

2-(1*H*-吡啶-3-基)-5-磺基噁二唑衍生物的合成及其生物活性研究

吉礼涛¹ 邱雪梅¹ 谭画元¹ 王 钦¹ 李 焱¹ 戈强胜¹ 王贞超^{1,2,3*} 李成朋^{1,2,3*}

(¹ 贵州大学药学院; ² 贵州大学绿色农药与农业生物工程教育部重点实验室;

³ 贵州省合成药物工程实验室 贵阳 550025)

摘 要 以吡啶-3-甲酸甲酯为原料,通过腈解、环合生成 5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-硫醇,再对其进行亲核取代和氧化反应得到目标化合物,并通过¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 确认其结构。采用噻唑蓝(MTT)法测试了目标化合物对几种癌细胞的体外抑制活性,同时采用比浊法对几种植物病原菌进行了体外抑菌活性测试。结果表明,化合物对于 A549(人肺癌细胞)、PC-3(人前列腺癌细胞)、K562(人慢性髓原白血病细胞)和 HepG2(人肝癌细胞)四种癌细胞有一定的抑制活性;对水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, *Xoo*)、柑橘溃疡病菌(*Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*, *Xac*)以及猕猴桃溃疡病菌(*Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae*, *Psa*)三种植物病菌同样具有一定的抑菌活性。其中,化合物 **4f** 对 *Xoo* 的体外抑制率可达 87.09%(100 μg/mL)和 54.02%(50 μg/mL)。本文结果可为具有磺结构的吡啶衍生物的合成及应用研究提供参考。

关键词 吡啶衍生物 肿瘤细胞毒活性 植物病原菌

Synthesis and Biological Activity of 2-(1*H*-Indol-3-yl)-5-sulfonyl Oxadiazole Derivatives

Ji Litao¹, Qiu Xuemei¹, Tan Huayuan¹, Wang Qin¹, Li Yan¹, Ge Qiangsheng¹,
Wang Zhenchao^{1,2,3*}, Li Chengpeng^{1,2,3*}

(¹ School of Pharmaceutical Science, Guizhou University; ² State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering/Key Laboratory of Ministry of Education, Guizhou University;

³ Guizhou Engineering Laboratory for Synthetic Drugs, Guiyang, 550025)

Abstract With methyl indole-3-carboxylate as raw material, 5-(1*H*-indol-3-yl)-1,3,4-oxadiazole 2-mercaptan was synthesized by hydrazinolysis and cyclization, and then nucleophilic substitution and oxidation reaction were carried out to obtain the target compounds. Their chemical structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, and high-resolution mass spectrometry. The anti-proliferation activity of as-synthesized compounds against several cancer cells *in vitro* was tested by thiazole blue (MTT) method, and their antibacterial activities against several plant pathogens *in vitro* were tested by turbidimetry. The results showed that the compounds have certain inhibitory activity on A549 (human lung adenocarcinoma cell), PC-3 (human prostate cancer cell), K562 (human chronic myelogenous leukemia cell) and HepG2 (human liver cancer cell). They also have antibacterial activity against *Xoo* (*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*), *Xac* (*Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*) and *Psa* (*Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae*). Among them, the inhibitory rate of compound **4f** on *Xoo in vitro* can reach 87.09% (100 μg/mL) and 54.02% (50 μg/mL). These findings can provide a reference for the further study of the syntheses and applications of indole derivatives with sulfone structure.

Keywords Indole derivatives, Tumor cytotoxic activity, Plant pathogens

吡啶是一类普遍存在于自然界中的生物碱, 因为其具有独特的化学结构使得吡啶或吡啶衍生

* 联系人,王贞超 E-mail: wzc.4884@163.com;李成朋 E-mail: lichp11@163.com

国家自然科学基金项目(21867004,22007022)和贵州省教育厅重点项目(QjhKYZi[2021] No. 041)资助

2022-08-11 收稿,2022-11-30 接受

物具有广泛的生物活性,如抑菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、抗癌等^[1-5]。此外,1,3,4-噁二唑不管在农药还是医药方面都是一个关键的中间体,由于此类衍生物具有抗癌、杀虫、抑菌、抗病毒等多种生物活性而被广泛应用,并吸引了众多研究者的关注^[6-9]。

Mostafa 等^[1]合成了含有吡啶基噻吩并嘧啶的杂环化合物,发现其具有一定的抗菌活性。Kang 等^[2]研究发现,吡啶类化合物对烟草花叶病毒具有较好的抑制活性,且同时可作为广谱植物真菌抑制剂。多年的临床应用已经表明,吡啶类化合物可作为效果显著的非甾体抗炎药的母核。长期的研究还发现吡啶骨架有望应用于各类抗癌药物筛选中^[10]。对于 1,3,4-噁二唑而言,含有该基团的衍生物也具有一定的生物活性,如 Teresa 等^[6]发现结构中含有 1,3,4-噁二唑环的化合物的抗增殖作用存在多种机制,包括抑制生长因子、抑制激酶等。Madhu 等^[8]发现该结构的化合物具有良好的抑菌活性。同样,砜类化合物也是具有抗癌抗菌等多种活性的药效基团,Zhikun 等^[11]报道砜类化合物可以靶向 RAS/RAF 通路,增强抗肿瘤活性,并克服多药耐药性。砜类在于抗菌方面的应用也十分广泛,Abbas 等^[12]设计并合成了一类同时具有抗细菌与抗真菌活性的砜类化合物。

基于上述研究进展,本文以吡啶和 1,3,4-噁二唑为基本母核,采用活性拼接的原理,以吡啶-3-甲酸甲酯为起始原料,通过腈解、环化将 1,3,4-噁二唑与吡啶环偶联,再经过简单的亲核取代以及氧化,最终得到具有砜结构的吡啶衍生物(图式 1),以期能够得到较高活性的抗癌/抗菌药物。选择人肝癌细胞株(HepG2)、人白血病细胞株

(K562 细胞株)、人前列腺癌细胞株(PC-3 细胞株)以及人非小细胞肺癌细胞株(A549 细胞株)来考察目标化合物的体外抑制活性。选择水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, Xoo)、柑橘溃疡病菌(*Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*, Xac)以及猕猴桃溃疡病菌(*Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae*, Psa)来考察目标化合物的体外抑菌活性,希冀得到高效低毒的抗肿瘤/抗菌药物,为开发抗肿瘤及抗菌药物提供科学依据。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

吡啶-3-甲酸甲酯、二硫化碳、溴化苄、溴乙酸乙酯购自毕得医药科技有限公司;碘甲烷、溴乙烷、溴丙烷、溴丁烷等卤代试剂购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;5-氟尿嘧啶购自 MedChemExpress;其他所有试剂均为市售分析纯级。所用 HepG2、K562、PC-3、A549 细胞均购自中国科学院昆明细胞库。Xoo、Xac、Psa 菌种由贵州大学精细化工研究开发中心赠与并由本实验室保存。

400MHz 核磁共振谱仪(瑞士 Bruker 公司);细胞培养箱(新加坡 Esco 公司);酶标仪(瑞士 Tecan 公司)。

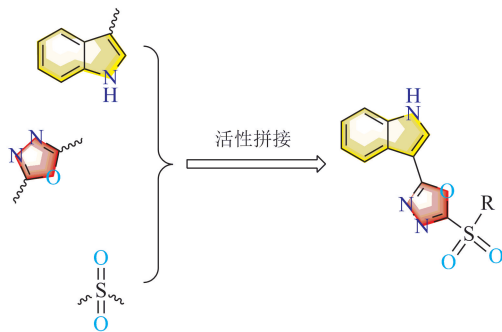
1.2 合成方法

1.2.1 中间体 2 的合成

向 250mL 的圆底烧瓶中依次加入 5.0g (28.54mmol) 1H-吡啶-3-甲酸甲酯和 90mL 80%的水合肼。随后升温至 80℃ 回流反应 6h。TLC 显示原料点消失后结束反应,将圆底烧瓶冷却至室温,析出白色固体,过滤并烘干得到粗产物,用无水乙醇重结晶纯化得到中间体 2,收率 79.8%。

1.2.2 中间体 3 的合成^[13,14]

向 50mL 三颈圆底烧瓶中分别加入 1g (5.71mmol) 1H-吡啶-3-甲酰肼、0.5g (8.91mmol) 氢氧化钾和 18mL 无水乙醇,搅拌至固体溶解,然后缓慢滴加 0.5g (6.57mmol) 二硫化碳,溶液迅速出现黄色浑浊,滴加完毕后升温至回流,TLC 跟踪反应。待反应结束后,冷却、减压干燥除去反应溶剂,得到黄色的固体,用适量的水溶解得到的固体用稀盐酸酸化,调节 pH 至 4~5,析出白色固体,静置分层后,过滤并干燥得到黄色固体,收率 66.9%。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.07(s, 1H), 8.16(d, *J* = 3.0Hz, 1H), 7.87(d, *J* = 7.8Hz,



图式 1 基于拼合原理的目标化合物设计

Scheme 1 Design of target compounds based on the combination principles

1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 ~ 7.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.4, 159.6, 137.0, 129.5, 124.0, 123.6, 122.0, 120.4, 113.1, 98.9。

1.2.3 化合物 4 的合成^[14-16]

向 50 mL 圆底烧瓶中分别加入 0.2 g (857.2 μmol) 中间体 3、1.29 mmol 相应的卤代物、0.04 g (1 mmol) NaOH, 以 3 mL DMF 溶解, 常温反应过夜, TLC 跟踪反应。待反应结束后, 向反应液中加入 10 mL 水, 析出白色固体, 过滤并干燥, 将干燥后的固体加入 10 mL 的圆底烧瓶中, 参照文献[14]的方法, 分批加入 3 mL 30% 过氧化氢, 75 °C 回流, TLC 跟踪反应, 无原料点后, 冷却静置, 待固体析出后, 抽滤保留固体, 乙酸乙酯重结晶得到棕色晶体。

2-(乙基磺酰基)-5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑 (**4a**): 棕色固体, 收率 69.5%, 熔点 150.9 ~ 151.3 °C。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.06 ~ 12.01 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 ~ 7.20 (m, 2H), 3.30 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.2, 136.9, 128.7, 124.4, 123.4, 121.7, 120.6, 112.9, 99.6, 27.2, 15.4; HRMS, m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 理论值 277.0516, 实测值 267.0518。

2-(正丙基磺酰基)-5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑 (**4b**): 收率 65.4%; 熔点 165.5 ~ 166.8 °C。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.99 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 ~ 7.17 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.5, 161.4, 137.0, 128.8, 124.4, 123.4, 121.8, 120.6, 113.0, 99.7, 34.6, 23.1, 13.4; HRMS, m/z : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3\text{NaS}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 理论值 314.0570, 实测值 314.0562。

2-(正丁基磺酰基)-5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑 (**4c**): 收率 67.3%; 熔点 145.2 ~ 146.7 °C。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.98 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 ~ 7.16 (m, 2H), 3.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.74 ~ 1.68 (m, 2H), 1.43 ~ 1.34 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.5, 161.4, 137.0,

128.8, 124.5, 123.4, 120.6, 113.0, 99.7, 32.4, 31.7, 21.6, 13.9; HRMS, m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{KS}$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 理论值 344.0471; 实测值 344.0485。

2-(1*H*-吡啶-3-基)-5-(苯磺酰基)-1,3,4-噁二唑 (**4d**): 收率 71.2%; 熔点 177.0 ~ 177.6 °C。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.00 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 ~ 7.42 (m, 2H), 7.33 ~ 7.28 (m, 2H), 7.26 ~ 7.17 (m, 3H), 4.52 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.7, 160.7, 137.3, 137.0, 129.6, 129.1, 128.9, 128.3, 124.4, 123.5, 121.8, 120.7, 113.0, 99.6, 36.6; HRMS, m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 理论值 340.0761, 实测值 340.0771。

2-(5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)磺酰基)乙酸乙酯 (**4e**): 收率 69.9%; 熔点 139.7 ~ 141.2 °C。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.00 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$, 0.9 Hz, 1H), 7.28 ~ 7.16 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.4, 163.7, 160.4, 137.0, 128.9, 124.4, 123.5, 121.8, 120.6, 113.0, 99.5, 62.1, 34.5, 14.5; HRMS, m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3\text{KS}$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 理论值 374.0207, 实测值 374.0190。

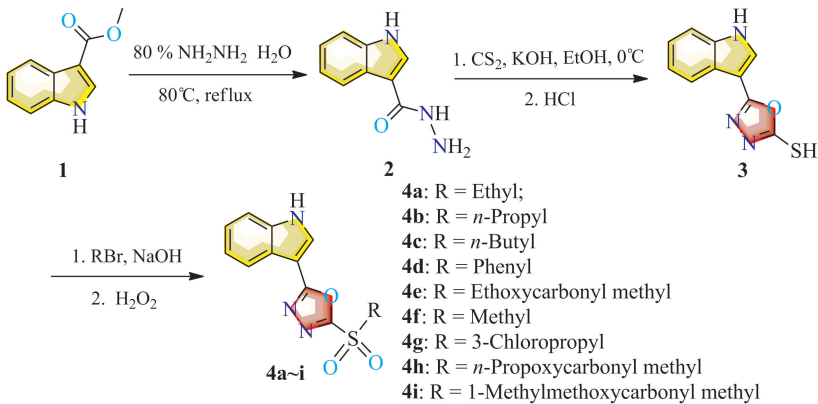
2-(甲基磺酰基)-5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑 (**4f**): 收率 57.3%; 熔点 139.0 ~ 141.1 °C。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.03 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.09 ~ 8.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.59 ~ 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29 ~ 7.21 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.7, 160.5, 136.9, 128.9, 124.4, 123.4, 121.7, 120.6, 112.9, 99.6, 32.5; HRMS, m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 理论值 264.0488, 实测值 264.0455。

2-(氯丙基磺酰基)-5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑 (**4g**): 收率 66.8%; 熔点 148.6 ~ 150.2 °C。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.04 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 ~ 7.05 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.6, 160.9, 136.9, 128.8, 124.4, 123.4, 121.7, 120.6, 113.0, 99.6, 44.1, 32.3, 29.9; HRMS, m/z :

C₁₃H₁₂O₃N₃ClS ([M+H]⁺), 理论值 326.0261, 实测值 326.0259。

2-(5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)磺酰基丙酸甲酯 (**4h**), 收率 65.3%; 熔点 147.1 ~ 148.4 °C。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.08 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.0Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.32 ~ 7.21 (m, 2H), 4.52 (q, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 7.2Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ: 171.5, 164.2, 158.9, 136.9, 129.1, 124.4, 123.4, 121.8, 120.5, 113.0, 99.4, 53.3, 44.3, 18.2; HRMS, *m/z*: C₁₄H₁₃O₅N₃NaS ([M+Na]⁺), 理论值 358.0468,

实测值 358.0482。
2-(5-(1*H*-吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)磺酰基乙酸正丙酯 (**4i**), 收率 65.9%; 熔点 152.9 ~ 153.2 °C。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.08 ~ 12.03 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.9Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.32 ~ 7.20 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.6Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.4, 163.6, 160.4, 136.9, 128.8, 124.3, 123.4, 121.7, 120.6, 113.0, 99.4, 67.4, 34.3, 21.9, 10.6; HRMS, *m/z*: C₁₅H₁₃O₅N₃NaS ([M+Na]⁺), 理论值 372.0625, 实测值 372.0623。



图式 2 目标化合物的合成路线

Scheme 2 The synthetic route of the target compounds

1.3 体外抗肿瘤活性测试

以 5-氟尿嘧啶为阳性对照药, 通过 MTT 法^[17]测试化合物 **4a~4i** 对四种细胞 (A549、PC-3、HepG2 和 K562) 的体外抑制活性。

1.4 体外抗菌活性测试

以叶枯唑和噻菌酮用做阳性对照药, 采用浊度法^[18]测试化合物 **4a~4i** 对 *Xoo*、*Psa*、*Xac* 三种植物病菌的体外抑制活性。

2 结果与讨论

2.1 体外抗肿瘤活性

对 9 个目标化合物 **4a~4i** 进行体外抑制活性测试。研究结果显示, 化合物对 A549、PC-3、K562 和 HepG2 四种肿瘤细胞均有不同程度的抑制活性, 其抑制率见表 1。不过, 正如表所示, 所合成的化合物对 A549、PC-3、K562 和 HepG2 等细胞株均未表现出很好的抑制活性, 仅有少数化合物与阳性对照药 5-氟尿嘧啶表现出相近的活

表 1 3-噁二唑磺基吡啶类生物对 A549、PC-3、K562、HEP-G2 的体外抑制活性

Tab. 1 In vitro inhibitory activities of 3-oxadiazole sulfone indole derivatives on A549, PC-3, K562, Hep-G2				
Compd.	Inhibition rate ± SD/%			
	A549	PC-3	K562	Hep-G2
5a	22.46±5.29	21.51±9.64	18.57±5.39	24.60±2.68
5b	35.13±9.61	—	21.07±5.09	18.10±2.29
5c	13.72±9.04	—	15.91±0.73	7.31±10.47
5d	22.61±2.44	11.71±6.87	20.07±4.55	8.27±7.60
5e	29.18±5.82	—	19.10±3.34	1.68±0.25
5f	27.72±2.47	1.25±3.43	14.80±6.93	5.72±9.49
5g	18.9±6.70	21.74±4.96	23.18±3.26	6.12±5.40
5h	26.55±7.71	21.21±3.35	18.59±7.38	3.89±10.23
5i	27.06±5.82	13.99±0.56	15.23±3.59	17.08±4.84
5-氟尿嘧啶	64.01±3.74	54.79±2.38	24.00±2.77	27.67±5.48

性, 如: 化合物 **4g** 对 K562 的抑制率为 23.18% (5-氟尿嘧啶的抑制率为 24%)、化合物 **4a** 对 HepG2 的抑制率为 24.60% (5-氟尿嘧啶为 27.67%)。此外, 该系列化合物对于 A549 以及 K562 细胞系

的活性相对于其他几株细胞高,相较而言有一定的选择性。烷基取代、芳基取代以及酯基取代的化合物之间并无太大的活性差异。

2.2 体外抗菌活性

对化合物 **4a**~**4i** 进行体外抑菌活性测试。结果显示,其对 *Xoo*、*Psa*、*Xac* 三种植物病菌均有不同程度的抑制活性(见表 2)。如表所示,所合成的化合物对于 *Xoo* 的抑制活性最好,部分化合

物显示出优于阳性药或与阳性药相当的活性。对于几种植物病原菌,各种不同的取代基之间表现出了较大的活性差异:烷基取代>芳基取代>酯基取代,且烷基取代的活性随碳链的延长而降低。化合物 **4f** 对 *Xoo*、*Xac* 的活性均高于阳性对照药,对于 *Psa* 的活性高于噻菌酮但略低于叶枯唑,说明短链取代的磺酰基对于抗菌药是优势基团,具有潜在的研究价值。

表 2 3-噁二唑磺类吲哚衍生物对三种植物病菌的抑制活性

Tab.2 Inhibitory activities of 3-oxadiazole sulfone indole derivatives against three plant pathogens						
Compd.	<i>Xoo</i> 抑制活性/%		<i>Psa</i> 抑制活性/%		<i>Xac</i> 抑制活性/%	
	100μg/mL	50μg/mL	100μg/mL	50μg/mL	100μg/mL	50μg/mL
4a	37.10±0.05	42.50±0.05	7.22±0.05	11.78±0.09	54.45±0.04	36.27±0.14
4b	54.04±0.04	32.22±0.07	16.68±0.09	18.38±0.1	6.38±0.05	37.67±0.03
4c	35.33±0.04	21.06±0.03	—	14.56±0.07	—	8.61±0.08
4d	22.60±0.05	14.71±0.02	25.78±0.04	18.28±0.05	6.39±0.04	14.31±0.03
4e	10.95±0.02	14.14±0.01	20.54±0.03	13.37±0.01	7.82±0.08	14.35±0.07
4f	87.09±0.02	54.02±0.07	34.67±0.03	21.37±0.04	62.42±0.04	66.13±0.04
4g	49.71±0.34	16.45±0.02	4.44±0.04	9.18±0.09	17.85±0.08	27.15±0.19
4h	13.72±0.03	15.26±0.02	13.04±0.02	6.93±0.06	19.89±0.03	21.22±0.16
4i	26.64±0.04	6.47±0.08	4.86±0.05	7.95±0.04	19.28±0.08	17.50±0.04
叶枯唑	77.90±0.02	40.70±0.08	38.16±0.06	18.71±0.01	12.39±0.08	13.14±0.1
噻菌酮	30.63±0.09	0.18±0.03	21.81±0.03	4.55±0.08	—	—

3 结论

本文依据药物拼合原理设计并合成了 9 个未见文献报道的具有磺结构的吲哚衍生物,所有目标化合物的化学结构均经过了核磁共振氢谱、碳谱以及高分辨质谱的表征确证。体外抗肿瘤试验结果并未发现高活性的化合物,但值得庆幸的是在体外抗菌活性测试中化合物 **4f** 的活性较为理想,显著优于先导化合物与阳性对照药或与之相当,并且对多个菌种都保持较好的活性,可对其继续进行深入的结构修饰而获得高效广谱的抗菌药物。此外,其相关的抗菌作用机制及体内活性值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] Mostafa S, Osama Y, Reda H, et al. J. Photoch. Photobio. A, 2019, 383:111969.

[2] Kang J, Gao Y, Zhang M, et al. J. Agric. Food Chem., 2020, 68(30): 7839~7849.

[3] 鲁明,郝咏刚,胡文立. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(07): 522~525.

[4] Iacopetta D, Catalano A, Ceramella J, et al. Bioorg. Chem., 2020, 105: 104440.

[5] Ashima D, Rupam S, Rajesh K S. Acta Pharm. Sin. B, 2022, 12(7): 3006~3027.

[6] Glomb T, Szymankiewicz K, Swiątek P, et al. Molecules, 2018, 23(12): 3361.

[7] Yang Z, Li P, He Y, et al. J. Heterocyclic Chem., 2020, 57(1): 81~88.

[8] Madhu S M, Nagarjuna U, Padmavathi V, et al. Eur. J. Med. Chem., 2018, 145:1~10.

[9] Peng F, Liu T, Wang Q, et al. J. Agric. Food Chem., 2021, 69(37): 11085~11094.

[10] Wan Y, Li Y, Yan C, et al. Eur. J. Med. Chem., 2019, 183: 111691.

[11] Liu Z, Wang M, Wang H, et al. J. Med. Chem., 2020, 63(1): 186~204.

[12] Ahmed N, Konduru N K, Owais M. Arab. J. Chem., 2019, 12(8): 1879~1894.

[13] Song Z L, Zhu Y, Liu J Y, et al. Mol. Divers., 2021, 25(1): 205~221.

[14] Heravi M M, Khademalfoghara H R, Sadeghi M M, et al. Phosphorus. Sulfur., 2006, 181(2): 377~380.

[15] Buzykin B I, Mironova E V, Nabiullin V N, et al. Russ. J. Gen. Chem., 2008, 78(3): 476~494.

[16] Marjan J. Green Chem., 2012, 14: 3047~3052.

[17] Liu J W, Pham P T, Skripnikova E V, et al. J. Med. Chem., 2015, 58(16): 6481~6493.

[18] Wei M X, Fei F H, Ming H, et al. J. Agric. Food Chem., 2012, 60(4): 1036~1041.