

Synthesis and Anti-Bacterial Activities of Phenol Substituted 4-Amino-1,2,4-Triazole Thioethers

Yan Pan, Min Wu, Hanhua Wu, Yan Wu, Junming Yi*

College of Biology and Chemistry, Key Laboratory of Chemical Synthesis and Environmental Pollution Control-Remediation Technology, Xingyi Normal University for Nationalities, Xingyi Guizhou
Email: yijunming9999@126.com

Received: Dec. 20th, 2019; accepted: Jan. 3rd, 2020; published: Jan. 10th, 2020

Abstract

Three phenol substituted 4-amino-1,2,4-triazole-3-thioethers were synthesized by etherification reaction of 2-(4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol with haloalkane in alkaline aqueous solution under room temperature, and characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, elemental analysis, and single-crystal X-ray diffraction, and then the inhibitory activity of compound 1 and 2a~2c against *Escherichia coli*, *Candida albican*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* were achieved by dilution doubling method. The experiment result of single-crystal X-ray diffraction revealed that both compound 1 and 2a have intramolecular hydrogen bonds, the neighbouring molecules interact mainly through hydrogen bonds, and the 1,2,4-triazole five-membered ring reverses when the thiol structure changes to a thioether structure. The result of anti-bacterial activities showed that both compounds 1 and 2c had good bacteriostatic activity against *Candida albican* within the test concentration range, the MIC value of compound 1 for *Staphylococcus aureus* was 500 µg/mL, and the MIC value of compound 2c on *Escherichia coli* was 500 µg/mL, while Compounds 2a and 2b had no antibacterial activity on the four tested strains.

Keywords

2-(4-Amino-5-Mercapto-4H-1,2,4-Triazol-3-yl)Phenol, Thioether, Structural Characterization, Crystal Structure, Antimicrobial Activity

苯酚取代基4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醚的合成及其抑菌活性

潘 嫵, 吴 敏, 吴晗花, 伍 燕, 易君明*

*通讯作者。

兴义民族师范学院生物与化学学院, 化学合成及环境污染控制和生态修复技术实验室, 贵州 兴义
Email: yijunming9999@126.com

收稿日期: 2019年12月20日; 录用日期: 2020年1月3日; 发布日期: 2020年1月10日

摘要

以5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醇为原料, 室温下在碱性水溶液中与卤代烃进行醚化反应得到3个苯酚取代基4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醚化合物, 其结构通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS、IR、元素分析及单晶X-射线衍射等进行表征, 采用倍比稀释法来测定中间体及3个目标产物化合物对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌的抑制活性。晶体结构测试结果表明: 化合物1和2a均存在分子内氢键, 相邻分子之间主要通过氢键发生相互作用, 硫醇结构变为硫醚结构后1,2,4-三氮唑五元环会发生翻转。抑菌活性测试结果表明: 化合物1和2c在测试浓度范围内对白色念珠菌均有较好的抑菌活性, 化合物1对金黄色葡萄球菌的MIC值为 $500\ \mu\text{g}/\text{mL}$, 化合物2c对大肠杆菌的MIC值为 $500\ \mu\text{g}/\text{mL}$, 而化合物2a和2b对供试菌种均无抑菌活性。

关键词

5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醇, 硫醚, 结构表征, 晶体结构, 抑菌活性

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1,2,4-三氮唑衍生物具有广泛的生物活性, 在农药领域已被用作杀虫剂、除草剂和杀菌剂等, 在医药领域用作抗癌、抗病毒、抗菌和镇定的药物[1] [2] [3], 在金属腐蚀与防护[4] [5] [6]等领域有作重要的应用, 因而受到国内外化学工作者的青睐。据文献报道, 含有4-氨基-1,2,4-三氮唑结构的化合物因含有易与醛或酮反应的氨基以及亲核性较强的巯基, 因而是一类极为重要的化工或药物设计合成中间体, 其衍生物具有金属防腐性能[4] [5] [6]和潜在的生物活性[7]-[13], 还可用于设计新型结构配位化合物[14] [15] [16] [17], 在医药、农药、配位化学、金属腐蚀与防护等领域具有较好的学术价值和应用研究前景。关于3位苯酚取代基-4-氨基-1,2,4-三氮唑-5-硫醇及其并[1] [3] [4]硫醚衍生物的合成已有文献报道[18], 但是关于3位苯酚取代基-4-氨基-1,2,4-三氮唑-5-硫醚及其抗菌活性研究未见文献报道。我们在前人及前期研究工作的基础上[19], 采用活性基团拼接法, 参照文献[18]以水杨酸甲酯为起始原料, 经胼解、成环等多步化学反应制备中间体5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醇, 然后再经过醚化反应制备系列5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醚化合物, 合成路线如图1所示(制备化合物2a时反应物R-X为氯乙酸甲酯, 2b时R-X为苄溴, 2c时R-X为3-氯甲基吡啶盐酸盐), 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS、IR、元素分析以及单晶X-射线衍射等技术对化合物结构进行表征, 考察了其金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、枯草杆菌等的抗菌生物活性, 为进一步合成具有多样性生物活性的衍生物和新型有机-金属配合物提供实物选择及参考。

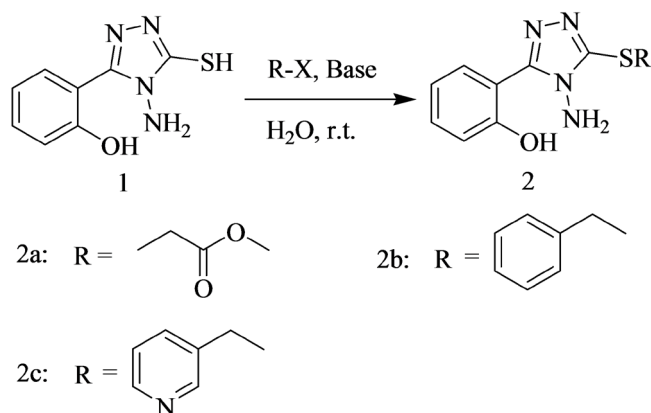


Figure 1. Synthesis route of target compounds
图 1. 目标化合物的合成路线图

2. 实验部分

2.1. 主要仪器和试剂

Bruker Smart APEX II CCD 单晶 X-射线衍射仪(德国 Bruker 公司), Bruker AV500 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司), Agilent 质谱仪(美国 Agilent 公司); Varian 640-IR 傅立叶变换红外光谱仪(安捷伦公司), Sartorius-BS110S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), SGW X-4B 显微熔点测定仪(上海仪电物理光学仪器有限公司), Vario ELIII 型元素分析仪(德国 Elementar 公司)。SW-CJ-1F 博讯超净工作台(上海博讯实业有限公司医疗设备厂); YXQ-SL-100G 博讯高压蒸汽灭菌锅(上海东亚压力容器制造有限公司); LRH-250 生化恒温培养箱(韶关市泰宏医疗器械有限公司); DHG-9246A 精宏电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

化学试剂: 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醇^[18]进行制备、亚硫酰氯、水合肼(85%)、二硫化碳、苄溴、氯乙酸甲酯及 3-氯甲基吡啶盐酸盐等均购自山东西亚化学工业有限公司, 其余试剂均为市售分析纯, 实验前未作纯化处理。

供试菌种: 大肠杆菌(*Escherichia coli* ATCC 8739), 白色念珠菌(*Candida albicans* ATCC 10231), 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus* CICC 10786), 枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis* ATCC 6633)。

2.2. 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醚(化合物 2)的合成

参照文献^[19]进行, 以 2a 的合成例, 在 100 mL 二口瓶中加入 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醇 2.083 g (0.01 mol)和水 50 mL, 冰浴搅拌下加入氢氧化钾 1.125 g (0.02 mol) (合成 2c 时改用 0.02 mol 的碳酸钾), 待全部溶解为透明溶液后滴加氯乙酸甲酯 2.5 mL, 反应 4 h 后薄层析跟踪至反应结束, 析出大量白色固体, 抽滤, 滤液缓慢用盐酸中和至沉淀完全为止, 抽滤, 合并两次所得固体产物, 用大量水反复洗涤。固体烘干即得粗产物, 用热无水乙醇重结晶, 冷却自然会发即可析出大量的白色粉末产物, 过滤后烘干后即得 2.042 g 白色粉末固体产物 2a。

5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代乙酸甲酯(化合物 2a): 白色粉末, 产率 73%, m.p.: 196 ~ 197 °C。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.97 (s, 3H, -CH₃), 4.13(s, 2H, -CH₂-), 6.07(s, 2H, -NH₂), 6.96-7.05(m, 2H, PhH), 7.37-7.40(t, H, *J* = 15, PhH), 7.80-7.81(d, H, *J* = 5, PhH), 11.00(s, H, -OH)。¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 125 MHz)δ: 169.5, 156.1, 154.3, 152.9, 132.1, 130.0, 119.7, 116.9, 113.3, 52.9, 33.0。ESI-MS, *m/z*: 303.05[M+Na]⁺, 281.08[M+H]⁺。IR(KBr), ν , cm⁻¹: 3431.65, 3431.65, 3202.87, 3043.13, 2955.62, 2850.77, 2706.39, 2603.82,

1736.80, 1620.37, 1597.32, 1532.79, 1500.68, 1471.13, 1437.06, 1391.76, 1306.51, 1269.72, 1251.88, 1229.41, 1191.30, 1173.34, 1129.56, 1100.52, 1048.63, 1011.83, 995.18, 966.33, 946.94, 906.37, 886.70, 832.36, 765.79, 746.69, 710.74, 676.30, 600.55, 555.02, 534.36. 元素分析, $C_{11}H_{12}N_4O_3S$, 实测值(计算值), %: C 47.20(47.13), H 4.30(4.32), N 20.07(19.99).

5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代苄(化合物 2b): 白色固体粉末, 产率 89%, m.p.: 204 ~ 205 °C. 1H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 4.46(s, 2H, -CH₂-), 6.01(s, 2H, -NH₂), 6.97-7.04(m, 2H, PhH), 7.28-7.48(m, 6H, PhH), 7.86-7.88(d, 1H, *J* = 10, PhH), 11.06(s, H, -OH). ^{13}C NMR(DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 156.2, 154.3, 153.2, 138.0, 132.0, 129.8, 129.5, 128.8, 127.9, 119.7, 116.9, 113.3, 35.2. ESI-MS, *m/z*: 321.08[M+Na]⁺, 299.11[M+H]⁺. IR(KBr), ν , cm⁻¹: 3440.56, 3303.50, 3189.83, 3027.36, 2917.45, 2817.60, 2446.85, 1829.15, 1607.02, 1585.50, 1522.54, 1494.75, 1470.86, 1455.02, 1435.73, 1413.16, 1403.92, 1386.90, 1345.34, 1292.00, 1264.38, 1250.32, 1223.98, 1157.41, 1132.33, 1104.02, 1070.39, 1042.32, 1010.16, 946.00, 830.73, 770.92, 762.03, 750.86, 726.36, 696.11, 683.31, 671.26, 597.02, 563.30, 532.87. 元素分析, $C_{15}H_{14}N_4OS$, 实测值(计算值), %: C 60.56(60.38), H 4.69(4.73), N 18.85(18.78).

5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代-3-亚甲基吡啶 (化合物 2c): 白色固体粉末, 产率 62%, m.p.: 173 ~ 174 °C. 1H NMR(DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 4.47(s, 2H, -CH₂-), 6.02(s, 2H, -NH₂), 6.94-6.98(t, 1H, *J* = 20, PhH), 7.01-7.04(d, 1H, *J* = 15, PhH), 7.34-7.39(m, 2H, PhH), 7.81-7.83(d, 1H, *J* = 10, PyH), 7.87-7.90(d, 1H, *J* = 15, PyH), 8.46-8.47(d, 1H, *J* = 5, PyH), 8.67(s, 1H, PyH), 11.03(s, H, -OH). ^{13}C NMR(DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 156.1, 154.4, 152.7, 150.4, 148.9, 137.0, 134.3, 132.0, 129.9, 123.9, 119.7, 116.9, 113.3, 32.1. ESI-MS, *m/z*: 300.10[M+H]⁺, 322.07[M+Na]⁺. IR(KBr), ν , cm⁻¹: 3432.82, 3304.81, 3189.08, 2919.95, 2850.67, 2665.56, 2426.63, 1830.67, 1606.84, 1586.35, 1522.53, 1470.62, 1452.20, 1439.29, 1426.49, 1412.85, 1387.41, 1345.08, 1292.02, 1264.65, 1249.57, 1223.78, 1158.81, 1132.84, 1104.03, 1040.63, 1025.05, 1010.80, 945.27, 859.66, 824.15, 805.45, 761.53, 749.77, 725.37, 707.72, 684.08, 626.96, 597.70, 532.97. 元素分析, $C_{14}H_{13}N_5OS$, 实测值(计算值), %: C 56.24(56.17), H 4.35(4.38), N 23.47(23.40).

2.3. 单晶培养

化合物 1: 取少许化合物 1, 用乙醇加热溶解为饱和溶液, 然后滴入少许的盐酸混匀, 搅拌混匀后自然冷却后过滤, 滤液室温下静置数天后即可析出无色透明颗粒晶体, 收集晶体用于晶体结构测试。

化合物 2a: 取少许化合物 2a 用 5:1 的乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂加热溶解为饱和溶液, 薄膜穿孔封口, 静置自然缓慢挥发, 数天后析出无色透明针状晶体, 收集晶体用于晶体结构测试。

2.4. 晶体结构的测定

选取尺寸大小适当的单晶置于 Bruker Smart APEX II CCD 衍射仪, 以石墨单色化的 $CuK\alpha$ ($\lambda = 0.154184$ nm) 射线在低温下进行测试晶胞参数并收集晶体衍射数据。分子结构用 SHELX-97 程序进行解析和结构优化, 用直接法解出非氢原子坐标, 氢原子坐标由 Fourier 合成法得出, 经各项异性修正, 表 1 为化合物 1 与化合物 2a 的主要晶体学数据和结构修正参数。

2.5. 抑菌活性测试

采用 96 孔板倍比稀释法来测定中间体化合物 1 与目标产物化合物 2a 和 2b 的最低抑菌浓度(MIC)。细菌用 LB 培养, 真菌用 PDB 液体培养。各供试菌株液体培养 8 h, 用 0.5 麦氏标准比浊法作对照, 调整菌液浓度到 1×10^5 cfu/mL 的菌液待用。准确称取待测化合物 1 和化合物 2a 及 2b, 分别用 DMSO 溶解配制成 100 mg/mL 母液, 再用 LB 稀释成 1 mg/mL 工作液, 采用倍比稀释法用 LB 依次稀释第 1~11 孔大待

测物的浓度为：1000、500、250、125、62.5、31.25、15.625、7.8125、3.90625、1.953125、0.9765625 和 0.48828125 $\mu\text{g/mL}$ ，第 12 孔为空白培养基对照，再分别加入 100 μL 浓度为 1×10^5 cfu/mL 菌液，细菌置于 30 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中培养 24 h，真菌置于 28 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中培养 24 h。培养结束后，比较检测组与空白对照组浑浊度差异，观察孔内无明显细菌生长且液体相对澄清、无沉淀，所含的药物浓度即为最低抑菌浓度(MIC)值。测试结果如表 2~5 所示，表中“-”表示澄清且无肉眼可见菌落，“+”表示略浑浊且有肉眼可见菌落，“++”表示十分浑浊。

Table 1. Main crystal data and structure refinement for compound 1 and 2a

表 1. 晶体结构测试条件及主要晶体学数据表

参数	化合物 1	化合物 2a
经验分子式	$\text{C}_8\text{H}_8\text{C}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
相对分子质量(g/mol)	208.24	264.31
测试温度/K	293(2)	293(2)
辐射波长 λ/nm	1.54184	1.54184
晶系	单斜	正交
空间群	P21/c	Pbca
晶胞参数 a/nm	1.36915(15)	0.76084(2)
b/nm	0.59888(5)	1.44068(5)
c/nm	1.19513(14)	2.15001(8)
$\alpha/^\circ$	90.00	90.00
$\beta/^\circ$	114.343(13)	90.00
$\gamma/^\circ$	90.00	90.00
体积 V/nm^3	0.89283(16)	2.35668(13)
Z 值	4	8
计算密度/(g/cm^3)	1.549	1.186
吸收系数 μ ($\text{CuK}\alpha$)/ mm^{-1}	0.331	0.308
单胞中电子数目 F(000)	432	138
晶体尺寸/ mm^3	$0.17 \times 0.18 \times 0.20$	$0.16 \times 0.19 \times 0.20$
扫描收集范 $q/^\circ$	3.27 ~ 29.53	4.11 ~ 73.70
	$-18 \leq h \leq 15$	$-9 \leq h \leq 3$
极限指数	$-8 \leq k \leq 8$	$-17 \leq k \leq 16$
	$-12 \leq l \leq 15$	$-18 \leq l \leq 26$
最终偏离因子 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0393$	0.0501
	$Rw = 0.0893$	0.1355
偏离因子(全部)	$R1 = 0.0536$	0.0569
	$wR2 = 0.0978$	0.1411

Table 2. The antibacterial activity of compounds 1
表 2. 化合物 1 的抑菌活性

供试菌株(strains)	浓度 concentration ($\mu\text{g/mL}$)											
	1000	500	250	125	62.5	31.25	15.62	7.81	3.9	1.95	0.97	0.48
枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 3. The antibacterial activity of compounds 2a
表 3. 化合物 2a 的抑菌活性

供试菌株(strains)	浓度 concentration ($\mu\text{g/mL}$)											
	1000	500	250	125	62.5	31.25	15.62	7.81	3.9	1.95	0.97	0.48
枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Table 4. The antibacterial activity of compounds 2b
表 4. 化合物 2b 的抑菌活性

供试菌株(strains)	浓度 concentration ($\mu\text{g/mL}$)											
	1000	500	250	125	62.5	31.25	15.62	7.81	3.9	1.95	0.97	0.48
枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Table 5. The antibacterial activity of compounds 2c
表 5. 化合物 2c 的抑菌活性

供试菌株(strains)	浓度 concentration ($\mu\text{g/mL}$)											
	1000	500	250	125	62.5	31.25	15.62	7.81	3.9	1.95	0.97	0.48
枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

3. 结果与讨论

3.1. 制备条件及产物波谱学特征

目标产物的制备：由于中间体化合物 1 分子结构中有可与碱反应的巯基和羟基，加入碱的量是其物质的量的 2 倍，化合物 1 才能得到很好的溶解，推测巯基生成硫负离子，而羟基成氧负离子，均具有较强的亲核性，易与碳正离子进行反应，但是我们加入 1 倍或 2 倍于化合物 1 的物质的量的卤代烃，得到的均为同一产物，而且采用 2 倍量的卤代烃时，目标产物的产率没有得到明显提高，因此本实验中我们采用与化合物 1 相同物质的量的卤代烃进行反应。反应结束采用先抽滤，滤除固体产物后并用少量的水洗涤产物，再用盐酸中和滤液 pH 值到 4~5 之间仍然可惜出部分溶解的产物。

晶体的制备：在制备化合物 1 单晶的过程中，如未在其乙醇溶液体系中加入少许盐酸，则析出的是白色粉末固体，得不到单晶。在制备化合物 2a 单晶的过程中，采用薄膜穿孔封口的方法让溶剂缓慢挥发，如果敞口自然会发则得到的是白色粉末固体而不是晶体。尽管我们尝试通过改变溶剂体系(单一溶剂或混合溶剂)的方法对化合物 2b 和 2c 进行单晶培养，希望能够得到所有目标化合物单晶，遗憾的是目前还没有找到适合化合物 2b 和 2c 的单晶培养体系。

产物的波谱学特征：核磁共振氢谱显示，在化学位移 11 ppm 附近均能观察到化合物 2a 及 2b 分子结构中苯环上羟基的氢质子共振峰，在 6 ppm 附近观察到 1,2,4-三氮唑五元环上氨基的氢质子共振峰，4~5 ppm 之间显示存在亚甲基的质子共振峰。核磁共振碳谱均能观察到两个目标化合物分子结构中的亚甲基碳的共振峰。

3.2. 晶体结构

尽管我们尝试多种实验方法或改变实验条件对原料及所有目标化合物进行单晶培养，希望能够得到其可用于晶体结构测试的单晶，以便进一步了解其分子结构特征，可遗憾的是仅得到了 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醇(化合物 1)和 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代乙酸甲酯(化合物 2a)的单晶，而 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代苯(化合物 2b)及 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代-3-亚甲基吡啶(化合物 2c)的单晶制备条件仍未找到。化合物 1 化合物晶体结构如图 2 所示，其中 A 图为晶体结构，B 为晶胞堆积图，化合物 1 为单斜晶系，P21/c 空间群，每个晶胞中包含 4 个化合物分子，晶体结构显示化合物 1 为硫酮结构，N(2)原子上链接 1 个氢原子。相邻化合物分子之间主要通过氢键发生相互作用，同时也存在分子内氢键。分子内氢键发生在苯环上的羟基与五元环上的氮原子之间，为 O-H...N 氢键，其作用距离为 0.2629 nm [O(1)-H...N(1)]，属于作用较强的氢键。分子之间的氢键主要是 O-H...N 氢键和 N-H...S 氢键，其作用距离为 0.3021 nm [O(1)-H...N(4)]和 0.3237 nm [N(2)-H...S(1)]；其次，分子之间还存

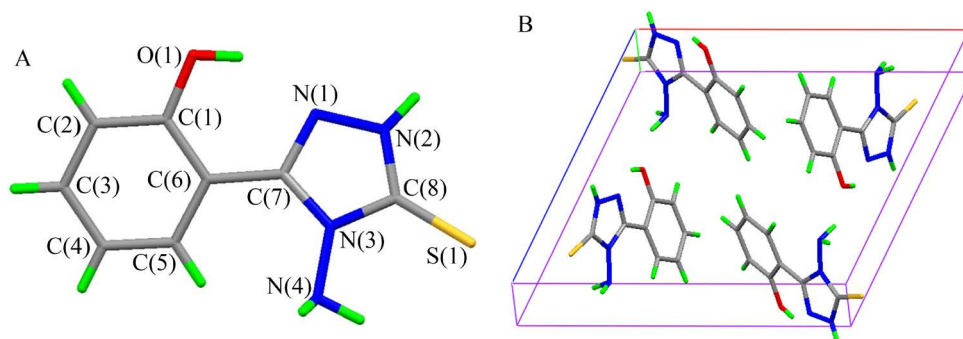


Figure 2. Crystal structure and packing diagram of compound 1
图 2. 化合物 1 晶体结构(A)及晶胞图(B)

在弱的 C-H...C 氢键和 N-H...N 氢键, C-H...C 氢键主要发生在相邻分子的苯环之间, 如 C(4)-H...C(4) 的作用距离为 0.3491 nm, N(4)-H...N(1)的作用距离为 0.3221 nm。相邻化合物分子的 C=S 基团之间还存在 S... π 作用, 其作用距离为 0.3475 nm [C(8)...S(1)]。分子结构中苯环所在平面与五元环所在平面之间呈现 14.29^o 的夹角, 其两个相连接的碳原子之间的距离为 0.1462 nm [C(6)-C(7)]。分子中碳氧键的键长为 0.1367 nm [C(1)-O(1)], 碳硫键的键长为 0.1683 nm [C(8)-S(1)], 五元环上氮氮键的键长为 0.1367 nm [N(1)-N(2)], 氨基氮原子与五元环上相连接的氮原子的键长值为 0.1404 nm [N(4)-N(3)]。

5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代乙酸甲酯(化合物 2a)的晶体结构(A)及晶胞图(B)如图 3 所示, 为正交晶系, Pbc_a 空间群, 每个晶胞中包含 8 个化合物分子。化合物 2a 分子中五元环上无氢原子, 而化合物 1 分子中五元环上的一个氮原子存在 N-H 键, 推测是在碱性条件下酮式结构向烯醇式结构转变生成化合物 2a 所致。从分子结构中不难看出, 苯环所在平面与五元环所在平面呈现出较大的偏转角(50.17^o), 说明其偏转角受到分子末端基团影响较大。分子中两个碳硫键(C-S)的键长值分别为 0.1742 nm [C(8)-S(1)]和 0.1803 nm [C(9)-S(1)], 平均值为 0.1773 nm, 均比化合物 1 分子中 C=S 键键长大。五元环上氨基与苯环上几乎处于同侧, 他们之间存在分子内氢键, 其作用距离为 0.2923 nm [N(4)-H...O(1)], 而化合物 1 分子中酚羟基与五元环上的氮氮键处于同侧, 推测可能是在发生化学反应的过程中五元环上会发生翻转。五元环与苯环之间的 C-C 键键长值为 0.1466 nm [C(7)-C(6)], 与化合物 1 分子中五元环与苯环之间的 C-C 键键长值很相近, 仅相差 0.0002 nm, 推测尽管五元环发生的翻转以及引入分子末端基团, 但是对五元环与苯环之间的 C-C 键键长值几乎没有影响。

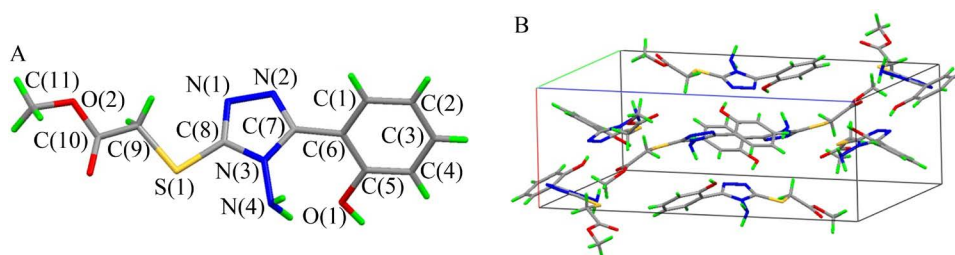


Figure 3. Crystal structure and packing diagram of compound 2a
图 3. 化合物 2a 的晶体结构(A)及晶胞图(B)

以上讨论了中间体化合物 1 及化合物 2a 的晶体结构, 由于苯环结构与五元环相连的碳碳单键可旋转, 推测可能是分子引入末端基团后五元环发生的翻转, 或者化合物 2a 在结晶状态下五元环会发生翻转, 从而导致化合物 1 与化合物 2a 的分子结构中苯环所在平面与五元环所在平面呈现出较大的偏转角度。

3.3. 抗菌活性

初步测试结果表明中间体即化合物 1 在浓度 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 下对金黄葡萄球菌具有杀菌活性, 在 1000~0.48828125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内对白色念珠菌均有抑菌活性, 而对枯草芽孢杆菌和大肠杆菌均无抑制活性。目标化合物 2a 和 2b 在测试浓度范围内对金黄葡萄球菌、白色念珠菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌均无抑菌活性。化合物 2c 在较高浓度即 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对大肠杆菌有杀菌作用, 低于 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时就没有杀菌或抑菌活性, 但是其在测试浓度 1000~0.48828125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内对白色念珠菌均有抑菌活性, 而对金葡萄球菌和枯草芽孢杆菌均无抑菌或杀菌活性。

4. 结论

合成并报道了三个 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醚化合物, 并对中间体 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醇及目标化合物 5-(2-苯酚)-4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫代乙酸甲酯的晶体结构进行了讨

论, 硫醇结构变为硫醚结构后 1,2,4-三氮唑五元环会发生翻转。化合物 1 及 2c 均对白色念珠菌具有很好的抑制活性, 其余两个目标化合物对供试菌种均无抑菌活性。中间体及目标化合物均含有易与金属离子进行配位的氮原子和硫原子, 其金属离子配合物及其它生物活性还有待进一步实验研究, 此结果可为合成制备具有 4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醚(或硫醇)结构的衍生物及其生物活性研究提供参考。

基金项目

贵州省大学生创新计划训练项目(20195200570)及贵州省教育厅项目(2016 年教改第 163 号)。

参考文献

- [1] 钱守卫, 黄海军, 费正皓, 张愉晴, 王栋, 宗乾收. 含噻唑、硫醚结构的 1,2,4-三唑类化合物的合成及生物活性[J]. 应用化学, 2015, 32(4): 399-404.
- [2] Kaur, R., Dwivedi, A.R., Kumar, B. and Kumar, K. (2016) Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anti-cancer Compounds: A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **16**, 465-489. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150819121106>
- [3] Maddila, S., Pagadala, R. and Jonnalagadda, S.B. (2013) 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity. *Letters in Organic Chemistry*, **10**, 693-714. <https://doi.org/10.2174/157017861010131126115448>
- [4] Swathi, N.P., Alva, V.D.P. and Samshuddin, S. (2017) A Review on 1,2,4-Triazole Derivatives as Corrosion Inhibitors. *Journal of Bio- and Tribo-Corrosion*, **3**, 42. <https://doi.org/10.1007/s40735-017-0102-3>
- [5] Tourabi, M., Sahibed-dine, A., Zarrouk, A., Obot, B., Hammouti, B., Bentiss, F. and Nahlé, A. (2017) 3,5-Diaryl-4-amino-1,2,4-triazole Derivatives as Effective Corrosion Inhibitors for Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution: Correlation between Anti-Corrosion Activity and Chemical Structure. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, **53**, 548-559. <https://doi.org/10.1134/S2070205117030236>
- [6] Ansari, K.R., Quraishi, M.A. and Singh, A. (2014) Schiff's Base of Pyridyl Substituted Triazoles as New and Effective Corrosion Inhibitors for Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution. *Corrosion Science*, **79**, 5-15. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2013.10.009>
- [7] Süleymanoğlu, N., Ünver, Y., Ustabaş, R., Direkel, S. and Alpaslan, G. (2017) Antileishmanial Activity Study and Theoretical Calculations for 4-Amino-1,2,4-triazole Derivatives. *Journal of Molecular Structure*, **1144**, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.017>
- [8] Saidov, N.B., Georgiyants, V.A. and Lipakova, E.Y. (2017) Synthesis and Pharmacological Potential of New 3-Mercapto-4-amino(pyrrolyl-1)-5-(thienyl-2)-1,2,4-triazole(4H) Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **51**, 26-29. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1551-1>
- [9] 胡国强, 谢松强, 许秋菊, 黄文龙, 张惠斌, 黄胜堂. 3-(5-取代苯基-[1,3,4]恶二唑-2-亚甲基)-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺的合成及抗菌活性[J]. 药学报, 2005, 40(4): 337-339.
- [10] 马永超, 皇甫超申, 胡国强, 杨锐生, 刘彬. 三氮唑席夫碱衍生物对人肝癌细胞 SMMC-7721 的诱导分化作用[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(19): 1764-1767.
- [11] Afreen, F., Chakraborty, R. and Thakur, A. (2015) Synthesis of a Triazole Derivative and Evaluation of Their Antitubercular Activity. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, **5**, 343-349.
- [12] 李清寒, 张刚, 丁勇, 陈峰, 张震, 莫松. 新型三氮唑 Schiff 碱衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2014, 40(6): 826-832.
- [13] Yu, F., Jia, Y.L., Wang, H.F., Zheng, J., Cui, Y., Fang, X.Y., Zhang, L.M. and Chen, Q.X. (2015) Synthesis of Triazole Schiff's Base Derivatives and Their Inhibitory Kinetics on Tyrosinase Activity. *PLoS ONE*, **10**, e0138578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138578>
- [14] Al-Mathkuri, T.S.F., Al-Jubori, H.M.S. and Saleh, A.T. (2018) Synthesis and Study the Chelating Activity of Some Polymers Containing Heterocyclic Rings, the Derivatives from 1,2,4-Triazole Levofloxacin Acid. *Oriental Journal of Chemistry*, **34**, 2031-2042. <https://doi.org/10.13005/ojc/3404042>
- [15] 苟玉婷, 岳凡, 陈华梅, 孙都成, 刘罡. 4-氨基-1,2,4-三氮唑的铁/钴混金属配合物的合成与晶体结构[J]. 化学试剂, 2012, 34(10): 891-894.
- [16] Patil, S.A., Naik, V.H., Kulkarni, A.D., Unki, S.N. and Badami, P.S. (2011) Synthesis, Characterization, DNA Cleavage, and *In-Vitro* Antimicrobial Studies of Co(II), Ni(II), and Cu(II) Complexes with Schiff Bases of Coumarin Derivatives. *Journal of Coordination Chemistry*, **64**, 2688-2697. <https://doi.org/10.1080/00958972.2011.594507>

-
- [17] Singh, K., Kumar, Y., Puri, P., Sharma, C. and Aneja, K.R. (2012) Synthesis, Spectroscopic, Thermal and Antimicrobial Studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes with Schiff Base Derived from 4-amino-3-mercapto-6-methyl-5-oxo-1,2,4-triazine. *Medicinal Chemistry Research*, **21**, 1708-1716.
<https://doi.org/10.1007/s00044-011-9683-4>
- [18] Lechani, N., Hamdi, M., Kheddis-Boutemur, B., Talhi, O., Laichi, Y., Bachari, K. and Silva, A.M.S. (2018) Synthetic Approach toward Heterocyclic Hybrids of [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Synlett*, **29**, 1502-1504.
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1591991>
- [19] 易君明, 郑玉国, 陈明华. 联吡啶取代基二(4-氨基-1,2,4-三氮唑-3-硫醚)的合成及表征[J]. 化学试剂, 2019, 41(11): 1189-1196.