

# 苯基取代的苯并噻唑胺双苯甲酰胺 衍生物的合成及生物活性

郑玉国<sup>a,b</sup> 郭晴晴<sup>a,b</sup> 熊 壮<sup>a</sup> 何 勇<sup>a</sup> 杨 涛<sup>a</sup> 卢 平<sup>a</sup> 魏 学<sup>a</sup> 薛 伟<sup>a\*</sup>

(<sup>a</sup>贵州大学精细化工研究开发中心,教育部绿色农药与农业生物工程重点实验室 贵阳 550025;

<sup>b</sup>兴义民族师范学院化学生物系 兴义 562400)

**摘 要** 以取代苯甲酸和取代邻氨基苯甲酸为起始原料,设计合成了13个含取代苯并噻唑胺邻甲酰氨基苯甲酰胺类化合物,其结构经<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR及元素分析确证。初步生物活性测试结果表明,在500 mg/L目标化合物浓度下,对黄瓜花叶病毒有一定抑制作用。采用MTT法进行化合物抑制PC3癌细胞体外活性测试,结果表明,所合成的化合物具有不同程度的抑制PC3癌细胞活性,其中化合物4f在10 μmol/L浓度下对PC3的抑制率为74.2%。

**关键词** 双酰胺,苯并噻唑,甲氧基,生物活性

中图分类号:O626

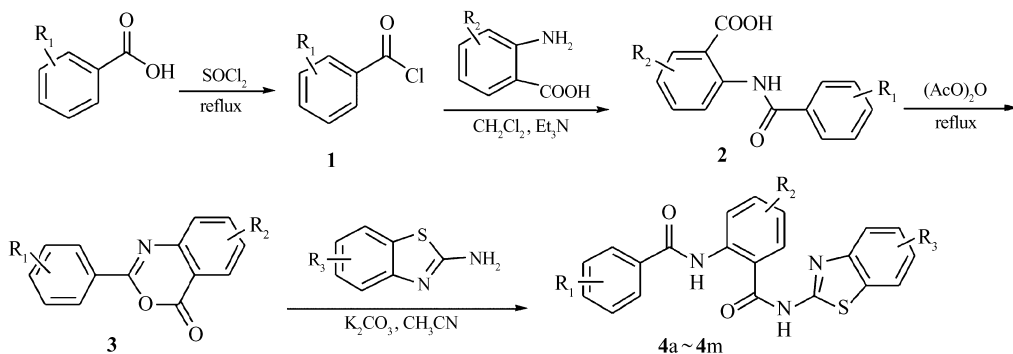
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2012)07-0762-07

DOI:10.3724/SP.J.1095.2012.00339

近年来,杂环化合物已经成为新农药研究的重要对象,其中苯并噻唑类占有重要地位,该类化合物具有较好的生物活性以及对人体低毒的特点,可以用于农药和医药研究中。自1962年Merck公司成功开发噻菌灵以来,已成功开发了如苯噻菌胺、噻虫胺、噻隆、甲基苯噻隆、苯噻草胺、噻唑禾草灵和噻虫嗪等<sup>[1-8]</sup>多种苯并噻唑类农药品种。本课题组也对苯并噻唑基进行结构修饰,引入杂环后合成了系列具有抑病毒和抑癌活性的化合物<sup>[9]</sup>。

自日本农药公司<sup>[10]</sup>、拜耳公司<sup>[11]</sup>和杜邦公司<sup>[12]</sup>分别发现了作用于鱼尼丁受体的双酰胺类杀虫剂后,双酰胺类化合物也成为农用化学品合成研究的焦点。已发现,双酰胺类衍生物具有消炎、抗菌、抗肿瘤、除草、杀虫和抗病毒等<sup>[13-16]</sup>活性,引起广泛关注<sup>[17-22]</sup>。已有许多含甲氧基苯基类农药,如恶虫酮、异恶草胺商品化。本课题组曾在取代甲氧基苯甲酸上引入杂环后合成了具有较高生物活性的化合物<sup>[23-25]</sup>。本文以取代甲氧基苯甲酸和取代邻氨基苯甲酸为起始原料,将甲氧基团和苯并噻唑基引入双酰胺结构中,设计合成了13个未见报道的含甲氧基和苯并噻唑基的双苯甲酰胺类衍生物4a~4m,各化合物的结构及合成路线如Scheme 1所示。通过NMR谱、IR谱及元素分析确证了目标化合物的结构。初步生物活性测试表明,部分化合物有一定的抗植物病毒活性和抑制体外PC3癌细胞活性。其中化合物4f在10 μmol/L浓度下对PC3的抑制率为74.2%。



2011-07-29 收稿,2011-10-04 修回

国家自然科学基金(21062005)和贵州省教育厅自然科学研究项目(黔教科 2010090)资助项目

通讯联系人:薛伟,副教授; Tel/Fax:0851-8292090; E-mail:wxue@gzu.edu.cn; 研究方向:新农药的创制

- 4a.  $R_1 = 2\text{-OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 6\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ ; 4b.  $R_1 = 2\text{-OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 4\text{-CH}_3$ ; 4c.  $R_1 = 2\text{-OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 6\text{-CH}_3$ ;  
 4d.  $R_1 = 2\text{-OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 6\text{-OCH}_3$ ; 4e.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 6\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ ;  
 4f.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 4\text{-CH}_3$ ; 4g.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 6\text{-OCH}_3$ ;  
 4h.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}$ ; 4i.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = 6\text{-Cl}$ ;  
 4j.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = 3\text{-CH}_3, R_3 = 6\text{-CH}_3$ ; 4k.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = 3\text{-CH}_3, R_3 = 4\text{-CH}_3$ ;  
 4l.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = 3\text{-CH}_3, R_3 = \text{H}$ ; 4m.  $R_1 = 3,4\text{-2OCH}_3, R_2 = 5\text{-CH}_3, R_3 = 4\text{-CH}_3$

Scheme 1 Synthesis of the title compounds

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

X-5 型熔点测定仪(巩义市科瑞仪器有限公司),温度计未校正;IR Prestige-21 型红外光谱仪(日本岛津公司),KBr 压片;JEOL-ECX 500 NMR 核磁共振仪(日本电子株式会社),TMS 作内标,DMSO- $d_6$  为溶剂, $^1\text{H}$  NMR 的磁场频率为500 MHz, $^{13}\text{C}$  NMR 的磁场频率为125 MHz;Elementar Vario-III 型元素分析仪(德国 Elementar 公司);所用试剂均为分析纯。

### 1.2 中间体及目标化合物的合成

1.2.1 2-(取代甲氧基苯甲酰胺)取代苯甲酸(2)的合成 将0.46 g(3 mmol)2-甲氧基苯甲酸和6 mL 二氯亚砷加入到25 mL 单口圆底烧瓶中,加热回流3 h。减压蒸除过量的二氯亚砷得甲氧基苯甲酰氯。在100 mL 三口圆底烧瓶中加入0.41 g(3 mmol)邻氨基苯甲酸和40 mL 二氯甲烷,再滴加2 mL 三乙胺缚酸剂,在冰浴冷却下缓慢滴加15 mL 上述酰氯的二氯甲烷溶液,于室温搅拌反应,至TCL检测反应完成后,加入40 mL 饱和氯化钠水溶液,充分混合后,分出水层,用乙酸乙酯(40 mL $\times$ 2)萃取,合并乙酸乙酯相。分别用稀盐酸、10%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤后,加无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤,减压脱去溶剂得粗品,烘干,直接用于下一步合成。

1.2.2 2-(甲氧基苯基)-4(3H)-3,1-取代苯并噻唑酮(3)的合成 在装有分馏器(高200 mm)、温度计和无水氯化钙干燥管的250 mL 反应瓶中加入2.4 g(0.1 mol)化合物2和100 mL 醋酐。控制加热速度,使馏出液约1滴/10 s,用TCL检测反应的进程至反应结束后,降至室温,抽滤得化合物3。

1.2.3 目标化合物的合成 将1.27 g(5 mmol)化合物3、40 mL 乙腈和0.7 g(5 mmol)碳酸钾置于100 mL 反应瓶中,加热,回流反应5 min。然后慢慢加入15 mL(5 mmol 取代苯并噻唑胺溶于15 mL 乙腈)取代苯并噻唑胺溶液,搅拌加热回流反应至TLC检测原料点消失。将反应液倾入冷水中,静置析出固体,抽滤,将固体粗产物上硅胶柱层析,以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$ 洗脱,得目标化合物4a~4m。

化合物4a:淡黄色固体,收率33%,mp 241~242  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR, $\delta$ :12.80(s,1H,NH),11.22(s,1H,NH),8.60(s,1H,Ph—H),8.20(s,1H,Ph—H),7.49~7.61(m,5H,Ph—H),7.02~7.11(m,3H,Ph—H),4.11(s,3H, $\text{OCH}_3$ ),4.06(q,2H, $J=6.9$  Hz, $\text{OCH}_2$ ),1.31(t,3H, $J=6.9$  Hz, $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR, $\delta$ :163.7,157.8,156.1,139.0,134.3,133.3,132.1,130.0,123.6,122.5,121.8,121.4,116.1,112.8,112.7,105.8,64.1,56.6,15.2; IR, $\sigma/\text{cm}^{-1}$ :3417,3271,3020,2976,2926,2879,1658,1639,1597,1550,1510,1458,1440,1269,1215,1022,948,918,869,799,750;元素分析(按 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 计算值)/%:C 64.45(64.41),H 4.93(4.73),N 9.24(9.39)。

化合物4b:淡黄色固体,收率40%,mp >300  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR, $\delta$ :13.07(s,1H,NH),11.69(s,1H,NH),8.57(d,1H, $J=7.5$  Hz,Ph—H),8.01(s,3H,Ph—H),7.55~7.58(m,2H,Ph—H),7.21~7.24(m,5H,Ph—H),4.12(s,3H, $\text{OCH}_3$ ),2.46(s,3H, $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR, $\delta$ :167.8,163.7,157.8,148.1,134.3,133.4,132.1,130.2,127.3,124.3,123.6,122.6,121.8,121.4,119.7,112.8,56.6,18.6; IR, $\sigma/\text{cm}^{-1}$ :3251,3172,2943,2918,1670,1645,1598,1583,1446,1406,1296,1267,1242,1228,1159,1072,1016,918,891,856,744;元素分析(按 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 计算值)/%:C 66.22(66.17),H 4.92(4.59),N 10.21(10.07)。

化合物4c:淡黄色固体,收率28%,mp >300  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR, $\delta$ :12.96(s,1H,NH),11.73(s,1H,NH),8.60(d,1H, $J=8.0$  Hz,Ph—H),7.79(s,5H,Ph—H),7.08~7.26(m,5H,Ph—H),4.11(s,3H,

OCH<sub>3</sub>), 2.46(s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR, δ: 163.8, 157.8, 134.3, 133.9, 133.3, 132.1, 128.2, 123.1, 122.4, 122.0, 121.4, 112.8, 56.6, 21.5; IR,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3271, 3217, 2970, 2918, 1643, 1597, 1546, 1514, 1440, 1294, 1240, 1020, 920, 750, 673; 元素分析(按 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 计算值)/%: C 66.07(66.17), H 5.09(4.59), N 9.76(10.07)。

化合物 4d: 淡黄色固体, 收率 37%, mp 218 ~ 219 °C; <sup>1</sup>H NMR, δ: 12.91(s, 1H, NH), 11.74(s, 1H, NH), 8.60(d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ph—H), 8.01(s, 2H, Ph—H), 7.57 ~ 7.60(m, 4H, Ph—H), 7.24 ~ 7.08(m, 4H, Ph—H), 4.12(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR, δ: 163.7, 157.8, 156.9, 139.0, 134.3, 133.3, 132.2, 130.1, 123.6, 122.5, 122.1, 115.8, 112.8, 105.2, 56.6, 56.2; IR,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3099, 2935, 2833, 1734, 1654, 1639, 1550, 1315, 1296, 1219, 1126, 1076, 1022, 948, 920, 837, 808, 752, 684; 元素分析(按 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 计算值)/%: C 63.56(63.73), H 4.53(4.42), N 9.38(9.69)。

化合物 4e: 淡黄色固体, 收率 32%, mp 273 ~ 274 °C; <sup>1</sup>H NMR, δ: 12.81(s, 1H, NH), 11.23(s, 1H, NH), 8.41(s, 1H, Ph—H), 8.12(s, 1H, Ph—H), 7.50 ~ 7.61(m, 5H, Ph—H), 7.10 ~ 7.11(m, 3H, Ph—H), 4.05(q, 2H, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.81(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.33(t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR, δ: 164.9, 156.1, 149.1, 133.5, 127.2, 123.7, 122.3, 121.0, 116.0, 111.8, 111.0, 106.0, 64.2, 56.3, 56.1, 15.2; IR,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3153, 3126, 2972, 2929, 1660, 1647, 1600, 1392, 1346, 1217, 1176, 1138, 945, 908, 864, 752; 元素分析(按 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 计算值)/%: C 62.67(62.88), H 5.02(4.85), N 8.60(8.80)。

化合物 4f: 淡黄色固体, 收率 33%, mp > 300 °C; <sup>1</sup>H NMR, δ: 12.97(s, 1H, NH), 11.25(s, 1H, NH), 8.20(s, 1H, Ph—H), 7.79 ~ 7.81(m, 4H, Ph—H), 7.25 ~ 7.26(m, 5H, Ph—H), 3.81(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47(s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR, δ: 164.9, 152.4, 149.1, 133.5, 130.2, 127.2, 123.6, 122.5, 121.0, 119.6, 111.8, 111.0, 56.2, 56.0, 18.6; IR,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3286, 3259, 3134, 2987, 2931, 1662, 1643, 1604, 1446, 1328, 1219, 1128, 1024, 945, 912, 854, 823, 767, 750; 元素分析(按 C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 计算值)/%: C 64.85(64.41), H 4.71(4.73), N 9.12(9.39)。

化合物 4g: 淡黄色固体, 收率 27%, mp 225 ~ 226 °C; <sup>1</sup>H NMR, δ: 12.82(s, 1H, NH), 11.30(s, 1H, NH), 8.35(s, 1H, Ph—H), 8.11(s, 1H, Ph—H), 7.50 ~ 7.62(m, 6H, Ph—H), 7.24(s, 1H, Ph—H), 7.10(d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ph—H), 3.84(s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.83(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR, δ: 164.9, 156.8, 152.4, 149.1, 133.5, 130.2, 127.2, 123.7, 122.1, 121.0, 115.6, 111.8, 111.0, 105.4, 56.2; IR,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3269, 3232, 3086, 2931, 2831, 1639, 1600, 1550, 1512, 1431, 1273, 1176, 1157, 1055, 1024, 947, 920, 866, 825, 761, 740; 元素分析(按 C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 计算值)/%: C 62.44(62.19), H 4.55(4.57), N 8.76(9.07)。

化合物 4h: 白色固体, 收率 32%, mp 268 ~ 269 °C; <sup>1</sup>H NMR, δ: 13.05(s, 1H, NH), 11.64(s, 1H, NH), 8.40(s, 1H, Ph—H), 8.10(s, 1H, Ph—H), 7.99(d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ph—H), 7.75(d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ph—H), 7.64(t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ph—H), 7.55(s, 1H, Ph—H), 7.48(t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph—H), 7.33(t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ph—H), 7.28(t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ph—H), 7.16(d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ph—H), 3.87(d, *J* = 5.8 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR, δ: 165.0, 152.4, 149.1, 139.7, 133.4, 130.3, 127.3, 126.8, 124.1, 123.6, 122.8, 122.4, 122.0, 121.9, 121.1, 119.7, 111.7, 111.0, 56.2, 56.0; IR,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3415, 3311, 3255, 2933, 1664, 1647, 1598, 1585, 1533, 1517, 1448, 1325, 1273, 1220, 1134, 1020, 947, 912, 871, 810, 752; 元素分析(按 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 计算值)/%: C 63.52(63.73), H 4.63(4.42), N 9.36(9.69)。

化合物 4i: 白色固体, 收率 39%, mp 278 ~ 279 °C; <sup>1</sup>H NMR, δ: 13.07(s, 1H, NH), 11.18(s, 1H, NH), 8.28(s, 1H, Ph—H), 8.15(s, 1H, Ph—H), 8.01(s, 1H, Ph—H), 7.75(d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ph—H), 7.60 ~ 7.66(m, 2H, Ph—H), 7.48 ~ 7.53(m, 2H, Ph—H), 7.14(s, 1H, Ph—H), 7.12(s, 1H, Ph—H), 3.85(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR, δ: 169.8, 164.9, 157.7, 152.3, 149.0, 133.9, 132.4, 130.5, 127.7, 124.0, 123.1, 121.6, 121.1, 120.9, 113.0, 113.8, 111.7, 111.3, 108.3, 108.1, 56.2, 56.1; IR,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 3282, 3176, 3082, 1645, 1595, 1577, 1508, 1311, 1267, 1222, 1022, 945, 916, 869, 808, 767,

750;元素分析(按  $C_{23}H_{18}ClN_3O_4S$  计算值)/% :C 58.98(59.04),H 3.87(3.88),N 8.56(8.98)。

化合物 **4j**:白色固体,收率 33%,mp 207 ~ 209 ℃; $^1H$  NMR, $\delta$ :12.53(s,1H,NH),9.80(s,1H,NH),7.70(s,1H,Ph—H),7.59(d, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),7.52(d, $J$  = 7.5 Hz,2H,Ph—H),7.47(d, $J$  = 7.5 Hz,1H,Ph—H),7.43(s,1H,Ph—H),7.31(t,1H,Ph—H),7.21(d, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),7.01(d, $J$  = 7.7 Hz,1H,Ph—H),3.82(s,3H,OCH<sub>3</sub>),3.81(s,3H,OCH<sub>3</sub>),2.36(s,3H,CH<sub>3</sub>),2.26(s,3H,CH<sub>3</sub>); $^{13}C$  NMR, $\delta$ :169.2,164.6,156.1,152.4,147.8,136.5,135.7,132.7,131.2,127.7,127.4,126.5,126.1,124.0,123.7,121.4,119.5,111.4,56.2,26.2,18.6;IR, $\sigma/cm^{-1}$ :3302,3169,2966,2939,1739,1670,1597,1562,1552,1500,1460,1305,1265,1230,1170,1109,1018,875,812,771,705,644;元素分析(按  $C_{25}H_{23}N_3O_4S$  计算值)/% :C 64.93(65.06),H 5.24(5.02),N 9.35(9.10)。

化合物 **4k**:白色固体,收率 33%,mp 208 ~ 210 ℃; $^1H$  NMR, $\delta$ :12.62(s,1H,NH),9.83(s,1H,NH),7.91(d, $J$  = 8.5 Hz,1H,Ph—H),7.71(d, $J$  = 8.0 Hz,2H,Ph—H),7.54(d, $J$  = 7.5 Hz,1H,Ph—H),7.48(d, $J$  = 7.5 Hz,1H,Ph—H),7.44(s,1H,Ph—H),7.26(t, $J$  = 8.7 Hz,1H,Ph—H),7.01(d, $J$  = 8.5 Hz,1H,Ph—H),3.77(s,3H,OCH<sub>3</sub>),3.75(s,3H,OCH<sub>3</sub>),2.46(s,3H,CH<sub>3</sub>),2.27(s,3H,CH<sub>3</sub>); $^{13}C$  NMR, $\delta$ :167.2,165.6,158.1,152.0,148.8,148.2,136.5,135.2,133.7,132.2,127.1,126.5,124.0,121.4,119.5,111.4,60.2,56.2,56.0,21.2,18.6,14.6;IR, $\sigma/cm^{-1}$ :3315,3162,2978,1745,1672,1597,1562,1552,1505,1463,1305,1265,1230,1174,1106,1015,875,821,773,705;元素分析(按  $C_{25}H_{23}N_3O_4S$  计算值)/% :C 65.34(65.06),H 5.31(5.02),N 9.02(9.10)。

化合物 **4l**:白色固体,收率 32%,mp 212 ~ 214 ℃; $^1H$  NMR, $\delta$ :12.53(s,1H,NH),9.80(s,1H,NH),7.90(d, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),7.70(d, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),7.52(t, $J$  = 6.3 Hz,2H,Ph—H),7.47(d, $J$  = 7.4 Hz,1H,Ph—H),7.44(s,1H,Ph—H),7.38(t, $J$  = 6.9 Hz,1H,Ph—H),7.30(t, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),7.24(t, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),7.00(d, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),3.77(s,3H,OCH<sub>3</sub>),3.74(s,3H,OCH<sub>3</sub>),2.26(s,3H,CH<sub>3</sub>); $^{13}C$  NMR, $\delta$ :167.2,165.6,158.1,152.0,148.8,148.2,136.5,135.2,133.7,132.2,127.1,126.5,124.0,121.4,119.5,111.4,60.2,56.2,56.0,21.2,18.6,14.6;IR, $\sigma/cm^{-1}$ :3441,3169,3061,2931,1662,1604,1585,1505,1450,1277,1316,1269,1209,1144,1023,947,896,817,756;元素分析(按  $C_{24}H_{21}N_3O_4S$  计算值)/% :C 64.08(64.41),H 4.47(4.73),N 9.58(9.39)。

化合物 **4m**:白色粉末,收率 34%,熔点 247 ~ 249 ℃; $^1H$  NMR(500 MHz,DMSO- $d_6$ ), $\delta$ :12.90(s,1H,NH),11.21(s,1H,NH),8.23(s,1H,Ph—H),7.94(s,1H,Ph—H),7.80(d, $J$  = 6.3 Hz,1H,Ph—H),7.58(s,1H,Ph—H),7.54(s,1H,Ph—H),7.45(d, $J$  = 8.0 Hz,1H,Ph—H),7.28(s,1H,Ph—H),7.24(s,1H,Ph—H),7.13(d, $J$  = 7.5 Hz,1H,Ph—H),4.19(s,3H,OCH<sub>3</sub>),3.87(s,3H,OCH<sub>3</sub>),2.51(s,3H,CH<sub>3</sub>),2.39(s,3H,CH<sub>3</sub>); $^{13}C$  NMR(125 MHz,DMSO- $d_6$ ), $\delta$ :170.9,164.8,152.3,149.0,134.0,132.9,130.6,127.3,124.2,122.1,119.6,111.7,111.0,60.3,56.2,56.0,55.4,49.1,21.3,20.8;IR(KBr), $\sigma/cm^{-1}$ :3174,3076,2966,2935,1649,1598,1583,1548,1527,1510,1489,1456,1440,1406,1338,1315,1300,1265,1219,1201,1176,1130,1022,771,748;元素分析(按  $C_{25}H_{23}N_3O_4S$  计算值)/% :C 64.92(65.06),H 4.78(5.02),N 13.48(13.87)。

1.3 目标化合物抗植物病毒(CMV)及抑制体外培养癌细胞(PC3)活性实验

1.3.1 抗 CMV 活性实验 以长势一致的苋色藜(*Chenopodium amaranticolor*)作枯斑寄主,用毛笔将病毒摩擦接种于撒有金刚砂的适龄叶片上,0.5 h 后用清水将叶片清洗干净,光照培养 1.5 h。称取适量供试化合物于称量瓶中,加入 30 ~ 50  $\mu$ L DMF 使其充分溶解。用含 1% Tween20 的二次蒸馏水稀释成 500 mg/L 的溶液。另取 125  $\mu$ L 2% 宁南霉素水剂,加入 30  $\mu$ L DMF,用含 1% Tween20 的二次蒸馏水 5 mL 稀释成 500 mg/L 的宁南霉素溶液。将二者分别涂施于叶片的左右半叶。以溶媒为对照,每药剂处理 3 株,每株 6 片叶,将其在(28  $\pm$  1) ℃、10000 Lux 光照培养箱中保湿培养 6 ~ 7 d 后,记录产生枯斑的数目,按下式计算枯斑抑制率。

$$X/\% = \frac{CK - T}{CK} \times 100$$

式中,  $X$  为相对抑制率(%) ,CK 为对照组(右半叶)枯斑数,  $T$  为化合物处理组(左半叶)枯斑数。

1.3.2 抑制培养 PC3 癌细胞活性测定 以 DMSO 为参照物,阿霉素(ADM)为对照药剂,采用 MTT 比色法测定了化合物 **4** 对人体前列腺癌细胞(PC3)的抑制率。将 PC3 细胞接种于 96 孔细胞培养板中,每孔 2200 个细胞。在 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度条件下培养 24 h。设空白对照和溶媒对照,每组 4 个平行,继续培养 72 h,加入 5 g/L MTT 20 μL 培养 4 h,于酶标仪上测定 OD<sub>570</sub> 值。以溶媒对照组为参比计算抑制率。

2 结果与讨论

2.1 合成路线选择

目标化合物的合成主要有 4 种方法:1)取代苯甲酸、甲基磺酰氯和吡啶在常温下反应,不需处理直接用于下一步反应后,最后与取代苯并噻唑胺反应得目标化合物<sup>[26]</sup>;2)取代苯甲酸首先酰氯化,然后和取代邻氨基苯甲酸反应,纯化后,再次酰氯化,最后与取代苯并噻唑胺反应得目标化合物<sup>[27]</sup>;3)取代邻氨基苯甲酸与光气反应,然后与取代苯并噻唑胺反应,最后在缩合剂条件下与取代苯甲酸反应得目标化合物<sup>[28]</sup>;4)首先将取代甲氧基苯甲酸酰氯化,然后和取代邻氨基苯甲酸反应,再在醋酸酐中闭环,最后和取代苯并噻唑胺反应得目标化合物。4 种方法各有特点:方法 1 的第一步反应,得到黄色油状液体且副产物较多,目标化合物分离比较麻烦;方法 2 需要 2 步酰氯化,过量的酰氯不易回收,且第 2 步酰氯化收率不高;方法 3 取代邻氨基苯甲酸与光气反应所得中间体与取代苯并噻唑胺极性相似,不好分离,且所用缩合剂价格昂贵。方法 4 操作简单,反应时间短,收率高,且后处理简单。故本文选择第 4 种方法合成目标化合物。

2.2 目标化合物的生物活性

目标化合物对黄瓜花叶病毒的抑制率数据列于表 1。从表 1 可以看出,化合物 **4b** 对 CMV 的抑制率为 52.3%,接近同样条件下对照药宁南霉素的抑制率,具有进一步优化的潜力。可能因 R<sub>1</sub> 为 2-OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> 为 4-CH<sub>3</sub>,其正共轭效应大于负诱导效应,增加了苯环的电子云密度,从而增强了化合物与 CMV 特异性酶的亲和性引起的。而当 R<sub>1</sub> 为 3,4-2OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> 为 6-OCH<sub>3</sub>、6-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、H、6-Cl 或 6-F 时,其负诱导效应大于正共轭效应,降低了苯环的电子云密度,从而降低了化合物与 CMV 特异性酶的亲和性,因而化合物 **4h**、**4l** 和 **4i** 对花叶病毒的抑制活性均相对较低。

表 1 目标化合物 4 对 CMV 的抑制率  
Table 1 Inibition rate of compound 4 toward CMV

Compound	Inhibition rate/%	Compound	Inhibition rate/%
<b>4a</b>	45.4	<b>4h</b>	34.8
<b>4b</b>	52.3	<b>4i</b>	35.7
<b>4c</b>	38.9	<b>4j</b>	40.1
<b>4d</b>	43.1	<b>4k</b>	49.6
<b>4e</b>	46.9	<b>4l</b>	34.5
<b>4f</b>	48.1	<b>4m</b>	37.9
<b>4g</b>	40.4	ningnanmycin	58.7

目标化合物对 PC3 癌细胞的抑制率数据列于表 2。从表 2 可以看出,部分化合物对人前列腺癌细胞(PC3)表现出一定抑制活性。其中化合物 **4f**、**4e** 对 PC3 细胞抑制率分别达 74.2%、66.4%。苯环上取代基的电性和位置对抑制 PC3 癌细胞活性有一定的影响。当 R<sub>2</sub> 为氢基时,化合物的抑制活性较高,原因可能是 R<sup>1</sup> 为 H 时空间位阻小,增加了苯环的电子云密度。当苯并噻唑基苯环上的 R<sub>3</sub> 为 6-Cl 时比其他取代基对化合物抑制 PC3 癌细胞活性低。这可能是由于取代基的电子效应引起了目标化合物分子上电荷分布变化,使得目标化合物不容易与受体结合有关。

苯基取代的苯并噻唑胺双苯甲酰胺类化合物值得深入研究,通过进一步结构修饰有望筛选出抗植物病毒及抗癌细胞的药剂。

表 2 化合物 4a~4m (10 μmol/L) 对 PC3 癌细胞的抑制率

Table 2 Inhibition rate of compounds 4a~4m toward PC3 cells at 10 μmol/L

Compound	Inhibition rate/%	Compound	Inhibition rate/%
4a	53.2 ± 10.7	4h	47.5 ± 7.6
4b	46.9 ± 7.8	4i	47.2 ± 6.5
4c	59.8 ± 9.4	4j	51.5 ± 11.3
4d	52.5 ± 10.1	4k	46.9 ± 10.6
4e	66.4 ± 3.4	4l	48.5 ± 6.4
4f	74.2 ± 5.5	4m	48.9 ± 11.4
4g	46.4 ± 6.9	ADM	90.6

3 结 论

取代苯甲酸经酰氯化,和取代邻氨基苯甲酸反应,在醋酸酐中闭环,最后与取代苯并噻唑胺反应得目标化合物,生物活性试验结果表明,所合成的化合物对 CMV 及 PC3 癌细胞有一定抑制活性。对这类化合物进行进一步的结构改造,有望发现更高活性的化合物。

参 考 文 献

[1] Koci J,Klimesova V,Waisser K,*et al.* Heterocyclic Benzazole Derivatives with Antimycobacterial *in vitro* Activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2002,**12**(22):3275-3278.

[2] Kashiyaama E,Huchinson I,Chua M S,*et al.* Antitumor Benzothiazoles. 8. Synthesis, Metabolic Formation, and Biological Properties of the C- and N-Oxidation Products of Antitumor 2-(4-Aminophenyl)-benzothiazoles[J]. *J Med Chem*,1999,**42**(20):4172-4184.

[3] Hutchinson I,Chua M S,Browne H L,*et al.* Antitumor Benzothiazoles. 14. Synthesis and *in vitro* Biological Properties of Fluorinated 2-(4-Aminophenyl) Benzothiazoles[J]. *J Med Chem*,2001,**44**(9):1446-1455.

[4] Bradshaw T D,Westwell A D. The Development of the Antitumour Benzothiazole Prodrug, Phortress, as a Clinical Candidate[J]. *Curr Med Chem*,2004,**11**(13):1009-1021.

[5] Fitzjohn S,Robinson M P. Bezoxazole and Benzothiazole Derivatives: WO,9406783[P],1994-03-31.

[6] Rathod A,Beread B N,Doshi A G. Synthesis of Schiff Base from 2-Amino-4-phenylthiazole and Substituted 2-Minobenzo-thiazolamines and Their Antimicrobial Activity[J]. *Orient J Chem*,2000,**16**(3):549-552.

[7] Chen C P,Chen Y J. Liquid-phase Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles[J]. *Tetrahedron Lett*,2004,**45**:113-115.

[8] SHA Jiajun,ZHANG Minheng,JIANG Yajun,*et al.* The Handbook of New Breed Pesticide of Overseas[M]. Beijing: Chemical Industry Press,1993(in Chinese).  
沙家俊,张敏恒,姜雅君,等. 国外新农药品种手册[M]. 北京:化学工业出版社,1993.

[9] SONG Baoan,HONG Yanping,JIN Linhong,*et al.* Synthesis, Structure and Antitumor Activity of α-Substituted Aminofluoroarylphosphonate Derivatives[J]. *Chinese J Org Chem*,2005,**25**(8):1001-1006(in Chinese).  
宋宝安,洪艳平,金林红,等. α-取代氨基氟代苯基膦酸酯衍生物的合成、晶体结构与抗癌活性[J]. 有机化学,2005,**25**(8):1001-1006.

[10] Tohnishi M,Nakao H,Kohno E,*et al.* Preparation of Phthalic Acid Diamides as Agricultural and Horticultural Insecticides: EP,919542[P],1999.

[11] Konze J,Andersch W,Stabler D,*et al.* Synergistic Insecticidal and Acaricidal Compositions:WO,2004034786[P],2004.

[12] Lahm G P,Myers B J,Selby T P,*et al.* Preparation of Insecticidal Anthranilamides:WO,2001070671[P],2001.

[13] Ralf N. Insecticide Mode of Action:Return of the Ryanodine Receptor[J]. *Pest Manag Sci*,2006,**62**:690-692.

[14] Lahm G P,Selby T P,Freudenber J H,*et al.* Insecticidal Anthranilic Diamides:a New Class of Potent Ryanodine Receptor Activators[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2005,**15**(22):4898-4906.

[15] Kuhn T D,Haug M,Jelich K,*et al.* Preparation of 4-Trifluormethylbenzamides as Pesticides for Plant and Material Protection:DE,4428380[P],1996.

[16] Theissen R J. Herbicidal 1-{5-[2-Chloro-4(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrobenzoyl}-3-isopropyl 2,1,3-Benzothiadiazin-4-one 2,2-Dioxide:US,4340417[P],1982.

[17] Joycharat N,Greger H,Hofer O,*et al.* Flavaglines and Triterpenoids from the Leaves of *Aglaia Forbesii*[J]. *Phytochemistry*,2008,**69**:206-211.

[18] David C A,Lahm G P,Smith B K,*et al.* Synthesis of Insecticidal Fluorinated Anthranilic Diamides[J]. *Bioorg Med Chem*,

- 2008, **16**(6):3163-3170.
- [19] Scott D A, Aquila B M, Bebernitz G A, *et al.* Pyridyl and Thiazolyl Bisamide CSF-1R Inhibitors for the Treatment of Cancer [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(17):4794-4797.
- [20] Kranz M, Wall M, Evans B, *et al.* Identification of PDE4B Over 4D Subtype-selective Inhibitors Revealing an Unprecedented Binding Mode[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **17**(14):5336-5341.
- [21] WANG Qingdong, XUE Sijia, BIAN Wangdong, *et al.* Synthesis and Bioactivity of Amide and Hydrazide Derivatives of *N*-(5-(2-Chlorophenyl)furan-2-formyl) glycine[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2008, **25**(6):647-650 (in Chinese).  
王庆东, 薛思佳, 卞王东, 等. *N*-(5-邻氯苯基-2-呋喃甲酰基)甘氨酸酰胺及酰肼类衍生物的合成及生物活性[J]. *应用化学*, 2008, **25**(6):647-650.
- [22] XUE Yunning, LIU Guohua, XUE Sijia. Synthesis and Herbicidal Activity of *N*-(4,6-Disubstitutedpyrimidin-2-yl)-2-(2,4-dichlorophenoxy) propionamide[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2006, **23**(11):1200-1203 (in Chinese).  
薛允宁, 刘国华, 薛思佳. *N*-(4,6-二取代嘧啶-2-基)-2-(2,4-二氯苯氧基)丙酰胺衍生物的合成及除草活性[J]. *应用化学*, 2006, **23**(11):1200-1203.
- [23] Chen C J, Song B A, Yang S, *et al.* Synthesis and Antifungal Activities of 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole Derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, **15**(12):3981-3989.
- [24] Liu F, Luo X Q, Song B A, *et al.* Synthesis and Antifungal Activity of Novel Sulfoxide Derivatives Containing Trimethoxyphenyl Substituted 1,3,4-Thiadiazole and 1,3,4-Oxadiazole Moiety[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, **16**:3632-3640.
- [25] SONG Baoan, CHEN Caijun, YANG Song, *et al.* Synthesis, Structure and Antitumor Activity of 2-Alkylthio-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole Compounds[J]. *Acta Chim Sin*, 2005, **63**(18):1720-1726 (in Chinese).  
宋宝安, 陈才俊, 杨松, 等. 2-取代硫醚-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3,4-噻二唑类化合物的合成、结构与体外抗癌活性[J]. *化学学报*, 2005, **63**(18):1720-1726.
- [26] CHAI Baoshan, PENG Yongwu, LI Huichao, *et al.* Synthesis of Chlorantraniliprole and Its Insecticidal Activity[J]. *Agrochemicals*, 2009, **48**(1):13-16 (in Chinese).  
柴宝山, 彭永武, 李慧超, 等. 氯虫酰胺的合成与杀虫活性[J]. *农药*, 2009, **48**(1):13-16.
- [27] DONG Weili, XU Junying, LIU Xinghai, *et al.* Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of Novel Anthranilic Diamides Containing 1,2,3-Thiadiazole[J]. *Chem J Chinese Univ*, 2008, **29**(10):1990-1994 (in Chinese).  
董卫莉, 徐俊英, 刘幸海, 等. 含1,2,3-噻二唑的邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物的合成、晶体结构与生物活性[J]. *高等学校化学学报*, 2008, **29**(10):1990-1994.
- [28] LI Zaiguo. Preparation of Organic Intermediates[M]. Beijing:Chemical Industry Press, 2001 (in Chinese).  
李在国. 有机中间体制备[M]. 北京:化学工业出版社, 2001.

## Synthesis and Biological Activity of Anthranilic Diamides Compounds Containing Methoxy and Benzothiazole

ZHENG Yuguo<sup>a,b</sup>, GUO Qingqing<sup>a,b</sup>, XIONG Zhuang<sup>a</sup>, HE Yong<sup>a</sup>,  
YANG Tao<sup>a</sup>, LU Ping<sup>a</sup>, WEI Xue<sup>a</sup>, XUE Wei<sup>a\*</sup>

(<sup>a</sup>Key Laboratory of Green Pesticide and Bioengineering, Ministry of Education, Research and Development Center for Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025, China;

<sup>b</sup>Department of Chemistry and Biological, Xingyi Normal University of Nationalities, Xingyi 562400, China)

**Abstract** Thirteen novel bisamides compounds containing methoxy and benzothiazole were synthesized. Their structures were characterized by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR and elemental analyses. Preliminary bioassay showed that some of them exhibited certain anti-CMV activities, and some compounds posed antitumor activity toward PC3 cells *in vitro* by MTT method. The antiproliferation activity of compound **4f** to PC3 cells was 74.2% at the concentration of 10 μmol/L.

**Keywords** bisamides, benzothiazole, methoxy, bioactivity