

1,3,4-噁二唑衍生物的合成方法及其抗菌活性研究进展

陈静*, 姜华(淄博市药品不良反应监测中心, 山东淄博 255086)

中图分类号 R914.5;O626.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1853-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.39

摘要 目的:综述1,3,4-噁二唑衍生物的合成方法及其抗菌活性的研究进展,为开发高效低毒药物提供参考。方法:以“1,3,4-噁二唑”“抗菌活性”“1,3,4-oxadiazole derivatives”“Antimicrobial bioactivity”等为关键词,组合查询1990—2014年中国知网、万方、PubMed、ScienceDirect等数据库中有关1,3,4-噁二唑衍生物方面的文献,就其合成方法及抗菌活性等方面的内容进行归纳与总结。结果:共查询到相关文献80余篇,有效文献35篇。目前,除传统合成方法外,还可采用催化法、无溶剂法、聚合物载体法和微波辐射法等新的合成方法制备1,3,4-噁二唑衍生物。经过不同结构改造的含金刚烷基、脂肪酸、磺酰、氨基、吡啶基、苯唑咪唑类的1,3,4-噁二唑衍生物对革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌等均具有一定的抗菌活性。结论:1,3,4-噁二唑是药物化学发展至关重要的先导化合物,其衍生物对致病微生物具有良好的抑制和杀灭作用。分析不同结构改造的1,3,4-噁二唑衍生物的抗菌活性,有助于寻找更加高效、新颖的抗菌药物。

关键词 1,3,4-噁二唑衍生物;合成;抗菌活性

噁二唑衍生物作为一类重要的杂环化合物,在化学和制药领域扮演着重要角色^[1-3]。很多抗菌药物的结构中均包含有噁二唑分子^[4],目前更多关注的是这类化合物在药物化学方面的生物活性,如抗菌、抗癌、抗真菌、抗病毒和抗高血压等。1,3,4-噁二唑衍生物在一定剂量下对病原微生物具有较强的抗菌活性,并具有良好的抗代谢能力。笔者以“1,3,4-噁二唑”“抗菌活性”“1,3,4-oxadiazole derivatives”“Antimicrobial bioactivity”等为关键词,组合查询1990—2014年中国知网、万方、PubMed、ScienceDirect等数据库,结果共得到有关1,3,4-噁二唑衍生物的相关文献80余篇,其中有效文献35篇。现就其合成方法及抗菌活性等方面的内容进行归纳与总结。

1 1,3,4-噁二唑的合成

1.1 传统的合成方法

1962年,Gibson MS合成了1,3,4-噁二唑,但反应是多步的,要求苛刻的反应条件,涉及环化过程时需要酸酐类如氯化亚砷、三氯化磷等各种试剂^[5]。伴随杂环化合物的广泛应用,越来越多的新合成方法见诸报道。目前,常用的传统合成方法是在氢氧化钾和95%乙醇中酰肼与二硫化碳反应生成1,3,4-噁二唑^[6-9]。通过这种方式,Li Y等^[10]在氢氧化钾和95%乙醇回流8 h的条件下得到了1,3,4-噁二唑产物(见图1A);Sahin G等^[11]在酰肼反应的阶段中得到了3个不同的1,3,4-噁二唑的替代物(见图1B)。

1.2 新的合成方法

与传统的合成方法相比,新的合成方法具有许多优势,如反应时间缩短、产量提高、选择性增强和对实验条件的依赖性降低等。在近十几年的研究中出现了许多新方法,大致可概

括为催化合成法、无溶剂合成法、聚合物载体法和微波辅助合成法等。

1.2.1 催化合成法 Liras S等^[12]使用二氯甲烷作催化剂,将酰肼和三氯醋酐发生反应合成了高产率(70%~95%)的1,3,4-噁二唑衍生物(见图1C)。在三氟化硼乙醚溶液的催化作用下,Tandon VK等^[13]从乙酰氯和水合肼反应中得到了对称的1,3,4-噁二唑衍生物(见图1D)。三氟化硼乙醚溶液对许多取代的双环芳香烃、未被取代的脂肪族化合物有一定的耐受性,因此很容易得到高纯度(91%~98%)的产品。为了避免反应过程中的水解作用,Lutun S等^[14]以苯甲酸酐作为介质,在三苯基磷或三苯基磷钼的作用下,通过酰肼发生反应得到高产率的1,3,4-噁二唑衍生物(见图1E)。

1.2.2 无溶剂合成法 无溶剂合成法因避免了大量有机溶剂的使用,节约了资源、减少了环境污染且产物易处理而受到广泛重视。2001年,Mogilaiah K等^[15]通过采用脲和醋酸碘苯在室温下发生直接反应合成了1,3,4-噁二唑衍生物(见图1F)。

1.2.3 聚合物载体法 聚合物有机反应广泛应用于有机合成中,为化合物的合成提供了一种有效的方法。聚合物合成技术已越来越广泛地应用于医药研究与组合化学技术的发展中,此方法合成的产物易分离和纯化。黄文强等^[16]以二乙烯基苯交联的聚乙烯苯和1%磺酸钠作为载体,通过6步反应体系得到了12个2,5取代基的1,3,4-噁二唑的化合物(见图1G);Liu ZX等^[17]用氯甲基聚苯乙烯作为载体,合成了1,3,4-噁二唑衍生物,达到了78%~88%的高产率和优良的纯度(见图1H)。

ed magnetic polymersomes: theranostic nanocarriers for MR imaging and magneto-chemotherapy[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(2):1 122.

[29] O'Neil CP, Suzuki T, Demurtas D, et al. A novel method for the encapsulation of biomolecules into polymer-

somes via direct hydration[J]. *Langmuir*, 2009, 25(16): 9 025.

[30] 郑虎. 药物化学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003: 419.

[31] 陆鹏,童强松,姜凤超,等.姜黄素前体药物的合成及其体外抗肿瘤活性研究[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(3):321.

*主管药师,硕士研究生。研究方向:微生物分子生物学。电话:0533-2186359。E-mail:chenjing772@126.com

(收稿日期:2014-08-21 修回日期:2014-12-03)

(编辑:张静)

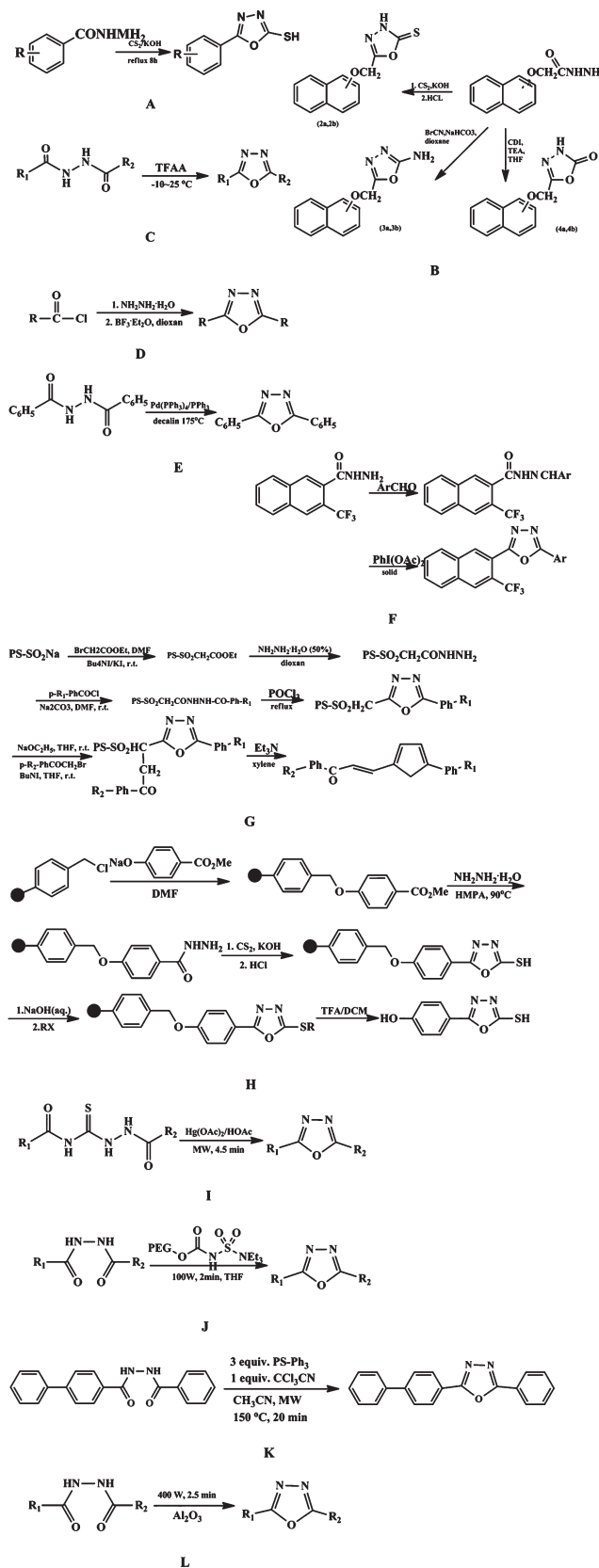


图1 1,3,4-噁二唑衍生物不同合成方法的反应式

1.2.4 微波辐射合成法 传统的有机化学合成反应是使用外部热源加热,且必须依靠特定材料的导热性才能使反应容器的温度高于反应混合物,这是一个相对缓慢和低效的能量转

移方式。微波辐射有机合成主要是基于有效加热材料的微波介电加热,使极性分子直接耦合微波能量并将其转化为热量。这在许多情况下能显著减少反应时间,提高产率和纯度。为了有效合成1,3,4-噁二唑衍生物,微波辐射往往与传统方法、聚合物载体法和无溶剂合成法相结合。①微波与传统方法相结合。Wang XC等^[18]使用1,4-氨基硫脲作为原料,合成了一系列2,5-双取代基的1,3,4-噁二唑衍生物,产率可达86%~94%,并且仅用了数分钟,而传统方法却需要在118℃回流6h才能完成(见图1I)。②微波与聚合物载体法相结合。在微波辐射条件下,聚合物固相载体试剂可有效地使1,2-双酰胺脱水生成1,3,4-噁二唑衍生物。Christopher TB等^[19]通过1,2-酰基胍得到了1,3,4-噁二唑衍生物(见图1J),实验过程并不涉及烦琐的提纯,且对试剂的要求不高,与聚合物固相载体法相比,缩短了反应时间并提高了产率。Wang Y等^[20]利用液相载体试剂,通过微波技术辅助,以树脂三苯基磷环化二元酰胺胍合成了1,3,4-噁二唑衍生物(见图1K),产率几乎可达到100%。③微波与无溶剂合成法相结合。无机固体不仅可以减少微波能量的转移,而且还可激活有机相吸收无机固体。因此,使用微波技术在无溶液的有机合成反应中可大大提高反应速率。其还具有许多突出的优点,如缩短反应时间、提高产量和选择性,已被广泛应用于合成噁唑啉衍生物和1,3,4-噁二唑衍生物(见图1L)。

2 1,3,4-噁二唑的抗菌活性

1,3,4-噁二唑作为重要的药物骨架参与各种各样的化学反应,生成许多潜在的药效基团,因此可对杂环进行不同的结构改造。1,3,4-噁二唑衍生物在化学和制药领域引起了人们广泛的兴趣,许多外国公司已开发出了一些1,3,4-噁二唑的农药如噁草酮除草剂,以及抗菌药物如磷酸泰地唑胺等;在国内,许多研究人员也已专注于这些化合物的研究。1,3,4-噁二唑衍生物已被发现具有广谱生物活性,如抗菌^[21]、抗癌^[22]、抗炎^[23]等。现从1,3,4-噁二唑衍生物的结构来分析其抗菌活性。

2.1 无杂环的1,3,4-噁二唑衍生物

2.1.1 1,3,4-噁二唑金刚烷基衍生物 Kadi AA等^[24]采用微量肉汤稀释法测定了1,3,4-噁二唑金刚烷基衍生物对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠埃希菌和白色念珠菌等的体外抗菌活性,结果表明2-(1-金刚烷基)-5-取代-1,3,4-噁二唑衍生物(见图2A)对革兰阳性菌、革兰阴性菌和致病性酵母菌具有不同程度的抑制作用;取代基R=3,4-(OCH₃)₂C₆H₃和R=2-噁酚基的化合物具有最好的抗菌活性,且对枯草芽孢杆菌等革兰阳性菌最敏感。

2.1.2 1,3,4-噁二唑脂肪酸衍生物 Rauf A等^[25]从链烯酸长链中合成了一系列2,5-双取代基的1,3,4-噁二唑衍生物(见图2B)。经对革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌的体外抗菌实验表明,该衍生物对鼠伤寒菌和大肠埃希菌具有很好的抑制作用。此外,当取代基R=CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃、R=CH₂-(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃和R=CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃时,相应化合物的抗真菌活性显著增强。

2.1.3 1,3,4-噁二唑磺酰衍生物 Feng XM等^[26]报道,N-3-亚甲基取代-2-硫-5-[3-(1-芳基基取代-咪唑)]-1,3,4-噁二唑衍生物(见图2C),当取代基R₁=*m*-MeC₆H₄、R₂=*p*-ClC₆H₄时,在0.01%时对枯草芽孢杆菌具有显著的抑制作用。

2.1.4 1,3,4-噁二唑-2,5-苯基衍生物 Yu DT等^[27]报道,2,5-

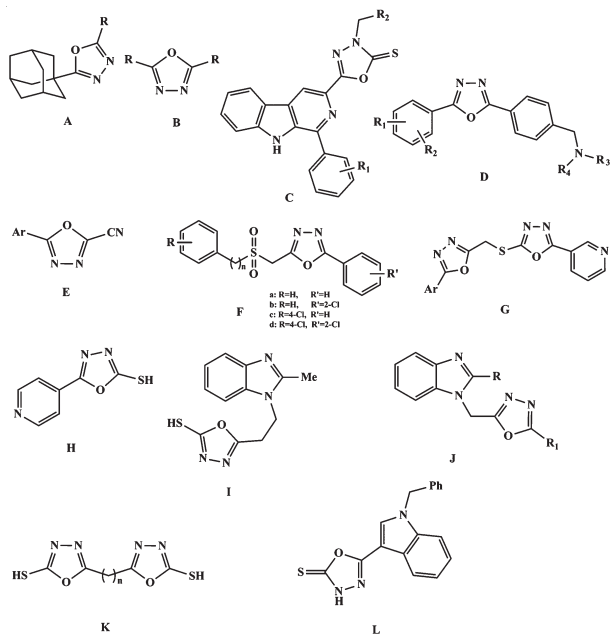


图2 具有抗菌活性的1,3,4-噁二唑衍生物的结构式

二苯基取代的1,3,4-噁二唑衍生物(见图2D),当取代基 $R_1=H$ 、 $R_2=CH_3O$ 、 $R_3=R_4=CH_3$ 时,该化合物对白色念珠菌等具有一定的抑菌活性。

2.1.5 1,3,4-噁二唑氰基衍生物 Boesch M等^[28]报道,2-芳烃基-5-氰基取代的1,3,4-噁二唑衍生物(见图2E),当芳烃基 $Ar=3-CH_3-4-Cl-C_6H_3$ 时,该化合物在最低抑菌浓度(MIC)为21 $\mu\text{g/ml}$ 时对白色念珠菌和青霉菌属有抑制作用。

2.2 具有不同杂环的1,3,4-噁二唑衍生物

2.2.1 1,3,4-噁二唑磺酰衍生物 Padmavathi V等^[29]研究了2-芳烃基磺酰甲基-5-芳香基-1,3,4-噁二唑衍生物(见图2F)对革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌的体外抗菌活性,发现该衍生物在细菌浓度为100~200 $\mu\text{g/孔}$ 时有潜在的抑菌作用,而且在相同的条件下,对革兰阳性菌的抗菌活性高于革兰阴性菌。

2.2.2 1,3,4-噁二唑吡啶基衍生物 胡国强等^[30]报道的2-(3-吡啶基)-5-[(5-芳烃基-1,3,4-噁二唑-2-基)亚甲基]硫基-1,3,4-噁二唑衍生物(见图2G)对革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌的抗菌活性表明,噁二唑吡啶基环是具有抗菌活性的主要结构。Khan MSY等^[31]从异烟肼中合成了2-硫基-5-对吡啶基-1,3,4-噁二唑衍生物(见图2H),发现该化合物对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率分别为36%和72.5%。

2.2.3 1,3,4-噁二唑苯并咪唑类衍生物 Ayhan-Kilcigil G等^[32]以氨苄青霉素和庆大霉素作为阳性对照,研究了2-硫基-5-[(2-甲基-苯并咪唑)氮]二亚甲基-1,3,4-噁二唑(见图2I)的抗菌活性,结果发现其对蜡样芽孢杆菌的抑菌活性很强。Ansari KF等^[33]合成了2-取代-5-[(2-取代-苯并咪唑)氮]亚甲基-1,3,4-噁二唑衍生物(见图2J),当取代基 $R_1=CH_3$ 时,该化合物对革兰阳性菌有较强的抑制作用,对革兰阴性菌的抗菌活性较弱。

2.2.4 双-1,3,4-噁二唑衍生物 Masla AO等^[34]合成了4个2,2'-二硫基-双1,3,4-噁二唑衍生物(见图2K),作为潜在的抗真菌药物,用试管稀释法研究此衍生物的体外抗菌活性实验。结果表明, n 为3、4和8的化合物对枯草芽孢杆菌有抗菌活性。

2.2.5 1,3,4-噁二唑咪唑基衍生物 Rahman A等^[35]报道了一系列咪唑基取代的1,3,4-噁二唑衍生物抗菌活性的研究情况,将所有的化合物对金黄色葡萄球菌、黏质沙雷氏菌、链球菌和绿脓假单胞菌4种细菌菌株和曲霉属、青霉属2种真菌进行了体外抗菌活性筛选,结果表明只有2-硫-5-[3-(*N*-亚甲基苯-咪唑)]-1,3,4-噁二唑(见图2L)对青霉菌的抗菌活性较弱。

以上研究表明,不同结构修饰的1,3,4-噁二唑衍生物合成简单,但具有广谱抗菌活性,特别是被杂环修饰的1,3,4-噁二唑衍生物的抗菌活性具有更高的专属性。此外,多个杂环取代的1,3,4-噁二唑衍生物被证明具有更好的抗菌活性。为了得到更有效的杀菌剂,还需更进一步地研究和总结1,3,4-噁二唑的构效关系。

3 结语

由上述研究表明,1,3,4-噁二唑衍生物可由多种方法合成,如传统合成法、催化法、无溶剂法、聚合物载体法和微波辐射法。此类化合物具有广泛的生物活性,越来越多的1,3,4-噁二唑衍生物被证实是潜在的生物制剂。其有效的药效基团结构使其具有显著的抗菌活性,经不同结构改造后其抗菌活性具有更高的专属性,因此不同的结构改造可促进抗菌药物的选择性开发。通过分析不同结构改造的1,3,4-噁二唑的抗菌活性,寻找新的结构修饰的1,3,4-噁二唑衍生物,对于开发高效低毒的药物至关重要,这也仍然需要相关研究人员进行长期的努力。

参考文献

- [1] 华文廷. 杂环化学[M]. 北京: 北京大学出版社, 1990: 1.
- [2] Sun J, Zhu H, Yang ZM, et al. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-aminomethyl-5-(quinolin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione quinolone derivatives as novel anticancer agent[J]. *Eur J Med Chem*, 2012, doi:10.1016/j.ejmech.2012.11.039.
- [3] Issam G, Ismail F, Abdeslem BT, et al. Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1,2-isoxazoles and glycosyl-1,2-isoxazolines prepared via 1,3-dipolar cycloaddition[J]. *J Mol Struct*, 2013, 1048(9):130.
- [4] Sun J, Cao N, Zhang XM, et al. Oxadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential immunosuppressive agents against RAW264.7 cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(16):4895.
- [5] Sun J, Li MH, Qian SS, et al. Synthesis and antitumor activity of 1,3,4-oxadiazole possessing 1,4-benzodioxan moiety as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(10):2876.
- [6] Raju SK, Alagar R, Subbu P, et al. Three-component synthesis and 1,3-dipolar cycloaddition of highly functionalized pyrans (IV) with nitrile oxides: easy access to 1,2,4-oxadiazoles (VI)[J]. *J Chem Inform*, 2014, 45(2):68.
- [7] Baxendale IR, Ley SV, Martinelli M. The rapid preparation of 2-aminosulfonamide-1,3,4-oxadiazoles using polymer-supported reagents and microwave heating[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, doi:10.1002/chin.200541137.

- [8] Brown BJ, Neesom JK, Clemens IR. Diisopropylcarbodiimide: a novel reagent for the synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles on solid-phase[J]. *Synlett*, 2000, doi: 10.1055/s-2000-6454.
- [9] Coppo FT, Evans KA, Graybill TL, *et al.* Efficient one-pot preparation of 5-substituted-2-amino-1, 3, 4-oxadiazoles using resin-bound reagents[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, doi: 10.1002/chin.200430123.
- [10] Li Y, Liu J, Zhang HQ, *et al.* Stereoselective synthesis and fungicidal activities of (E)- α -(methoxyimino)-benzeneacetate derivatives containing 1, 3, 4-oxadiazole ring[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 16(8): 2 278.
- [11] Sahin G, Palaska E, Ekizoğlu M, *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of some 1, 3, 4-oxadiazole derivatives[J]. *Farmaco*, 2002, 57(7): 539.
- [12] Liras S, Allen MP, Segelstein BE. A mild method for the preparation of 1, 3, 4-oxadiazoles: triflic anhydride promoted cyclization of diacylhydrazines[J]. *Synth Commun*, 2000, 30(3): 437.
- [13] Tandon VK, Chhor RB. An efficient one pot synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles[J]. *Synth Commun*, 2001, 31(11): 1 727.
- [14] Lutun S, Hasiak B, Couturier DA. New synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles cyclization of N, N'-diacylhydrazines catalyzed by palladium(0)[J]. *Synth Commun*, 1999, 29(1): 111.
- [15] Mogilaiah K, Reddy RP. Hypervalent iodine mediated solid state synthesis of 1, 8-naphthyridinyl-1, 3, 4-oxadiazoles[J]. *Indian J Chem*, 2001, 40B(7): 619.
- [16] 黄文强, 侯信, 李晨曦, 等. 2, 5-二取代-1, 3, 4-噁二唑化合物库的固相合成[J]. *离子交换与吸附*, 1998, 14(2): 171.
- [17] Liu ZX, Zhao JL, Huang X. Solid-phase synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoline-5-thione derivatives from resin-bound acylhydrazines[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(7): 1 828.
- [18] Wang XC, Li Z, Zhang ZH, *et al.* Synthesis of 2-(4-chlorobenzoylamido)-5-aryloxymethyl-1, 3, 4-oxadiazoles under microwave irradiation[J]. *Synth Commun*, 2001, 31(12): 1 907.
- [19] Christopher TB, Shirley AB. Synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles using polymer-supported reagents[J]. *Synlett*, 2001, doi: 10.1055/s-2001-11404.
- [20] Wang Y, Sauer DR, Djuric SW. A simple and efficient one step synthesis of benzoxazoles and benzimidazoles from carboxylic acids[J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, doi: 10.1002/chin.200643147.
- [21] Wu J, Bai S, Yue M, *et al.* Synthesis and insecticidal activity of 6, 8-dichloro-quinazoline derivatives containing a sulfide substructure[J]. *Chem Pap*, 2014, 68(7): 969.
- [22] Aiman A, Himani V, Abdul R, *et al.* Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1, 3, 4-oxadiazole-2-thione, 1, 2, 4-triazol-3-thione and 1, 2, 4-triazolo[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazine derivatives[J]. *Arab J Chem*, 2014, 18(9): 75.
- [23] Ouyang XP, Liu CL, Pang YX, *et al.* Synthesis of a trimeric lignin model compound composed of α -O-4 and β -O-4 linkages under microwave irradiation[J]. *Chin Chem Lett*, 2013, 24(12): 1 091.
- [24] Kadi AA, El-Brollosy NR, Al-Deeb OA, *et al.* Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1, 3, 4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1, 3, 4-thiadiazoles[J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 42(2): 235.
- [25] Rauf A, Sharma S, Gangal S. One-pot synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles[J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(1): 5.
- [26] Feng XM, Chen R. Studies of nucleophilic addition reaction of 2-arylamino-5-benzyl-1, 3, 4-thiadiazole with 4-dimethylaminobenzaldehyde[J]. *Chin J Org Chem*, 2004, 14(4): 386.
- [27] Yu DT, Macina OT, Sircar I, *et al.* *Oxadiazole antifungal agents*: US, 6277873[P]. 2001-08-21.
- [28] Boesch M. *R-2-Cyano-5-substituted-1, 3, 4-oxadiazoles and fungicidal compositions containing them*: US, 4212867 [P]. 1998-07-15.
- [29] Padmavathi V, Reddy GS, Padmaja A, *et al.* Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazoles[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(5): 2 106.
- [30] 胡国强, 许秋菊, 刘宝, 等. 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[J]. *药学学报*, 2004, 39(4): 263.
- [31] Khan MSY, Chawla G, Mueed MA. Synthesis and biological activity of some isoniazid based 1, 3, 4-oxadiazole derivatives[J]. *Indian J Chem*, 2004, 35(42): 1 302.
- [32] Ayhan-Kilcigil G, Altanlar N. Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives[J]. *Farmaco*, 2003, 58(12): 1 345.
- [33] Ansari KF, Lai C. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(10): 4 028.
- [34] Masla AO, Abussaud M, Tashtoush H, *et al.* Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1, 3, 4-oxadiazole derivatives[J]. *Pol J Pharmacol*, 2002, 54(1): 55.
- [35] Rahman A, Farghaly AH. Synthesis, reactions and antimicrobial activity of some new indolyl-1, 3, 4-oxadiazole, triazole and pyrazole derivatives[J]. *J Chin Chem Soc*, 2004, 51(1): 147.

(收稿日期: 2014-09-17 修回日期: 2015-02-26)

(编辑: 杨小军)