

3-苯基-噻吩并嘧啶-4-酮衍生物的合成及其抑菌活性

廖全斌^{a*} 刘明国^a 陈百玲^a 丁明武^b

(^a天然产物研究与利用湖北省重点实验室,三峡大学化学与生命科学学院 宜昌 443002;

^b华中师范大学化学学院,教育部农药与化学生物学重点实验室 武汉)

摘要 利用三组分氮杂 Wittig 反应,以三氢环戊二烯并噻吩基磷亚胺、异氰酸苯酯和酚,合成了 13 种未见文献报道的 2-芳氧基-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮衍生物,产率 63%~78%。通过 IR、¹H NMR、MS 和元素分析测试技术对目标化合物的结构进行了表征。抑菌试验显示,所合成的化合物对真菌(桔青霉菌)的抑制活性优于对细菌的抑制活性。

关键词 噻吩并嘧啶酮,氮杂 Wittig 反应,合成,抑菌活性

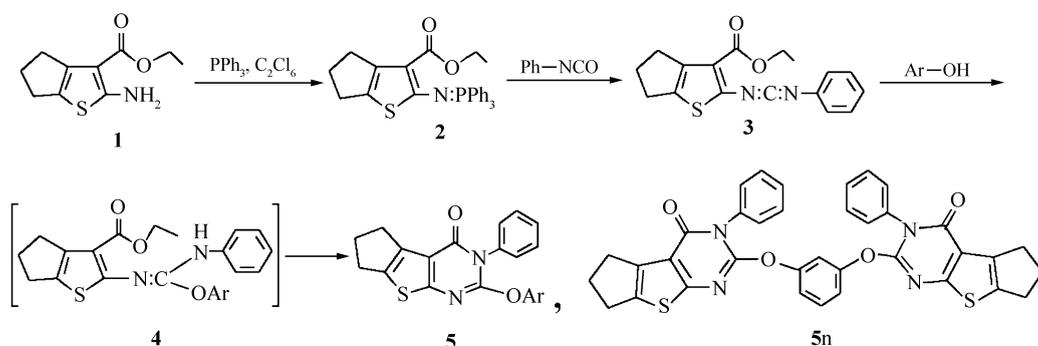
中图分类号:O626.4

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2010)05-0533-06

DOI:10.3724/SP.J.1095.2010.90454

噻吩并嘧啶酮是具有良好生物活性和药理活性的含氮杂环化合物^[1,2],如具有抗菌、抗病毒或抗变异活性^[3,4]。有关文献显示,在氮杂环化合物的 2 位引入芳氧基可以提高其抗菌活性^[5,6],近年发展起来的三组分氮杂 Wittig 反应,由于方法简便,原料易得,反应条件温和,产率较高,已成为合成 2 位取代氮杂环和稠杂环化合物的简易方法^[7]。丁明武等^[8-10]利用三组分氮杂 Wittig 反应合成了咪唑啉酮和噻吩并嘧啶酮等含 2 位取代氮杂环化合物。为了考察 2-芳氧基噻吩并嘧啶酮的抑菌活性,本文用三氢环戊二烯并噻吩基磷亚胺(**2**)与异氰酸苯酯的氮杂 Wittig 反应得到碳二亚胺(**3**),再与各种酚反应,合成了 13 种未见文献报道的 2-芳氧基-3-苯基-四氢环戊二烯并噻吩并嘧啶酮衍生物(**5**),并初步测试了其抑菌活性。合成路线如 Scheme 1 所示。



Ar: phenyl(**5a**), 2-methylphenyl(**5b**), 3-methylphenyl(**5c**), 4-methylphenyl(**5d**), 3,4-dimethylphenyl(**5e**), 2-methoxyphenyl(**5f**), 4-methoxyphenyl(**5g**), 4-(methylthio)phenyl(**5h**), 2-chlorophenyl(**5i**), 4-chlorophenyl(**5j**), 4,6-dichloro-2-methylphenyl(**5k**), 1-naphthyl(**5l**), 2-naphthyl(**5m**)

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-5 型显微熔点测定仪(北京福凯仪器有限公司),温度计未经校正;Avatar 360 型红外光谱仪(美

2009-07-13 收稿,2009-09-17 修回

湖北省教育厅自然科学研究(D20091310)、三峡大学自然科学基金(HY0803)、天然产物研究与应用湖北省重点实验室开放研究基金(2006NP01)资助项目

通讯联系人:廖全斌,男,高级实验师;E-mail:lqb1688@yahoo.com.cn;研究方向:功能化合物的合成及应用

国 Nicolet 公司), KBr 压片; Mercury 400MHz 型核磁共振仪(美国 Varian 公司), TMS 为内标, CDCl_3 或 DMSO-d_6 为溶剂; Finnigen Trace Mass 型质谱仪(美国 Finnigen 公司); Vario EL III 型元素分析仪(德国 Elementar 公司)。所用试剂均为化学纯或分析纯。化合物 **1** 按文献[11]方法由环戊酮、氰基乙酸乙酯和单质硫在乙醇溶液中用二乙胺作催化剂合成, 灰白色固体, mp 91 ~ 92 °C, 与文献[9]一致。溶剂二氯甲烷、乙腈及三乙胺经干燥后使用。

1.2 化合物的合成

1.2.1 化合物 **2** 的合成 化合物 **2** 参照文献[10]方法由化合物 **1**、三苯基磷和六氯乙烷合成, 黄色粉状固体。

1.2.2 化合物 **5** 的合成 于 13 个 60 mL 圆底烧瓶中分别加入 2 mmol (0.95 g) 化合物 **2**, 用 5 mL 干燥二氯甲烷溶解, 加入 2 mmol 异氰酸苯酯, 混匀后于冰箱中冷藏过夜。分别加入 2 mmol 相应的酚(间苯二酚的用量为 1 mmol)、20 mL 干燥乙腈和 1 mmol 无水碳酸钾。先室温搅拌 0.5 h, 加热搅拌回流 2 h, 趁热抽滤, 滤液放入冰箱中冷藏 5 h, 析出大量固体。抽滤出固体, 重结晶, 得化合物 **5**。

1.3 抑菌活性测试

样品用少量 DMF 溶解, 以吐温-80 为乳化剂, 配制成浓度为 100 $\mu\text{g/g}$ 的水溶液。用含毒介质法测得目标化合物的抑菌率(平行 5 次, 取平均值)。受试菌为大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus* Rosenbach)、绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)、桔青霉菌 (*Penicillium citrinum* Thom)。

2 结果与讨论

2.1 化合物表征

化合物 **2**: 产率 88%, mp 183 ~ 184 °C; $^1\text{H NMR}$, δ : 7.88 ~ 7.47 (m, 15H, Ph—H), 4.78 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 7- CH_2), 2.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 5- CH_2), 2.17 (m, 2H, 6- CH_2), 1.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); MS (70 eV) m/z (%): 471 (M^+ , 73), 277 (15), 263 (28), 262 (100), 261 (35), 183 (91), 109 (7), 91 (6), 77 (17), 43 (6); $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ SP 元素分析(计算值)/%: C 71.08 (71.32), H 5.73 (5.56), N 3.11 (2.97)。

2-苯氧基-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮(**5a**): 白色固体, 收率 69%, mp 244 ~ 245 °C; $^1\text{H NMR}$, δ : 7.55 ~ 7.11 (m, 10H, Ph—H), 3.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 7- CH_2), 2.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 5- CH_2), 2.43 (m, 2H, 6- CH_2); IR, σ/cm^{-1} : 1698 (C=O), 1563 (C=C), 1539 (C=N), 1484, 1450, 1350, 1258, 1202 (C—O—C), 687 (C—S); MS (70 eV) m/z (%): 360 (M^+ , 100), 268 (5), 267 (46), 241 (24), 149 (11), 94 (6), 77 (11); $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 元素分析(计算值)/%: C 69.68 (69.98), H 4.62 (4.47), N 7.98 (7.77)。

2-(2-甲基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮(**5b**): 白色固体, 收率 74%, mp 219 ~ 221 °C; $^1\text{H NMR}$, δ : 7.55 ~ 7.09 (m, 9H, Ph—H), 3.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 7- CH_2), 2.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 5- CH_2), 2.42 (m, 2H, 6- CH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3); IR, σ/cm^{-1} : 1695 (C=O), 1567 (C=C), 1540 (C=N), 1490, 1448, 1348, 1260, 1225 (C—O—C), 703 (C—S); MS (70 eV) m/z (%): 374 (M^+ , 100), 268 (8), 267 (63), 255 (87), 240 (22), 238 (11), 165 (23), 164 (13), 136 (17), 119 (11), 91 (23), 77 (39), 65 (14); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 元素分析(计算值)/%: C 70.16 (70.57), H 5.01 (4.84), N 7.63 (7.48)。

2-(3-甲基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮(**5c**): 白色固体, 收率 76%, mp 201 ~ 202 °C; $^1\text{H NMR}$, δ : 7.54 ~ 6.91 (m, 9H, Ph—H), 3.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 7- CH_2), 2.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 5- CH_2), 2.43 (m, 2H, 6- CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3); IR, σ/cm^{-1} : 1697 (C=O), 1566 (C=C), 1540 (C=N), 1486, 1450, 1349, 1260, 1206 (C—O—C), 698 (C—S); MS (70 eV) m/z (%): 374 (M^+ , 100), 268 (8), 267 (71), 255 (52), 240 (14), 238 (8), 136 (10), 164 (9), 119 (7), 91 (19), 77 (43), 65 (15); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 元素分析(计算值)/%: C 70.31 (70.57), H 5.04 (4.84),

N 7.76(7.48)。

2-(4-甲基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5d**):白色固体,收率76%,mp 246~247℃;¹H NMR,δ:7.54~6.98(m,9H,Ph—H),3.01(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.89(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.42(m,2H,6-CH₂),2.34(s,3H,CH₃);IR,σ/cm⁻¹:1697(C=O),1566(C=C),1539(C=N),1506,1449,1348,1261,1206(C—O—C),698(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):374(M⁺,100),268(12),267(96),255(97),240(26),238(15),164(14),136(22),119(10),91(21),77(55),65(14);C₂₂H₁₈N₂O₂S元素分析(计算值)/%:C 70.39(70.57),H 5.05(4.84),N 7.72(7.48)。

2-(3,4-二甲基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5e**):白色固体,收率78%,mp 230~232℃;¹H NMR,δ:7.52~6.85(m,8H,Ph—H),3.02(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.90(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.42(m,2H,6-CH₂),2.24(s,6H,2CH₃);IR,σ/cm⁻¹:1697(C=O),1565(C=C),1539(C=N),1481,1450,1347,1259,1190(C—O—C),701(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):388(M⁺,71),270(9),269(100),267(83),254(28),164(16),136(24),119(14),109(14),103(19),91(27),77(50),65(7);C₂₃H₂₀N₂O₂S元素分析(计算值)/%:C 71.05(71.11),H 5.22(5.19),N 7.27(7.21)。

2-(2-甲氧基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5f**):白色固体,收率77%,mp 240~241℃;¹H NMR,δ:7.53~6.94(m,9H,Ph—H),3.77(s,3H,CH₃),3.02(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.89(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.42(m,2H,6-CH₂);IR,σ/cm⁻¹:1689(C=O),1565(C=C),1539(C=N),1502,1448,1352,1260,1202(C—O—C),693(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):390(M⁺,100),272(13),270(71),268(9),267(67),242(27),241(35),164(13),136(10),119(9),109(9),92(9),78(10),77(33),65(10),64(9),51(11),50(7);C₂₂H₁₈N₂O₃S元素分析(计算值)/%:C 67.54(67.67),H 4.81(4.65),N 7.39(7.17)。

2-(4-甲氧基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5g**):白色固体,收率76%,mp 216~217℃;¹H NMR,δ:7.53~6.86(m,9H,Ph—H),3.79(s,3H,CH₃),3.01(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.89(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.42(m,2H,6-CH₂);IR,σ/cm⁻¹:1686(C=O),1566(C=C),1535(C=N),1503,1442,1348,1249,1201(C—O—C),702(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):390(M⁺,87),272(17),271(100),268(11),267(71),256(27),228(10),164(17),136(24),119(12),109(14),104(11),103(13),92(9),78(9),77(30),65(8),64(12),63(11),51(11),50(7);C₂₂H₁₈N₂O₃S元素分析(计算值)/%:C 67.51(67.67),H 4.83(4.65),N 7.35(7.17)。

2-(4-甲硫基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5h**):白色固体,收率65%,mp 193~194℃;¹H NMR,δ:7.53~7.04(m,9H,Ph—H),7.26~7.04(m,4H,O—Ph—H),3.02(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.91(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.43(m,2H,6-CH₂),2.48(s,3H,CH₃);IR,σ/cm⁻¹:1689(C=O),1562(C=C),1538(C=N),1488,1440,1351,1250,1208(C—O—C),701(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):406(M⁺,100),287(33),268(4),267(37),242(9),239(85),164(7),136(12),119(7),109(7),103(8),91(7),78(7),77(22),65(5),63(6),50(5);C₂₂H₁₈N₂O₂S₂元素分析(计算值)/%:C 64.76(65.00),H 4.63(4.46),N 7.04(6.89)。

2-(2-氯-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5i**):白色固体,收率63%,mp 305~307℃;¹H NMR,δ:7.56~7.19(m,9H,Ph—H),3.03(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.90(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.43(m,2H,6-CH₂);IR,σ/cm⁻¹:1691(C=O),1566(C=C),1539(C=N),1489,1444,1353,1252,1223(C—O—C),702(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):396(M⁺+2,20),394(M⁺,78),361(12),359(50),267(100),240(60),192(11),164(15),136(28),128(17),119(15),111(21),109(17),103(18),99(21),91(10),78(8),77(51),75(18),65(7),63(11),51(9);C₂₁H₁₅N₂O₂SCl计算值(元素分析)/%:C 63.64(63.88),H 3.98(3.83),N 7.26(7.09)。

2-(4-氯-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5j**):白色固体,收率63%,mp 187~188 °C;¹H NMR,δ:7.53~7.07(m,9H,Ph—H),3.02(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.91(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.44(m,2H,6-CH₂);IR,σ/cm⁻¹:1692(C=O),1568(C=C),1538(C=N),1485,1444,1345,1261,1212(C—O—C),697(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):396(M⁺+2,26),394(M⁺,100),275(22),268(10),267(98),240(57),238(10),164(14),136(11),128(5),119(6),111(11),109(7),103(10),99(19),91(6),78(7),77(43),75(18),65(8),63(13),51(12),50(9);C₂₁H₁₅N₂O₂SCl元素分析(计算值)/%:C 63.73(63.88),H 3.98(3.83),N 7.28(7.09)。

2-(2,4-二氯-6-甲基-苯氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5k**):白色固体,收率69%,mp 236~237 °C;¹H NMR,δ:7.57~7.12(m,7H,Ph—H),3.02(t,*J*=7.4 Hz,2H,7-CH₂),2.90(t,*J*=7.4 Hz,2H,5-CH₂),2.43(m,2H,6-CH₂),2.17(s,3H,CH₃);IR,σ/cm⁻¹:1690(C=O),1576(C=C),1540(C=N),1487,1448,1347,1256,1208(C—O—C),699(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):444(M⁺+2,37),442(M⁺,91),409(15),408(15),407(57),290(27),289(15),287(100),267(59),252(10),192(4),164(16),136(19),119(10),111(16),109(12),103(12),91(7),78(10),77(51),75(11),65(6),63(7),51(7);C₂₂H₁₆N₂O₂SCl₂元素分析(计算值)/%:C 55.37(55.58),H 3.51(3.39),N 6.10(5.89)。

2-(1-萘氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5l**):白色固体,收率61%,mp 214~216 °C;¹H NMR,δ:7.85~7.25(m,12H,Ph—H and naPh—H),3.03(t,*J*=7.4 Hz,2H,7-CH₂),2.88(t,*J*=7.2 Hz,2H,5-CH₂),2.42(m,2H,6-CH₂);IR,σ/cm⁻¹:1692(C=O),1566(C=C),1540(C=N),1489,1450,1350,1256,1228(C—O—C),689(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):410(M⁺,42),291(100),276(13),267(26),205(5),164(7),144(9),136(15),127(10),119(9),115(28),109(10),103(9),91(6),78(4),77(23),63(5);C₂₅H₁₈N₂O₂S元素分析(计算值)/%:C 72.95(73.15),H 4.57(4.42),N 6.99(6.82)。

2-(2-萘氧基)-3-苯基-3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(**5m**):白色固体,收率65%,mp 228~230 °C;¹H NMR,δ:7.87~7.25(m,12H,Ph—H and naPh—H),3.03(t,*J*=7.2 Hz,2H,7-CH₂),2.90(t,*J*=7.4 Hz,2H,5-CH₂),2.43(m,2H,6-CH₂);IR,σ/cm⁻¹:1692(C=O),1567(C=C),1540(C=N),1488,1447,1351,1242,1212(C—O—C),694(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):410(M⁺,50),291(100),292(11),276(11),267(56),205(7),164(13),144(12),136(26),127(28),119(10),115(59),109(15),103(11),91(6),78(6),77(29),63(5);C₂₅H₁₈N₂O₂S元素分析(计算值)/%:C 73.00(73.15),H 4.58(4.42),N 6.96(6.82)。

3,3'-二苯基-2,2'-(1,3-苯二氧基双-(3,5,6,7-四氢-4*H*-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮))(**5n**):白色固体,收率59%,mp 210~212 °C;¹H NMR(DMSO-*d*₆),δ:7.54~7.16(m,14H,Ph—H),2.88(t,*J*=6.2 Hz,8H,7-CH₂,5-CH₂),2.37(m,4H,6-CH₂);IR,σ/cm⁻¹:1698(C=O),1569(C=C),1538(C=N),1483,1448,1348,1255,1170(C—O—C),695(C—S);MS(70 eV)*m/z*(%):642(M⁺,100),376(4),360(15),358(24),283(11),267(49),228(56),164(19),136(18),109(7),92(4),77(22);C₃₆H₂₆N₄O₄S₂元素分析(计算值)/%:C 67.10(67.27),H 4.15(4.08),N 8.96(8.72)。

2.2 化合物5的合成

三组分氮杂 Wittig 反应是应用磷亚胺与异氰酸酯反应得到高活性的碳二亚胺中间体,碳二亚胺再与各种亲核试剂作用生成类脒中间体,类脒中间体在碱性条件下发生分子内的成环反应。该方法简便,原料易得,反应条件温和,产率较高,是合成取代含氮杂环和稠杂环的好方法。本文应用三氢环戊二烯并噻吩基磷亚胺(**2**)与异氰酸苯酯反应得到碳二亚胺(**3**),不经过分离直接与各种酚反应,合成了13种未见文献报道的2-芳氧基-3-苯基-四氢环戊二烯并噻吩并嘧啶酮衍生物(**5**)。

从各目标化合物的产率可以看出,在相同反应时间内苯环上含有吸电子基团的酚产率较低,说明苯环上吸电子基团降低了酚的反应活性,如果延长反应时间也可以较高产率得到目标化合物。取代基的空间位阻对反应活性也有一定影响,当酚的苯环上有较大的取代基团时,产率有所降低(如化合物**5l**与

5m)。

2.3 化合物 5 的波谱特征

产物的 IR 谱图中,基团的特征吸收峰均很明显。嘧啶酮环的 C=O 强伸缩振动峰出现在 1686 ~ 1698 cm^{-1} 之间,环内的 C=N 双键受共轭影响,在 1535 ~ 1540 cm^{-1} 之间有较强吸收。噻吩环内 C=C 双键的伸缩振动在 1562 ~ 1576 cm^{-1} 之间有明显的吸收。

在其 ^1H NMR 谱图中,苯环上氢的化学位移一般在 δ 7.57 ~ 6.86 之间,为多重峰,但化合物 5l 与 5m 萘环氢的化学位移移向更低场,分别达 δ 7.85 和 7.87。甲基氢的化学位移受与之相连基团的影响出现较大的差异,一般与芳环直接相连的甲基氢的化学位移在 δ 2.35 ~ 2.09 之间,但化合物 5f 和 5g 的甲基直接与电负性较大的氧原子相连,甲基氢的化学位移移向低场,分别在 δ 3.77 和 3.79,均为单峰,另一个化合物 5h 的甲基与硫原子相连,甲基氢的化学位移为 2.48。与噻吩环稠合的戊环中的一(CH₂)₃—氢的化学位移因相互偶合在 δ 3.05 ~ 2.38 之间出现三组峰,其中与双键相邻的—CH₂—氢的化学位移为三重峰,另一个—CH₂—氢的化学位移因与相邻的 2 个—CH₂—氢耦合而为多重峰。

产物的 MS 谱图显示所合成化合物均有很强的 M⁺ 峰,多数 M⁺ 峰以基峰出现,说明该类化合物较稳定。2 位芳氧基与嘧啶酮环之间的断裂为主要方式,因此 m/z 267 的碎片丰度均比较高。

2.4 化合物 5 的抑菌活性

化合物 5 的抑菌活性测试结果见表 1。表 1 的数据表明:(1)化合物对真菌(桔青霉菌)的抑制活性比对细菌的抑制活性高,在 63.5% 以上,其中化合物 5n 的抑菌率达到 84.9%;(2)化合物对绿脓杆菌的抑制活性优于对大肠杆菌、枯草杆菌和金黄色葡萄球菌的抑制活性:对绿脓杆菌的抑菌率在 51.5% ~ 69.3% 之间,对金黄色葡萄球菌的抑制活性最低,抑菌率在 42.6% ~ 60.4% 之间;(3)当芳氧基苯环的 2 位含有氯原子时活性增强(如化合物 5i、5j、5k),当芳氧基 2 位取代基含有甲基时活性降低(如化合物 5b、5c、5d、5e)。化合物 5n 分子内含有 2 个噻吩并嘧啶酮基团,对桔青霉菌的抑制活性有大幅度提高,但对细菌的抑制活性无明显增强。

表 1 化合物 5 的抑菌活性数据(抑菌率/%)

Table 1 Bacteriostatic activities of compounds 5 (Percentage of bacteriostasis/%)

Compd.	<i>P. citrinum</i> Thom	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Rosenbach	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>
5a	72.5	55.4	52.7	60.4	55.1
5b	65.4	48.6	50.1	53.2	48.2
5c	63.7	50.4	46.9	54.8	49.8
5d	65.9	52.1	47.8	55.6	51.7
5e	63.5	47.8	42.6	51.5	47.2
5f	74.4	58.5	54.5	63.7	57.6
5g	73.8	56.8	53.3	62.6	56.9
5h	65.5	48.6	46.3	52.5	48.2
5i	82.8	65.0	59.7	68.7	63.8
5j	82.5	64.7	59.5	67.1	63.5
5k	81.5	62.9	57.4	66.9	61.7
5l	68.4	56.1	51.6	59.8	55.3
5m	67.8	54.6	50.8	58.2	53.7
5n	84.9	66.0	60.4	69.3	65.7

参 考 文 献

- 1 Shishoo C J, Shirsath V S, Rathod I S, Yande V D. *Eur J Med Chem*[J], 2000, **35**:351
- 2 Press J B, Russel R K. US 4 670 560[P], 1987[*Chem Abstr*][J], 1987, **107**:115604]
- 3 El-Sherbeny M A, El-Ashmawy M B, El-Subbagh H I, El-Emam A A, Badria F A. *Eur J Med Chem*[J], 1995, **30**:445
- 4 Tinney F J, Cetenko W A, Kerbleski J J, Connor D T, Sorenson R J, Herzig D J. *J Med Chem*[J], 1981, **24**:878
- 5 DING Ming-Wu(丁明武), XU Zhi-Feng(许志锋), LIU Zhao-Jie(刘钊杰), ZHOU Qing-Chun(周青春), WU Tian-Jie(吴田捷). *Chinese J Appl Chem(应用化学)*[J], 2001, **18**(1):640

- 6 SUN Yong(孙勇), DING Ming-Wu(丁明武), LIU Zhao-Jie(刘钊杰). *Chinese J Appl Chem*(应用化学)[J], 2003, **20**(6):532
- 7 DING Ming-Wu(丁明武), LIU Zhao-Jie(刘钊杰). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2001, **21**(1):1
- 8 DING Ming-Wu(丁明武), SUN Yong(孙勇), LIU Xiao-Peng(刘小鹏). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报)[J], 2003, **24**:1424
- 9 DING Ming-Wu(丁明武), SHU Ya-Li(宿亚丽), LIU Xiao-Peng(刘小鹏), LIU Zhao-Jie(刘钊杰). *Acta Chim Sin*(化学学报)[J], 2002, **60**(10):1893
- 10 HU Yang-Gen(胡杨根), LV Mao-Yun(吕茂云), SONG He-Li(宋鹤丽), DING Ming-Wu(丁明武). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2005, **25**:295
- 11 Peet N P, Sunder S, Barbuch R J, Vinogradoff A P. *J Heterocyclic Chem*[J], 1986, **23**:129

Synthesis and Bacteriostatic Activities of 3-Phenyl-thienopyrimidin-4-ones

LIAO Quan-Bin^{a*}, LIU Ming-Guo^a, CHEN Bai-Ling^a, DING Ming-Wu^b
(^aHubei Provincial Key Laboratory of Natural Products Research and Development,
College of Chemistry & Life Science, China Three Gorges University, Yichang 443002;
^bKey Laboratory of Pesticide & Chemical Biology, Ministry of Education,
College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan)

Abstract Thirteen new 2-aryloxy-3-phenyl-3, 5, 6, 7-tetrahydro-4H-cyclopenta [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidin-4-ones were synthesized in 63% ~ 78% yields *via* the aza-Wittig reaction of (4, 5, 6-trihydrocyclopentathiophen-2-ylimino) (triphenyl) phosphorane with phenyl *iso*-cyanate, and subsequent reaction with phenols. Their structures were confirmed by IR, ¹H NMR, MS and elemental analysis. The bacteriostatic activities of the new compounds were tested. The results show that bacteriostatic activities of the compounds against fungus (*Penicillium citrinum* Thom) are better than those against bacteria.

Keywords thienopyrimidinone, aza-Wittig reaction, synthesis, bacteriostatic activity