: C 68.24, H 5.43, N 16.75; found C 68.53, H 5.33, N 16.36.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**9f**): 黄色油状液体, 产率 25%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.58~7.56 (m, 2H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J=12.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.12~4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (dd, $J=13.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J=6.0, 13.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.6, 161.7, 152.4, 151.8, 143.3, 134.5, 131.4, 130.2, 129.1, 125.1, 124.9, 114.1, 55.5, 50.2, 44.1, 43.9; ESI-MS m/z : 351.2 [M+H]⁺; IR (KBr) ν : 1601 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₁₈N₄OS: C 65.12, H 5.18, N 15.99; found C 65.42, H 5.07, N 16.37.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-苯基-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**10a**): 黄色油状液体, 产率 12%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51~7.44 (m, 5H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.42 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 151.8, 143.8, 142.8, 139.0, 133.1, 129.3, 129.1, 128.9, 127.8, 120.7, 107.8, 54.8, 35.9; ESI-MS m/z : 343.2 [M+Na]⁺; IR (KBr) ν : 3283, 1664 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₆N₄S: C 67.47, H 5.03, N 17.49; found C 67.24, H 5.37, N 17.14.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-氟苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**10b**): 黄色油状液体, 产率 11%. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=5.0, 9.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14~7.08 (m, 3H), 6.84 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.9, 143.5, 142.7 (d, $^1J_{\text{C-F}}=234.6$ Hz), 134.9, 133.0, 130.9 (d, $^4J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 127.8, 125.6, 121.8 (d, $^2J_{\text{C-F}}=40.6$ Hz), 116.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 108.5, 54.7, 35.7; ESI-MS m/z : 361.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 377.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$; IR (KBr) ν : 3179, 1661 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{FS}$: C 63.89, H 4.47, N 16.56; found C 63.57, H 4.75, N 16.91.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-氯苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**10c**): 黄色油状液体, 产率 10%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.47 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 152.1, 148.8, 144.1, 140.3, 137.0, 133.5, 131.0, 129.8, 129.1, 118.9, 115.2, 46.5, 34.2; ESI-MS m/z : 393.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$; IR (KBr) ν : 3335, 1682 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{SCl}$: C 60.93, H 4.26, N 15.79; found C 60.67, H 4.01, N 16.16.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-溴苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**10d**): 黄色油状液体, 产率 9%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.46 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.9, 143.6, 142.8, 141.5, 137.7, 133.0, 132.2, 130.7, 127.8, 125.6, 123.5, 121.1, 120.7, 108.6, 54.6, 35.7; ESI-MS m/z : 437.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$; IR (KBr) ν : 3291, 1661 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{BrS}$: C 54.14, H 3.79, N 14.03; found C 53.95, H 3.41, N 14.31.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-甲基苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**10e**): 黄色油状液体, 产率 8%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.8, 143.8, 142.8, 139.3, 136.1, 133.0, 129.7, 128.8, 127.7, 125.6, 120.8, 120.6, 107.8, 54.9, 35.8, 21.3; ESI-MS m/z : 357.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 373.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$; IR (KBr) ν : 3317, 1664 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C 68.24, H 5.43, N 16.75; found C 68.64,

H 5.34, N 16.45.

3-(1*H*-1,2,4-三氮唑甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**10f**): 黄色油状液体, 产率 10%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.83 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.52 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.5, 167.6, 151.0, 135.5, 130.5, 127.8, 127.7, 125.6, 123.4, 121.9, 115.5, 115.3, 59.4, 53.4, 23.8; ESI-MS m/z : 351.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3119, 1667 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: C 65.12, H 5.18, N 15.99; found C 65.03, H 5.17, N 15.75.

3-亚甲基-4-苯基-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**19a**): 油状液体, 产率 89%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.56~7.50 (m, 3H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.32~7.30 (m, 1H), 7.09 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.26 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 154.2, 141.8, 136.2, 134.7, 131.4, 129.6, 128.7, 128.3, 125.4, 124.7, 31.5; ESI-MS m/z : 252.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 274.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NS}$: C 76.46, H 5.21, N 5.57; found C 76.07, H 5.10, N 5.77.

3-苯甲酰基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草(**20a**): 白色固体, 产率 54%. m.p. 118~119 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.03~3.96 (m, 2H), 3.30 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=6.5, 13.5$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=4.0, 14.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 200.5, 149.7, 135.5, 133.3, 132.1, 128.8, 128.3, 127.6, 123.0, 120.7, 119.4, 50.0, 48.2, 33.4; ESI-MS m/z : 270.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 292.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$: C 71.35, H 5.61, N 5.20. found C 71.01, H 5.29, N 5.57.

3.2.4 1-芳基-2-(1*H*/2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-2-丙烯-1-酮(**13a**~**13f**/**14a**~**14f**)的合成

化合物 **13a**~**13f**/**14a**~**14f** 的合成方法同 **7a**~**7f**, 结构表征数据和文献[28]一致.

3.2.5 1-芳基-2-(1*H*/2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15a**~**15f**/**16a**~**16f**)的合成

1-芳基-2-(1*H*/2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15a**~**15f**/**16a**~**16f**)的合成方法同 **8a**~**8f**.

1-苯基-2-(1*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15a**): 黄色油状液体, 产率 91%. ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=13.6$, 4.4 Hz, 1H), 4.88 (dd, $J=8.8$, 13.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.24~4.20 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=14.0$, 4.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=8.8$, 14.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.8, 148.9, 137.1, 135.1, 133.6, 130.8, 128.5, 125.1, 118.8, 115.5, 115.1, 49.1, 47.2, 34.6; ESI-MS m/z : 339.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: C 63.88, H 5.36, N 16.56; found C 63.42, H 5.30, N 16.35.

1-(4-氟苯基)-2-(1*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15b**): 黄色油状液体, 产率 91%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J=13.6$, 4.4 Hz, 1H), 4.86 (dd, $J=8.8$, 13.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20~4.16 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=14.0$, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=8.8$, 14.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.2, 167.7, 166.0 (d, $^1J_{\text{C-F}}=255.2$ Hz), 148.9, 137.2, 131.6, 131.2, 119.0, 115.4, 115.3, 49.2, 47.2, 34.6; ESI-MS m/z : 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_5$: C 60.66, H 4.81, N 15.72; found C 60.30, H 4.54, N 15.61.

1-(4-氯苯基)-2-(1*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15c**): 黄色油状液体, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J=15.0$, 10.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, $J=10.0$, 15.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.19~4.14 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=13.0$, 7.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=6.5$, 13.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.8, 148.9, 137.2, 133.8, 133.5, 132.2, 131.1, 130.0, 129.2, 124.8, 118.9, 115.3, 49.1, 47.1, 34.4; ESI-MS m/z : 373.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_5$: C 57.98, H 4.60, N 15.03; found C 57.68, H 4.51, N 14.78.

1-(4-溴苯基)-2-(1*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15d**): 黄色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41~7.43 (m, 3H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=15.0$, 10.0 Hz, 1H), 4.86 (dd, $J=10.0$, 15.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.18~4.14 (m, 1H), 3.14 (dd, $J=12.8$, 7.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=7.0$, 12.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl_3) δ : 198.8, 148.9, 137.1, 135.1, 133.6, 130.8, 128.5, 125.1, 118.8, 115.5, 49.2, 47.2, 34.6; ESI-MS m/z : 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_5$: C 51.81, H 4.11, N 13.43; found C 51.49, H 4.09, N 13.25.

1-(4-甲基苯基)-2-(1*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15e**): 黄色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=14.0$, 8.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.86 (dd, $J=6.5$, 14.0 Hz, 1H), 4.20~4.15 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.5$, 7.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=8.0$, 12.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.3, 148.9, 144.9, 136.9, 133.6, 132.7, 131.0, 129.3, 128.4, 124.8, 118.8, 115.6, 115.3, 109.0, 49.2, 47.2, 34.8, 21.6; ESI-MS m/z : 353.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$: C 64.75, H 5.72, N 15.90; found C 64.38, H 5.60, N 15.57.

1-(4-甲氧基苯基)-2-(1*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**15f**): 黄色油状液体, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 4.92 (dd, $J=12.5$, 7.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.15 (dd, $J=6.5$, 12.5 Hz, 1H), 4.16~4.14 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (dd, $J=13.0$, 6.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=6.0$, 13.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.1, 164.0, 148.9, 137.1, 133.6, 130.9, 128.2, 124.8, 118.7, 115.6, 115.3, 115.1, 114.0, 55.5, 49.4, 46.9, 34.9; ESI-MS m/z : 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$: C 61.94, H 5.47, N 15.21; found C 61.58, H 5.38, N 14.99.

1-苯基-2-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**16a**): 黄色油状液体, 产率 92%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J=13.6$, 7.6 Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=5.6$, 13.6 Hz, 1H), 4.34~4.27 (m, 3H), 3.18 (dd, $J=13.6$, 6.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=7.2$, 13.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.9, 148.7, 136.7, 135.8, 134.5, 133.6, 130.6, 128.5, 118.5, 115.9, 115.1, 54.6, 46.1, 34.2; ESI-MS m/z : 339.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: C 63.88, H 5.36, N 16.56; found C 63.52, H 5.20, N 16.25.

1-(4-氟苯基)-2-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯

硫基)-1-丙酮(**16b**): 黄色油状液体, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=13.6$, 8.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=5.6$, 13.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.28~4.21 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=13.6$, 5.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=7.6$, 13.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.3, 165.9 (d, $^1J_{\text{C-F}}=254.3$ Hz), 148.7, 136.7, 134.5, 132.2, 131.1, 130.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=16.9$ Hz), 118.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=9.5$ Hz), 115.8, 115.1, 115.0, 54.6, 46.0, 34.1; ESI-MS m/z : 357.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{OS}$: C 60.66, H 4.81, N 15.72; found C 60.29, H 4.68, N 15.94.

1-(4-氯苯基)-2-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**16c**): 黄色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=13.6$, 8.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=5.2$, 13.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.27~4.20 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=13.6$, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=7.6$, 13.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.7, 148.7, 140.0, 134.5, 134.1, 132.3, 129.9, 129.7, 128.8, 118.7, 118.6, 115.8, 115.2, 54.6, 46.1, 34.1; ESI-MS m/z : 373.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$: C 57.98, H 4.60, N 15.03; found C 57.60, H 4.31, N 14.72.

1-(4-溴苯基)-2-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**16d**): 黄色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (s, 2H), 7.45 (d, $J=9.2$ Hz, 4H), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=13.4$, 8.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=5.2$, 13.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.26~4.19 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=13.6$, 5.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=7.6$, 13.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.9, 148.7, 134.5, 134.3, 129.9, 128.8, 118.7, 118.6, 115.8, 115.2, 115.0, 54.5, 46.1, 34.0; ESI-MS m/z : 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS}$: C 51.81, H 4.11, N 13.43; found C 51.70, H 4.09, N 13.75.

1-(4-甲基苯基)-2-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**16e**): 黄色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12~7.16 (m, 3H), 6.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=13.6$, 7.6 Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=5.6$, 13.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.29~4.24 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=13.6$, 5.6 Hz, 1H),

2.82 (dd, $J=7.6$, 13.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.4, 148.7, 144.4, 136.5, 134.4, 133.3, 130.5, 129.4, 128.6, 118.6, 116.1, 115.1, 54.7, 46.0, 34.4, 21.7; ESI-MS m/z : 353.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$: C 64.75, H 5.72, N 15.90; found C 64.31, H 5.54, N 15.48.

1-(4-甲氧基苯基)-2-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-3-(2-氨基苯硫基)-1-丙酮(**16f**): 黄色油状液体, 产率 82%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J=13.6$, 7.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, $J=5.6$, 13.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.27~4.25 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=13.6$, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=7.6$, 13.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.2, 163.8, 148.6, 134.2, 130.9, 128.8, 118.6, 116.2, 115.0, 113.9, 113.7, 55.4, 54.9, 45.8, 34.4; ESI-MS m/z : 369.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C 61.94, H 5.47, N 15.21; found C 61.56, H 5.31, N 15.45.

3.2.6 3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-芳基-2,3/2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17a**~**17f**和**18a**~**18f**)的合成

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-芳基-2,3/2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17a**~**17f**和**18a**~**18f**)的合成方法同化合物**9a**~**9f**和**10a**~**10f**.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-苯基-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17a**): 黄色油状液体, 产率 44%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74~7.72 (m, 2H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.47~7.42 (m, 4H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=14.0$, 6.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=8.4$, 14.0 Hz, 1H), 4.02~3.94 (m, 1H), 3.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 151.6, 139.0, 134.5, 130.2, 130.0, 128.7, 127.4, 125.3, 125.2, 123.0, 55.6, 44.5, 44.2; ESI-MS m/z : 321.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 1620 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: C 67.47, H 5.03, N 17.49; found C 67.74, H 5.24, N 17.29.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17b**): 黄色油状液体, 产率 47%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (dd, $J=5.2$, 6.4 Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.44 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J=14.0$, 6.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=8.0$, 14.0 Hz, 1H), 4.05~4.01 (m, 1H), 3.61 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 164.0 (d, $^1J_{\text{C-F}}=249.5$ Hz), 151.4, 135.2, 134.5 (d, $^3J_{\text{C-F}}=$

9.9 Hz), 130.1, 129.6, 125.3, 123.0, 115.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.6$ Hz), 55.5, 44.2; ESI-MS m/z : 361.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; IR (KBr) ν : 1622 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{FS}$: C 63.89, H 4.47, N 16.56; found C 63.53, H 4.71, N 16.82.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17c**): 黄色油状液体, 产率 41%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.45~7.47 (m, 3H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=13.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J=4.8, 13.8$ Hz, 1H), 4.04~4.02 (m, 1H), 3.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 151.3, 137.4, 136.5, 134.5, 130.1, 128.8, 125.4, 125.3, 123.1, 55.4, 44.3, 44.2; ESI-MS m/z : 355.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 1642 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{SCl}$: C 60.93, H 4.26, N 15.79; found C 61.23, H 4.40, N 16.12.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-溴苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17d**): 黄色油状液体, 产率 43%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63~7.56 (m, 5H), 7.51 (s, 2H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=14.0, 6.8$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H), 4.05~3.98 (m, 1H), 3.61 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 151.3, 137.9, 134.5, 131.8, 130.1, 129.0, 125.5, 125.3, 124.9, 123.1, 55.4, 44.3, 44.2; ESI-MS m/z : 399.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 1644 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{SBr}$: C 54.14, H 3.79, N 14.03; found C 53.82, H 3.42, N 14.41.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17e**): 黄色油状液体, 产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.04 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J=13.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=8.4, 13.6$ Hz, 1H), 4.00~3.96 (m, 1H), 3.62 (dd, $J=11.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=5.2, 11.2$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.9, 151.8, 140.5, 136.2, 134.4, 130.0, 129.3, 127.4, 125.2, 125.1, 123.1, 55.7, 44.4, 44.2, 21.4; ESI-MS m/z : 357.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; IR (KBr) ν : 1644 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C 68.24, H 5.43, N 16.75; found C 68.43, H 5.23, N 16.36.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**17f**): 黄色油状液体, 产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.96

(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.51 (dd, $J=13.8, 6.4$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=8.4, 13.8$ Hz, 1H), 4.07~4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (dd, $J=12.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=7.6, 12.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 161.5, 151.8, 134.5, 134.3, 131.5, 129.2, 129.1, 125.1, 123.1, 114.1, 113.9, 55.7, 44.4, 44.2, 44.1; ESI-MS m/z : 351.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 1601 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: C 65.12, H 5.18, N 15.99; found C 64.93, H 5.07, N 15.65.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-苯基-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**18a**): 黄色油状液体, 产率 8%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.47~7.42 (m, 3H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.6, 141.9, 139.1, 134.2, 132.9, 129.3, 129.1, 128.8, 127.4, 125.4, 110.7, 59.5, 34.9; ESI-MS m/z : 321.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3418, 1661 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: C 67.47, H 5.03, N 17.49; found C 67.70, H 5.27, N 17.35.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-氟苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**18b**): 黄色油状液体, 产率 10%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (dd, $J=5.2$ Hz, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.27 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.0 (d, $^1J_{\text{C-F}}=247.7$ Hz), 143.3, 140.9, 134.2, 132.8, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.3$ Hz), 127.5, 125.4, 120.6, 120.4, 115.8 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.5$ Hz), 111.3, 59.3, 34.8; ESI-MS m/z : 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3444, 1650 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{FS}$: C 63.89, H 4.47, N 16.56; found C 63.58, H 4.74, N 16.25.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-氯苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**18c**): 黄色油状液体, 产率 8%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (s, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.3, 136.4, 134.2, 133.2, 131.8, 129.8, 128.1, 126.5, 124.5, 119.7, 119.4, 110.5, 58.2, 33.8; ESI-MS m/z : 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3445, 1644 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{ClS}$: C 60.93, H 4.26, N 15.79; found C 63.72, H 4.64, N 15.90.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-溴苯基)-2,5-二氢-

1,5-苯并硫氮杂草(**18d**): 黄色油状液体, 产率 7%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (s, 2H), 7.60~7.53 (m, 4H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.48, (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.3, 139.7, 136.9, 133.2, 131.8, 131.1, 130.0, 126.5, 124.5, 122.4, 119.4, 110.4, 58.2, 33.8; ESI-MS m/z : 399.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3445, 1643 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{SBr}$: C 54.14, H 3.79, N 14.03; found C 53.80, H 3.45, N 14.40.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-甲基苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**18e**): 黄色油状液体, 产率 9%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (s, 2H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27~7.24 (m, 3H), 7.05 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.6, 142.0, 139.1, 136.3, 129.5, 129.2, 125.4, 120.4, 110.6, 59.5, 34.9, 21.3; ESI-MS m/z : 357.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; IR (KBr) ν : 3445, 1644 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C 68.24, H 5.43, N 16.75; found C 68.40, H 5.23, N 16.26.

3-(2*H*-1,2,3-三氮唑甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂草(**18f**): 黄色油状液体, 产率 8%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 2H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.3, 162.4, 154.4, 141.9, 134.7, 130.1, 129.6, 128.9, 125.3, 124.4, 123.3, 115.5, 114.0, 55.5, 50.6, 29.7; ESI-MS m/z : 351.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3120, 1667 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO}$: C 65.12, H 5.18, N 15.99; found C 64.95, H 5.10, N 15.60.

3.3 体外抑菌活性

3.3.1 抑菌圈的测定

本实验以氟康唑和盐酸环丙沙星作为抑真菌和细菌的对照药物, 采用酵母滤纸法^[30]对目标产物进行抑菌活性的测定, 选用的菌种为新生隐球菌标准株(*C. neoformans stand*)、新生隐球菌临床株(*C. neoformans clinical*)、白色念珠菌(*C. albicans*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*)。

将目标产物用 DMSO 配成溶液后加到滤纸片上, 每片含药量为 200 μg 。将含药滤纸片分别贴于涂布了待测真菌和细菌的固体平板上, 于孵化箱内 30 $^{\circ}\text{C}$ 培养 48~72 h[新生隐球菌标准株(*C. neoformans stand*)、新生

隐球菌临床株(*C. neoformans clinical*)和白色念珠菌(*C. albicans*)], 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24~36 h[金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*)], 记录实验结果, 实验重复三次, 抑菌结果取其平均值。

3.3.2 抑制 80%真菌生长的最小抑菌浓度(MIC_{80})和最小杀菌浓度(MFC)的测定

将待测化合物用无菌液体培养基倍比稀释, 接入等体积的菌浓度为 $2 \times 10^3 \sim 3 \times 10^3$ CFU (colony forming units)/mL 新生隐球菌菌悬液, 以不加任何试样的培养基并接入等体积的菌悬液为对照, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养 36 h, 采用可见分光光度计在 530 nm 波长下测定光密度(OD)值。所测 OD 值下降 80%时对应的最小试样浓度为 MIC_{80} , 所测 OD 值与空白培养基 OD 值无显著差异时, 将对应的不同浓度试样处理的培养液涂平板, 没有菌落生长时的最小试样浓度即为 MFC^[31]。

辅助材料(Supporting Information) 中间体及目标化合物的核磁共振图谱。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Herranz, R. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 559.
- [2] Schwarz, M. K.; Tumelty, D.; Gallop, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2219.
- [3] Liao, Y.; Venhuis, B. J.; Rodenhuis, N.; Timmerman, W.; Wikstrom, H.; Meier, E.; Bartoszyk, G. D.; Botcher, H.; Seyfried, C. A.; Sundell, S. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2235.
- [4] Gudisela, M. R.; Srinivasu, N.; Mulakayala, C.; Bomm, P.; Rao, M. V. B.; Mulakayala, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 4140.
- [5] Di Santo, R.; Costi, R. *Farmaco* **2005**, 60, 385.
- [6] Kim, H.-Y.; Kong, S.; Oh, S.; Yang, J.; Jo, E.; Ko, Y.; Kim, S.-H.; Hwang, J. Y.; Song, R.; Windisch, M. P. *Antiviral Res.* **2016**, 129, 39.
- [7] Shimotori, Y.; Hoshi, M.; Murata, M.; Ogawa, N.; Miyakoshi, T.; Kanamoto, T. *Heterocycl. Commun.* **2018**, 24, 219.
- [8] Patil, M.; Poyil, A. N.; Joshi, S. D.; Patil, S. A.; Patil, S. A.; Bugarin, A. *Bioorg. Chem.* **2019**, 92, 103217.
- [9] Chaffman, M.; Brogden, R. N. *Drugs* **1985**, 29, 387.
- [10] Kawakita, S.; Kinoshita, M.; Ishikawa, H.; Kagoshima, T.; Katori, R.; Ishikawa, K.; Hirota, Y. *Clin. Cardiol.* **1991**, 14, 53.
- [11] Yadav, A.; Awasthi, A.; Rao, N. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1.
- [12] Dreyfuss, J.; Cohen, A. I.; Hess, S. M. *J. Pharm. Sci.* **1968**, 57, 1505.
- [13] Feng, Z. Y.; Wang, Z. G. *J. Psychiatry* **2010**, 23, 475 (in Chinese). (冯志颖, 王中刚, 精神医学杂志, **2010**, 23, 475.)
- [14] Bariwal, J. B.; Upadhyay, K. D.; Manvar, A. T.; Trivedi, J. C.; Singh, J. S.; Jain, K. S.; Shah, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2279.
- [15] Del Arco, J.; Galindo, J.; Javier Clemente-Suarez, V.; Corrales, A.; Fernandez-Lucas, J. *Biochim. Biophys. Acta, Proteins Proteom.* **2020**, 1868, 140251.
- [16] Bhatt, J. D.; Chudasama, C. J.; Patel, K. D. *Arch. Pharm.* **2016**, 349, 791.
- [17] Cao, X.; Wang, W.; Wang, S.; Bao, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 139, 718.
- [18] Xu, Z.; Zhao, S.-J.; Liu, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 183, 111700.
- [19] Kritsanida, M.; Mouroutsou, A.; Marakos, P.; Pouli, N.; Papa-konstantinou-Garoufalas, S.; Pannecouque, C.; Witvrouw, M.; De

- Clercq, E. *Farmaco* **2002**, 57, 253.
- [20] Chu, X.-M.; Wang, C.; Wang, W.-L.; Liang, L.-L.; Liu, W.; Gong, K.-K.; Sun, K.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 166, 206.
- [21] Najafi, Z.; Mahdavi, M.; Saeedi, M.; Karimpour-Razkenari, E.; Edraki, N.; Sharifzadeh, M.; Khanavi, M.; Akbarzadeh, T. *Bioorg. Chem.* **2019**, 83, 303.
- [22] Aggarwal, R.; Sumran, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 205, 112652.
- [23] Xu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 206, 112686.
- [24] Wang, Y.; Kong, L.; Wang, R.; Tian, K.; Zhang, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2663 (in Chinese).
(王岩, 孔令满, 王冉冉, 田克情, 张萍, 有机化学, **2019**, 39, 2663.)
- [25] Wang, R.; Wang, Y.; Bian, Y.; Zhang, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 398 (in Chinese).
(王冉冉, 王岩, 边彦青, 张萍, 有机化学, **2020**, 40, 398.)
- [26] Kumar, L.; Sarswat, A.; Lal, N.; Jain, A.; Kumar, S.; Kumar, S. T. V. S. K.; Maikhuri, J. P.; Pandey, A. K.; Shukla, P. K.; Gupta, G.; Sharma, V. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 176.
- [27] Xu, L.; Zhang, S.; Gao, H.; Jiao, K. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2003**, 19, 437.
- [28] Ogata, M.; Matsumoto, H.; Kida, S.; Shimizu, S.; Tawara, K.; Kawamura, Y. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 149.
- [29] Xing, Q. Y.; Pei, W. W.; Xu, R. Q.; Pei, J. *Basic Organic Chemistry (I)*, Peking University Press, Beijing, **2016**, p. 641 (in Chinese).
(邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚, 基础有机化学(上), 北京大学出版社, 北京, **2016**, p. 641.)
- [30] Wang, L. Z.; Zhang, P.; Zhang, X. M.; Zhang, Y. H.; Li, Y.; Wang, Y. X. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2815.
- [31] Lass-Flörl, C.; Speth, C.; Kofler, G.; Dierch, M. P.; Gunsilius, E.; Wurzner, R. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2003**, 21, 229.

(Lu, Y.)