

# 2-氨基-5-烷基-1,3,4-噁二唑修饰环糊精的制备与表征

孙 乐, 范晓东, 刘郁杨

(西北工业大学理学院应用化学系, 西安 710072)

**摘要** 在 N<sub>2</sub> 气保护下, 用单-(6-对甲苯磺酰基)-CD( $\beta$ -CD-6-OTs) 和过量的 2-氨基-5-烷基-1,3,4-噁二唑在 80 °C 反应 2 d, 合成了 5 种新的 2-氨基-5-烷基-1,3,4-噁二唑修饰  $\beta$ -环糊精. 化合物的结构用 IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, UV, MS 和元素分析等方法进行了表征. 由于环糊精的屏蔽效应, 在 2-氨基-1,3,4-噁二唑修饰  $\beta$ -环糊精的 <sup>1</sup>H NMR 中, 修饰产物中的噁二唑质子发生了高场位移. 其它的谱图数据同理论值相吻合, 这证明合成与分离方法是可行的. 研究了产物的生物活性, 结果显示部分化合物(2d, 2e)的抗菌活性明显增强.

**关键词** 1,3,4-噁二唑; 环糊精; 合成; 抗菌活性

中图分类号 O625

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2006)09-1653-03

1,3,4-噁二唑化合物由于具有广泛的用途而备受化学家的关注. 张自义等<sup>[1,2]</sup>发现该类化合物可作为药物中间体来制备抗菌药、消炎药、驱虫药, 例如 5-甲基-2-巯基-1,3,4-噁二唑是高效抗菌药头孢唑啉的中间体; 在农药方面可用作除草剂、植物生长调节剂<sup>[3,4]</sup>. 环糊精具有“外亲水, 内疏水”的特殊结构及无毒的优良性能, 可与各种药物包合, 从而可增强药物的稳定性, 改善药物的溶解度和溶出速率, 还有缓释的作用. 目前, 环糊精对药物进行包合是环糊精研究的热点领域之一, 本课题组在这方面也做了大量的工作<sup>[5,6]</sup>. 但关于用具有药物活性的化合物来修饰环糊精并研究其药物活性的影响报道较少<sup>[7]</sup>, 用具有药物活性的噁二唑等杂环化合物和  $\beta$ -环糊精形成共价键的报道更少, 而这种药物-环糊精的共价偶联物实质上是一种新的靶向制剂, 其本身也具有药物缓释的功能. 本文报道 2-氨基-5-烷基-1,3,4-噁二唑修饰环糊精的合成, 生物活性实验结果显示, 部分修饰产物的抗菌活性明显增强.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

美国 Varian 公司 INOVA-400 型核磁共振仪(<sup>1</sup>H NMR 溶剂为 D<sub>2</sub>O, 内标 TMS; <sup>13</sup>C NMR 溶剂为 DMSO-d<sub>6</sub>, 内标 TMS); LDI-1700 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪; 北京第二光学仪器厂 WQF-310 傅里叶变换红外光谱仪(溴化钾压片法); 德国 Vario EL III 元素分析仪; 北京瑞利公司 UV-1200 型紫外可见分光光度仪; XT-4 表显双目显微熔点测定仪.  $\beta$ -环糊精, 天津市博迪化工有限公司, 用蒸馏水重结晶 2 次, 于 110 °C 真空干燥 12 h; 氨基硫脲, 天津市博迪化工有限公司, 分析纯; 其余试剂均为分析纯. 单-(6-对甲苯磺酰基)-CD( $\beta$ -CD-6-OTs)按文献[8]方法制备.

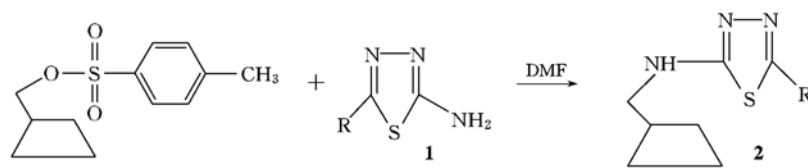
### 1.2 2-氨基-5-烷基-1,3,4-噁二唑(1)及其修饰的 $\beta$ -环糊精(2)的合成

参照文献[9]方法合成. 产物熔点分别为(括号内为文献[9]值): 1a: 190 ~ 192 °C (191 ~ 192 °C); 1b: 232 ~ 234 °C (234 ~ 235 °C); 1c: 197 ~ 198 °C (198 °C); 1d: 214 ~ 216 °C (215 ~ 216 °C); 1e: 190 °C (192 °C). 将  $\beta$ -CD-6-OTs(7.10 g, 6.26 mmol)和 2-氨基-5-烷基-1,3,4-噁二唑(25 mmol)溶解于足量的 DMF 中, 在氮气保护下, 于 80 °C 搅拌反应 2 d. 将反应液冷却至室温后, 倾入快速搅拌的丙酮溶液中, 过滤, 收集淡黄色沉淀, 粗品用蒸馏水与乙醇的混合溶剂进行重结晶(2). 其合成路线如下:

收稿日期: 2005-10-09.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20374040)资助.

联系人简介: 范晓东(1955 年出生), 男, 教授, 博士生导师, 从事功能高分子及药物控制释放研究. E-mail: xfand@yahoo.com



1a, 2a: R = H; 1b, 2b: R = CH<sub>3</sub>; 1c, 2c: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 1d, 2d: R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; 1e, 2e: R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

## 2 结果与讨论

化合物 2 的理化数据见表 1, 波谱数据见表 2 和表 3. 目前, 对于环糊精的修饰改性研究成为研究的热点领域之一<sup>[10~12]</sup>. 我们在用噻二唑修饰环糊精的反应中, 使  $\beta$ -CD-6-OTs 和噻二唑的摩尔比为 1:4, 即噻二唑过量, 可充分保证  $\beta$ -CD-6-OTs 完全反应, 产物的分离更方便, 只需水-乙醇混合溶剂重结晶数次. 反应保持在 80 °C 左右并用氮气保护则可防止一些副反应发生.

Table 1 Physical data of compounds 2a—2e

Comp.	Appearance	Decomposition temperature/°C	Elemental analysis(% , calc.)		
			C	H	N
2a	White powder	265.6	41.77(41.54)	6.19(6.06)	3.25(3.30)
2b	Yellow powder	310.4	40.95(40.88)	6.40(6.28)	3.08(3.18)
2c	Yellow powder	303.2	41.56(41.35)	6.52(6.37)	3.13(3.15)
2d	Yellow powder	286.0	40.94(40.72)	6.75(6.57)	3.14(3.03)
2e	Yellow powder	302.5	41.99(42.26)	6.55(6.53)	3.17(3.08)

Table 2 IR, UV and MS data for compounds 2a—2e

Comp.	IR, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	UV, $\lambda/\text{nm}$	MS, $m/z$
2a	3 376, 1 644, 1 028	221.60, 282.40	
2b	3 374, 1 638, 1 028	282.60, 321.00	
2c	3 370, 1 640, 1 030	240.00, 327.00	1 268.9(M + Na - 5H <sub>2</sub> O)
2d	3 373, 1 638, 1 029	225.40, 287.00, 330.40	
2e	3 372, 1 638, 1 030	226.80, 286.20, 330.20	1 297.3(M + H + Na - 5H <sub>2</sub> O)

Table 3 <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR data of compounds 2a—2e\*

Comp.	<sup>1</sup> H NMR, $\delta$	<sup>13</sup> C NMR, $\delta$
2a	8.16(s, 1H), 5.02(s, 7H), 3.50—3.94(m, 42H)	166.4, 143.8, 102.5, 83.2, 82.4, 73.3, 72.4, 71.0, 60.5, 59.8, 56.3
2b	4.80—5.16(m, 7H), 3.42—4.00(m, 42H), 2.57(s, 3H)	168.5, 144.3, 101.9, 83.5, 82.1, 73.5, 72.3, 70.3, 60.6, 59.3, 56.5, 29.8
2c	4.83—5.07(m, 7H), 3.25—3.99(m, 42H), 2.77(q, 2H), 1.20(t, 3H)	166.8, 140.4, 102.1, 82.9, 82.4, 73.6, 72.5, 71.0, 60.4, 59.7, 56.9, 31.7, 14.5
2d	5.67—5.77(m, 14H), 4.78—5.03(m, 7H), 4.40—4.55(m, 7H), 3.33—3.66(m, 42H), 2.65(t, 2H), 1.56—1.74(m, 2H), 1.05(t, 3H)	167.3, 138.6, 102.4, 83.6, 82.7, 73.8, 72.9, 72.4, 70.6, 60.7, 59.8, 56.7, 35.9, 22.4, 14.1
2e	4.93—5.02(m, 7H), 3.42—3.84(m, 42H), 2.74(t, 2H), 1.55—1.66(m, 4H), 1.22(t, 3H)	164.8, 144.9, 102.4, 84.4, 82.9, 82.0, 74.4, 73.5, 72.8, 72.5, 69.4, 60.5, 56.6, 31.3, 31.1, 21.7, 18.9, 13.9

\* The solvent for compound 2d is DMSO-d<sub>6</sub>, the solvent for other compounds is D<sub>2</sub>O.

在 2-氨基-1,3,4-噻二唑修饰环糊精的<sup>1</sup>H NMR 谱(D<sub>2</sub>O 为溶剂)中, 修饰后噻二唑环上氢的化学位移  $\delta$  出现在 8.16, 较之修饰前氢的化学位移  $\delta$ (8.60) 向高场发生了显著的位移, 这可以证明修饰后环糊精对噻二唑产生了抗磁屏蔽, 而氨基上的活泼氢则由于快速交换其信号没有出现. 在 2-氨基-5-正丁基-1,3,4-噻二唑修饰环糊精的<sup>13</sup>C NMR 谱(DMSO-d<sub>6</sub> 为溶剂)中, 可清楚看到  $\beta$ -环糊精的峰, 噻二唑上碳的峰分别位于  $\delta$  164.8, 144.9, 而正丁基上甲基和亚甲基的峰则分别在  $\delta$  13.9, 18.9, 21.7, 31.1. 其它修饰产物碳谱也有类似特征, 实测数据与理论值相符, 这也充分证明在研究分子量相对较大的环糊精时, 碳谱具有不可替代的重要作用. 由于噻二唑为芳香环, 氨基又有助色效应, 所以修饰产物都有显著的紫外吸收. 丁酸修饰的环糊精 2d 有 3 个紫外吸收峰, 分别为 225.40, 287.00 和 330.40 nm, 前两个分别属于 K 带和 B 带, 强度较强, 第三个吸收属于 R 带, 强度很弱. 对比修饰前后的紫外吸收

发现其位置及强度都发生了变化,说明氨基的助色效应及噻二唑所处空间位置发生了变化。

噻二唑及噻二唑修饰环糊精的溶解性及室温下在强酸、强碱中的稳定性(表4)显示,后者水溶性明显提高,在强酸、强碱中的稳定性变弱。采用平板抑菌实验法,确定生物活性强弱。在药液质量分数为0.02%时,对枯草芽胞杆菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有抑制作用(表4),化合物**2d**和**2e**的抗菌活性显著提高。

**Table 4 Physical, chemical properties and antibacterial activities of compounds 1 and 2**

Comp.	Solubility/mg	Stability to	Stability to	Antibacterial activity		
	CD · g <sup>-1</sup> H <sub>2</sub> O	1 mol/L HCL	2 mol/L NaOH	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
<b>1a</b>	—	>6 d	>6 d	-	-	+
<b>2a</b>	25	1 h	3 h	-	-	+
<b>1b</b>	—	>6 d	>6 d	-	+	-
<b>2b</b>	20	1 h	3 h	-	++	+
<b>1c</b>	—	>6 d	>6 d	-	-	+
<b>2c</b>	20	1 h	4 h	-	-	++
<b>1d</b>	—	>6 d	>6 d	+	-	+
<b>2d</b>	18	1 h	4 h	++	+	++
<b>1e</b>	—	>6 d	>6 d	-	+	+
<b>2e</b>	14	1 h	4 h	-	++	++

Solubility was observed at 20 °C; — insoluble in water; ++ strong antibacterial activity; + medium antibacterial activity; - little or no antibacterial activity.

### 参 考 文 献

- [1] ZHANG Zi-Yi(张自义), ZENG Fu-Li(曾福礼). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1991, **12**(8): 1069—1071
- [2] ZHANG Zi-Yi(张自义), LI Ming(李明), ZHAO Lan(赵岚) *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1994, **15**(2): 220—223
- [3] Abramov I. G., Dorogov M. V., Ivanovskii S. A. *et al.*. Mendeleev Communcaition[J], 2000; 43—45
- [4] Abramov I. G., Smimov A. V., Abramova M. B. *et al.*. Chemistry of Heterocyclic Compounds[J], 2000, **30**(9): 1062—1065
- [5] Liu Y. Y., Fan X. D.. Macromol. Rapid Commun. [J], 2004, **25**: 1912—1916
- [6] Liu Y. Y., Fan X. D.. Biomaterials[J], 2005, **26**: 6367—6374
- [7] Kamada M., Hirayama F., Udo K. *et al.*. Journal of Controlled Release[J], 2002, **82**: 407—416
- [8] LIU Yu(刘育), ZHANG Yi-Min(张毅民), SUN Shi-Xin(孙世新) *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1995, **16**(10): 1567—1568
- [9] HU Bing-Fang(胡秉方), LI Zeng-Min(李增民). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1987, **8**(9): 802—806
- [10] Liu Y., Song Y., Chen Y. *et al.*. J. Phys. Chem. B[J], 2005, **109**: 10717—10726
- [11] Liu Y., Wang H., Chen Y. *et al.*. J. Am. Chem. Soc. [J], 2005, **127**: 657—666
- [12] Liu Y., Zhao Y. L., Zhang H. Y. *et al.*. J. Phys. Chem. B[J], 2004, **108**: 8836—8843

## Preparation and Characterization of $\beta$ -Cyclodextrin Modified by 5-Alkyl-2-amino-1,3,4-thiadiazoles

SUN Le, FAN Xiao-Dong\*, LIU Yu-Yang

(Department of Applied Chemistry, School of Science, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

**Abstract** Five kinds of novel  $\beta$ -cyclodextrin derivatives modified by thiadiazole were synthesized by the reaction of 5-alkyl-2-amino-1,3,4-thiadiazole and mono-6-deoxy-6-(*p*-tolylsulfonyl)- $\beta$ -cyclodextrin at 80 °C under a nitrogen atmosphere for 2 d. The method had high yields and good separation effect. The structures of the compounds were confirmed by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, UV, MS and elemental analysis. In <sup>1</sup>H NMR spectra of cyclodextrin modified by 2-amino-1,3,4-thiadiazole, it was found that the chemical shift of thiadiazole ring shifted to upfield due to diamagnetic shielding effect caused by cyclodextrin. Other spectroscopic results were also in accordance with the theoretical value. The results indicate that this method affords a general way to synthesize  $\beta$ -cyclodextrin derivatives modified by thiadiazole. The biological activities of compounds **1** and **2** were screened. The results show that some compounds(**2d**, **2e**) have strong antibacterial activities.

**Keywords** 1,3,4-Thiadiazole; Cyclodextrin; Synthesis; Antibacterial activity (Ed.: H, J, Z)