

DOI: 10.3969/j.issn.2096-8248.2025.04.008

引用格式: 刘强, 张建龙, 胡继亮, 等. 含喹唑啉酮和 1, 3, 4- 噻二唑结构的丁香酸衍生物的合成 [J]. 江苏海洋大学学报 (自然科学版), 2025, 34 (4): 75-81.

含喹唑啉酮和 1, 3, 4- 噻二唑结构的丁香酸衍生物的合成

刘 强, 张建龙, 胡继亮, 栾佳宝, 周庆梅, 陆雨婷, 刘玮炜

(江苏海洋大学 药学院, 江苏 连云港 222005)

摘 要: 丁香酸是天然酚类化合物, 通过结构修饰引入喹唑啉酮和 1, 3, 4- 噻二唑结构。以丁香酸和不同取代邻氨基苯甲酸为原料, 通过成环反应、亲核取代反应、肼解反应和亲核加成反应, 合成了目标化合物, 即 7 种含喹唑啉酮和 1, 3, 4- 噻二唑结构的丁香酸衍生物。所有化合物均为新化合物, 研究确立了其详细的合成路线及方法, 并使用红外光谱、核磁共振氢谱和高分辨质谱对 7 种新化合物进行结构表征。目标化合物丰富了此类化合物的结构多样性与化合物库储备, 为此类衍生物的设计合成提供可行的方法学参考。

关键词: 丁香酸; 喹唑啉酮; 1, 3, 4- 噻二唑; 合成方法

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-8248 (2025) 04-0075-07

Synthesis of syringic acid derivatives containing quinazolinone and 1, 3, 4-thiadiazole

LIU Qiang, ZHANG Jianlong, HU Jiliang, LUAN Jiabao, ZHOU Qingmei, LU Yuting, LIU Weiwei
(School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China)

Abstract: Syringic acid is a natural phenolic compound, which undergoes structural modification to introduce quinazolinone and 1, 3, 4-thiadiazole structures. Using syringic acid and various substituted anthranilic acids as raw materials, the target compounds, namely seven syringic acid derivatives containing quinazolinone and 1, 3, 4-thiadiazole structures, were synthesized through cyclization, nucleophilic substitution, hydrazolysis, and nucleophilic addition reactions. All compounds were new compounds, and their detailed synthesis routes and methods had been established through research. The structures of the seven new compounds were characterized using IR, ¹H NMR, and HRMS spectrometry. The target compounds enrich the structural diversity and the library of such compounds, providing a feasible methodological reference for the design and synthesis of such derivatives.

Key words: syringic acid; quinazolinone; 1, 3, 4-thiadiazole; synthetic method

丁香酸是一种天然酚类化合物, 其晶种结构由一个与两个甲氧基、一个羟基和一个羧基相连的单

苯环组成, 化学名为 3, 5-二甲氧基 -4- 羟基苯甲酸, 分子式为 C₉H₁₀O₅, 存在于多种植物和真菌中,

收稿日期: 2024-12-24; 修订日期: 2025-01-13

基金项目: 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (SY202306X1); 江苏省大学生实践创新训练计划项目 (202311641640003)

作者简介: 刘强, 硕士研究生, 研究方向为有机合成, (E-mail) liuqiang02233@163.com。

通信作者: 刘玮炜, 教授, 博士, 研究方向为有机合成, (E-mail) liuww323@aliyun.com。

如葡萄和桦褐孔菌等^[1-2]。与对羟基苯甲酸相比,丁香酸的3和5位的甲氧基团增加了自由基清除活性^[3]。丁香酸具有广泛的生物活性,包括抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌、抗糖尿病等^[4-11]。由于丁香酸表现多种生物活性,可以以丁香酸为先导化合物进行修饰合成得到更高生物活性的新的丁香酸衍生物。

喹唑啉酮是一种稠合杂环化合物,喹唑啉酮结构的化合物已被发现具有广泛的生物活性,如抗菌、抗炎、抗惊厥、抗癌、镇痛和抗病毒等生物活性^[12-17]。喹唑啉酮部分是一种药效团,因其多样的生物活性而被广泛应用于新药分子的设计中。许多药物化学家探索这种稠合的杂环系统,将喹唑啉酮核心用于设计和合成新的抗菌剂。

近几十年来,杂环在医药和化学领域的众多衍生物引起了学者的兴趣。带有硫杂原子的杂环,如1,3,4-噻二唑及其众多衍生物,作为潜在的新化学结构单元受到极大关注^[18-19]。1,3,4-噻二唑是五元杂环化合物,含有一个硫原子、两个氮原子和氢结合结构域。含1,3,4-噻二唑结构的化合物具有广泛的生物活性,如抗菌、抗炎、抗病毒、抗癌和抗真

菌等^[20-24],已在使用的商业药物如头孢唑啉^[25]。

丁香酸是天然化合物,具有多种生物活性。本文通过结构修饰合成新的含喹唑啉酮和1,3,4-噻二唑结构的丁香酸衍生物,旨在丰富此类化合物的结构多样性与化合物库储备,为此类衍生物的设计合成提供可行的方法学参考。

1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

AVANCE型核磁共振氢谱仪(德国布鲁克), Cary630型傅里叶红外光谱仪(德国布鲁克), Waters G2-XS Qtof型高分辨质谱仪(美国沃特世), X-4B型数字显微熔点仪(上海仪电物理光学有限公司)。

丁香酸(质量分数98%,上海易恩化学技术有限公司),所有试剂均为市售分析纯。

1.2 实验方法

含喹唑啉酮和1,3,4-噻二唑结构的丁香酸衍生物的合成路线如图1所示。

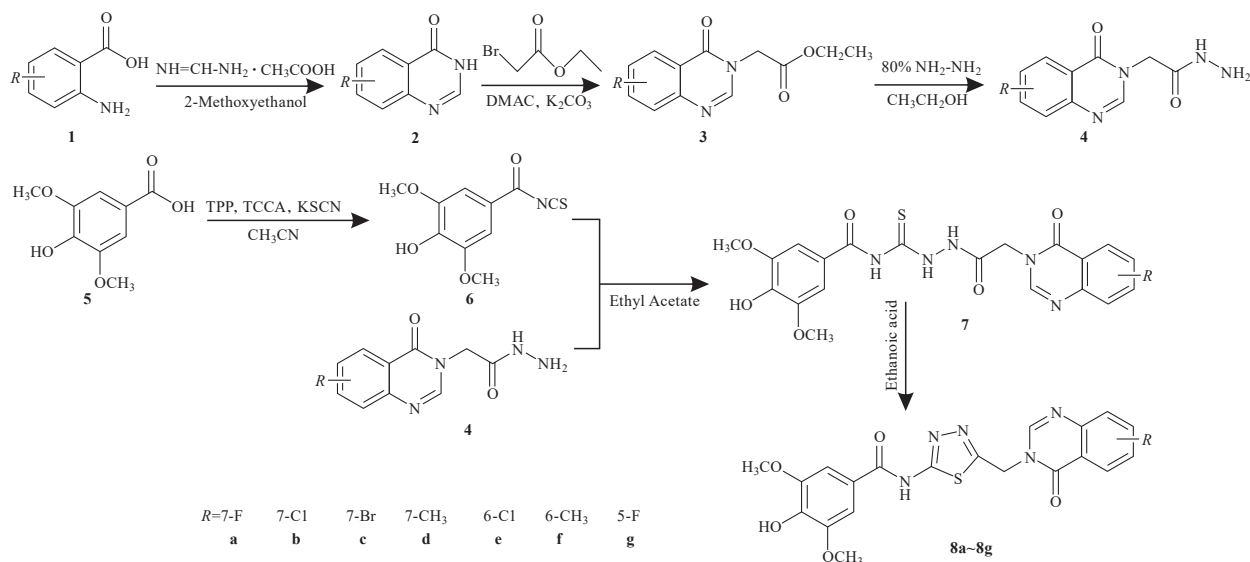


图1 含喹唑啉酮和1,3,4-噻二唑结构的丁香酸衍生物的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of syringic acid derivatives containing quinazolinone and 1,3,4-thiadiazole structure

1.2.1 取代喹唑啉-4(3H)-酮(2)的合成

将取代的2-氨基苯甲酸(3 mmol)与醋酸甲脒(0.624 7 g, 6 mmol)加入到10 mL 2-甲氧基乙醇中,120 °C油浴锅加热回流,TLC检测,待反应结束冷却至室温,减压浓缩,用0.05 mol/L氨水洗涤至中性,过滤干燥得化合物2。

1.2.2 2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酸乙酯(3)的合成

将取代喹唑啉-4(3H)-酮(1.5 mmol)、碳酸钾(0.414 6 g, 3 mmol)和溴乙酸乙酯(183 μL, 1.65 mmol)依次加入到4 mL DMAC中搅拌反应,TLC检测,待反应结束,将反应液倒入30 mL冰水中,用

盐酸酸化,乙酸乙酯萃取水相2次,每次30 mL,合并有机相,旋蒸得粗品,经柱层析(洗脱剂: $V(\text{EA}):V(\text{PE})=1:1$)纯化得化合物3。

1.2.3 2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酰胺(4)的合成

将2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酸乙酯(1 mmol)加入到8 mL乙醇中,室温搅拌,加入80%水合肼(390 μL , 8 mmol), TLC检测,反应完毕,生成白色沉淀,过滤后用冷乙醇洗,干燥得化合物4。

1.2.4 4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酰异硫氰酸酯(6)的合成

将三苯基膦(0.852 4 g, 3.25 mmol)、三氯异氰尿酸(0.232 4 g, 1 mmol)、化合物5(0.495 4 g, 2.5 mmol)依次加入到乙腈(25 mL)溶液中,搅拌20 min。在冰水浴条件下,加入硫氰酸钾(0.607 4 g, 6.25 mmol),搅拌一会移入室温反应6 h后过滤,滤液旋蒸浓缩得粗品。经柱层析(洗脱剂: $V(\text{EA}):V(\text{PE})=4:1$)纯化得化合物6。

1.2.5 4-羟基-3,5-二甲氧基-N-(2-(2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酰基)肼-1-碳硫代基)苯甲酰胺(7)的合成

将化合物4(0.83 mmol)加入到16 mL乙酸乙酯中70 $^{\circ}\text{C}$ 油浴加热,再加入化合物6(0.239 3 g, 1 mmol), TLC检测,反应结束,反应液冷至室温过滤,乙酸乙酯洗涤干燥得化合物7。

1.2.6 4-羟基-3,5-二甲氧基-N-(5-((取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(8)的合成

将化合物7(0.7 mmol)加入到装有25 mL的乙酸中,120 $^{\circ}\text{C}$ 油浴加热回流, TLC检测,反应结束,反应液冷至室温,旋蒸除去乙酸,后加入30 mL水洗过滤干燥,得到的固体用DMF和水的混合体系重结晶,过滤。用重结晶溶剂洗涤后再用大量水冲洗过滤干燥得目标化合物8。

2 结果与讨论

2.1 实验方案及路线

由于含喹唑啉酮和1,3,4-噻二唑结构的化合物具有较好的生物活性,因此将其引入至同样具有广泛活性的丁香酸结构中,以期获得生物活性更好的新化合物。经文献查阅,设计合成了含喹唑啉酮和1,3,4-噻二唑结构的丁香酸衍生物,将取代

的2-氨基苯甲酸在2-甲氧基乙醇溶液中与醋酸甲脒发生成环反应,生成取代喹唑啉-4(3H)-酮;在DMAC溶液中,碳酸钾碱性条件下再与溴乙酸乙酯发生亲核取代反应,生成2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酸乙酯;而后在乙醇溶液中与80%水合肼发生肼解反应生成2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酰胺。以丁香酸为原料在三苯基膦和三氯异氰尿酸条件下与硫氰酸钾反应得到4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酰异硫氰酸酯;再与得到的2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酰胺在乙酸乙酯溶液中发生亲核加成反应得到4-羟基-3,5-二甲氧基-N-(2-(2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酰基)肼-1-碳硫代基)苯甲酰胺,最后在乙酸溶液中发生成环反应得到目标化合物(8a~8g)。

实验过程中发现,由中间体2生成中间体3、中间体3生成中间体4、中间体4和6生成中间体7收率都较高;在生成2-(取代-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酰胺时,80%水合肼(390 μL , 8 mmol)需过量,产物4a~4g的收率分别为95%, 93%, 95%, 96%, 97%, 92%和91%。由中间体4和6生成中间体7的溶剂可以使用乙酸乙酯和1,4-二氧六环等作溶剂,但使用1,4-二氧六环时处理较为麻烦,且收率没有以乙酸乙酯作为溶剂高,因此选乙酸乙酯作溶剂。以乙酸乙酯作为溶剂7a~7g的收率分别为97%, 96%, 96%, 92%, 97%, 98%和98%。

2.2 目标化合物的8a~8g的结构表征

4-羟基-3,5-二甲氧基-N-(5-((7-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(8a):白色固体,收率40.9%, m.p. 291.5~293.4 $^{\circ}\text{C}$; IR(KBr, ν , cm^{-1}): 3 389, 3 215, 2 949, 1 694, 1 671, 1 609, 1 542, 1 516, 1 478, 1 424, 1 334, 1 258, 1 207, 1 120, 965, 918, 874, 846, 784, 742, 704; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ : 12.86(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.25(dd, $J=8.9, 6.2$ Hz, 1H), 7.53(dd, $J=9.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=3.9$ Hz, 2H), 7.48~7.43(m, 1H), 5.58(s, 2H), 3.84(s, 6H)。HRMS(ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{FS}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为458.093 4, 测试值为458.093 8。

4-羟基-3,5-二甲氧基-N-(5-((7-氯-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(8b):白色固体,收率43.5%, m.p. 275.3~276.9 $^{\circ}\text{C}$; IR(KBr, ν , cm^{-1}): 3 314, 3 216, 2 972, 1 680, 1 650, 1 605, 1 556, 1 513, 1 461, 1 423, 1 330,

1 244, 1 211, 1 111, 956, 913, 882, 865, 788, 739, 701;
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 12.86 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.84 (s, 6H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{ClS}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 474.063 9, 测试值为 474.064 0。

4-羟基-3, 5-二甲氧基-N-(5-((7-溴-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺 (**8c**): 白色固体, 收率 59.3%, m.p. 277.8~278.7 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3 397, 3 209, 2 931, 1 687, 1 656, 1 604, 1 557, 1 516, 1 464, 1 423, 1 332, 1 252, 1 210, 1 119, 966, 914, 887, 866, 783, 744, 700;
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 12.86 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.84 (s, 6H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{SBr}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 518.013 4, 测试值为 518.013 5。

4-羟基-3, 5-二甲氧基-N-(5-((7-甲基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺 (**8d**): 白色固体, 收率 42.4%, m.p. 152.5~154.3 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3 393, 3 208, 2 969, 1 671, 1 610, 1 544, 1 515, 1 463, 1 423, 1 332, 1 242, 1 208, 1 119, 948, 922, 861, 839, 790, 765, 712;
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 12.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.43~7.38 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.47 (s, 3H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 454.118 5, 测试值为 454.118 8。

4-羟基-3, 5-二甲氧基-N-(5-((6-氯-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺 (**8e**): 白色固体, 收率 69.2%, m.p. 256.1~257.6 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3 393, 3 224, 2 972, 1 687, 1 667, 1 609, 1 543, 1 514, 1 471, 1 422, 1 330, 1 268, 1 208, 1 115, 941, 891, 843, 788, 765, 707;
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 12.86 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.84 (s, 6H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{ClS}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 474.063 9, 测试值为 474.064 3。

4-羟基-3, 5-二甲氧基-N-(5-((6-甲基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺 (**8f**): 白色固体, 收率 67.8%, m.p. 147.2~148.9 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3 371, 3 223, 2 966, 1 666, 1 608, 1 544, 1 513, 1 462, 1 422, 1 330, 1 205, 1 120, 942, 919, 846, 794, 765, 707;
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 12.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.46 (s, 3H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 454.118 5, 测试值为 454.118 7。

4-羟基-3, 5-二甲氧基-N-(5-((5-氟-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺 (**8g**): 黄色固体, 收率 58.6%, m.p. 155.5~158.6 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3 413, 3 205, 2 976, 1 680, 1 621, 1 602, 1 552, 1 515, 1 477, 1 422, 1 331, 1 249, 1 212, 957, 925, 872, 840, 822, 762, 704;
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 12.86 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.85 (td, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35 (dd, $J=10.9, 8.3$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.85 (s, 6H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{F}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 440.102 9, 测试值为 440.103 3。

2.3 目标化合物 8 的波谱特征

所有合成的化合物都经过红外光谱、核磁共振氢谱、高分辨质谱进行结构鉴定。以化合物 **8a** 为例, 在红外光谱中 (见图 2), 化合物 **8a** 在 3 000~3 500 cm^{-1} 处有多个强吸收峰; 3 389 cm^{-1} 左右是 —OH 吸收峰; 3 215 cm^{-1} 左右是 N—H 吸收峰; 2 900~3 000 cm^{-1} 是饱和 C—H 振动的吸收峰; 1 694 cm^{-1} 为内酰胺上的 C=O 结构吸收峰; 1 671 cm^{-1} 为另一 C=O 结构吸收峰; 1 542 cm^{-1} 左右为 C=N 结构吸收峰; 1 609 cm^{-1} 和 1 516 cm^{-1} 左右为苯环的骨架 (C=C) 振动吸收峰; 在 704 cm^{-1} 的出峰表明有噻二唑结构 C—S 的存在。

在核磁共振氢谱中 (见图 3), 在 δ 为 12.86 处有一个单峰, 是 —NH— 质子氢的峰; 在 δ 为 9.37 处有一单峰, 是酚羟基上的质子氢的峰; δ 为 8.65 处有一单峰, 此为喹啉酮结构上的 2 号位碳上的质子氢的峰; δ 为 7.49 处有一个单峰, 含两个质子氢, 此为丁香酸苯环上的两个氢; δ 为 8.27~7.43 处的其他峰是噻二唑酮苯环结构上的质子峰; δ 为 5.58 处

有一个单峰, 此为亚甲基上的两个氢的峰; δ 为 3.84 处有个单峰, 含六个氢, 此为甲氧基上的氢的峰。

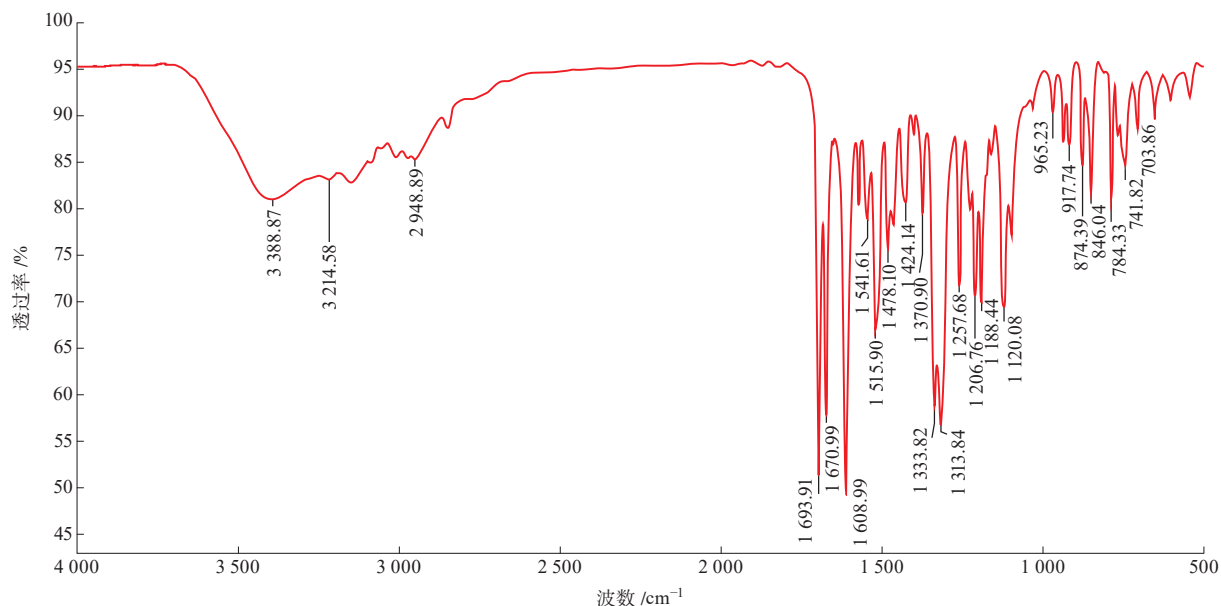


图 2 化合物 8a 的红外光谱图
Fig. 2 Infrared spectrum of compound 8a

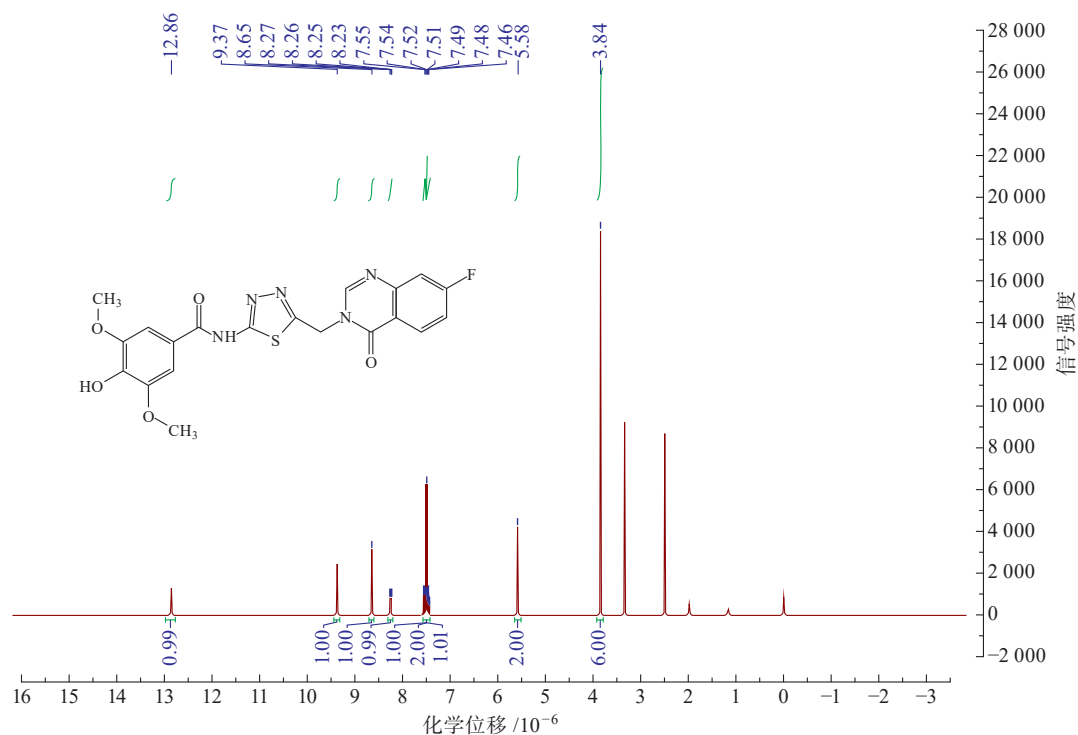


图 3 化合物 8a 的核磁共振氢谱图
Fig. 3 ^1H NMR spectrum of compound 8a

在高分辨质谱图中 (见图 4), 实验采用正离子源轰击, 出现了 $m/z=458.0934$ 分子离子峰, 得到的结果与理论值基本一致, HRMS (ESI) m/z : 计

算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{FS}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 为 458.0934, 测试值为 458.0938。

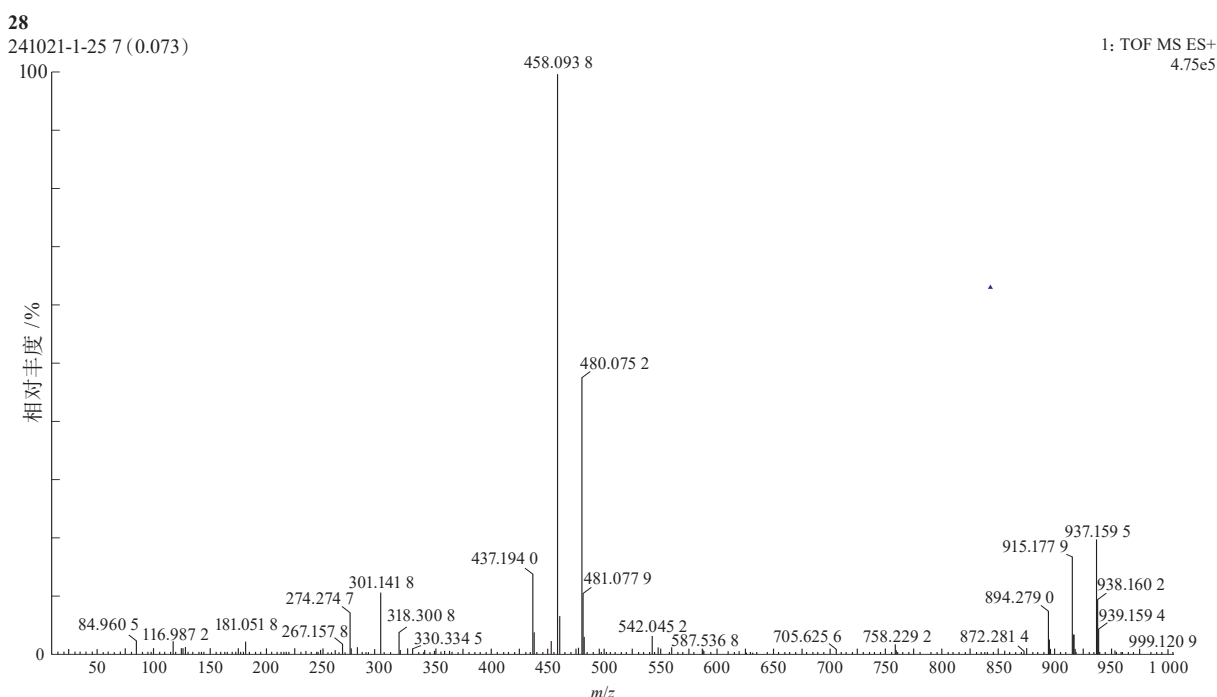


图4 化合物 8a 的高分辨质谱图

Fig. 4 HRMS of compound 8a

对红外光谱、核磁共振氢谱、高分辨质谱结构进行分析表明,合成的化合物结构与目标化合物结构一致。

3 结论

本文设计合成了7种新的含噻唑啉酮和1,3,4-噻二唑结构的丁香酸衍生物,并确立了其详细的合成路线及方法,为丁香酸衍生物合成提供借鉴。以丁香酸和取代邻氨基苯甲酸为原料,通过成环反应、亲核取代反应、肼解反应和亲核加成反应得到目标化合物。由于含噻唑啉酮、1,3,4-噻二唑和丁香酸结构的化合物具有多种生物活性。因此,后续可探究目标化合物的抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌、抗病毒和镇痛等生物活性,筛选出具有更高应用价值的化合物。

参考文献:

- [1] PEZZUTO J M. Grapes and human health: a perspective [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56 (16) : 6777-6784.
- [2] KURIYAMA I, NAKAJIMA Y, NISHIDA H, et al. Inhibitory effects of low molecular weight polyphenolics from *Inonotus obliquus* on human DNA topoisomerase activity and cancer cell proliferation [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 8 (2) : 535-542.
- [3] KARAMAĆ M, KOSIŃSKA A, PEGG R B. Comparison of radical-scavenging activities for selected phenolic acids [J]. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 2005, 14 (2) : 165-169.
- [4] SHI Chao, SUN Yi, ZHENG Zhiwei, et al. Antimicrobial activity of syringic acid against *Cronobacter sakazakii* and its effect on cell membrane [J]. *Food Chemistry*, 2016, 197: 100-106.
- [5] MINICH A, LEVARSKI Z, MIKULÁŠOVÁ M, et al. Complex analysis of vanillin and syringic acid as natural antimicrobial agents against *Staphylococcus epidermidis* biofilms [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23 (3) : 1816.
- [6] HAM J R, LEE H I, CHOI R Y, et al. Anti-steatotic and anti-inflammatory roles of syringic acid in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Food & Function*, 2016, 7 (2) : 689-697.
- [7] SOMADE O T, OYINLOYE B E, AJIBOYE B O, et al. Syringic acid demonstrates an anti-inflammatory effect via modulation of the NF-κB-iNOS-COX-2 and JAK-STAT signaling pathways in methyl cellosolve-induced hepato-testicular inflammation in rats [J]. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2023, 34: 101484.
- [8] VO Q V, BAY M V, NAM P C, et al. Theoretical and

- experimental studies of the antioxidant and antinitrosant activity of syringic acid [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, 85 (23): 15514-15520.
- [9] SOMADE O T, AJIBOYE B O, OSUKOYA O A, et al. Syringic acid ameliorates testicular oxidative stress via the conservation of endogenous antioxidant markers and inhibition of the activated Nrf2-Keap1-NQO1-HO1 signaling in methyl cellosolve-administered rats [J]. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 2023, 6: 100207.
- [10] SHAKEEL I, KHAN S, ROY S, et al. Investigating potential of cholic acid, syringic acid, and mangiferin as cancer therapeutics through sphingosine kinase 1 inhibition [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 253: 127036.
- [11] MUTHUKUMARAN J, SRINIVASAN S, VENKATESAN R S, et al. Syringic acid, a novel natural phenolic acid, normalizes hyperglycemia with special reference to glycoprotein components in experimental diabetic rats [J]. *Journal of Acute Disease*, 2013, 2 (4): 304-309.
- [12] WANG Jie, ANSARI M F, ZHOU Chenghe. Identification of unique quinazolone thiazoles as novel structural scaffolds for potential gram-negative bacterial conquerors [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 64 (11): 7630-7645.
- [13] KERDPHON S, KHAMTO N, BUDDHACHAT K, et al. Structure-activity relationship and molecular docking of quinazolinones inhibiting expression of COX-2, IL-1 β , iNOS, and TNF- α through NF- κ B pathways [J]. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2023, 14 (9): 1167-1173.
- [14] PELE R, MARC G, MOGOȘAN C, et al. Synthesis, In vivo anticonvulsant activity evaluation and in silico studies of some quinazolin-4 (3H)-one derivatives [J]. *Molecules*, 2024, 29 (9): 1951.
- [15] EL HASHASH M A E A M, SALEM M S, AL MABROOK S A M. Synthesis and anticancer activity of novel quinazolinone and benzamide derivatives [J]. *Research on Chemical Intermediates*, 2018, 44: 2545-2559.
- [16] ALAA A M, ABOU-ZEID L A, ELTAHIR K E H, et al. Design, synthesis of 2, 3-disubstitued 4 (3H)-quinazolinone derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents: COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, 24 (16): 3818-3828.
- [17] 周然, 袁春梅, 张桃, 等. 含喹唑啉酮的查尔酮衍生物的设计、合成及生物活性研究 [J]. *有机化学*, 2023, 43 (9): 3196-3209.
- [18] SERBAN G, STANASEL O, SERBAN E, et al. 2-Amino-1, 3, 4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2018, 12: 1545-1566.
- [19] 吴杨全, 曹联攻, 高田田, 等. 含 5-巯基-1, 3, 4-噻二唑磺胺衍生物的合成 [J]. *江苏海洋大学学报(自然科学版)*, 2023, 32 (2): 66-72.
- [20] AKRAM E, DAHAM S N, RASHAD A A, et al. Synthesis and evaluation the activity of 1, 3, 4-thiadiazole derivatives as antibacterial agent against common pathogenic bacteria [J]. *Al-Nahrain Journal of Science*, 2019, 22 (1): 25-32.
- [21] GOWRAMMA B, PRAVEEN T K, KALIRAJAN R, et al. Synthesis of some novel 2-azetidinones/4-thiazolidinones bearing 1, 3, 4-thiadiazole nucleus and screening for its anti-inflammatory activity [J]. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2016, 13 (7): 676-683.
- [22] KUMAR D, KUMAR H, KUMAR V, et al. Mechanism-based approaches of 1, 3, 4 thiadiazole scaffolds as potent enzyme inhibitors for cytotoxicity and antiviral activity [J]. *Medicine in Drug Discovery*, 2023, 17: 100150.
- [23] JANOWSKA S, KHYLYUK D, BIELAWSKA A, et al. New 1, 3, 4-thiadiazole derivatives with anticancer activity [J]. *Molecules*, 2022, 27 (6): 1814.
- [24] KARABURUN A Ç, ACAR ÇEVIK U, OSMANIYE D, et al. Synthesis and evaluation of new 1, 3, 4-thiadiazole derivatives as potent antifungal agents [J]. *Molecules*, 2018, 23 (12): 3129.
- [25] SUGITA S, ISHITANI H, KOBAYASHI S. A practical and convenient synthesis of the essential antibiotic drug cefazolin under sequential one-flow conditions [J]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2023, 96 (8): 744-751.