

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 547.539.1.615.012.1
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-3-293-297>

Поступило в редакцию 04.05.2018
Received 04.05.2018

А. В. Зураев¹, А. В. Лишай², Ю. В. Григорьев¹, академик О. А. Ивашкевич³

¹Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 1,4- И 1,4,5-ЗАМЕЩЕННЫХ-1H-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ШТАММУ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Аннотация. С использованием модифицированной каталитической системы для реакции Хьюзеновского [3+2]-циклоприсоединения получен ряд 1,4- и 1,4,5-замещенных-1H-1,2,3-триазолов. Установлено, что синтезированные производные 1H-1,2,3-триазолов проявляют высокую антибактериальную активность в отношении патогенного штамма *Staphylococcus aureus*, сопоставимую с широко используемым в клинической практике антибиотиком «Цефотаксим».

Ключевые слова: цефотаксим, *Staphylococcus aureus*, 1H-1,2,3-триазолы, биоактивность, наночастицы меди

Для цитирования: Синтез и антибактериальная активность некоторых 1,4- и 1,4,5-замещенных-1H-1,2,3-триазолов по отношению к штамму *Staphylococcus aureus* / А. В. Зураев [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 3. – С. 293–297. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-3-293-297>

Alexander V. Zuraev¹, Anastasia V. Lishai², Yuri V. Grigoriev¹, Academician Oleg A. Ivashkevich³

¹Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

²Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Belarussian State University, Minsk, Republic of Belarus

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SOME 1,4- AND 1,4,5-SUBSTITUTED-1H-1,2,3-TRIAZOLES IN RELATION TO THE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAIN

Abstract. A number of 1,4- and 1,4,5-triazoles have been synthesized using a modified catalytic system for the Huisgen [3+2] cycloaddition reaction. The bactericidal activity of the synthesized compounds has been studied. The synthesized derivatives of 1H-1,2,3-triazoles have demonstrated higher antibacterial activities in relation to the pathogen *Staphylococcus aureus* strain which can be comparable with the clinically used antibiotic “Cefotaxime”.

Keywords: Cefotaxime, *Staphylococcus aureus*, 1H-1,2,3-triazoles, bioactivity, copper nanoparticles

For citation: Zuraev A. V., Lishai A. V., Grigoriev Y. V., Ivashkevich O. A. Synthesis and antibacterial activity of some 1,4- and 1,4,5-substituted-1H-1,2,3-triazoles in relation to *Staphylococcus aureus* strain. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 3, pp. 293–297 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-3-293-297>

1,2,3-1H-Триазол представляет собой пятичленный азотсодержащий гетероцикл, производные которого широко применяются в синтетической органической, медицинской и фармацевтической химии [1–3]. Например, среди представителей этого класса соединений найдены и используются в клинической практике препараты для терапии многих вирусных инфекций, некоторых разновидностей рака и ряда проявлений аллергических реакций [4]. Следует также отметить, что наличие в структуре соединения 1,2,3-триазольного фрагмента является достаточно важным фактором для проявления им антибактериальной активности [5].

Классическим методом синтеза производных 1,2,3-триазола является катализируемая солями меди(I) реакция Хьюзеновского [3+2]-циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам [5]. Недавно нами показано, что эффективным катализатором этой реакции является продукт термического разложения поли-5-винилтетразолата меди, представляющий собой полимерную рентгеноаморфную матрицу с инкорпорированными наночастицами меди [6]. С использованием

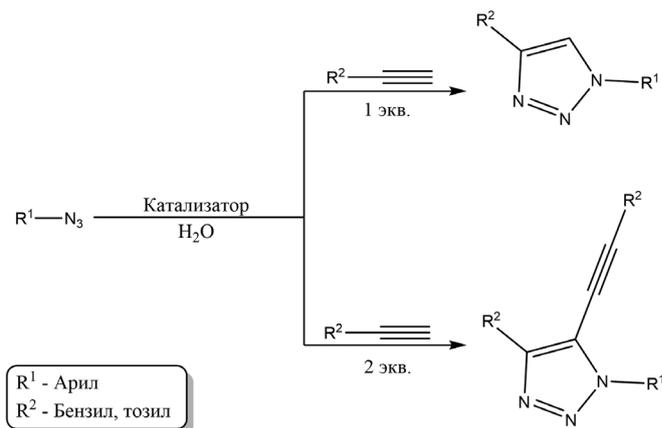


Рис. 1. Общая схема синтеза 1,4- и 1,4,5-замещенных-1H-1,2,3-триазолов

Fig. 1. General synthesis scheme of 1,4- and 1,4,5-substituted-1H-1,2,3-triazoles

предварительно выращенную на скошенном мясо-пептонном агаре (МПА) культуру микроорганизмов. Антибактериальную активность определяли с использованием метода диффузии в агар. Стандартная бактериальная суспензия готовилась на основе стерильного 0,9 %-ного раствора хлорида натрия. Для этого бактериологической петлей вносили исследуемую культуру во флакон со стерильным физраствором и доводили концентрацию микроорганизмов до значения 0,5 единиц стандарта мутности по McFarland [8]. На застывший агар в стерильных условиях в чашки Петри вносили по 1,0 мл соответствующей взвеси микроорганизмов. После равномерного распределения микроорганизмов по всей поверхности агара, чашки инкубировали при комнатной температуре в течение 15–20 мин. Затем на чашках с микроорганизмами делали по пять лунок диаметром 6,0 мм. Далее в четыре лунки вносили по 20 мкл тестируемых образцов и образец стандарта в определенных концентрациях (1000 и 2000 мкг/мл). Пробы инкубировали

этого нового катализатора при комнатной температуре в водной среде с высоким выходом получен ряд 1,4- и 1,4,5-замещенных-1H-1,2,3-триазолов (рис. 1) [7], исследованию антибактериальной активности которых в отношении патогенного штамма *Staphylococcus aureus*, выделенного от пациента¹, посвящена настоящая работа.

Структурные формулы исследованных триазолсодержащих соединений представлены на рис. 2.

Строение синтезированных триазолов **1a–1g** подтверждено данными ЯМР-спектроскопии и ЖХ-МС спектрометрии.

Для изучения антибактериальной активности соединений **1a–1g** по отношению к *S. aureus* использовали чистую

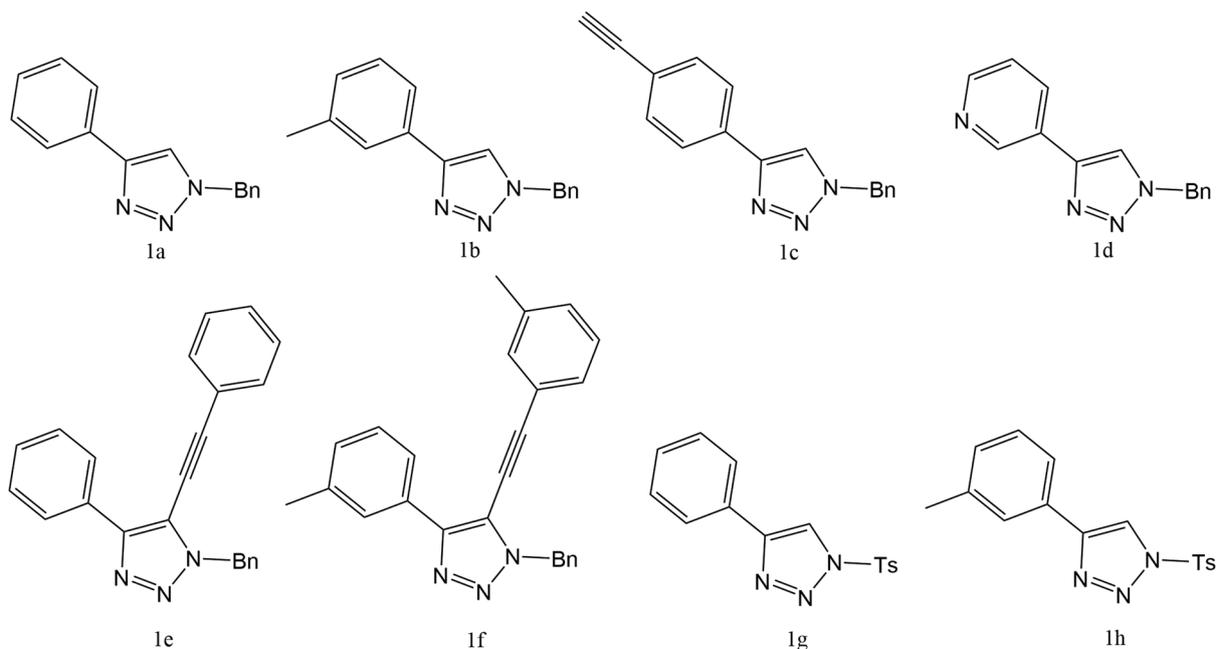


Рис. 2. Синтезированные 1,4- и 1,4,5-замещенные-1H-1,2,3-триазолы

Fig. 2. Synthesized 1,4- and 1,4,5-substituted-1H-1,2,3-triazoles

¹ Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению № 075-0210: утв. Заместителем Министра здравоохранения Республики Беларусь – Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 19.03.2010 г. – Минск, 2010. – 123 с.

в течение 24 ч, после чего проводили оценку диаметра зоны ингибирования роста микроорганизмов. Учет результатов проводили по наличию или отсутствию роста бактерий вокруг лунок путем измерения диаметра зоны вокруг лунки в миллиметрах. Результаты определения антибактериальной активности соединений **1a–1g** по отношению к *S. aureus* приведены в таблице.

Результаты определения антибактериальной активности 1,4- и 1,4,5-замещенных-1*H*-1,2,3-триазолов 1a–1g и стандарта (Цефотаксим) по отношению к *S. aureus*

Results of definition of the antibacterial activity of 1,4- and 1,4,5-substituted-1*H*-1,2,3-triazoles 1a–1g and the standard (Cefotaxime) in relation to *S. aureus*

Соединение Compound	Диаметр зоны ингибирования, мм Inhibition zone diameter, mm	
	1000 мкг/мл	2000 мкг/мл
1a	24	28
1b	29	36
1c	24	28
1d	23	26
1e	25	29
1f	29	37
1g	27	32
Стандарт (Цефотаксим)	25	30

Из данных, приведенных в таблице, следует, что все изученные производные 1,2,3-триазола проявляют активность по отношению к *S. aureus*. При этом активность большинства из них близка к активности широко используемого в настоящее время в клинической практике антибиотика Цефотаксим, а соединения **1b**, **1f** и **1g** заметно ее превосходят.

Таким образом, результаты проведенного первичного исследования антибактериальной активности синтезированных 1,4- и 1,4,5-замещенных-1*H*-1,2,3-триазолов демонстрируют перспективность дальнейшего изучения их биологической активности и токсичности, а также несомненный интерес для направленного синтеза новых 1,2,3-триазолсодержащих соединений, проявляющих антибактериальную активность.

Экспериментальная часть. Соединения **1a–1g** получены по методике, описанной нами в [7]. Все реактивы, используемые для синтеза, применялись без предварительной очистки. Температуры плавления определены на приборе Digital Melt-Temp 3.0. Тонкослойную хроматографию проводили на хроматографических пластинках Merck (30 × 100 мм²), в качестве элюента использовали смесь этилацетат–гексан (в объемном соотношении 1 : 8). Масс-спектры получали методом электро-спрей ионизации на приборе Shimadzu LCMS-QP5050A. Спектры ЯМР ¹H регистрировали в CDCl₃ на приборе Brüker Advance 500 spectrometer (рабочая частота 500,13 МГц). Чистота соединений составляла не менее 99 %.

1-Бензил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол 1a. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 123–125 °С; ЯМР ¹H, (δ, м. д.): 7,30–7,35 (m, 3H), 7,37–7,42 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 7,78–7,81 (m, 2H), 5,58 (s, 2H); HRMS (ESI+) расчетное значение [M+Na]⁺ 258,1009, полученное значение [M+Na]⁺ 258,1016.

1-Бензил-4-(3-толил)-1*H*-1,2,3-триазол 1b. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 146–147 °С; ЯМР ¹H (δ, м. д.): 7,65–7,55 (m, 3H), 7,41–7,10 (m, 7H), 5,54 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); HRMS (ESI+) расчетное значение [M+Na]⁺ 272,3152, полученное значение [M+Na]⁺ 272,3151.

1-Бензил-4-(4-фенилэтинил)-1*H*-1,2,3-триазол 1c. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 167–168 °С; ЯМР ¹H (δ, м. д.): 7,75 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,40–7,29 (m, 5H), 5,56 (s, 2H), 3,11 (s, 1H); HRMS (ESI+) расчетное значение [M+H]⁺ 260,1188, полученное значение [M+H]⁺ 260,1187.

3-(1-Бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин 1d. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 101–102 °С; ЯМР ¹H (δ, м. д.): 8,98 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,16–8,20 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,31–7,43 (m, 6H), 5,60 (s, 2H); HRMS (ESI+) расчетное значение [M+H]⁺ 237,2188, полученное значение [M+H]⁺ 237,2186.

1-Бензил-4-фенил-5-(фенилэтинил)-1*H*-1,2,3-триазол 1e. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 94–96 °С; ЯМР ¹H (δ, м. д.): 8,18 (d, 2H); 7,38 (m, 13H); 5,64 (s, 2H); HRMS (ESI+) расчетное значение [M+H]⁺ 336,1495, полученное значение [M+H]⁺ 336,1498.

1-Бензил-4-(*m*-толил)-5-(*m*-толилэтинил)-1*H*-1,2,3-триазол 1f. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 98–101 °С; ЯМР ¹H (δ, м. д.): 8,06–7,94 (m, 2H), 7,41–7,25 (m, 11H), 5,73 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); HRMS (ESI): *m/z* = 364,0275, расчетное значение [M+H]⁺ 364,0280, полученное значение [M+H]⁺ 364,0279.

4-Фенил-1-тозил-1*H*-1,2,3-триазол 1g. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 106–108 °С; ЯМР ¹H (δ, м. д.): 8,32 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,48–7,34 (m, 5H), 2,44 (s, 3H). HRMS (ESI): *m/z* = 322,0275, расчетное значение [M+Na]⁺ 322,0280, полученное значение [M+Na]⁺ 322,0278.

4-(*m*-толил)-1-тозил-1*H*-1,2,3-триазол 1h. Белые игольчатые кристаллы; т. пл. 102–104 °С; ЯМР ¹H (δ, м. д.): 8,66 (s, 1H), 8,05–7,22 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); HRMS (ESI): *m/z* = 314,0275, расчетное значение [M+H]⁺ 314,0280, полученное значение [M+H]⁺ 314,0278.

Список использованных источников

1. Synthesis of Pentafluorosulfanylpyrazole and Pentafluorosulfanyl-1,2,3-triazole and Their Derivatives as Energetic Materials by Click Chemistry / C. F. Ye [et al.] // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, N 19. – P. 3841–3844. <https://doi.org/10.1021/ol701602a>
2. Oxidative Palladium Catalysis in SNAr Reactions Leading to Heteroaryl Ethers from Pyridotriazol-1-yloxy Heterocycles with Aryl Boronic Acids / S. Wacharasindhu [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131, N 12. – P. 4174–4175. <https://doi.org/10.1021/ja808622z>
3. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-Dipolar cycloaddition between Azides and Alkynes / G. C. Tron [et al.] // *Med. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 28, N 2. – P. 278–308. <https://doi.org/10.1002/med.20107>
4. Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen-Carbon-Linked (Azolyphenyl)oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* / M. J. Genin [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, N 5. – P. 953–970. <https://doi.org/10.1021/jm990373e>
5. Efficient and tunable synthesis of new polydentate bifunctional chelating agents using click chemistry / C. Camp [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1979–1983. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.086>
6. Copper-Polymer Nanocomposite Catalyst for Synthesis of 1,4-Diphenylbutadiyne-1,3 / A. V. Zuraev [et al.] // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2017. – Vol. 643, N 19. – P. 1215–1219. <https://doi.org/10.1002/zaac.201700213>
7. Copper-polymer nanocomposite: an efficient catalyst for green Huisgen click synthesis / A. V. Zuraev [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – Vol. 59, N 16. – P. 1583–1586. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.028>
8. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.

References

1. Ye C. F., Gard G. L., Winter R. W., Syvret R. G., Twamley B., Shreeve J. M. Synthesis of Pentafluorosulfanylpyrazole and Pentafluorosulfanyl-1,2,3-triazole and Their Derivatives as Energetic Materials by Click Chemistry. *Organic Letters*, 2007, vol. 9, no. 19, pp. 3841–3844. <https://doi.org/10.1021/ol701602a>
2. Wacharasindhu S., Bardhan S., Zhao-Kui Wan, Tabei K., Mansour T. S. Oxidative Palladium Catalysis in SNAr Reactions Leading to Heteroaryl Ethers from Pyridotriazol-1-yloxy Heterocycles with Aryl Boronic Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, vol. 131, no. 12, pp. 4174–4175. <https://doi.org/10.1021/ja808622z>
3. Tron G. C., Pirali T., Billington R. A., Canonico P. L., Sorba G., Genazzani A. A. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-Dipolar cycloaddition between Azides and Alkynes. *Medicinal Research Reviews*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 278–308. <https://doi.org/10.1002/med.20107>
4. Genin M. J., Allwine D. A., Anderson D. J., Barbachyn M. R., Emmert D. E., Garmon S. A., Graber D. R., Grega K. C., Hester J. B., Hutchinson D. K., Morris J., Reischer R. J., Ford C. W., Zurenko G. E., Hamel J. C., Schaadt R. D., Stapert D., Yagi B. H. Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen-Carbon-Linked (Azolyphenyl)oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 43, no. 5, pp. 953–970. <https://doi.org/10.1021/jm990373e>
5. Camp C., Dorbes S., Picard C., Benoist E. Efficient and tunable synthesis of new polydentate bifunctional chelating agents using click chemistry. *Tetrahedron Letters*, 2008, vol. 49, pp. 1979–1983. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.086>
6. Zuraev A. V., Grigoriev Y. V., Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Ivashkevich O. A. Copper-Polymer Nanocomposite Catalyst for Synthesis of 1,4-Diphenylbutadiyne-1,3. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 2017, vol. 643, no. 19, pp. 1215–1219. <https://doi.org/10.1002/zaac.201700213>
7. Zuraev A. V., Grigoriev Y. V., Budevich V. A., Ivashkevich O. A. Copper-polymer nanocomposite: an efficient catalyst for green Huisgen click synthesis. *Tetrahedron Letters*, 2018, vol. 59, no. 16, pp. 1583–1586. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.028>
8. Sheryakov A. A., eds. *State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Vol. 1. General methods of quality control of medicines*. Molodechno, Pobeda Publ., 2012. 1220 p. (in Russian).

Информация об авторах

Зураев Александр Викторович – мл. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alex.zuraev@gmail.com.

Лишай Анастасия Викторовна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nastassia.lishai@gmail.com.

Григорьев Юрий Викторович – канд. хим. наук, заведующий лабораторией. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: azole@bsu.by.

Ивашкевич Олег Анатольевич – академик, д-р хим. наук, профессор, первый проректор. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: IvashkevichO@bsu.by.

Information about the authors

Zuraev Alexander Victorovich – Junior researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alex.zuraev@gmail.com.

Lishai Anastasia Victorovna – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nastassia.lishai@gmail.com.

Grigoriev Yuri Victorovich – Ph. D. (Chemistry), Head of Laboratory. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: azole@bsu.by.

Ivashkevich Oleg Anatolievich – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, First prorector. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: IvashkevichO@bsu.by.