

基于咔唑-靛红双-硫代碳酰脲衍生物的 NMR 研究

李英俊^{1*}, 杨凯栋¹, 靳 焜², 刘季红³, 王思远¹, 张 楠¹

1. 辽宁师范大学 化学化工学院, 辽宁 大连 116029; 2. 大连理工大学, 精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116012; 3. 大连理工大学 化学分析测试中心, 辽宁 大连 116023

摘 要: 采用多种核磁共振 (NMR) 技术 (包括 ¹H NMR、¹³C NMR、¹H-¹H COSY、¹H-¹³C HSQC、¹H-¹³C HMBC), 对基于咔唑-靛红双-硫代碳酰脲新型衍生物 **2**, 即 1-[(3Z)-2-氧代吲哚-3-亚基]-5-[(9-己基-3-咔唑基)亚基]硫代碳酰脲的 ¹H 和 ¹³C NMR 信号进行了全归属, 确定了其结构。

关键词: 核磁共振 (NMR); 归属; 咔唑; 靛红; 硫代碳酰脲衍生物

中图分类号: O482.53 文献标识码: A

NMR Study of A Novel Carbazole-Isatin Based Bis-Thiocarbohydrozone Derivative

LI Ying-jun^{1*}, YANG Kai-dong¹, JIN Kun², LIU Ji-hong³, WANG Si-yuan¹, ZHANG Nan¹

1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China; 2. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012, China; 3. Chemistry Analysis and Inspection Center, Dalian University of Technology, Dalian 116023, China

Abstract: The ¹H and ¹³C NMR signals of a novel carbazole-isatin based bis-thiocarbohydrozone derivative **2**, 1-[(3Z)-2-oxoindoline-3-ylidene]-5-[(9-hexyl-3-carbazolyl)ylidene]thiocarbohydrozone, were assigned, and the structure of the compound was confirmed.

Key words: nuclear magnetic resonance (NMR), chemical shift assignment, carbazole, isatin, thiocarbohydrozone derivative

收稿日期: 2018-06-18; 在线发表日期: 2018-08-21

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(20102126).

通讯联系人(Corresponding author): * Tel: 0411-82158329, E-mail: chemlab.lnnu@163.com.

引 言

硫代碳酰脲 (TCHs) 是一类具有广谱生物活性的化合物, 其衍生物具有抗癌^[1-3]、抗糖尿病^[4]、抗病毒^[5]、抗菌^[6-8]和抗氧化^[9]等活性. 此外, 硫代碳酰脲也是构建各种生物活性杂环化合物的结构单元^[10]. 靛红含有不同的功能化基团, 具有独特的电子特性, 因而靛红衍生物具有多种有益的生物特性, 如抗癌^[11,12]、抗糖尿病^[13]、抗菌^[14]和抗氧化^[15]等活性. 咪唑及其衍生物是非常重要的含氮芳香族杂环化合物, 此类化合物显示出抗癌^[16,17]、抗糖尿病^[18,19]、抗菌^[20]、抗氧化^[21-23]、抗结核^[24]等特性.

鉴于上述 3 类化合物的重要生物活性, 本课题组在前期工作的基础上^[25,26], 设计将硫代碳酰脲、靛红和咪唑 3 个药效团进行杂交, 合成出了一个新型的基于咪唑-靛红双-硫代碳酰脲衍生物, 即 1-[(3Z)-2-氧代咪唑-3-亚基]-5-[(9-己基-3-咪唑基)亚基]硫代碳酰脲 (化合物 **2**, 化学结构见图 1). 本文利用元素分析、红外吸收光谱 (IR)、多种核磁共振 (NMR) 技术 (包括 ¹H NMR、¹³C NMR、¹H-¹H COSY、¹H-¹³C HSQC 和 ¹H-¹³C HMBC) 确定了新化合物 **2** 的结构, 并对其 ¹H 和 ¹³C NMR 信号进行了全归属. 本研究对此类化合物的 ¹H 和 ¹³C NMR 信号归属, 以及其结构与活性关系的揭示具有一定的指导意义.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

NMR 实验均在 Bruker 500 型超导 NMR 谱仪上完成; IR 光谱利用 Bruker TENSOR27 型红外分光光度计获得, KBr 压片; 元素分析在 Elementar Vario EL III 元素分析仪上完成. 含 0.03% 四甲基硅烷 (TMS) 的 DMSO-*d*₆ (氘代率为 99.9%, CIL) 购自北京恒思锐科贸有限公司.

1.2 NMR 实验

样品溶于 DMSO-*d*₆, 以 TMS 为内标. 实验温度为 297.5 K, ¹H 和 ¹³C NMR 的工作频率分别为 500.03 MHz 和 125.73 MHz, 谱宽分别为 10 330.6 Hz 和 29 761.9 Hz. 2D NMR (¹H-¹H COSY、¹H-¹³C HSQC 和 ¹H-¹³C HMBC) 实验均采用标准脉冲序列. ¹H-¹H COSY 的 *F*₂ (¹H) 维和 *F*₁ (¹H) 维谱宽均为 8 474.6 Hz, 采样数据点阵为 *t*₂ × *t*₁ = 2 048 × 256; ¹H-¹³C HSQC 的 *F*₂ (¹H) 维和 *F*₁ (¹³C) 维谱宽分别为 8 474.6 Hz 和 20 827.8 Hz, 采样数据点阵为 *t*₂ × *t*₁ = 2 048 × 256; ¹H-¹³C HMBC 的 *F*₂ (¹H) 维和 *F*₁ (¹³C) 维谱宽分别为 8 474.6 Hz 和 27 927.4 Hz, 采样数据点阵为 *t*₂ × *t*₁ = 2 048 × 256.

2 结果与讨论

2.1 新化合物 **2** 的合成

向 50 mL 干燥的三口瓶中, 加入 0.30 mmol 靛红和 10 mL EtOH, 室温搅拌至固体全部溶解, 再加入 2 滴冰醋酸和 0.30 mmol 化合物 **1**^[27], 加热回流 5 h. 反应结束后, 将混合物倒入冰水中, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节溶液 pH 至 7~8, 抽滤, 用冰水洗涤滤饼, 抽干后得到橙红色固体粗产物, 空气中晾干后用 DMF-EtOH-H₂O 重结晶提纯, 得到 0.09 g 橙红色粒状晶体目标化合物 **2**, 产率为 60.4%, 熔点为 262.4~263.1 °C. 合成路线见图 1.

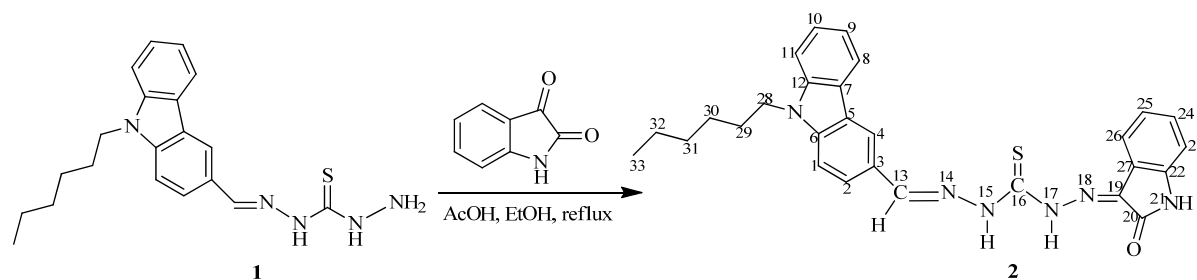


图 1 1-[(3Z)-2-氧代咪唑-3-亚基]-5-[(9-己基-3-咪唑基)亚基]硫代碳酰肼(新化合物 2)的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 1-[(3Z)-2-oxoindole-3-ylidene]-5-[(9-hexyl-3-carbazolyl)ylidene]thiocarbohydrazide (new compound 2)

2.2 元素分析和 IR 光谱分析

元素分析 $C_{28}H_{28}N_6OS$ 实测值 (%) : C 67.47, H 5.86, N 16.71, 新化合物 2 理论值 (%) : C 67.72, H 5.68, N 16.92.

IR 光谱: 3 137 (ν_{N-H}), 3 054 (ν_{C-H}), 2 928 和 2 856 (ν_{C-H}), 1 708 ($\nu_{C=O}$), 1 618 ($\nu_{C=N}$), 1 597、1 495 和 1 467 ($\nu_{C=C}$), 1 517 (δ_{N-H}), 1 340 ($\nu_{C=S}$). 1 708 cm^{-1} 处的峰归属为酰胺羰基的伸缩振动吸收峰, 由此证明目标化合物 2 已被合成. 酰胺羰基吸收峰通常在 1 640~1 680 cm^{-1} 处, 但在此化合物中由于五元环张力的影响使其吸收峰向高波数移动.

元素分析和 IR 光谱数据初步描绘了此化合物的结构.

2.3 NMR 波谱分析

观察新化合物 2 的 DMSO- d_6 溶液测得的 1H NMR 谱(图 2)和 ^{13}C NMR 谱(图 3)发现, 咪唑和靛红环的 1H 或 ^{13}C NMR 信号因化学位移比较接近难于归属.

2D NMR 谱对于确定化合物的结构及 1H 和 ^{13}C NMR 信号的准确归属非常有帮助^[28-31]. 因此, 本文利用 1D 和 2D NMR 波谱(包括 1H NMR、 ^{13}C NMR、 1H - 1H COSY、 1H - ^{13}C HMBC 和 1H - ^{13}C HSQC)对新化合物 2 进行了结构确定, 并对其 1H 和 ^{13}C NMR 数据进行了全归属.

根据化学位移规律可知, ^{13}C NMR 谱中最低场的 δ_C 174.7 可归属为 C-16, 次低场 δ_C 162.7 可归属为 C-20. 根据 HMBC 谱(图 4)可知, C-16 (δ_C 174.7) 与 δ_H 12.62 (1H, s) 和 δ_H 14.72 (1H, s), δ_H 12.62 与 δ_C 145.4, δ_H 14.72 与 δ_C 137.4 存在着远程相关, 而在 HSQC 谱(图 5)中 δ_C 137.4 无相关峰存在, δ_C 145.4 与 δ_H 8.39 (1H, s) 存在着相关峰, 由此即可确定 δ_C 137.4 为 C-19, δ_C 145.4 为 C-13, δ_H 8.39 为 H-13, 进一步确定出 δ_H 12.62 为 H-15, δ_H 14.72 为 H-17. 1H NMR 谱中低场 δ_H 11.00~ δ_H 15.00 之间共有三个吸收峰, 其中 H-17 (δ_H 14.72) 和 H-15 (δ_H 12.62) 已归属, 信号峰 δ_H 11.35 (1H, s) 在 HMBC 谱中与 C-19 (δ_C 137.4) 和 C-20 (δ_C 162.7) 存在着远程相关, 所以 δ_H 11.35 归属为 H-21. 在 HMBC 谱中这种诸如 C-20 与 H-21 的邻位相关是常见的^[29].

靛红环的归属: 由 HMBC 谱可知, H-21 还与 δ_C 120.5 和 δ_C 142.1 分别存在着远程耦合, 而 δ_C 120.5 与 HSQC 谱中 δ_H 8.26 (1H, d) 存在相关峰, 所以 δ_C 120.5 和 δ_H 8.26 可分别归属为 C-23 和 H-23. 由 1H - 1H COSY 谱(图 6)可知, H-23 与 δ_H 7.29 (1H, t)、 δ_H 7.29 与 δ_H 7.51 (1H, t)、 δ_H 7.51 与 δ_H 7.63 (1H, d) 相关, 因此 δ_H 7.29、 δ_H 7.51 和 δ_H 7.63 可分别归属为 H-24、H-25、H-26. 再根据 HSQC 谱, 即可归属 C-24 (δ_C 119.4)、C-25 (δ_C 126.3)、C-26 (δ_C 109.7). 由 HMBC 谱可知, H-24 与 δ_C 122.1, H-26 与 δ_C 142.1 存在远程相关, 则 δ_C 122.1 和 δ_C 142.1 可分别归属为 C-22 和 C-27.

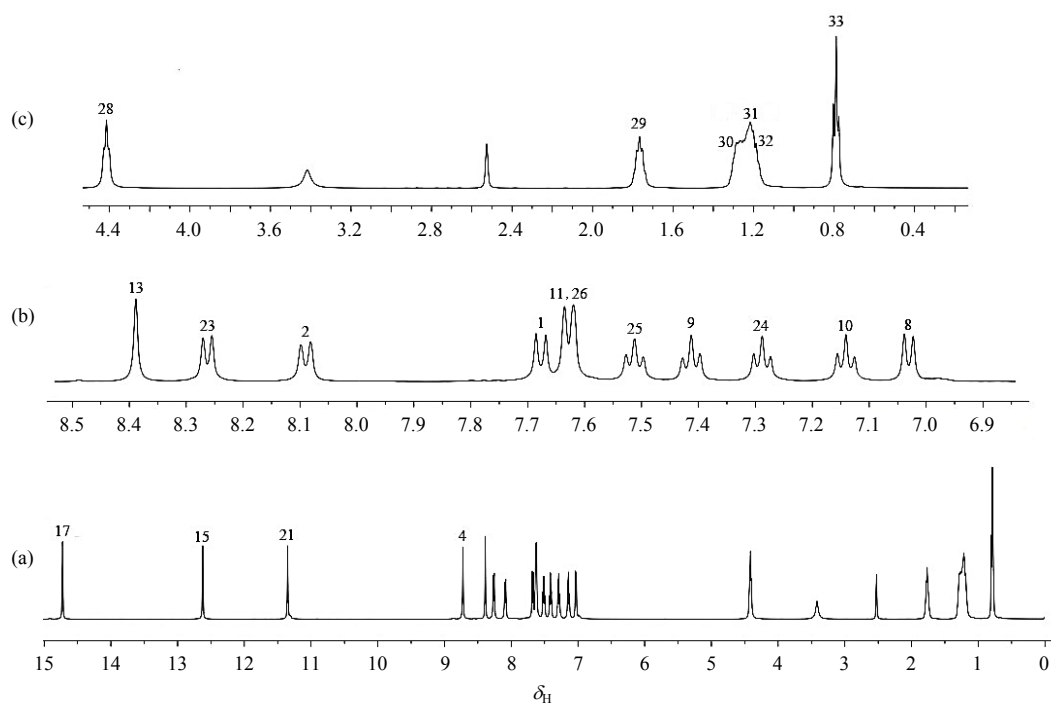


图 2 新化合物 2 的 ^1H NMR 谱. (a) 全谱; (b) 和 (c) 分别为 (a) 的中低场 ($\delta_{\text{H}} 6.9\sim 8.5$) 和高场区 ($\delta_{\text{H}} 0.4\sim 4.5$) 的放大谱

Fig. 2 ^1H NMR spectra of new compound 2. (a) Full spectrum; (b) Partial enlarged spectrum ($\delta_{\text{H}} 6.9\sim 8.5$); (c) Partial enlarged spectrum ($\delta_{\text{H}} 0.4\sim 4.5$)

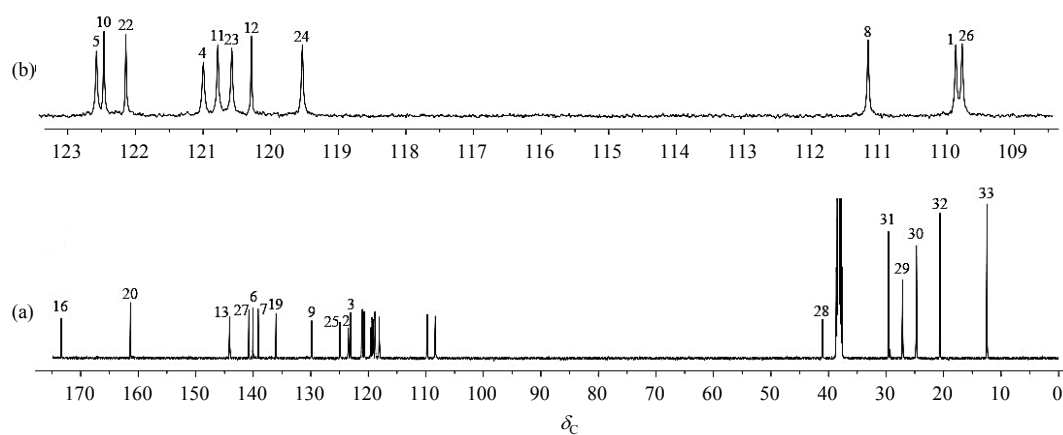
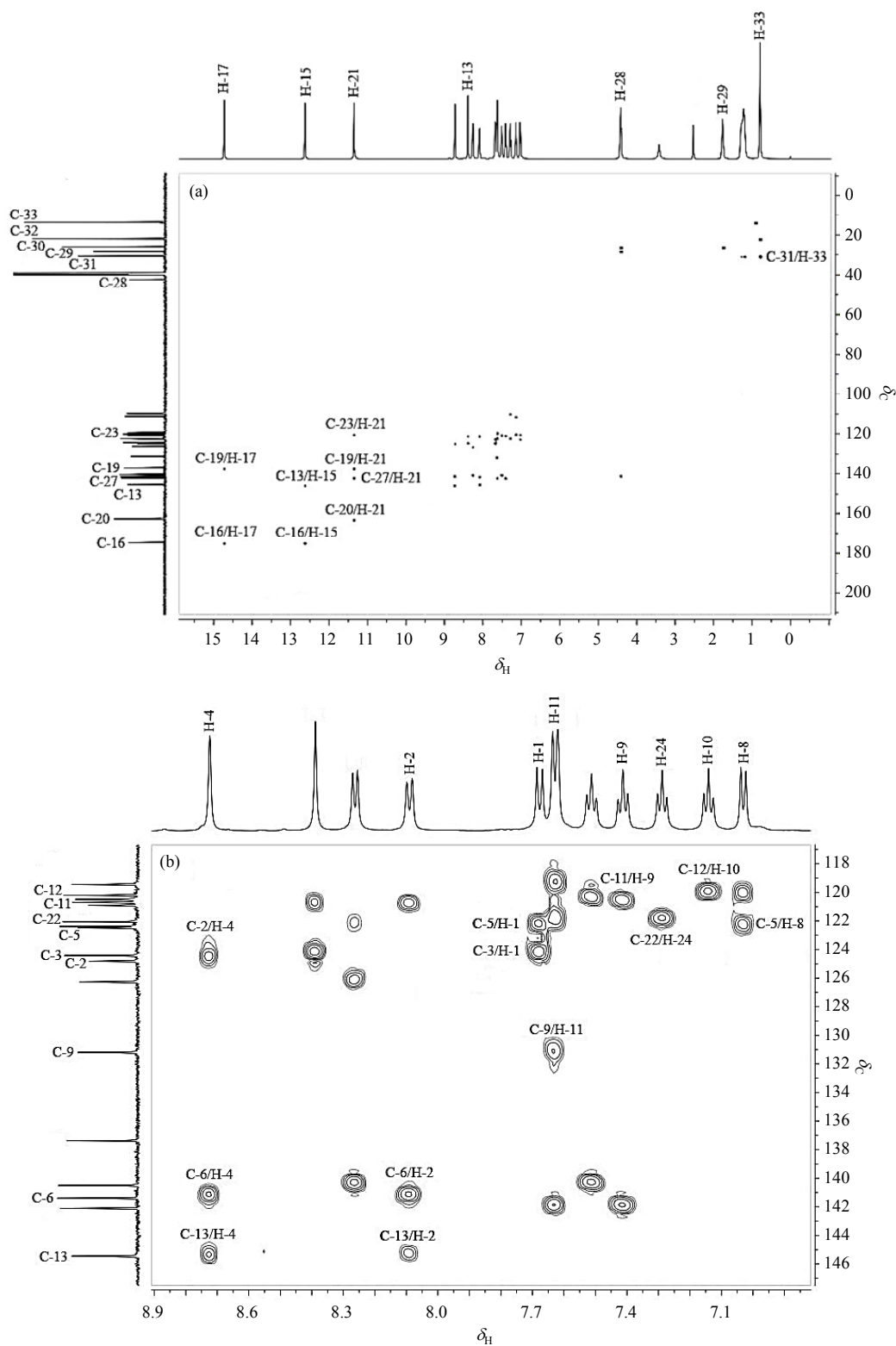


图 3 新化合物 2 的 ^{13}C NMR 谱. (a) 全谱; (b) 局部放大谱 ($\delta_{\text{C}} 109\sim 123$)

Fig. 3 ^{13}C NMR spectra of new compound 2. (a) Full spectrum; (b) Partial enlarged spectrum ($\delta_{\text{C}} 109\sim 123$)

咪唑环的归属: 在 HMBC 谱中, C-13 与 $\delta_{\text{H}} 8.09$ (1H, d) 和 $\delta_{\text{H}} 8.72$ (1H, s), $\delta_{\text{H}} 8.09$ 和 $\delta_{\text{C}} 141.4$ 存在着远程耦合, 所以 $\delta_{\text{H}} 8.09$ 、 $\delta_{\text{H}} 8.72$ 和 $\delta_{\text{C}} 141.4$ 可分别归属为 H-2、H-4 和 C-6. 在 $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ COSY 谱中, H-2 与 $\delta_{\text{H}} 7.68$ (1H, d) 存在交叉峰, 则 $\delta_{\text{H}} 7.68$ 归属为 H-1. 根据 HSQC 谱, 可归属 C-1 ($\delta_{\text{C}} 109.8$)、C-2 ($\delta_{\text{C}} 124.8$)、C-4 ($\delta_{\text{C}} 120.9$). 在 HMBC 谱中, H-1 还与 $\delta_{\text{C}} 124.4$ 和 $\delta_{\text{C}} 122.5$, $\delta_{\text{C}} 122.5$ 与 $\delta_{\text{H}} 7.03$ (1H, d) 远程相关, 因此 $\delta_{\text{C}} 124.4$ 、 $\delta_{\text{C}} 122.5$ 和 $\delta_{\text{H}} 7.03$ 可分别归属为 C-3、C-5 和 H-8. 在 $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ COSY 谱中, H-8 与 $\delta_{\text{H}} 7.41$ (1H, t)、 $\delta_{\text{H}} 7.41$ 与 $\delta_{\text{H}} 7.14$ (1H, t)、 $\delta_{\text{H}} 7.14$ 与 $\delta_{\text{H}} 7.63$ (1H, d) 存在着交叉峰, 则 $\delta_{\text{H}} 7.41$ 、 $\delta_{\text{H}} 7.14$ 、和 $\delta_{\text{H}} 7.63$ 可分别归属为 H-9、H-10 和 H-11. 根据 HSQC 谱, 可归属 C-8

图 4 新化合物 2 的 ^1H - ^{13}C HMBC 谱. (a) 全图; (b) 部分放大谱Fig. 4 ^1H - ^{13}C HMBC spectra of new compound 2. (a) Full spectrum; (b) Partial enlarged spectrum

(δ_{C} 111.1)、C-9 (δ_{C} 131.2)、C-10 (δ_{C} 122.4) 和 C-11 (δ_{C} 120.7)。在 HMBC 谱中，H-10 与 δ_{C} 120.2 远程相关，则 δ_{C} 120.2 可归属为 C-12。低场区剩余的 δ_{C} 140.5 即为 C-7。

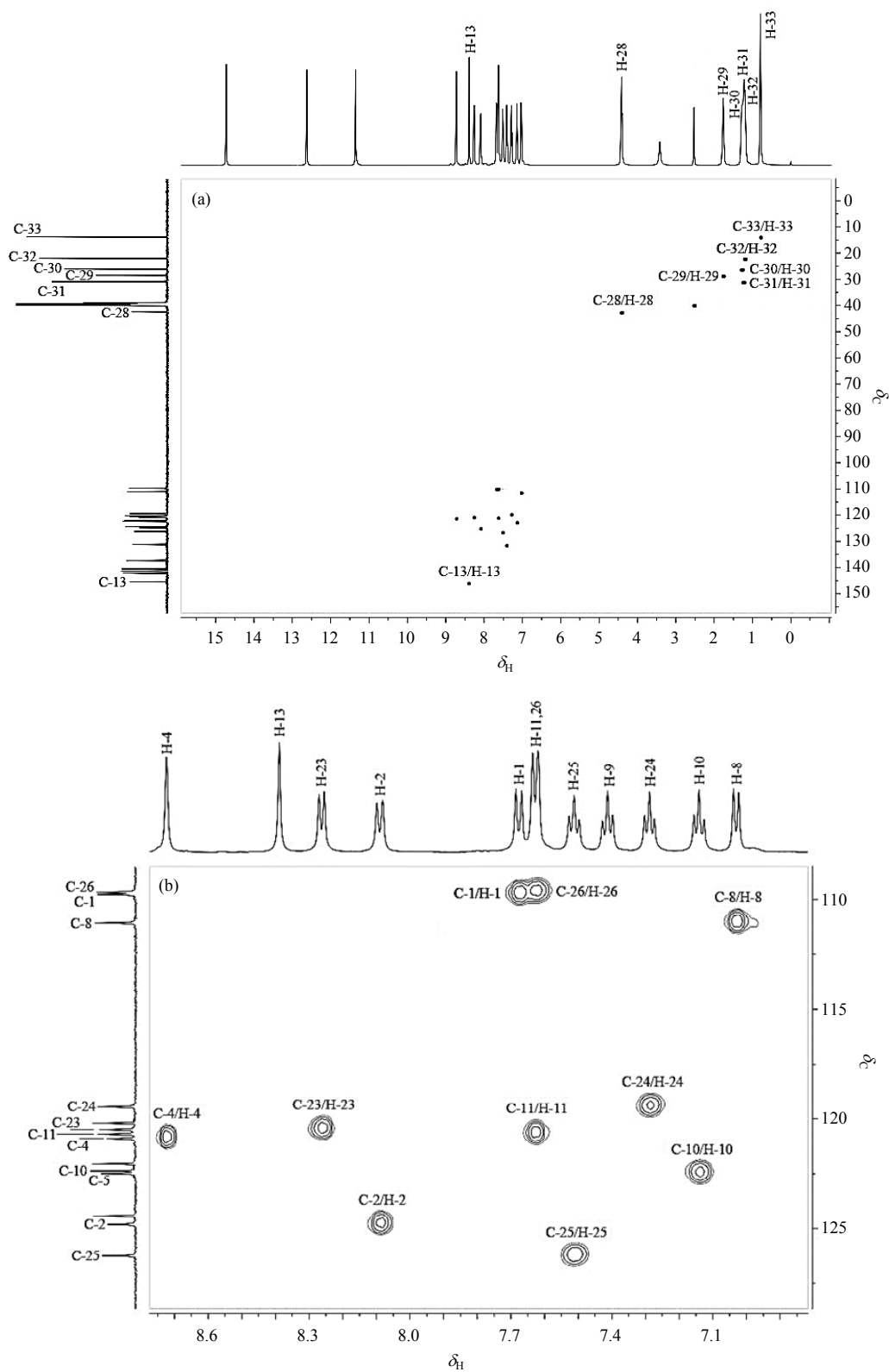
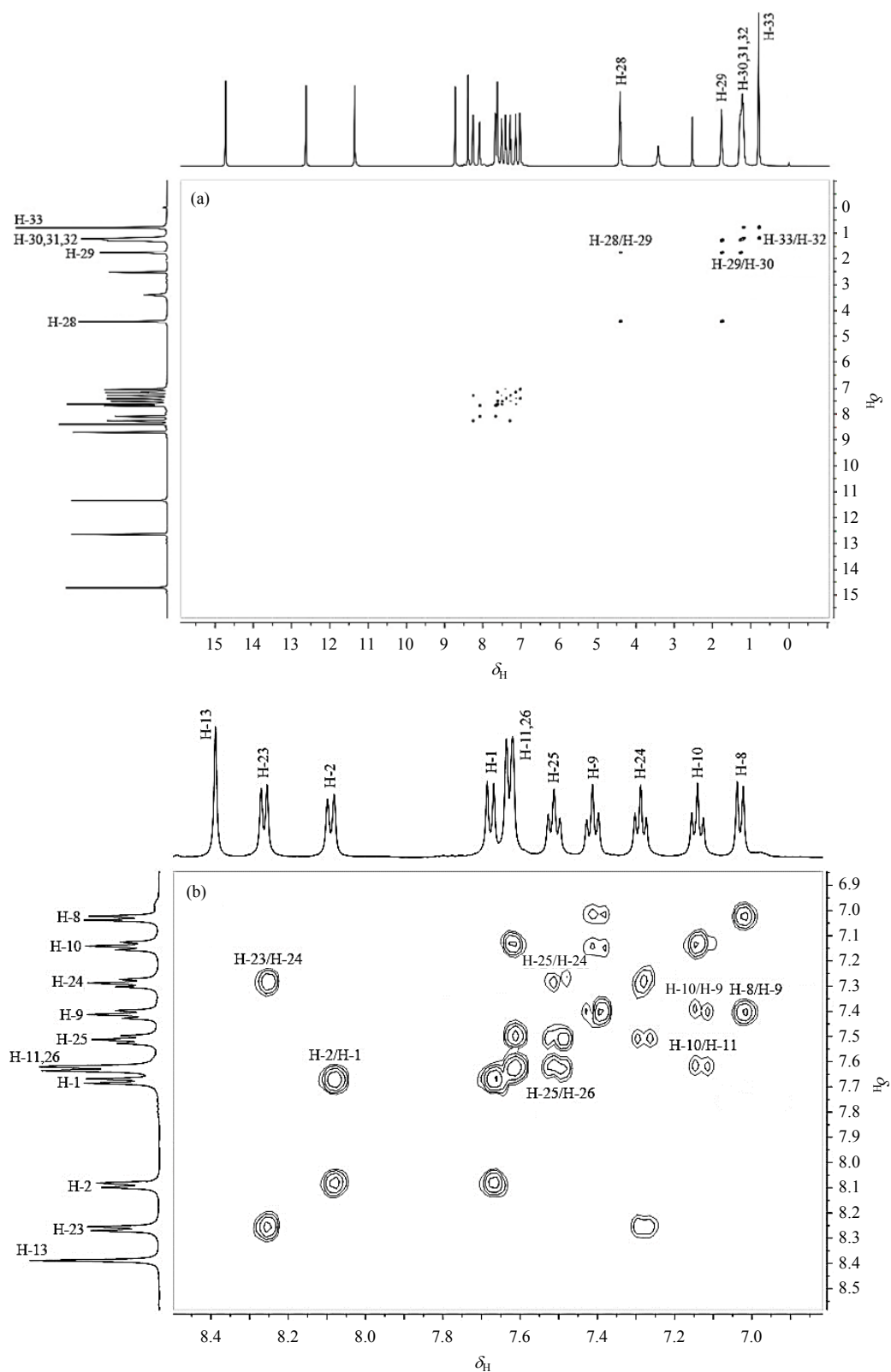


图 5 新化合物 2 的 ^1H - ^{13}C HSQC 谱. (a) 全谱; (b) 部分放大谱

Fig. 5 ^1H - ^{13}C HSQC spectra of new compound 2. (a) Full spectrum; (b) Partial enlarged spectrum

图 6 新化合物 2 的 ^1H - ^1H COSY 谱。(a) 全谱；(b) 部分放大谱Fig. 6 ^1H - ^1H COSY spectra of new compound 2. (a) Full spectrum; (b) Partial enlarged spectrum

烷基链的归属：根据化学位移规律， ^1H NMR 谱中的 $\delta_{\text{H}} 0.79$ (3H, t) 和 $\delta_{\text{H}} 4.42$ (2H, t) 可归属为 H-33 和 H-28。在 ^1H - ^1H COSY 谱中，H-28 与 $\delta_{\text{H}} 1.77$ (2H, m)、 $\delta_{\text{H}} 1.77$ 与 $\delta_{\text{H}} 1.29$ (2H, m)、 $\delta_{\text{H}} 1.29$ 与 $\delta_{\text{H}} 1.22$ (2H, m)、 $\delta_{\text{H}} 0.79$ 与 $\delta_{\text{H}} 1.19$ (2H, m) 存在着交叉峰，因此 $\delta_{\text{H}} 1.77$ 、 $\delta_{\text{H}} 1.29$ 、 $\delta_{\text{H}} 1.22$ 和 $\delta_{\text{H}} 1.19$ 可分别归属为 H-29、H-30、H-31 和 H-32。根据 HSQC 谱，可归属 C-28 ($\delta_{\text{C}} 42.4$)、C-29 ($\delta_{\text{C}} 28.5$)、C-30 ($\delta_{\text{C}} 26.1$)、C-31 ($\delta_{\text{C}} 30.9$)、C-32 ($\delta_{\text{C}} 22.0$) 和 C-33 ($\delta_{\text{C}} 13.8$)。

至此，新化合物 **2** 的 ^1H 和 ^{13}C NMR 信号归属完毕 (表 1)。

表 1 新化合物 **2** 的 ^1H 和 ^{13}C NMR 归属 (DMSO- d_6 , 500 MHz)

Table 1 ^1H and ^{13}C NMR data of new compound **2** (DMSO- d_6 , 500 MHz)

Position	δ_{C}	δ_{H} (J/Hz)	HSQC	^1H - ^1H COSY	HMBC
1	109.8	7.68 (1H, d, $J=8.5$ Hz)	+	H-2	/
2	124.8	8.09 (1H, d, $J=8.5$ Hz)	+	H-1	H-4, H-13
3	124.4	/	/	/	H-1
4	120.9	8.72 (1H, s)	+	/	H-2, H-13
5	122.5	/	/	/	H-1, H-8
6	141.4	/	/	/	H-2, H-4
7	140.5	/	/	/	H-4, H-9, H-11
8	111.1	7.03 (1H, d, $J=7.5$ Hz)	+	H-9	H-10
9	131.2	7.41 (1H, t, $J=7.5$ Hz)	+	H-8, H-10	H-11
10	122.4	7.14 (1H, t, $J=7.5$ Hz)	+	H-9, H-11	H-8
11	120.7	7.63 (1H, d, $J=7.5$ Hz) *	+	H-10	H-9
12	120.2	/	/	/	H-8, H-10
13	145.4	8.39 (1H, s)	+	/	H-2, H-4, H-15
14	/	/	/	/	/
15	/	12.62 (1H, s)	/	/	/
16	174.7	/	/	/	H-15, H-17
17	/	14.72 (1H, s)	/	/	/
18	/	/	/	/	/
19	137.4	/	/	/	H-17, H-21, H-26
20	162.7	/	/	/	H-21
21	/	11.35 (1H, s)	/	/	/
22	122.1	/	/	/	H-24, H-26
23	120.5	8.26 (1H, d, $J=7.5$ Hz)	+	H-24	H-21, H-25
24	119.4	7.29 (1H, t, $J=7.5$ Hz)	+	H-23, H-25	H-26
25	126.3	7.51 (1H, t, $J=7.5$ Hz)	+	H-24, H-26	H-23
26	109.7	7.63 (1H, d, $J=7.5$ Hz) *	+	H-25	H-24
27	142.1	/	/	/	H-21, H-26
28	42.4	4.42 (2H, t, $J=6.5$ Hz)	+	H-29	H-29
29	28.5	1.77 (2H, m)	+	H-28, H-30	H-28
30	26.1	1.29 (2H, m)	+	H-29, H-31	H-28, H-29
31	30.9	1.22 (2H, m)	+	H-30	H-29, H-30, H-32, H-33
32	22.0	1.19 (2H, m)	+	H-33	H-33
33	13.8	0.79 (3H, t, $J=7.0$ Hz)	+	H-32	H-32

*H-11 和 H-26 信号峰重叠.

3 结论

本文综合利用元素分析、IR 光谱、NMR 波谱技术确定了新化合物 **2** 的结构, 并对其 ^1H 和 ^{13}C NMR 信号进行了全归属. 本文的研究结果对此类化合物 ^1H 和 ^{13}C NMR 信号的归属以及结构与活性关系的研究具有指导意义.

参考文献:

- [1] BROCKMAN R W, THOMSON J R, BELL M J, et al. Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone[J]. *Cancer Res*, 1956, 16(2): 167-170.
- [2] BOŽIĆ A, MARINKOVIĆ A, BJELOGRLIĆ S, et al. Quinoline based mono- and bis-(thio)carbohydrazones: synthesis, anticancer activity in 2D and 3D cancer and cancer stem cell models[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(106): 104763-104781.
- [3] GABR M T, EL-GOHARY N S, EL-BENDARY E R, et al. Isatin- β -thiocarbohydrazones: Microwave-assisted synthesis, antitumor activity and structure-activity relationship[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 128, 36-44.
- [4] TEJASREE C, KIRAN G, RAJYALAKSHMI G, et al. Antidiabetic activity of 1-(4-(dimethylamino)benzylidene)-5-(2-oxo indolin-3-ylidene) thiocarbohydrazone in rats[J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2014, 5(7): 2738-2743.
- [5] GANGARAPU K, MANDA S, JALLAPALLY A. Synthesis of thiocarbohydrazide and carbohydrazide derivatives as possible biologically active agents[J]. *Med Chem Res*, 2014, 23(2): 1046-1056.
- [6] ESSA H H, KANDIL F, FALAH A. Synthesis and identification of schiff bases and biological activity new study[J]. *Iraqi J Sci*, 2012, 53(2): 230-240.
- [7] SHI Z C, ZHAO Z G, LIU M, et al. Solvent-free synthesis of novel unsymmetric chenodeoxycholic acid bis thiosemicarbazone derivatives promoted by microwave irradiation and evaluation of their antibacterial activity[J]. *CR Chimie*, 2013, 16(11): 977-984.
- [8] LI L, JIANG Y J, LIU X L, et al. Microwave-assisted synthesis and antibacterial activity of unsymmetrical indolyl/aryl bis-thiosemicarbazones[J]. *J Chem Res*, 2013, 37(6): 372-374.
- [9] KIRAN G, MANESHWAR T, RAJESHWAR Y, et al. Microwave-assisted synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activity of some new isatin derivatives[J]. *J Chem*, 2013, doi: 10.1155/2013/192039.
- [10] RIYADH S M, GOMHA S M, MAHMOUD E A. Recent trends in chemistry of ethylidene thiocarbohydrazides[J]. *World J Pharm Pharm Sci*, 2015, 4(6): 192-201.
- [11] WANG J B, YUN D, YAO J L, et al. Design, synthesis and QSAR study of novel isatin analogues inspired Michael acceptor as potential anticancer compounds[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 493-503.
- [12] SOLOMON V R, HU C, LEE H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(21): 7585-7592.
- [13] WANG G C, CHEN M, QIU J, et al. Synthesis, *in vitro* α -glucosidase inhibitory activity and docking studies of novel chromone-isatin derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(2): 113-116.
- [14] TEHRANI K H M E, HASHEMI M, Hassan M, et al. Synthesis and antibacterial activity of schiff bases of 5-substituted isatins[J]. *Chin Chem Lett*, 2016, 27(2): 221-225.
- [15] ANDREANI A, BURNELLI S, GRANAIOLO M, et al. New isatin derivatives with antioxidant activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45, 1374-1378.
- [16] MURALI K, SPARKES, H A, PRASAD K J R. Synthesis of hetero annulated isoxazolo-, pyrido- and pyrimido carbazoles: Screened for *in vitro* antitumor activity and structure activity relationships, a novel 2-amino-4-(3'-bromo-4'-methoxyphenyl)-8-chloro-11H-pyrimido [4,5-*a*] carbazole as an antitumor agent[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 128, 319-331.
- [17] SUN L Q, WU Y B, LIU Y H, et al. Novel carbazole sulfonamide derivatives of antitumor agent: Synthesis, antiproliferative activity and aqueous solubility[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(2): 261-265.
- [18] DINESHKUMAR B, MITRA A, MAHADEVAPPA M. Antidiabetic and hypolipidemic effects of mahanimbin (carbazole alkaloid) from *murraya koenigii* (rutaceae) leaves[J]. *Int J Phytomed*, 2010, 2(1): 22-30.
- [19] WANG G C, WANG J, HE D X, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazine derivatives bearing carbazole moiety as potent α -glucosidase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(12): 2806-2809.
- [20] KONG X Q, ZHANG H Z, CAO C S, et al. Synthesis of fluorinated carbazoles via C-H arylation catalyzed by Pd/Cu bimetal system and their antibacterial activities[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(6): 1376-1383.
- [21] BANDGAR B P, ADSUL L K, CHAVAN H V, et al. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of 3-(substituted)-aryl-5-(9-methyl-3-carbazole)-1H-2-pyrazolines as potent anti-inflammatory and antioxidant agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(18): 5839-5844.
- [22] ZHU D Q, CHEN M H, LI M, et al. Discovery of novel *N*-substituted carbazoles as neuroprotective agents with potent anti-oxidative activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 68: 81-88.

- [23] HIEDA Y, ANRAKU M, CHOSHI T, et al. Antioxidant effects of the highly-substituted carbazole alkaloids and their related carbazoles[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(15): 3530-3533.
- [24] BÖRGER C, BRÜTTING C, JULICH-GRUNER K K, et al. Anti-tuberculosis activity and structure-activity relationships of oxygenated tricyclic carbazole alkaloids and synthetic derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(22): 6167-6174.
- [25] LI Y J, WANG S Y, JIN K, et al. Synthesis and cell division cycle 25B phosphatase/protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity evaluation of novel acylthiourea derivatives[J]. *Chin J Org Chem*, 2018, 38(5): 1242-1250.
李英俊, 王思远, 靳焜, 等. 新型酰基硫脲衍生物的合成及细胞分裂周期 25B 磷酸酶和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制活性研究[J]. *有机化学*, 2018, 38(5): 1242-1250.
- [26] 李继阳. 新型基于咪唑-希夫碱/酰胺衍生物的合成、表征及性能[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2017.
- [27] LI Y Q, SHI W, MA J C, et al. A novel optical probe for Hg²⁺ in aqueous media based on mono-thiosemicarbazone Schiff base [J]. *J Photochem Photobiol A*, 2017, 338: 1-7.
- [28] LI Y J, LUO T C, XU Y T, et al. NMR spectroscopic characterization of 2-aryloxymethyl-1*H*-benzimidazole acetic acid hydrazides[J]. *Chinese J Magn Reson*, 2013, 30(2): 233-246.
李英俊, 罗潼川, 许永廷, 等. 2-芳氧甲基苯并咪唑-1-乙酰肼的 NMR 谱的表征[J]. *波谱学杂志*, 2013, 30(2): 233-246.
- [29] LI Y J, LI J Y, JIN K, et al. An NMR study of a novel *N*-acylhydrazone derivative containing benzimidazole moiety[J]. *Chinese J Magn Reson*, 2017, 34(1): 25-34.
李英俊, 李继阳, 靳焜, 等. 含苯并咪唑环 *N*-酰胺衍生物的 NMR 研究[J]. *波谱学杂志*, 2017, 34(1): 25-34.
- [30] ZHOU Z G, YUAN Y Y, LIU H B, et al. An NMR study on prucalopride[J]. *Chinese J Magn Reson*, 2018, 35(1): 119-127.
周中高, 元洋洋, 刘红波, 等. 普卡必利的 NMR 研究[J]. *波谱学杂志*, 2018, 35(1): 119-127.
- [31] FAN H Y. Spectral analyses of a novel Ibuprofen-phillygenin ester[J]. *Chinese J Magn Reson*. 2018, 35(1): 98-108.
樊宏宇. 新型连翘脂素-布洛芬酯合物的波谱学数据解析[J]. *波谱学杂志*, 2018, 35(1): 98-108.