2-(3-吡啶)-5-{[(5-芳基-1,3,4-噁二唑-2-基)亚甲基]硫代}-1,3,4-噁二唑的合成及抗菌活性

胡国强[1*],许秋菊[1],刘 宝[1],张忠泉[1],陈百泉[1],许启泰[1],黄文龙[2],张惠斌[2],黄胜堂[2]

(1. 河南大学 药学院,河南 开封 475004;2. 中国药科大学 新药中心,江苏 南京 210009)

摘要:目的 研究多杂环化合物的合成方法和抗菌活性。方法 用[(5-吡啶-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)硫代]乙酸与相应的芳酰肼缩合,得到相应的目标化合物。用试管稀释法,研究目标化合物的体外抑菌活性。结果 合成了16个新化合物,其结构经 MS,IR,^{1}HNMR 和元素分析确证。其中多数化合物在体外表现出较好的抑菌活性。结论 含吡啶的双噁二唑杂环化合物有可能成为新型结构的抗菌药物。

关键词:杂环化合物;噁二唑;合成;抗菌活性

中图分类号:R916.2;TQ460.6 文献标识码:A 文章编号:0513-4870(2004)04-0263-03

Synthesis and antibacterial activity of 2-(3-pyridyl)-5-{[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methylene]thio}-1,3,4-oxadiazoles

HU Guo-qiang[1*], XU Qiu-ju[1], LIU Bao[1], ZHANG Zhong-quan[1], CHEN Bai-quan[1], XU Qi-tai[1], HUANG Wen-long[2], ZHANG Hui-bin[2], HUANG Sheng-tang[2]

(*1. Medical College of Henan University, Kaifeng 475004, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

Abstract: **Aim** Studies on synthesis and antibacterial activity of new heterocycles. **Methods** The cyclocondensation of [(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio acetic acid with various aroyl hydrazines in the presence of $POCl_3$ and xylene gave the corresponding titled compounds, and the *in vitro* antibacterial activity was primarily evaluated by the method of cupplate diffusion solution. **Results** Sixteen novel titled compounds were synthesized, their structures were confirmed by IR, ^{1}HNMR, MS and elemental analysis. Biological screening results demonstrated that most of the compounds prepared displayed potential antibacterial activity. **Conclusion** Oxadiazoles incorporting pyridyl oxadiazole ring may be usefully antibacterial candidate drugs.

Key words: heterocycle; oxadiazole; synthesis; antimicrobial activity

1,3,4-噁二唑衍生物不仅可用于染料和光敏材料[1],而且具有抗真菌[2,3]、抗菌[4~6]和抗艾滋病毒[7]等多种生物活性,因此在新药设计中常被作为药效团。近几年,人们合成了大量含1,3,4-噁二唑的杂环化合物用于抗菌活性研究,但杂环取代,尤其是含吡啶环非对称结构的双噁二唑衍生物报道较少。同时,在杂环分子中掺入供电子原子(氮、氧、硫)可显著增加配基与配体间形成复合物的亲和力和选择性[8,9],根据活性叠加原理以及本课题组的研究[10,11],设计合成了在同一分子中既含吡啶环,又含氧原子的双噁二唑环及硫原子的新型杂环化合物**3a~p**(其合成路线见图1),希望得到抗菌活性较好的先导化合物,为进一步合成和活性研究奠定基础。

本文以商业易得的烟酸为原料,经酯化、肼解、与 CS_2 在 KOH 作用下缩环合制得5-吡啶-3-基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇 **1**,它与氯乙酸在稀醇溶液中方便地得到相应的硫代乙酸 **2**。实验中发现,反应在 pH ≈6,氯乙酸适当过量(1.2倍)的条件下,可以理想的收率得到 **2**。为避免反应过于剧烈所引起的副反

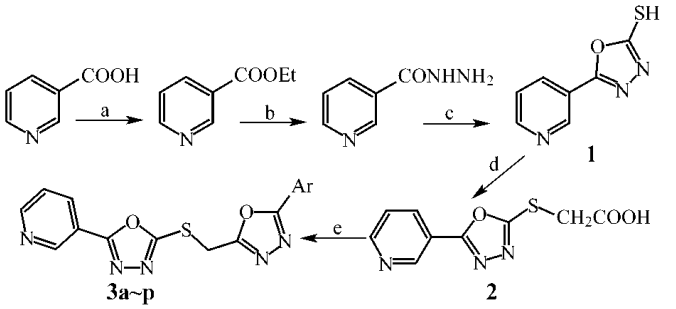
收稿日期:2003-05-26.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30070861);河南大学科研基金资助项目(XK02041).

* 通讯作者 Tel:86-378-5654683,Fax:86-378-8684006,E-mail:hgqxy@sina.com.cn

应 ,2 与芳酰肼缩环合在二甲苯中以 $POCl_3$ 作催化剂 ,所得化合物 3 的理化性质见表 1 ,光谱数据见表 2 。

抗菌活性采用平皿试验法 ,试验菌为金葡球菌 ,革兰氏大肠埃希氏菌和普通变形杆菌 。供试化合物溶于 DMSO 中 ,预配成 0.1 %的浓度 ,然后用 1 %的醋酸蒸馏水溶液稀释到 10 ,1 和 0.1 $mg\cdot L^{-1}$ 3 种浓度作为供试样品 ,阳性对照药为诺氟沙星(NF) ,同样用 1 %的醋酸蒸馏水配制 10 ,1 和0.1 $mg\cdot L^{-1}$ 3 种浓度 ,空白对照组为 1 %的醋酸溶液 。牛肉膏蛋白胨作为培养基 ,接种后于37 ℃培养 24 h ,观察记录抑菌圈大小 ,并与阳性对照药比较 ,依此评价供试化合物的抑菌活性 。初步的药理试验结果见表 3 。



Ar : C_6H_5 (**3a**) ; *p*-FC_6H_4 (**3b**) ; *p*-ClC_6H_4 (**3c**) ; *o*-ClC_6H_4 (**3d**) ; *p*-$O_2NC_6H_4$ (**3e**) ; *m*-$O_2NC_6H_4$ (**3f**) ; 2-furyl (**3g**) ; 3-pyridyl (**3h**) ; 4-pyridyl (**3i**) ; *p*-$CH_3C_6H_4$ (**3j**) ; *m*-$CH_3C_6H_4$ (**3k**) ; *p*-$CH_3OC_6H_4$ (**3l**) ; *o*-$CH_3OC_6H_4$ (**3m**) ; 3 ,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$ (**3n**) ; 3 ,4-$(OCH_2O)C_6H_3$ (**3o**) ; 3 ,4 ,5-$(CH_3O)_3C_6H_2$ (**3p**)

Reagents and conditions : a . EtOH , con . H_2SO_4 , reflux ; b . 50 % $NH_2NH_2\cdot H_2O$, EtOH , reflux ; c . CS_2 , KOH , EtOH , reflux ; d . $ClCH_2COOH$, $NaHCO_3$, EtOH , H_2O , reflux ; e . Aroyl hydrazine , $POCl_3$, xylene , reflux

Scheme 1 Route of synthesis of compounds **3**

Table 1 Physical properties of compounds 3

No.	Formulas	Yield / %	MP / ℃	Appearances	Crystal . solvent	Elemental analysis / % Calcd .(Found)		
						C	H	N
3a	$C_{16}H_{11}N_5O_2S$	57	165 - 167	Yellow crystals	acetone	56 .96(56 .78)	3 .29(3 .17)	20 .76(20 .83)
3b	$C_{16}H_{10}FN_5O_2S$	62	174 - 175	Yellow crystals	acetone- DMF	54 .08(54 .22)	2 .84(2 .74)	19 .71(19 .86)
3c	$C_{16}H_{10}ClN_5O_2S$	53	191 - 192	Yellow crystals	acetone- DMF	51 .69(51 .72)	2 .71(2 .69)	18 .84(18 .96)
3d	$C_{16}H_{10}ClN_5O_2S$	42	143 - 145	Yellow crystals	acetone	51 .69(51 .77)	2 .71(2 .63)	18 .84(18 .90)
3e	$C_{16}H_{10}N_6O_4S$	38	201 - 202	Yellow crystals	acetone- DMF	50 .26(50 .12)	2 .64(2 .74)	21 .98(22 .12)
3f	$C_{16}H_{10}N_6O_4S$	45	187 - 189	Yellow crystals	acetone- DMF	50 .26(50 .32)	2 .64(2 .58)	21 .98(22 .04)
3g	$C_{14}H_9N_5O_3S$	60	154 - 156	Yellow crystals	acetone	51 .37(51 .43)	2 .77(2 .82)	21 .40(21 .54)
3h	$C_{15}H_{10}N_6O_2S$	41	198 - 200	Yellow crystals	acetone- DMF	53 .25(53 .36)	2 .98(3 .12)	24 .84(24 .89)
3i	$C_{15}H_{10}N_6O_2S$	55	214 - 216	Yellow crystals	acetone- DMF	53 .25(53 .33)	2 .98(3 .00)	24 .84(24 .85)
3j	$C_{17}H_{13}N_5O_2S$	68	146 - 148	Yellow crystals	acetone	58 .11(58 .34)	3 .73(3 .81)	19 .93(19 .77)
3k	$C_{17}H_{13}N_5O_2S$	47	121 - 123	Yellow crystals	acetone	58 .11(58 .12)	3 .73(3 .64)	19 .93(19 .89)
3l	$C_{17}H_{13}N_5O_3S$	77	165 - 166	White powders	acetone	55 .58(55 .63)	3 .57(3 .74)	19 .06(19 .15)
3m	$C_{17}H_{13}N_5O_3S$	64	134 - 136	White powders	acetone	55 .58(55 .60)	3 .57(3 .48)	19 .06(19 .17)
3n	$C_{18}H_{15}N_5O_4S$	55	143 - 145	White crystals	acetone	54 .40(54 .38)	3 .80(3 .62)	17 .62(17 .83)
3o	$C_{17}H_{11}N_5O_4S$	72	203 - 205	White crystals	acetone- DMF	53 .54(53 .62)	2 .91(3 .13)	18 .36(18 .43)
3p	$C_{19}H_{17}N_5O_5S$	61	117 - 118	White powders	acetone	53 .39(53 .27)	4 .01(4 .15)	16 .38(16 .43)

Table 2 Spectral data of compounds 3

No.	IR / cm^{-1}	^{1}HNMR(500 MHz , $CDCl_3$)	MS / *m*/*z*
3a	3 027 ,2 964 ,1 603 ,1 467	9 .26(s ,1 H) ,8 .79(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .32(d , *J* = 8 .5 Hz ,1 H) ,8 .04 - 7 .28(m ,6 H) ,4 .82(s ,2 H)	338(M+1)
3b	3 025 ,2 987 ,1 607 ,1 445	9 .28(s ,1 H) ,8 .63(d , *J* = 4 .2 Hz ,1 H) ,8 .36(d , *J* = 8 .5 Hz ,1 H) ,8 .12 - 7 .38(m ,5 H) ,4 .85(s ,2 H)	378(M+ Na)
3c	3 017 ,2 977 ,1 586 ,1 445	9 .28(s ,1 H) ,8 .64(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .35(d , *J* = 7 .8 Hz ,1 H) ,8 .17 - 7 .30(m ,5 H) ,4 .82(s ,2 H)	394(M+ Na)
3d	3 027 ,2 958 ,1 614 ,1 463	9 .27(s ,1 H) ,8 .64(d , *J* = 5 .0 Hz ,1 H) ,8 .36(d , *J* = 8 .2 Hz ,1 H) ,8 .15 - 7 .15(m ,5 H) ,4 .78(s ,2 H)	372(M+ H)
3e	3 035 ,2 958 ,2 217 ,1 614	9 .31(s ,1 H) ,8 .83(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .42(d , *J* = 8 .0 Hz ,1 H) ,8 .22 - 7 .52(m ,5 H) ,4 .85(s ,2 H)	383(M+ H)
3f	3 024 ,2 967 ,2 215 ,1 608	9 .24(s ,1 H) ,8 .80(d , *J* = 4 .6 Hz ,1 H) ,8 .42(dd , *J* = 8 .5 and 2 .0 Hz ,1 H) ,8 .12 - 7 .36(m ,5 H) ,4 .82(s ,2 H)	383(M+ H)
3g	3 014 ,2 967 ,1 608 ,1 452	9 .25(s ,1 H) ,8 .83(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .37(dd , *J* = 8 .0 and 2 .0 Hz 1 H) ,8 .17 - 6 .87(m ,4 H) ,4 .86(s ,2 H)	327(M+1)
3h	3 006 ,2 942 ,1 617 ,1 453	9 .35 ,9 .37(2s ,each 1 H) ,8 .85 ,8 .78(2d , *J* = 4 .5 and 8 .0 Hz ,each 1 H) ,8 .37 - 8 .17(m ,4 H) ,4 .89(s ,2 H)	338(M+1)
3i	3 016 ,1 614 ,1 453 ,1 152	9 .38(d ,3 H) ,8 .87 - 8 .05(m ,6 H) ,4 .92(s ,2 H)	339(M+1)
3j	3 012 ,2 987 ,1 604 ,1 459	9 .24(s ,1 H) ,8 .77(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .30(d , *J* = 7 .5 Hz ,1 H) ,8 .15 - 7 .43(m ,5 H) ,4 .80(s ,2 H) ,2 .45(s ,3 H)	352(M+1)
3k	3 010 ,2 995 ,1 610 ,1 455	9 .21(s ,1 H) ,8 .72(d , *J* = 4 .2 Hz ,1 H) ,8 .31(d , *J* = 8 .5 Hz ,1 H) ,8 .13 - 7 .65(m ,5 H) ,4 .80(s ,2 H) ,2 .42(s ,3 H)	352(M+1)
3l	3 010 ,2 897 ,1 602 ,1 458	9 .18(s ,1 H) ,8 .66(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .32(d , *J* = 8 .2 Hz ,1 H) ,8 .08 - 7 .43(m ,5 H) ,4 .80(s ,2 H) ,3 .82(s ,3 H)	368(M+ H)
3m	3 012 ,2 943 ,1 599 ,1 458	9 .20(s ,1 H) ,8 .67(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .36 - 7 .52(m ,6 H) ,4 .76(s ,2 H) ,3 .86(s ,3 H)	368(M+ H)
3n	3 008 ,2 984 ,1 613 ,1 456	9 .22(s ,1 H) ,8 .66(d , *J* = 4 .2 Hz ,1 H) ,8 .37 - 7 .35(m ,5 H) ,4 .82(s ,2 H) ,3 .88 ,3 .86(2s ,each 3 H)	398(M+ H)
3o	3 015 ,2 994 ,1 621 ,1 452	9 .34(s ,1 H) ,8 .82(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .36 - 7 .20(m ,4 H) ,6 .02(s ,2 H) ,4 .74(s ,2 H)	382(M+ H)
3p	2 987 ,2 935 ,1 592 ,1 427	9 .15(s ,1 H) ,8 .72(d , *J* = 4 .5 Hz ,1 H) ,8 .33 - 7 .27(m ,3 H) ,4 .74(s ,2 H) ,3 .90(s ,6 H) ,3 .87(s ,3 H)	428(M+ H)

Table 3 Antibacterial activity of compounds 3[a]

No.	*S. aureus*[b]			*E. coli*[c]			*P. vulgaris*[d]		
	10[e]	1.0[e]	0.1[e]	10[e]	1.0[e]	0.1[e]	10[e]	1.0[e]	0.1[e]
NF	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3a	+	+	+	-	-	-	+	-	-
3b	++	++	+	+	+	-	-	-	-
3c	++	++	+	+	-	-	+	+	-
3d	+	+	-	-	-	-	+	+	-
3e	+	+	-	++	++	+	+	+	+
3f	+	+	+	++	++	++	+	+	+
3g	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3h	++	++	+	++	++	+	++	++	+
3i	+	+	-	++	++	++	++	++	+
3j	++	++	++	+	+	+	+	+	-
3k	-	-	-	+	+	+	-	-	-
3l	-	-	-	+	+	-	-	-	-
3m	-	-	-	+	+	-	-	-	-
3n	-	-	-	+	+	+	-	-	-
3o	-	-	-	+	-	-	-	-	-
3p	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] ++: Strong inhibiting activity, +: Moderate activity, -: Weak or poor activity; [b] *Staphylococcus aureus* 26112; [c] *Escherichia. coli* 44102; [d] *Proteus vulgaris* 49102; [e] Concentration in $mg \cdot L^{-1}$

实验部分

熔点用毛细管法测定,温度未校正;IR 由 Nicolet Impact 410 红外光谱仪测定(KBr 压片);^{1}HNMR用 Bruker AM-500 型核磁共振仪测定(溶剂 $CDCl_3$);质谱仪为 MS HP 1100 型(EIS 源,70 ev);元素分析仪为 Carlo Erba 1106。

试剂除 $POCl_3$ 经干燥重蒸外,其余均为分析纯,未经处理,直接使用。

1 5-吡啶-3-基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(1)

按文献[12]的方法制备,收率 53%,mp 210~211 ℃(206~207 ℃)[12]。

2 [(5-吡啶-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)硫代]乙酸(2)

化合物 **1** 3.6 g(20 mmol)溶于 95%乙醇 25 mL 中,加入氢氧化钠 0.8 g(20 mmol),搅拌溶解后再加入 13.5%的氯乙酸钠(24 mmol,由氯乙酸与等量的碳酸钠反应而得)的水溶液 19.0 mL。反应液缓慢升温搅拌回流 8 h。减压蒸除乙醇,向残留液中加入 30 mL 水,用稀盐酸调 pH 4,放置过夜。滤集沉淀物,得粗品 **2**。用乙醇-DMF 混合液重结晶,得黄色针状晶体,真空干燥。收率 75%,mp 212~213 ℃(dec.)。IR(KBr) cm^{-1}:3 325,3 024,2 973,1 702,1 587,1 462,1 445;^{1}HNMR(DMSO-d_6) δ:12.14(brs,1H),9.32(s,1H),8.84(d,1H),8.43(dd,1H),7.58(t,1H),5.12(s,1H);MS(*m*/*z*):238(M+H)$^+$。

3 2-取代-5-{[(5-取代-1,3,4-噁二唑-2-基)亚甲基]硫代}-1,3,4-噁二唑(3)

化合物 **2** (10 mmol)与等摩尔的芳酰肼混合,加入三氯氧磷(5 mL)及二甲苯(10 mL)。混合悬浮物搅拌回流,减压蒸除溶剂。向残留物中小心加入饱和碳酸氢钠溶液 20 mL,再加入固体碳酸氢钠使之饱和。放置 4 h。滤集沉淀物,真空干燥,粗品用适当的溶剂重结晶,真空干燥得纯产物 **3**,理化性质与光谱数据见表 1 和表 2。

致谢:氢谱由南京大学化学化工学院分析中心完成,其余光谱及元素分析由中国药科大学分析测试中心完成。

References:

[1] Xu ZM, Li GM, Ma YG, *et al*. Studies on synthesis and electrochemical activity of oxadiazole derivatives incorporating thiophene ring[J]. *J Chin Univ Chem*(中国高等化学学报), 2000, **21**(11):1719-1722.

[2] Goswami BN, Kataky TCS, Baruash TN. Synyhesis of 3,4-disubstituted 1,3,4-oxadiazoline thiones as potential fungicidal agents[J]. *J Heterocycl Chem*, 1984, **21**(1):205-208.

[3] Holla BS, Poojary KN, Kalluraya B. 5-Disubstituted 1,3,4-oxadiazoline thiones[J]. *Indian J Heterocycl Chem*, 1996, **5**(4):273-276.

[4] Shafi SS, Radhakrishnan TR. Studies on biologically active heterocycles[J]. *Indian J Heterocycl Chem*, 1995, **5**(2):133-138.

[5] Talar MB, Dejai SR, Sommanavar YS, *et al*. Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,4-triaziles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles[J]. *Indian J Heterocycl Chem*, 1996, **5**(4):215-218.

[6] Maslat AO, Abussaud M, Tashtoush H. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazile derivatives[J]. *Pol J Pharmacol*, 2002, **54**(1):55-59.

[7] Zhang Y, Qiao RZ, Zhang ZY, *et al*. Synthesis and antibacterial activities of 2-(1-aryl-5-methyl-1,3,4-triazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives[J]. *J Chin Chem Soc*, 2002, **49**(3):369-373.

[8] Elwahy AH, Abbas AA. Synthesis of new beno-substituted macrocyclic ligands containing pyridine or triazole as subcyclic units[J]. *Tetrahedron*, 2000, **56**(4):885-895.

[9] Elwahy AH. Synthesis of new beno-substituted macrocyclic ligands containing quinoxaline subunits[J]. *Tetrahedron*, 2000, **56**(4):897-907.

[10] Hu GQ, Huang WL, Zhang HB, *et al*. Synthesis and bioactivity of areciline derivatives containing 1,2,4-triazone[J]. *Chin J Org Chem*(有机化学), 2002, **22**(9):667-671.

[11] Hu GQ, Huang WL, Zhang HB, *et al*. Synthesis of 2- and 5-(1,1-dimethyl-1,2,5,6-tetrahypryridinuium-3-yl) oxadiazoline iodides[J]. *Chin J Chem*, 2002, **20**(10):1115-1120.

[12] Reid JR, Hlindel ND. An improved synthesis of 4-amino-5-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones[J]. *J Heterocyclic Chem*, 1976, **13**(7):925-927.