

1-(2-(4-取代)苯氧乙基)-1H-1,2,3-三氮唑衍生物的合成及其抗菌活性研究*

刘进兵¹, 张春霞², 李秀玲¹, 林崇懒¹, 宋化灿¹

(1. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275;

(2. 郑州轻工业学院材料与化学工程学院, 河南 郑州 450002)

摘要: 设计并合成了8个未曾见文献报道的1-(2-(4-取代)苯氧乙基)-1H-1,2,3-三氮唑衍生物, 并通过NMR、IR、MS确认了化合物的结构。以克拉霉素和左氧氟沙星为参照物, 对8个化合物进行了金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和绿脓杆菌的体外抑制活性测试, 测试结果表明其中一种化合物对金黄色葡萄球菌表现出一定的抗菌活性 ($MIC_{50} = 64 \mu g/mL$)。

关键词: 1,2,3-三氮唑; 合成; 抗菌活性

中图分类号: O626.26 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2008) 02-0065-04

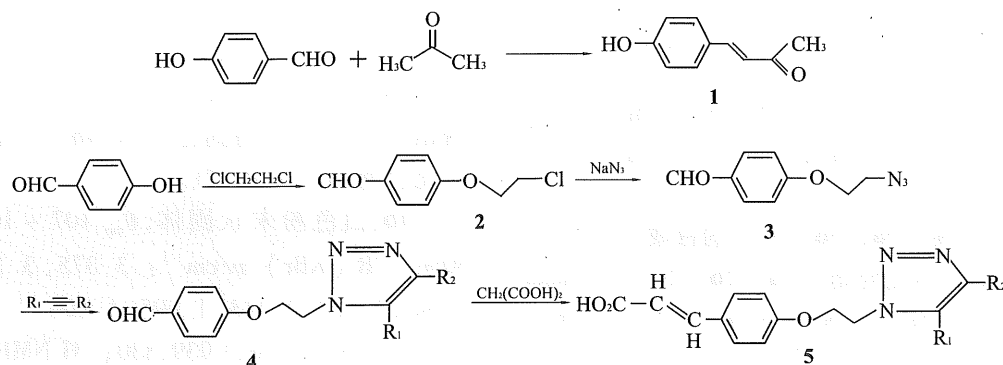
三氮唑类化合物由于其生物活性的多样性而备受重视, 不同结构的三氮唑类化合物具有不同的生物活性, 文献报道该类化合物具有广谱的抗菌活性^[1-3]、抗肿瘤活性^[4]、抗炎活性^[5]、抗HIV活性^[6]、抗血小板聚集^[7]等活性。因此, 研究开发具有药物价值的新结构类型的三氮唑类化合物仍然是该类化合物的研究热点, 但是目前对1,2,3-三氮唑的研究报道较少。为了寻找新的含有1,2,3-三氮唑杂环的抗菌先导化合物, 本文从对羟基苯甲醛出

发, 在对位羟基与1,2-二氯乙烷进行醚化反应, 然后再引入1,2,3-三氮唑; 同时对另一端的醛基也进行了改造。所有合成化合物都未见文献报道, 通过NMR、IR、MS对其结构进行了表征。合成路线和化合物的结构如图1所示。

1 实验部分

1.1 仪器与药品

核磁共振仪 Mercury-Plus300(美国 VARIAN),



2a R = CHO; 2b R = CH=CHCOCH₃; 2c R = CO₂CH₃, or R = CO₂C₂H₅; 3a R = CHO; 3b R = CH=CHCOCH₃;

3c R = CO₂CH₃, or R = CO₂C₂H₅; 4a R = CHO, R₁ = R₂ = CO₂CH₃; 4b R = CHO, R₁ = H, R₂ = CH₂OH;

4c R = CHO, R₁ = H, R₂ = Ph; 4d R = CH=CHCOCH₃, R₁ = R₂ = CO₂CH₃;

4e R = CH=CHCOCH₃, R₁ = H, R₂ = CH₂OH; 4f R = CH=CHCOCH₃, R₁ = H, R₂ = Ph;

5a R₁ = CO₂CH₃, R₂ = H; or R₁ = H, R₂ = CO₂CH₃; 5b R₁ = H, R₂ = CH₂OH; 5c R₁ = H, R₂ = Ph

图1 化合物的合成路线和结构

Fig. 1 Synthetic route and structures of target compounds

* 收稿日期: 2007-09-18

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (2004B30101007)

作者简介: 刘进兵 (1974年生), 男, 博士研究生; 通讯联系人: 宋化灿; E-mail: yjhxhc@mail.sysu.edu.cn

质谱仪 LCMS-2010A (日本岛津), 熔点仪 WRS-1B 数字熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司), 未校正, 红外光谱分析仪 VECTOR 22 (德国 BRUKER)。合成所用的试剂为分析纯或化学纯试剂, 柱层析用硅胶为青岛海洋化工厂产品。

1.2 4-(4-羟基苯基)-3-烯-2-丁酮(1)的合成^[8]

取 12.20 g (0.1 mol) 对羟基苯甲醛加入 2.32 g (0.4 mol) 丙酮, 在冰浴下搅拌, 用滴液漏斗缓慢滴加 200 g $\rho = 10\%$ 的 NaOH 溶液, 反应温度保持在 5~10 °C。反应过程中有大量黄色固体析出, 滴完约需 1 h, 继续在冰浴下反应 2 h。过滤, 滤饼用丙酮多次洗涤, 得到的黄色固体加水溶解, 用稀盐酸调至 pH=4, 有大量淡黄色固体析出, 过滤得到 13.30 g 化合物 1, 淡黄色固体, 产率 82%。

1.3 氯乙基醚化合物 (2a, 2b) 的合成^[9]

取 0.1 mol 相应原料溶于 100 mL 1,2-二氯乙烷中, 搅拌完全溶解后加入四丁基溴化铵 0.02 mol, 缓慢加入 50 mL 2 mol/L 的 NaOH 水溶液, 升温至 85 °C, TLC 跟踪反应进程约 8 h 反应完毕。静置, 分出有机层, 并用 1 mol/L NaOH 溶液和水洗涤多次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 柱层析分离得到目标化合物。

1.4 4-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯和 4-(2-氯乙氧基)苯甲酸乙酯(2c)的合成

称取 20 mmol 的对羟基苯甲酸甲酯, 溶于 30 mL 1,2-二氯乙烷中, 搅拌完全溶解后, 慢慢加入 40 mmol 的 KOH 溶于 10 mL 无水乙醇的溶液, 回流反应 24 h。浓缩后, 用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 体积比为 1:3) 分离得到目标化合物。 θ_{mp} 58~60 °C, 产率 72%。

1.5 叠氮化合物 (3a, 3b, 3c) 的合成^[10]

取相应中间体化合物 (2a, 2b, 2c) 20 mmol 溶于 30 mL 的 DMF 中, 搅拌下加入 30 mmol 叠氮化钠, 65 °C 搅拌反应 12 h。将反应液倒入 100 mL 水中, 二氯甲烷萃取, 多次水洗后, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得到化合物 (3a, 3b, 3c)。

1.6 1-(2-(4-甲酰基)苯氧乙基)-1H-1,2,3-三氮唑-4,5-二甲酸甲酯(4a)的合成^[11]

取 3a 10 mmol, 加入 30 mL 甲苯, 11 mmol 的丁炔二酸二甲酯, 在 120 °C 回流反应 4 h。

减压除去溶剂, 得到暗红色液体, 加入少量石油醚, 大量固体析出, 过滤, 粗产品用石油醚和乙酸乙酯混合溶剂重结晶, 得到目标产物 (4a)。同样的方法制备了化合物 (4d)。

4a: 白色固体, θ_{mp} 83~85 °C, 产率 85%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 005, 2 954, 2 881, 1 738, 1 687,

1 599, 1 512, 1 317, 1 238, 1 063, 828; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.85 (s, 1H, CHO), 7.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar-H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar-H), 5.09 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, OCH_2), 4.45 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, NCH_2), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 191.8, 163.0, 160.7, 159.1, 132.4, 131.8, 130.8, 115.6, 67.1, 54.3, 53.3; ESI-MS (m/z): 356 ($M + 23$, 100)。

4d: 淡粉红色粉末状固体, θ_{mp} 98~100 °C, 产率 80%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2 926, 1 750, 1 634, 1 604, 1 511, 1 460, 1 356, 820; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.40~7.46 (m, 3H, Ar-H, CH), 6.80 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.58 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, CH), 5.00 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, OCH_2), 4.39 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 2.36 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 198.3, 160.9, 159.9, 159.2, 143.4, 139.5, 131.9, 130.8, 128.3, 126.0, 115.5, 66.8, 54.3, 53.3, 28.0; ESI-MS (m/z): 396 ($M + 23$, 100)。

1.7 4-(2-(4-羟甲基-1H-1,2,3-三氮唑)乙基氧苯)甲醛(4b)的合成^[12]

将 10 mmol 化合物 (3a) 溶于 45 mL 的二氧六环/水 (体积比为 2:1) 中, 加入 11 mmol 丙炔醇, 2 mL 1 mol/L 的硫酸铜溶液, 10 mmol 抗坏血酸钠。室温下避光搅拌反应, TLC 跟踪至反应完全, 约 6 h。加入 100 mL 水, 二氯甲烷萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粘稠状液体, 用少量乙醚和乙醇洗涤后得粗品, 经重结晶得到化合物 (4b)。同样方法制备了化合物 (4c, 4e 和 4f)。

4b: 白色粉末状固体, θ_{mp} 107~109 °C, 产率 80%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 375, 3 295, 3 157, 2 945, 2 829, 2 743, 1 695, 1 600, 1 508, 1 434, 1 397, 1 263, 1 216, 1 039, 830; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.79 (s, 1H, CHO), 7.75 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.75 (s, 1H, NCH), 6.90 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 4.75~4.72 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, $2 \times \text{CH}_2$), 4.38 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 191.8, 163.3, 148.8, 132.4, 130.7, 123.8, 115.7, 67.4, 55.8, 49.5; ESI-MS (m/z): 270 ($M + 23$, 100)。

4c: 白色粉末状固体, θ_{mp} 98~100 °C, 产率 90%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 125, 2 831, 2 743, 1 687, 1 596, 1 506, 1 430, 1 245, 907, 828, 768, 700; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.88 (s, 1H, CHO), 7.93 (s, 1H, NCH), 7.81~7.85 (m, 4H, ArH), 7.43 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.34 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, ArH), 7.00

(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 4.86 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, OCH₂), 4.51 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, NCH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 191.8, 163.3, 147.1, 132.4, 131.4, 130.7, 129.5, 128.5, 125.8, 122.6, 115.7, 67.3, 49.9; ESI-MS (m/z): 299 ($M + 23$, 100)。

4e: 白色粉末状固体, θ_{mp} 110 ~ 112 °C, 产率 62%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 449, 3 116, 1 633, 1 598, 1 511, 1 364, 1 260, 972, 818; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.78 (s, 1H, CH), 7.42 ~ 7.50 (m, 3H, Ar-H, CH), 6.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.60 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, CH), 4.78 ~ 4.80 (m, 4H, 2OCH₂), 4.40 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, NCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 198.4, 160.3, 143.5, 130.8, 128.1, 126.0, 124.1, 115.7, 67.1, 55.9, 49.7, 28.0; ESI-MS (m/z): 310 ($M + 23$, 100)。

4f: 白色粉末状固体, θ_{mp} 140 ~ 141 °C, 产率 85%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 133, 1 661, 1 606, 1 508, 1 427, 1 360, 1 251, 972, 815, 701; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.94 (s, 1H, NCH), 7.82 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.40 ~ 7.50 (m, 5H, Ar-H, CH), 7.34 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.60 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, CH), 4.83 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, OCH₂), 4.45 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, NCH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 198.4, 160.3, 147.0, 143.5, 131.4, 130.8, 129.5, 128.5, 126.8, 126.0, 125.8, 122.6, 115.8, 67.0, 50.0, 28.0; ESI-MS (m/z): 356 ($M + 23$, 100)。

1.8 肉桂酸衍生物(5a, 5b, 5c)的合成^[13]

将 1.3 mmol 醛(4a)加入到含有 15 mL 吡啶, 1.5 mL 哌啶, 丙二酸 2.86 mmol 混合物中, 回流 3 h, TLC 跟踪反应完全后。冷却至室温, 在冰浴下用 1 mol/L 盐酸调至中性, 得到白色晶体, 过滤, 用冷水洗涤, $\varphi = 95\%$ 乙醇重结晶, 得到化合物(5a)。同样方法制备了 5b 和 5c。

5a: 白色固体, θ_{mp} 222 ~ 224 °C, 产率 70%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 122, 2 960, 1 725, 1 685, 1 629, 1 511, 1 431, 1 232, 824; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 12.10 (s, 1H, CO₂H), 8.75 (s, 1H, CH), 7.45 ~ 7.54 (m, 3H, ArH, CH), 6.90 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 6.29 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CH), 4.83 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, CH₂), 4.47 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 168.3, 161.3, 160.0, 144.1, 139.3, 130.6, 130.2, 128.1, 117.6, 115.6, 66.6, 52.6, 50.1; ESI-MS (m/z): 340 ($M + 23$,

100)。

5b: 白色固体, θ_{mp} 193 ~ 195 °C, 产率 64%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 257, 2 947, 1 671, 1 629, 1 602, 1 513, 1 428, 835; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 12.20 (s, 1H, CO₂H), 8.00 (s, 1H, CH), 7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.51 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH), 6.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 6.36 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH), 5.15 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, OH), 4.73 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, OCH₂), 4.50 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, OCH₂), 4.43 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, NCH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 168.3, 160.1, 148.7, 144.2, 130.6, 128.0, 117.6, 115.6, 67.1, 55.8, 49.6; ESI-MS (m/z): 312 ($M + 23$, 100)。

5c: 白色固体, θ_{mp} 220 ~ 221 °C, 产率 81%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 424, 3 135, 2 956, 1 667, 1 600, 1 509, 1 428, 1 248, 978, 831, 766, 699; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 12.18 (s, 1H, CO₂H), 8.63 (s, 1H, NCH), 7.83 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.51 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH), 7.43 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.31 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 6.98 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 6.35 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH), 4.81 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, OCH₂), 4.49 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, NCH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 168.4, 160.1, 147.0, 144.2, 131.3, 130.6, 129.5, 128.5, 128.0, 125.8, 122.6, 117.6, 115.7, 67.0, 50.0; ESI-MS (m/z): 358 ($M + 23$, 100)。

2 结果与讨论

2.1 合成

叠氮化合物的合成最佳条件是叠氮钠投料量为 1.5 mol, 反应温度 65 °C, 产率几乎 100%。为了得到单一立体构型 4-取代产物。我们采用了分类法来合成 1,2,3-三氮唑化合物: ①当为对称的炔时, 在甲苯里回流数小时就可以反应完全, 且后处理简单, 产率高; ②当炔为不对称时, 在 Cu [II] 的作用下反应速度明显加快, 且只生成单一的 4-位立体构型产物。同时炔只要过量一点就可以了, 产率很好。

2.2 对金葡萄球菌、大肠杆菌和绿脓杆菌的体外抗菌活性研究

选用化合物 2c, 3c, 4d, 4f, 5a, 5b, 5c 进行了金葡萄球菌、大肠杆菌和绿脓杆菌体外抗菌活性测试 (表 1)。结果显示 4d 对金葡萄球菌 ATCC25923 有一定的抗菌活性, 而其中间体 2c 和 3c 几乎没有什么活性, 这也说明接上 1,2,3-三氮

唑对抗菌活性增强是有利的。针对 **4d** 进行结构修饰的工作正在进行中。

表 1 化合物 **2c**, **3c**, **4d**, **4f**,
5a, **5b**, **5c**, **5d**, **5f** 对金葡萄球菌、
大肠杆菌和绿脓杆菌抗菌活性

Tab. 1 The antibacterial activity of compounds
2c, **3c**, **4d**, **4f**, **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5f** against
ATCC25923, ATCC25922 and ATCC27853

化合物	MIC/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
	金葡萄球菌 ATCC25923	大肠杆菌 ATCC25922	绿脓杆菌 ATCC27853
2c	>128	>128	>128
3c	>128	>128	>128
4d	64	>128	>128
4e	>128	>128	>128
4f	>128	>128	>128
5a	>128	>128	>128
5b	>128	>128	>128
5c	>128	>128	>128
克拉霉素	0.025	32	64
左氧氟沙星	0.05	0.025	0.5

参考文献:

- [1] HOLLA B S, MAHALINGA M. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles [J]. European J Medicinal Chemistry, 2005, 40 (11): 1173–1178.
- [2] GENIN M J. Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolylphenyl) oxazolidinones with expanded activity against the fastidious Gram-negative organisms haemophilus influenzae and moraxella catarrhalis [J]. J Med Chem, 2000, 43: 953–970.
- [3] RECK F, ZHOU F. Identification of 4-substituted 1,2,3-triazoles as novel oxazolidinone antibacterial agents with

reduced activity against monoamine oxidase A [J]. J Med Chem, 2005, 48: 499–506.

- [4] BOSSENMAIER B, FRIEBE W G. Preparation of [1, 2, 3] triazolylalkyl-substituted N- [(phenylvinyl) oxazolyl] methyl] anilines as anticancer agents [P]. WO 2004096796, 2004.
- [5] BUCKLER R T. Synthesis and antiinflammatory activity of some 1,2,3- and 1,2,4-triazolepropionic acids [J]. J Med Chem, 1978, 21 (12): 1254–1260.
- [6] ALVAREZ R. 1,2,3-Triazole-[2,5-bis-O-(tert-butylidimethylsilyl)-beta-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4'-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) Analogs: synthesis and anti-HIV-1 activity [J]. J Med Chem, 1994, 37, 4185–4194.
- [7] CUNHA A C. Antiplatelet properties of novel N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives [J]. Bioorg Med Chem, 2003, 11: 2051–2059.
- [8] PAUL S, GUPTA M. A simple and efficient method for selective single aldol condensation between arylaldehydes and acetone [J]. Synthetic Communications, 2005, 35 (2): 213–222.
- [9] HARDCASTLE I R. Rationally designed analogues of tamoxifen with improved calmodulin antagonism [J]. J Med Chem, 1995, 38 (2): 241–248.
- [10] ZHOU P. 4-(2-Aminoethoxy)-N-(phenylsulfonyl) indoles as novel 5-HT₆ receptor ligands [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15 (5): 1393–1396.
- [11] VSEVOLOD V. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regio-selective "Ligation" of azides and terminal alkynes [J]. Angew Chem Int Ed, 2001, 40: 2004–2021.
- [12] LI Z M, SEO T S. 1,3-Dipolar cycloaddition of azides with electron-deficient alkynes under mild condition in water [J]. Tetrahedron Lett, 2004, 45: 3143–3146.
- [13] PENG Y Q, SONG G H. Combined microwave and ultrasound accelerated Knoevenagel-Doebner reaction in aqueous media: a green route to 3-aryl acrylic acids [J]. Green Chemistry, 2003, 5: 704–706.

Synthesis of 1-(2-(4-Substituted) Phenoxyethyl)- 1,2,3-Triazole Derivatives and their Antibacterial Activity

LIU Jin-bing¹, ZHANG Chun-xia², LI Xiu-ling¹, LIN Chon-lan¹, SONG Hua-can¹

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

2. Department of chemical engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: Eight new compounds of 1-(2-(4-substituted) phenoxyethyl)-1,2,3-triazole derivatives were synthesized. Their structures were characterized by NMR, IR, and MS analyses. Their antibacterial activities against Gram-negative bacteria *in vitro*, including *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853) were investigated. The results indicated that one compound of them showed modest activity against *Staphylococcus aureus*.

Key words: 1,2,3-triazole; synthesis; antibacterial activity; antigens