

# 含硫肽结构的噻肟酰胺衍生物的设计、合成与抗菌活性

余慧娴, 陈阳密, 杨家强  
(遵义医科大学药学院, 遵义 563000)

**摘要** 为了获取新型抗菌活性化合物, 运用药效团拼合原理, 将氨基噻唑、肟和硫肽结构通过酰胺键组合, 设计合成了24个含硫肽结构的噻肟酰胺衍生物; 经核磁共振波谱( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR)和元素分析确证了其结构. 活性测试结果表明, 该类衍生物对革兰氏阳性菌有较显著活性, 目标化合物5u对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的最小抑菌浓度(MIC)分别为0.25和2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 化合物5v对*S. aureus*和MRSA的MIC值分别为0.5和2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 其抗*S. aureus*活性优于对照药苯唑西林(MIC=0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )或与之相当, 抗MRSA活性显著, 远优于对照药苯唑西林(MIC > 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 可作为抗菌候选化合物进行深入研究.

**关键词** 硫肽; 噻肟酰胺衍生物; 药物设计; 合成; 抗菌活性

中图分类号 O626 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240548

## Design, Synthesis and Antibacterial Activities of Thioxime Amide Derivatives Containing Thiopeptide

SHE Huixian, CHEN Yangmi, YANG Jiaqiang\*  
(School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

**Abstract** In order to obtain novel antibacterial compounds, using the principle of pharmacophore assembly, twenty-four novel thioxime amide derivatives containing thiopeptide were designed and synthesized by combining active fragments of amino thiazole, oxime and thiopeptides, and confirmed by means of nuclear magnetic resonance hydrogen spectroscopy ( $^1\text{H}$  NMR), nuclear magnetic resonance carbon spectroscopy ( $^{13}\text{C}$  NMR) and elemental analysis. The antibacterial activities test results showed that these derivatives have significant activity against Gram positive bacteria. the minimum inhibitory concentration (MIC) values of compound 5u against *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) were 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectively, the MIC values of 5v against *S. aureus* and MRSA were 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively. Its anti-*S. aureus* activity was superior to that of the control drug oxacillin (MIC=0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) or relatively, and its anti-MRSA activity was significantly better than that of the control drug (MIC > 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), which will be further developed as novel candidates for antibacterial drugs.

**Keywords** Thiopeptide; Thioxime amide derivative; Drug design; Synthesis; Antibacterial activity

抗生素的发现使细菌感染性疾病带来的危害逐步得到有效控制. 然而, 随着抗菌药物的广泛使用, 其耐药性正迅速成为人类健康的重大威胁<sup>[1,2]</sup>, 迫切需要发现新化学骨架或新作用机制的药物来应

收稿日期: 2024-12-18. 网络首发日期: 2025-02-20.

联系人简介: 杨家强, 男, 硕士, 教授, 主要从事新药物设计、合成及天然产物结构修饰方面的研究. E-mail: yjqcn@126.com

基金项目: 贵州省科技计划项目(批准号: 黔科合基础-ZK[2024]一般265)和国家级大学生创新创业训练计划项目(批准号: 202310661006)资助.

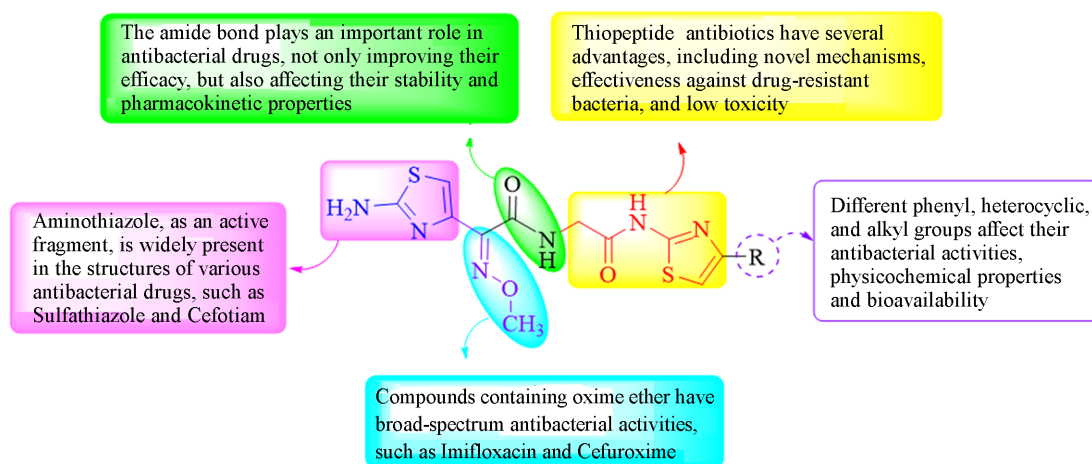
Supported by the Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project of China (No. Qiankehe Foundation ZK[2024]265) and the National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program, China (No. 202310661006).

对这一日益严峻的挑战。

噻唑作为药物设计中最受关注的芳香杂环之一,其衍生物具有抗菌、抗肿瘤、抗疟和抗炎等多种生物活性<sup>[3-5]</sup>,尤其氨基噻唑在各类抗菌药物中广泛应用,在提高化合物活性的同时,能有效改善其脂溶性和药代动力学性质<sup>[6,7]</sup>,如抗感染药物磺胺噻唑、头孢替安、氨曲南和阿巴芬净等。脲类化合物可通过干扰细菌的细胞壁合成或影响细菌的代谢途径来发挥抗菌作用<sup>[8,9]</sup>,如头孢呋辛、吉米沙星和罗红霉素等临床用抗菌药物,对革兰氏阳性菌和阴性菌等多种病原菌有效,具有广谱抗感染作用。硫肽类抗生素(Thiopeptide antibiotics)是一类含噻唑环的天然肽类化合物,也称噻唑肽<sup>[10]</sup>。自1948年微球菌素首次被发现并报道<sup>[11]</sup>以来,多种硫肽类抗生素相继被发现<sup>[12,13]</sup>。该类抗生素对革兰氏阳性菌有显著的增殖抑制作用,主要通过和细菌的50s核糖体亚基结合抑制其蛋白质合成,进而发挥抗菌效果,“硫肽”结构是该类抗生素共同的活性分子片段<sup>[14,15]</sup>。该类化合物作用机制新颖、生物毒性低且对多种耐药性致病菌具有极强的抑制作用<sup>[16,17]</sup>,受到广泛关注。由于存在水溶性差、生物利用度不佳等问题,限制了其在临床上的应用<sup>[18,19]</sup>。为了克服其成药性方面的不足,诺华公司对其进行结构改造,设计了不同系列的半合成类似物,发现化合物GE2270A能够有效抑制革兰氏阳性细菌和厌氧菌的生长<sup>[20]</sup>,目前正在临床进行临床试验。

已有研究<sup>[21,22]</sup>表明,由天然抗菌肽(AMPs)衍生而来的含药效团的小分子短肽类化合物,既能保留已有活性和优势,又能有效改善天然大分子化合物的溶解性和药代动力学性质等,该设计策略受到药物化学研究者的青睐。

基于此,本文运用药效团拼合原理,将三类活性结构(氨基噻唑、脲和小分子硫肽)通过酰胺键组合,设计了系列新型含硫肽结构的噻脲酰胺衍生物(Scheme 1),并进行了抗菌活性和构效关系研究。



Scheme 1 Design strategy for target compounds

## 1 实验部分

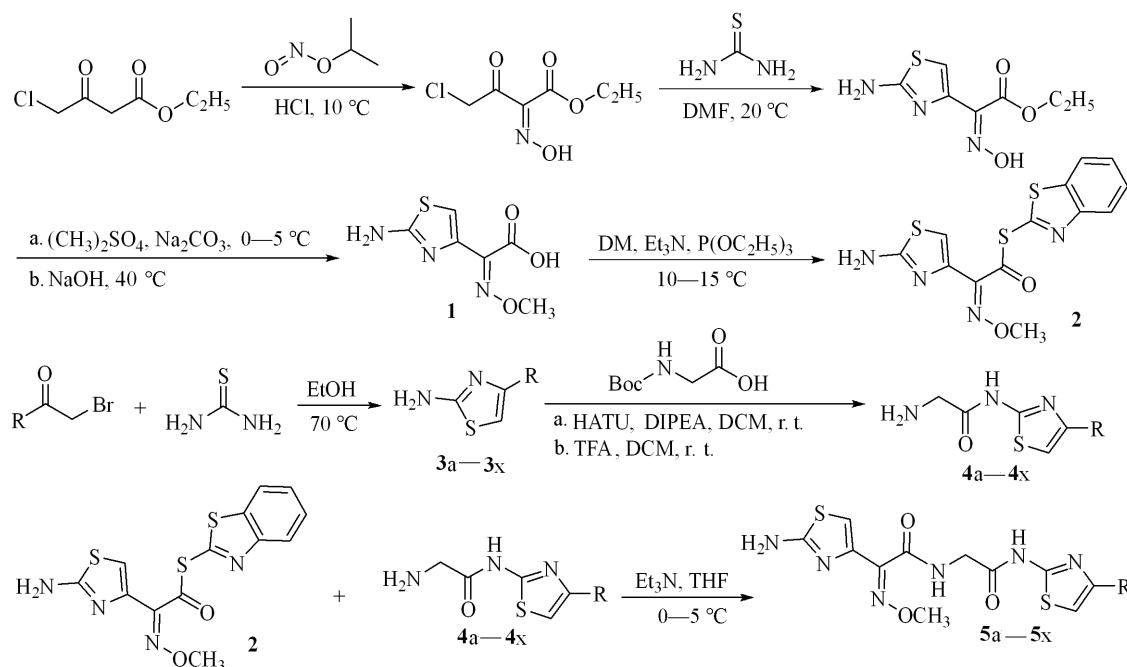
### 1.1 试剂与仪器

氯乙酰乙酸乙酯、亚硝酸异丙酯、硫脲、硫酸二甲酯、二硫化二苯并噻唑(DM)、亚磷酸三乙酯、Boc-甘氨酸、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、三氟乙酸(TFA)和不同取代的溴代酮类化合物,纯度99%,北京百灵威科技有限公司;三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ )、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)和二氯甲烷(DCM)等其它试剂,分析纯,成都金山化学试剂有限公司。

X-4B型显微熔点仪,上海仪电物理光学仪器有限公司;Agilent-400型核磁共振波谱仪(NMR),美国安捷伦技术公司;Vario EL 5型元素分析仪,德国Elementar公司。

## 1.2 实验过程

目标化合物的合成路线如 Scheme 2 所示.



Scheme 2 Synthetic routes of target compounds 5a—5u

1.2.1 中间体 **1** 和 **2** 的合成 中间体 **1** 参照文献[23]方法合成, 熔点 130~132 °C, 与文献[23]结果一致. 在反应瓶中依次加入 13.5 mmol (4.51 g) DM、30 mL 1, 2-二氯乙烷、10 mmol (2.02 g) 中间体 **1** 和 10 mmol (1.01 g) Et<sub>3</sub>N, 于 10~15 °C 搅拌反应 1.5 h, 再加入 6.75 mmol (1.13 g) P(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> 反应 4 h, 用薄层色谱(TLC)跟踪反应进程. 待反应完毕, 过滤, 得粗品, 经重结晶(四氢呋喃与二氯甲烷混合溶剂), 得到淡黄色粉末, 即中间体 **2**, 熔点 128~130 °C, 收率 43%.

1.2.2 中间体 **3a~3x** 和 **4a~4x** 的合成 中间体 **3a~3x** 参照文献[24]方法合成. 以化合物 **4a** 为例, 依次称取 3 mmol (0.175 g) Boc-甘氨酸、3.5 mmol (0.442 g) HATU、3 mmol (0.2 mL) DIPEA 和 5 mL 二氯甲烷于反应瓶中, 室温反应 5 min, 再加入 2 mmol (0.145 g) 中间体 **3a** 继续搅拌反应, 用 TLC 跟踪反应进程. 待反应结束后, 抽滤, 浓缩溶剂, 用硅胶柱层析分离纯化. 再将该纯化物、12 mmol (0.23 mL) 三氟乙酸和 5 mL 二氯甲烷加入反应瓶中, 于 5~10 °C 反应 2 h. 待反应完毕, 浓缩溶剂, 得中间体 **4a**, 直接用于下一步反应. 中间体 **4b~4x** 采用类似方法制得.

1.2.3 目标化合物 **5a~5x** 的合成 以化合物 **5a** 为例, 依次称取 1 mmol (0.081 g) 中间体 **2**、1.5 mmol (0.092 g) 中间体 **4a**、2 mmol (0.1 mL) Et<sub>3</sub>N 和 15 mL 四氢呋喃于反应瓶中, 于 0~5 °C 搅拌反应, 用 TLC 跟踪反应进程. 待反应完毕, 浓缩溶剂, 用薄层色谱硅胶板分离纯化, 得到白色固体目标化合物 **5a**. 目标化合物 **5b~5x** 采用类似方法制得. 化合物 **5a~5x** 的理化数据见表 1, <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据见表 2, 相关谱图见本文支持信息图 S1~S48.

Table 1 Physical properties of compounds 5a—5x

Compd.	Appearance	Yield (%)	m. p./°C	Elemental analysis (%), calcd.(found)		
				C	H	N
<b>5a</b>	White solid	35	124—126	49.03(49.22)	3.87(3.81)	20.18(20.05)
<b>5b</b>	White solid	55	135—137	50.22(50.36)	4.21(4.16)	19.52(19.70)
<b>5c</b>	Oily liquid	68	—	50.22(50.07)	4.21(4.28)	19.52(19.44)
<b>5d</b>	White solid	52	117—119	50.22(50.13)	4.21(4.26)	19.52(19.43)
<b>5e</b>	Oily liquid	66	—	47.00(47.19)	3.48(3.42)	19.34(19.26)
<b>5f</b>	White solid	65	202—203	47.00(46.85)	3.48(3.50)	19.34(19.22)

Continued

Compd.	Appearance	Yield(%)	m. p./°C	Elemental analysis(%), calcd.(found)		
				C	H	N
5g	White solid	66	140—142	47.00(46.87)	3.48(3.45)	19.34(19.46)
5h	White solid	39	232—234	45.13(45.02)	3.12(3.17)	18.57(18.67)
5i	White solid	57	124—125	45.28(45.14)	3.35(3.30)	18.64(18.75)
5j	White solid	43	131—132	45.28(45.46)	3.35(3.41)	18.64(18.55)
5k	White solid	46	134—136	45.28(45.42)	3.35(3.29)	18.64(18.71)
5l	White solid	62	144—146	42.07(42.18)	2.91(3.00)	17.32(17.21)
5m	White solid	51	124—126	41.22(41.14)	3.05(3.12)	16.97(16.88)
5n	White solid	65	134—135	41.22(41.37)	3.05(2.99)	16.97(17.06)
5o	White solid	46	140—142	41.22(41.35)	3.05(3.00)	16.97(16.91)
5p	White solid	52	159—161	48.42(48.53)	4.06(4.12)	18.82(18.90)
5q	White solid	53	114—115	48.42(48.26)	4.06(4.11)	18.82(18.77)
5r	White solid	59	221—222	48.42(48.58)	4.06(4.12)	18.82(18.74)
5s	Yellow solid	38	132—134	44.25(44.06)	3.28(3.32)	21.25(21.17)
5t	Yellow solid	36	165—167	44.25(44.38)	3.28(3.22)	21.25(21.35)
5u	White solid	51	182—184	39.71(39.58)	3.09(3.03)	23.15(23.24)
5v	White solid	70	126—128	44.20(44.33)	4.24(4.29)	22.09(22.15)
5w	White solid	77	125—127	42.38(42.50)	4.38(4.41)	22.81(22.88)
5x	White solid	70	154—155	40.67(40.83)	3.98(4.04)	23.71(23.60)

Table 2 <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR data of compounds 5a—5x

Compd.	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ	<sup>13</sup> C NMR(101 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ
5a	12.07(s, 1H), 9.22(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.82—7.78(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.57(s, 2H), 7.42(t, J=7.6 Hz, 2H), 7.32(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 4.13(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.85(s, 3H)	169.44, 168.60, 163.67, 158.46, 149.47, 149.31, 142.81, 134.45, 129.32, 128.41, 126.22, 109.22, 109.01, 62.58, 42.21
5b	11.97(s, 1H), 9.30(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.64(s, 2H), 7.45—7.42(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.28—7.21(m, 3H), 7.06(s, 1H), 4.14(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.35(s, 3H)	169.78, 168.65, 163.79, 157.61, 149.42, 149.08, 142.65, 135.89, 134.58, 131.23, 129.71, 128.43, 126.42, 111.97, 108.02, 62.58, 42.26, 21.10
5c	12.08(s, 1H), 9.27(s, 1H), 7.65(s, 3H), 7.61(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.32(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13(s, 2H), 4.21(d, J=6.3 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.67(s, 3H)	169.64, 168.64, 165.11, 163.76, 158.46, 149.51, 142.81, 138.48, 134.43, 129.23, 129.08, 126.93, 123.43, 109.05, 108.83, 62.62, 42.31, 21.56
5d	12.06(s, 1H), 9.24(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.69(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.62(s, 2H), 7.53(s, 1H), 7.22(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 4.15(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 2.29(s, 3H)	169.53, 168.59, 163.69, 158.39, 149.46, 149.40, 142.83, 137.73, 131.82, 129.88, 126.20, 108.87, 108.38, 62.57, 42.23, 21.24
5e	12.19(s, 1H), 9.30(t, J=5.9 Hz, 1H), 7.97(dt, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.62(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.57(s, 2H), 7.47(qt, J=5.2, 2.9 Hz, 1H), 7.37(t, J=7.0 Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 4.22(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.94(s, 3H)	169.45, 168.68, 163.72, 157.96, 149.47, 142.98, 142.83, 130.23(d, J=8.5 Hz), 129.68, 125.40, 116.81, 116.59, 113.48, 113.35, 109.17, 62.61, 42.23
5f	12.12(s, 1H), 9.19(t, J=5.9 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.66(dt, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64—7.58(m, 1H), 7.51(s, 2H), 7.49—7.41(m, 1H), 7.14(td, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 4.15(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.86(s, 3H)	169.39, 168.66, 164.22, 163.64, 161.80, 158.55, 149.55, 148.01(d, J=2.7 Hz), 142.93, 136.86(d, J=8.2 Hz), 131.35(d, J=8.3 Hz), 122.24(d, J=2.7 Hz), 115.07(d, J=21.0 Hz), 112.81(d, J=22.9 Hz), 110.50, 62.56, 42.22
5g	12.08(s, 1H), 9.21(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.88—7.81(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.54(s, 2H), 7.24(t, J=8.9 Hz, 2H), 7.08(s, 1H), 4.14(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.85(s, 3H)	169.48, 168.62, 163.69, 163.49, 161.06, 158.57, 149.51, 148.33, 142.86, 131.11(d, J=3.1 Hz), 128.29(d, J=8.3 Hz), 116.15(d, J=21.6 Hz), 109.62—108.43(m), 62.58, 42.23
5h	12.12(s, 1H), 9.21(t, J=5.9 Hz, 1H), 7.90(td, J=8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.50(s, 2H), 7.49(s, 1H), 7.38—7.28(m, 1H), 7.16(td, J=12.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 4.15(d, J=5.9 Hz, 2H), 3.85(s, 3H)	169.42, 168.67, 163.66, 161.18(d, J=12.9 Hz), 160.77(d, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 142.92, 142.16(d, J=2.3 Hz), 130.89, 119.06, 112.90, 109.21(d, J=11.6 Hz), 105.15(d, J=10.4 Hz), 62.55, 42.22

Continued

















Compd.	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ	<sup>13</sup> C NMR(101 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ
5i	12.00(s, 1H), 9.30(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.63(dd, <i>J</i> =7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.61(s, 2H), 7.54(s, 1H), 7.51(d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.38(td, <i>J</i> =4.7, 2.2 Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 4.14(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.84(s, 3H)	169.79, 168.74, 163.87, 157.74, 149.30, 145.90, 142.53, 133.25, 131.54, 130.72, 130.13, 127.92, 113.82, 108.18, 62.62, 42.24
5j	12.18(s, 1H), 9.18(t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.94—7.86(m, 1H), 7.79(s, 2H), 7.53—7.34(m, 4H), 7.07(d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 4.14(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.85(s, 3H)	169.27, 168.61, 163.60, 158.53, 149.57, 147.70, 143.01, 136.52, 134.10, 131.23, 128.11, 125.93, 124.70, 110.54, 109.61, 62.53, 42.19
5k	12.08(s, 1H), 9.21(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.84—7.78(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.53(s, 2H), 7.49—7.43(m, 2H), 7.07(s, 1H), 4.14(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.85(s, 3H)	169.44, 168.65, 163.69, 158.63, 149.48, 148.09, 142.84, 133.33, 132.89, 129.33, 127.96, 109.91, 109.10, 62.60, 42.22
5l	12.19(s, 1H), 9.17(t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.07(d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.80(dd, <i>J</i> =8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.67(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.43(s, 2H), 7.06(s, 1H), 4.13(d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.84(s, 3H)	169.22, 168.62, 163.58, 158.65, 149.57, 146.72, 143.03, 135.07, 132.08, 131.52, 130.64, 127.91, 126.21, 111.08, 109.66, 62.52, 42.17
5m	12.02(s, 1H), 9.34(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.66(s, 2H), 7.59(dd, <i>J</i> =7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.48(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.35(dt, <i>J</i> =7.8, 3.9 Hz, 1H), 7.09(d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.18(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.89(s, 3H)	169.85, 168.77, 163.84, 157.78, 149.41, 147.62, 142.62, 135.62, 133.86, 131.83, 130.45, 128.37, 121.87, 113.50, 107.90, 62.63, 42.30
5n	12.17(s, 1H), 9.17(t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.04(t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.82(dt, <i>J</i> =7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.50(dd, <i>J</i> =8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.44(s, 2H), 7.38(t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 4.13(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.84(s, 3H)	169.26, 168.59, 163.60, 158.52, 149.56, 147.58, 143.00, 136.74, 131.50, 131.00, 128.82, 125.05, 122.70, 110.51, 109.66, 62.54, 42.18
5o	12.11(s, 1H), 9.22(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.77—7.71(m, 2H), 7.67(d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.55(s, 2H), 7.08(s, 1H), 4.15(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.85(s, 3H)	169.44, 168.66, 163.68, 158.64, 149.50, 148.14, 142.88, 133.69, 132.23, 128.26, 121.50, 109.97, 109.12, 62.58, 42.22
5p	12.00(s, 1H), 9.24(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.91—7.84(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.57(s, 2H), 7.33(t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.12(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.04(t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 4.18(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.89(s, 6H, 2OCH <sub>3</sub> )	169.59, 168.53, 163.73, 156.99, 156.94, 149.52, 145.32, 142.80, 129.55, 129.41, 122.89, 121.02, 112.64, 112.13, 108.80, 62.61, 55.88, 42.29
5q	12.20(s, 1H), 9.29(t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.39(s, 2H), 7.31(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.90—6.86(m, 1H), 6.86(s, 1H), 4.18(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.76(s, 3H)	170.18, 168.40, 162.78, 160.05, 158.24, 149.22, 148.17, 139.93, 135.88, 130.32, 118.52, 114.19, 111.34, 109.77, 109.33, 62.79, 55.42, 42.24
5r	12.02(s, 1H), 9.22(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.73(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.59(s, 2H), 7.45(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.00—6.91(m, 2H), 4.13(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.76(s, 3H)	169.49, 168.53, 163.66, 159.49, 158.32, 149.51, 149.22, 142.82, 127.60, 127.29, 114.65, 108.90, 107.28, 62.57, 55.59, 42.22
5s	12.07(s, 1H), 9.17(t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.90(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.76—7.70(m, 2H), 7.63—7.59(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.39(s, 2H), 7.04(s, 1H), 4.13(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.83(s, 3H)	169.28, 168.67, 163.60, 158.27, 149.59, 148.96, 145.28, 143.02, 133.20, 131.42, 129.92, 128.66, 124.58, 112.77, 109.61, 62.52, 42.14
5t	12.20(s, 1H), 9.18(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.61(t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.24(d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.15(dd, <i>J</i> =8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.70(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.39(s, 2H), 7.06(s, 1H), 4.13(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.84(s, 3H)	169.31, 168.65, 163.73, 158.81, 149.42, 148.73, 146.88, 142.86, 135.91, 132.30, 130.98, 122.91, 120.58, 111.53, 109.70, 60.31, 42.18
5u	12.28(s, 1H), 9.20(t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.91(d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.78(d, <i>J</i> =3.3 Hz, 1H), 7.48(s, 2H), 7.08(s, 1H), 4.16(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.88(s, 3H)	169.34, 168.82, 163.65, 162.33, 159.00, 149.55, 144.35, 143.54, 142.96, 120.93, 111.81, 109.42, 62.58, 42.21
5v	11.76(s, 1H), 9.23(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.74(s, 2H), 7.05(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.06(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 1.92(t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 0.84(d, <i>J</i> =8.4, 2.3 Hz, 2H), 0.66(d, <i>J</i> =4.9, 2.1 Hz, 2H)	169.68, 168.26, 163.69, 157.84, 152.71, 149.40, 142.65, 108.29, 106.27, 62.56, 42.15, 12.22(d, <i>J</i> =10.0 Hz), 7.89

Continued

Compd.	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ	<sup>13</sup> C NMR(101 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ
5w	11.70(s, 1H), 9.31(t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.03(s, 2H), 7.06(s, 1H), 6.83(s, 1H), 4.08(d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.57(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 1.15(t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H)	170.14, 168.44, 163.88, 158.04, 152.64, 149.34, 142.49, 107.81, 107.00, 62.64, 42.25, 24.35, 13.76
5x	11.70(s, 1H), 9.36(t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.09(s, 2H), 7.10(s, 1H), 6.84(s, 1H), 4.12(d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 2.24(s, 3H)	170.29, 168.42, 164.00, 157.91, 149.26, 146.44, 142.41, 109.04, 106.87, 62.68, 42.25, 16.68

1.2.4 抗菌活性测试 标准菌株: 金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*), 耐药菌株: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐氟喹诺酮大肠杆菌(FREC), 由遵义医科大学附属医院分离提供. 以苯唑西林(*Oxacillin*)为对照药, 采用两倍稀释法测定化合物的MIC值, 测试方法参照文献[25,26]. 测试结果列于表3.

Table 3 MIC values of different target compounds

Compd.	R	MIC/(μg·mL <sup>-1</sup> )			
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	MRSA	FREC
5a		64	128	64	>128
5b		64	>128	128	>128
5c		128	128	128	>128
5d		>128	>128	>128	>128
5e		16	128	32	128
5f		32	128	64	>128
5g		64	128	128	>128
5h		2	64	4	128
5i		32	128	32	128
5j		64	>128	64	>128
5k		128	>128	>128	>128
5l		64	128	128	128
5m		32	128	64	128
5n		64	128	64	>128
5o		>128	>128	>128	>128
5p		32	64	32	128

Continued

Compd.	R	MIC/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )			
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	MRSA	FREC
5q		64	>128	64	>128
5r		64	128	64	>128
5s		4	64	8	128
5t		16	64	32	>128
5u		0.25	32	2	64
5v		0.5	32	2	64
5w	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	32	128	64	128
5x	CH <sub>3</sub>	64	>128	128	>128
Oxacillin		0.5	16	>128	64

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成与表征

在 10~15 °C 下, 以 1,2-二氯乙烷为溶剂, Et<sub>3</sub>N 为缚酸剂, P(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> 为脱水剂, 中间体 **1** 与 DM 反应制备中间体 **2**, 有较好收率. 在合成中间体 **4** 时, 以 HATU 为缩合剂, DIPEA 为缚酸剂, 中间体 **3** 与 Boc-甘氨酸反应, 再通过三氟乙酸脱 Boc 保护, 收率较高, 可达 72%. 在制备化合物 **5** 时, 以四氢呋喃为溶剂, Et<sub>3</sub>N 为缚酸剂, 在 0~5 °C 下反应, 活性酯中间体 **2** 与中间体 **4** 酰化, 副产物少, 反应更易发生.

以化合物 **5a** 为例, 在 <sup>1</sup>H NMR 中,  $\delta$  12.07 处的单峰为噻唑酰胺 H 的吸收峰,  $\delta$  9.22 处的三重峰为噻吩酰胺 H 的吸收峰,  $\delta$  7.80 处的双峰为苯环上 2 号和 6 号位 H 的吸收峰,  $\delta$  7.62 处的单峰为硫脲结构噻唑环上 5 号位 H 的吸收峰,  $\delta$  7.57 处的单峰为氨基 H 的吸收峰,  $\delta$  7.42 处的三重峰为苯环上 3 号和 5 号位 H 的吸收峰,  $\delta$  7.32 处的三重峰为苯环上 4 号 H 的吸收峰,  $\delta$  7.08 处的单峰为氨基噻唑环上 5 号位 H 的吸收峰,  $\delta$  4.13 处的双峰为结构中 CH<sub>2</sub> 的吸收峰,  $\delta$  3.85 处的单峰为甲氧基 H 的吸收峰. 在 <sup>13</sup>C NMR 中,  $\delta$  42.21 为 CH<sub>2</sub> 的化学位移,  $\delta$  62.52 为 OCH<sub>3</sub> 的碳吸收峰,  $\delta$  109.01 为硫脲结构中噻唑环上 5 号位的碳吸收峰,  $\delta$  109.22 为氨基噻唑环上 5 号位的碳吸收峰, 其余芳基碳和双键碳在  $\delta$  126.22~163.67 之间,  $\delta$  168.60 和 169.44 处分别为 2 个酰胺键中羰基吸收峰.

### 2.2 晶体结构解析

为了进一步确证目标化合物的结构, 对化合物 **5i** 采取室温溶剂缓慢挥发法, 在乙酸乙酯、石油醚和环己烷混合溶剂中获得结晶. 化合物 **5i** 的晶体结构见图 1, 该晶体属三斜晶系, 空间群  $P\bar{1}$ (no. 2),  $a=0.85068$  (4) nm,  $b=1.01016$  (5) nm,  $c=1.14451$  (5) nm,  $\alpha=85.614$  (4)°,  $\beta=86.076$  (4)°,  $\gamma=81.347$  (4)°,  $V=0.96784$  (8) nm<sup>3</sup>,  $Z=2$ ,  $T=169.99$  (10) K,  $\mu(\text{Cu } K\alpha)=4.064$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}}=1.547$  g/cm<sup>3</sup>, 测量反射 6253 个 ( $7.76^\circ \leq 2\theta \leq 147.088^\circ$ ), 唯一反射 3757 个 ( $R_{\text{int}}=0.0688$ ,  $R_{\text{sigma}}=0.0608$ ), 最终的  $R_1$  为 0.0696 [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2$  为 0.1938.

晶体结构分析表明, 分子结构中脲基中的甲氧基与连接硫脲的酰胺结构处于同侧, 其空间的几何异构属于 *Z* 构型. 其数据 (CCDC: No. 2410754) 可通过访问剑桥晶体数据库获得.

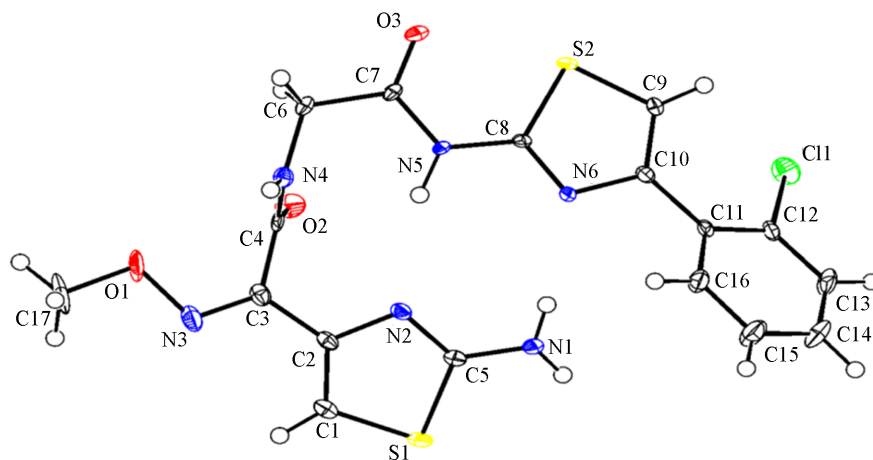


Fig. 1 Crystal structure of compound 5i

### 2.3 抗菌活性

从表3可以看出,部分目标化合物对 *S. aureus* 和 MRSA 有较好抑制作用. 化合物 **5e**, **5h**, **5s**, **5t**, **5u** 和 **5v** 对 *S. aureus* 的 MIC 值分别为 16, 2, 4, 16, 0.25 和 0.5  $\mu\text{g/mL}$ , 化合物 **5u** 的抗菌活性优于对照药苯唑西林, 化合物 **5v** 与对照药相当; 大多目标化合物对 MRSA 的 MIC 值小于对照药苯唑西林, 对耐药菌有效, 尤以化合物 **5h**, **5s**, **5u** 和 **5v** 最为显著, MIC 值分别为 4, 8, 2 和 2  $\mu\text{g/mL}$ , 远优于对照药. 另外, 该类化合物对 *E. coli* 和 FREC 的活性较弱. 综合看来, 该类衍生物在抗革兰氏阳性菌方面呈现较大潜力, 以化合物 **5u** 和 **5v** 最为突出.

### 2.4 构效关系分析

当取代基 R 为苯环时: 大多邻位取代有更好的抗菌活性, 如化合物 **5e**(2-氟) 优于化合物 **5f**(3-氟) 和 **5g**(4-氟), 化合物 **5t**(2-硝基) 的抗 *S. aureus* 和 MRSA 优于化合物 **5u**(3-硝基); 双取代的抗菌活性更显著, 如化合物 **5h**(2, 4-二氟) 的抗菌活性较化合物 **5e**(2-氟) 和 **5g**(4-氟) 更优; 吸电子基能提高抗菌活性, 如化合物 **5e**(2-氟)、**5f**(3-氟)、**5s**(2-硝基) 和 **5t**(3-硝基), 且吸电子作用越强, 抗菌活性越好.

当取代基 R 非苯环时: 环状烃取代, 抗菌活性更好, 如化合物 **5u**(噻唑基) 和 **5v**(环丙基) 的活性优于化合物 **5w**(乙基) 和 **5x**(甲基); 噻唑基(五元杂环) 取代的抗菌活性优于苯基(六元环) 和环丙基(三元环), 表明合适的空间大小有利于增强抗菌活性, 可能与靶标结合的空间效应有关.

## 3 结 论

运用药效团拼合原理, 设计合成了 24 个结构新颖的含硫肽结构的噻肟酰胺衍生物, 该类化合物对革兰氏阳性菌(*S. aureus* 和 MRSA) 有较好的抑制作用, 尤以化合物 **5u** 和 **5v** 的活性最优, 抗 MRSA 活性显著, 且不耐药, 可作为抗菌候选化合物进行深入研究.

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/cjcu20240548>.

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Shao W. H., Hu X., Shang J., Lin F., Jin L. M., Quan C. S., Zhang Y. M., Li J., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, 43(10), 20220132(邵文惠, 胡欣, 尚静, 林峰, 金黎明, 权春善, 张艳梅, 李军. 高等学校化学学报, **2022**, 43(10), 20220132)
- [ 2 ] Darby E. M., Trampari E., Siasat P., Gaya M. S., Alav I., Webber M. A., Blair J. M., *Nat. Rev. Microbiol.*, **2023**, 21(5), 280—295
- [ 3 ] Ungureanu D., Tiperciuc B., Nastasă C., Ionut I., Marc G., Oniga I., Oniga O., *Pharmaceutics*, **2024**, 16(1), 89
- [ 4 ] Sharma P. C., Bansal K. K., Sharma A., Sharma D., Deep A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 188, 112016
- [ 5 ] Singh A., Malhotra D., Singh K., Chadha R., Bedi P. M. S., *J. Mol. Struct.*, **2022**, 1266, 133479
- [ 6 ] Das D., Sikdar P., Bairagi M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 109, 89—98
- [ 7 ] Chen Y. C., Li Z., Lin T., Li Z., Chen D. J., Xu X. Y., *Eur. J. Med. Chem.*, **2024**, 279, 116879
- [ 8 ] Chen J. P., Battini N., Ansari M. F., Zhou C. H., *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 217, 113340

- [ 9 ] Dhuguru J., Zviagin E., Skouta R., *Pharmaceuticals*, **2022**, *15*(1), 66
- [10] Bagley M. C., Dale J. W., Merritt E. A., Xiong X., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*(2), 685—714
- [11] Mocek U., Knaggs A. R., Tsuchiya R., Nguyen T., Beale J. M., Floss H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*(17), 7557—7568
- [12] Zipperer A., Konnerth M. C., Laux C., Berscheid A., Janek D., Weidenmaier C., Burian M., Schilling N. A., Slavetinsky C., Marschal M., Schittek B., Br tz-Oesterhelt H., Grond S., Peschel A., Krismer B., *Nature*, **2016**, *535*(7613), 511—516
- [13] Zhang E., Chen D. D., Wang S. F., Liu W., *Chin. J. Org. Chem.*, **2020**, *40*(10), 3120—3131(张鄂, 陈单丹, 王守锋, 刘文. 有机化学, **2020**, *40*(10), 3120—3131)
- [14] Chan D. C. K., Burrows L. L., *J. Antibiot.*, **2021**, *74*(3), 161—175
- [15] Just-Baringo X., Albericio F., Álvarez M., *Mar. Drugs*, **2014**, *12*(1), 317—351
- [16] Bailly C., *Eur. J. Pharmacol.*, **2022**, *914*, 174661
- [17] Vinogradov A. A., Suga H., *Cell Chem. Biol.*, **2020**, *27*(8), 1032—1051
- [18] Just-Baringo X., Bruno P., Pitart C., Vila J., Albericio F., Alvarez M., *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*(10), 4185—4195
- [19] Zhu F. Q., Wang W. G., Qu X. D., Wang S. F., *Acta Chim. Sinica*, **2022**, *80*(10), 1448—1462(朱凤巧, 王文贵, 瞿旭东, 王守锋. 化学学报, **2022**, *80*(10), 1448—1462)
- [20] Fabbretti A., He C. G., Gaspari E., Maffioli S., Brandi L., Spurio R., Sosio M., Jabes D., Donadio S., *Antimicrob. Agents Ch.*, **2015**, *59*(8), 4560—4568
- [21] Chang J. P., Zhao J. R., Chen S. J., Meng K., Shi W. N., Li R. F., *Chem. J. Chinese Universities*, **2019**, *40*(4), 705—711(常俊朋, 赵佳瑞, 陈思佳, 孟凯, 石微妮, 李瑞芳. 高等学校化学学报, **2019**, *40*(4), 705—711)
- [22] Zhong C., Zhang F. Y., Zhu N. Y., Zhu Y. W., Yao J., Gou S. H., Xie J. Q., Ni J. M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, *212*, 113138
- [23] Xu J. J., Hu A. X., *Fine Chemicals*, **2007**, *24*(4), 385—386, 396(徐娟娟, 胡艾希. 精细化工, **2007**, *24*(4), 385—386, 396)
- [24] Yang J. Q., Wu X. J., Lu Z. C., Chen Y. M., She H. X., Liu H. J., *Chin. J. Org. Chem.*, **2024**, *44*(11), 3541—3549(杨家强, 吴学姣, 卢子聪, 陈阳密, 余慧娴, 刘海军. 有机化学, **2024**, *44*(11), 3541—3549)
- [25] Shen G. X., *Microbiology and Immunology*, People's Medical Publishing House, Beijing, **2007**, 326—328(沈关心. 微生物与免疫学, 北京: 人民卫生出版社, **2007**, 326—328)
- [26] Humphries R., Bobenchik A. M., Hindler J. A., Schuetz A. N., *J. Clin. Microbiol.*, **2021**, *59*(12), e0021321

(Ed.: L, V, K)