

Synthesis and Antitumor Activities of 2-(1-Substitute-1*H*-[1,2,3]-Triazol-4-Methylthio)-5-Methylbenzoxazole

Song Mo, Shuai Wang, Gang Zhang, Xuebei Shao, Qinghan Li*, Xuejun Yang

College of Chemistry and Environmental Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu Sichuan

Email: lqhchem@163.com, lqhchem@swun.cn

Received: Mar. 5th, 2017; accepted: Mar. 21st, 2017; published: Mar. 24th, 2017

Abstract

Eight new 2-(1-benzyl-1*H*-[1,2,3]-triazol-4-methylthio)-5-methylbenzoxazole 3(a~h) were synthesized with 2-amino-4-methylphenol, methanedithione and 3-bromoprop-1-yne as starting material, followed by cyclo reaction, substitute reaction and Click reaction. Their structures have been determined by elemental analysis, IR, MS and ¹H NMR data. The bioactive assay for the newly prepared compounds manifested that four compounds exhibited good inhibitory activity against CDC25B in 20 uM (IC₅₀ value up to 13.23 ug/mL).

Keywords

2-Amino-4-Methylphenol, Benzoxazole, 1,2,3-Triazol, Organic Synthesis, Antitumor Activity

2-(1-取代-1*H*-[1,2,3]-三氮唑-4-甲硫基)-5-甲基苯并噁唑化合物的合成及其抗肿瘤活性研究

莫松, 王帅, 张刚, 杓学蓓, 李清寒*, 杨学军

西南民族大学化学与环境保护工程学院, 四川 成都

Email: lqhchem@163.com, lqhchem@swun.cn

收稿日期: 2017年3月5日; 录用日期: 2017年3月21日; 发布日期: 2017年3月24日

*通讯作者。

文章引用: 莫松, 王帅, 张刚, 杓学蓓, 李清寒, 杨学军. 2-(1-取代-1*H*-[1,2,3]-三氮唑-4-甲硫基)-5-甲基苯并噁唑化合物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 有机化学研究, 2017, 5(1): 8-14. <https://doi.org/10.12677/jocr.2017.51002>

摘要

以2-氨基-4-甲基苯酚、二硫化碳和3-溴丙炔为原料,经环化、取代、Click反应合成了8个新的2-(1-取代-1*H*-[1,2,3]-三氮唑-4-甲硫基)-5-甲基苯并噁唑化合物3(a~h)。其结构均经质谱,氢核磁共振和元素分析所确证。经体外抗肿瘤活性测试表明,在20 μM 的浓度下,有4个化合物对CDC25B具有较好的抑制活性,其抑制率高达68.18%, IC_{50} 可达13.23 $\mu\text{g/mL}$ 。

关键词

2-氨基-4-甲基苯酚, 苯并噁唑, 1,2,3-三氮唑, 有机合成, 抗肿瘤活性

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

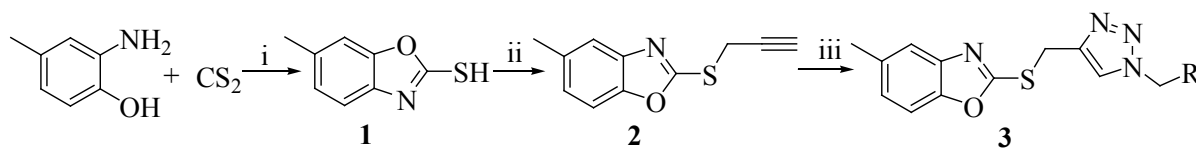


Open Access

1. 引言

苯并噁唑是一类非常重要的杂环化合物,在医药、农药上有广泛的应用,大量研究表明该类化合物具有广泛的生物活性和药理特征,如有抗菌、抗病毒、抗肿瘤及杀虫的作用[1] [2] [3] [4]。因此,对于该化合物的合成及生物活性研究引起了广大药物化学家的极大兴趣。目前已经合成了多种结构的苯并噁唑衍生物,并测试了它们的多种生物活性[5] [6] [7] [8]。为了筛选新型具有高效生物活性的药物,合成不同基团修饰的苯并噁唑衍生物仍然是人们热衷的研究课题。

1,2,3-三氮唑是一类很重要的五元氮杂环化合物,广泛用于制药、染料、光稳定剂及防腐剂方面[9],特别是它具有广泛的生物活性,如抗菌[10]、抗炎、抗病毒[11]、抗肿瘤[12] [13]的作用,因而几十年来受到了药物化学工作者的极大关注。近年来,虽然有许多关于1,2,3-三氮唑化合物的制备及其生物活性研究的报道[14]-[19],但是对其中含有1,2,3-三氮唑官能团的苯并噁唑衍生物的合成及抗肿瘤活性研究则罕见报道。鉴于不同活性的基团在同一分子中聚集能明显改善化合物的生物活性这一特性,本文应用活性亚结构拼接原理,将2-巯基-5-甲基苯并噁唑引入到1,2,3-三氮唑化合物中,设计合成系列新的2-(1-取代-1*H*-[1,2,3]-三唑-4-甲硫基)-5-甲基苯并噁唑类化合物,以期从中筛选得到具有显著抗肿瘤活性和应用前景的化合物。而这方面的研究还未见文献报道。合成路线见图1。



3a, R=C₆H₅; **3b**, R = 3-CF₃C₆H₄; **3c**, R=3-FC₆H₄; **3d**, 3,4-Cl₂C₆H₃; **3e**, R=3-NO₂C₆H₄;
3f, R=3-CH₃C₆H₄; **3g**, R=2,3,4,5,6-F₅C₆; **3h**, R= 4-CF₃OC₆H₄.

Reagents and Conditions: (i) KOH, EtOH, reflux; (ii) KI, K₃PO₄, 3-bromoprop-1-yne, reflux; (iii) CuBr₂, DMF, NaN₃, RCH₂Br, reflux.

Scheme 1. Synthetic route of compounds 3(a~h)

图 1. 化合物 3(a~h)的合成路线

2. 实验方法

2.1. 主要试剂与仪器

XRC1 显微熔点仪测定(温度未校正); Varian400MHz 核磁共振仪(Me_4Si 为内标, $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂); Finnigan-MAT4510 型质谱仪, 离子源为 ESI; FT-IR169 型红外光谱仪(固体用 KBr 压片, 液体用液膜法); Carlo-Erba-1106 型元素分析仪。

其它所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 除特别注明外, 未经进一步处理。

2.2. 中间体 1 的合成

在 50 mL 的圆底烧瓶中加入 2-氨基-4-甲基苯酚 1.09 g (0.01 mol)和二硫化碳 3.04 g (0.04 mol), 在室温下加入乙醇溶液 20 mL 和氢氧化钾 0.56 g (0.01 mol), 加热回流 4 h, 薄层色谱(TLC)跟踪反应, 反应完毕, 冷却至室温, 加水溶解后, 用稀盐酸调 PH 至 6~7, 后加入乙酸乙酯萃取, 静止分出乙酸乙酯层, 有机层用水洗(100 mL \times 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 再通过旋转蒸发仪除去乙酸乙酯, 得黄色固体粗产品中间体 1。用甲醇溶解并以 1:1 加入硅胶, 旋蒸除去溶剂, 柱层析, 展开剂(V 石油醚:V 乙酸乙酯 = 3:1), 收集溶液, 蒸去溶剂, 得淡黄色固体, 收率 92%。 ^1H NMR (DMSO , 400 MHz, ppm), δ : 13.82 (s, 1H, S-H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (s, 1H, Ar-H), 7.06 (s, 1H, Ar-H), 2.37 (s, 3H, ArC-H). MS m/z (%): 165 (M^+ , 100).

2.3. 中间体 2 的合成

称取 5-甲基-2-巯基苯并噻唑(中间体 1) 0.66 g (4 mmol)、碘化钾 0.066 g (0.4 mmol)和无水磷酸钾 0.85 g (4 mmol)于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 10 mL 乙腈溶液, 在室温、搅拌条件下缓慢加入溴丙炔 0.31 mL (4 mmol), 在 82 $^\circ\text{C}$ 下加热回流 5 h, 冷却至室温, 过滤, 旋蒸除去溶剂, 得到棕红色粘稠油状粗产品, 粗产品经 300~400 目硅胶柱层析(洗脱剂: V 石油醚:V 乙酸乙酯 = 3:1), 收集含有中间体 2 的溶液, 旋蒸除去溶剂, 得到红棕色油状液体, 放置一段时间得到红棕色固体。收率为 97.44%。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.40 (s, 1H, Ar-H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.07(d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 4.08(d, $J = 8$ Hz, 2H, SC-H), 2.45(s, 3H, ArC-H), 2.30 (t, $J = 4$ Hz, 1H, C \equiv C-H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 162.8, 150.3, 141.9, 134.2, 125.1, 118.7, 109.3, 75.3, 72.4, 21.41, 20.7. IR (KBr) ν : 3315, 1620, 1572(C=N), 628 (C-S) cm^{-1} ; MS m/z (%): 203 (M^+ , 100).

2.4. 目标化合物 3(a-h)的合成

在 20 mL 的反应试管中加入叠氮化钠 0.715 g (1.1 mmol)、溴化铜 0.0112 g (0.05 mmol), 密封并通入氩气, 真空泵置换三次, 将试管内的氧气排尽, 然后准确称取 0.1902 g (1 mmol)中间体 2, 用 1 mL DMF 溶解, 使用注射器缓慢的注入反应试管中, 再通过注射器将取代苄溴(1 mmol)缓慢注入反应试管中, 在 70 $^\circ\text{C}$ 反应 5 h, 反应完毕, 冷却至室温, 加水 20 mL, 乙酸乙酯萃取(15 mL \times 3), 合并乙酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 粗产品经柱层析(洗脱剂: V 石油醚:V 乙酸乙酯 = 3:1)得到相应的目标化合物 3(a-h)。

化合物 3a: 白色固体, 收率 92.5%。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.58 (s, 1H, triazole), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 7.30 (t, $J = 4$ Hz, 3H, Ar-H), 7.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ar-H), 5.44 (s, 2H, N- CH_2), 4.56 (s, 2H, SC-H), 2.41 (s, 3H, Ar- CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 164.0, 150.2, 143.8, 141.9, 134.2, 129.1, 128.7, 127.9, 124.9, 122.9, 118.4, 109.3, 54.1, 30.9, 21.4. MS m/z (%): 336 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C 64.26, H 4.79, N 16.65; found C 64.27, H 4.76, N 16.63.

化合物 **3b**: 淡黄色固体, 收率 87.3%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.70(s, 1H, triazole), 7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.28 (s, 2H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 5.43 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.49 (s, 2H, S- CH_2), 2.31 (s, 3H, Ar- CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 163.8, 150.1, 144.0, 141.8, 135.7, 134.1, 131.2, 129.6, 125.4, 125.3, 124.9, 124.6(q, $J = 30$ Hz), 124.5, 123.2, 118.3, 109.2, 53.3, 26.7, 21.2. MS m/z (%): 404 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$: C 56.43, H 3.74, N 13.85; found C 56.41, H 3.76, N 13.84.

化合物 **3c**: 淡黄色固体, 收率 77.3%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.62 (s, 1H, triazole), 7.32 (s, 1H, Ar-H), 7.24-7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.04-7.00 (m, 2H, Ar-H), 6.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 5.44 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.51 (s, 2H, S- CH_2), 2.43 (s, 3H, Ar- CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 163.8, 150.2, 148.3, 144.4, 144.8, 136.6, 134.2, 133.8, 130.2, 125.0, 123.6, 123.2, 122.8, 118.4, 109.3, 53.0, 28.9, 21.4. MS m/z (%): 354 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}$: C 61.00, H 4.27, N 15.81; found C 61.03, H 4.26, N 15.84.

化合物 **3d**: 淡黄色固体, 收率 74.2%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.63 (s, 1H, triazole), 7.34-7.23 (m, 4H, Ar-H), 7.02-6.98 (m, 2H, Ar-H), 5.39 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.55 (s, 2H, S- CH_2), 2.41 (s, 3H, Ar- CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 163.8, 150.2, 144.4, 144.3, 141.8, 134.6, 133.2, 133.0, 131.2, 129.3, 125.0, 123.0, 118.6, 118.4, 109.3, 52.8, 26.9, 21.4. MS m/z (%): 404 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$: C 53.34, H 3.48, N 13.82; found C 53.37, H 3.46, N 13.84.

化合物 **3e**: 淡黄色固体, 收率 79.2%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 8.11-8.05 (m, 2H, Ar-H), 7.72 (s, 1H, triazole), 7.50-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.23-7.20 (m, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $J = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 5.55 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.55 (s, 2H, S- CH_2), 2.38 (s, 3H, Ar- CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 163.9, 150.3, 148.3, 144.5, 144.2, 136.5, 134.2, 133.8, 130.2, 125.0, 123.6, 123.2, 122.6, 118.4, 109.3, 53.1, 26.9, 21.4. MS m/z (%): 381 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C 56.68, H 3.96, N 18.36; found C 56.70, H 3.98, N 18.34.

化合物 **3f**: 淡黄色固体, 收率 86.8%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.55 (s, 1H, triazole), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 7.23-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.14-7.07 (m, 4H, Ar-H), 7.01-6.98 (m, 1H, Ar-H), 5.37 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.53 (s, 2H, S- CH_2), 2.40 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.28 (s, 3H, Ar- CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 164.0, 150.2, 143.8, 141.9, 138.6, 134.1, 131.4, 129.8, 128.2, 128.0, 124.9, 122.8, 118.4, 109.3, 101.7, 53.9, 26.9, 21.4, 21.1. MS m/z (%): 350 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: C 65.12, H 5.18, N 15.99; found C 65.10, H 5.16, N 15.96.

化合物 **3g**: 淡黄色固体, 收率 98.5%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.55 (s, 1H, triazole), 7.32 (s, 1H, Ar-H), 7.23-7.21 (m, 2H, Ar-H), 5.38 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.54 (s, 2H, S- CH_2), 2.42 (s, 3H, Ar- CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 163.8, 150.2, 146.6, 144.2, 141.8, 134.3, 134.1, 125.0, 123.2, 122.8, 118.3, 109.3, 108.2, 53.8, 26.6, 21.4. MS m/z (%): 426 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}$: C 50.71, H 2.60, N 13.14; found C 50.68, H 2.62, N 13.16.

化合物 **3h**: 淡黄色固体, 收率 86.8%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm), δ : 7.61 (s, 1H, triazole), 7.33(s, 1H, Ar-H), 7.25-7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.15-7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.04-7.02 (m, 1H, Ar-H), 5.46 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.57 (s, 2H, S- CH_2), 2.42 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.28 (s, 3H, Ar- CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 163.9, 150.2, 149.3(t, $J = 2\text{Hz}$), 141.9, 134.2, 133.1, 129.4, 125.0, 124.2, 122.9, 121.6, 121.4, 118.4, 109.3, 53.2, 26.7, 21.4. MS m/z (%): 420 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C 54.28, H 3.60, N 13.33; found C 54.31, H 3.63, N 13.36.

3. 结果与讨论

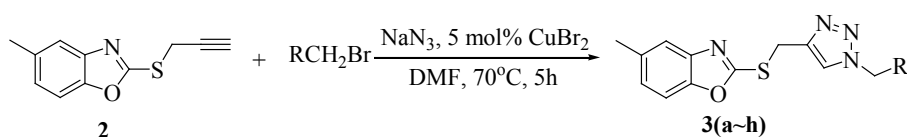
本文合成的 8 个 2-(1-取代-1*H*-[1,2,3]-三氮唑-4-甲硫基)-5-甲基苯并噁唑化合物 **3a~3h** 均为固体, 易溶于氯仿、DMF 和 DMSO, 长时间放置无明显变化, 其结构组成均经过 MS、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析得到确证, 合成的产物即为标题化合物。

3.1. 取代苄溴对目标物制备的影响

5-甲基-2-(2-丙炔硫基)苯并噁唑与取代苄溴及 NaN₃ 的反应是一类典型的[3+2]环化反应, 即 Click 反应。实验结果表明: 取代苄溴的苯环上连有吸电子基团如 NO₂、卤素(X), 或是供电子基团如 CH₃ 时, 反应均容易进行, 可以 74.2%~98.5% 的收率得到目标化合物 **3(b-h)** (表 1, entries 2-8)。

Table 1. The reaction of compounds **2** with benzyl bromide and NaN₃ catalyzed by CuBr₂^a

表 1. CuBr₂ 催化化合物 **2** 与苄溴及 NaN₃ 的反应^a



Entry	R	Product	Time (h)	Yield (%) ^b
1	C ₆ H ₅	3a	5	92.5
2	3-CF ₃ C ₆ H ₄	3b	5	87.3
3	3-FC ₆ H ₄	3c	5	77.3
4	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3d	5	74.2
5	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3e	5	79.2
6	2,3,4,5,6-F ₅ C ₆	3f	5	98.5
7	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3g	5	86.8
8	4-CF ₃ OC ₆ H ₄	3h	5	86.8

^a1 mmol **2**, 1 mmol RCH₂Br, 1.1 mmol NaN₃, 1 mL DMF; ^b分率产率。

Table 2. The inhibition rates for CDC25B of the compounds **3(a-h)** *in vitro*^a

表 2. 化合物 **3(a-h)** 对 CDC25B 的抑制活性^a

Entry	Product	Inhibition (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
1	3a	21.24	-
2	3b	68.18	13.23
3	3c	66.32	13.55
4	3d	15.12	-
5	3e	65.78	13.56
6	3f	53.76	14.68
7	3g	22.13	-
8	3h	18.56	-
9 ^b	Na ₃ VO ₄	100	0.55

^aConcentration: 20 μg/mL, Inhibition (%) > 50% (化合物浓度: 20 μg/mL, 抑制率(> 50%), 有抑制作用; ^bStandard drug (标准药物)。

3.2. 目标化合物 3 的谱图分析

化合物 3 的 $^1\text{H NMR}$ 谱图中, 在 δ 7.72~7.55 ppm 左右出现的单(宽)峰为目标化合物中 1,2,3-三氮唑环上的 C=C-H 氢质子的吸收峰, 在 δ 6.80~7.50 ppm 范围内的多重峰为芳环上的质子吸收峰。在 δ 5.55~5.38 ppm 左右出现的单峰为目标化合物中 Ar-CH₂N 上的氢的位移, Ar-CH₂-triazole 中氢的位移在 δ 4.51~4.57 ppm。化合物的 MS 谱图中, 所得的目标化合物均给出分子离子峰, 与相应的分子式一致。因此, 化合物 3 为目标化合物。

3.3. 目标化合物 3 的抗肿瘤活性

抗肿瘤活性采用测试化合物对细胞周期分裂蛋白 25B (CDC25B)的抑制率进行初步评价。其测试由上海国家新药筛选中心进行。

其方法是: 采用荧光底物 OMFP(邻甲基荧光磷酸酯), 经 CDC25B 去磷酸化后得到的产物 OMF 在被 485 nm 激发光激发后可发射出波长为 535 nm 的可检测的荧光信号, 从而观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况。实验中 CDC25B 所采用的阳性参照化合物为 Na₃VO₄, 阴性参照物为 DMSO。然后通过测试活性与剂量的依赖关系, 用计算软件 Graphpad Prism 对二者进行非线性拟和得到半抑制浓度(IC₅₀)值。测试结果如表 2 所示, 除化合物 3(a, d, g, h)外, 化合物 3(b,c,e,f)在浓度为 20 μM 时均显示出中等的抗 CDC25B 活性, 其 IC₅₀ 为 13.23~14.68 $\mu\text{g/mL}$ 。同时可以看出当苯环上连有吸电子基(F, NO₂)时, 目标化合物都能表现出良好的抗 CDC25B 活性。

4. 结论

以 2-氨基-4-甲基苯酚、二硫化碳和 3-溴丙炔为原料, 经环化、取代、Click 反应合成了 8 个新的 2-(1-取代-1H-[1,2,3]-三氮唑-4-甲硫基)-5-甲基苯并噁唑化合物 3(a-h), 初步生物活性测试结果表明, 在 20 μM 浓度下, 部分化合物表现出良好的抗 CDC25B 活性, 其抑制率为可达 68.18%, IC₅₀ 可达 13.23 $\mu\text{g/mL}$ 。由于测试的模型有限, 尚需在今后的研究中进一步的扩展模型进行抗肿瘤活性研究, 深入探讨其结构与生物活性之间的关系。因此, 2-(1-取代-1H-[1,2,3]-三氮唑-4-甲硫基)-5-甲基苯并噁唑类衍生物可以作为抗肿瘤药物的先导分子进行进一步的研究。

基金项目

西南民族大学研究生创新基金(No. CX2016SZ063), 四川省科技厅科技支撑计划项目(No.2015NZ0033)。

参考文献 (References)

- [1] Zhang, Y., Bao, J., Deng, X.X., He, W., Fan, J.J., Jiang, F.Q. and Fu, L. (2016) Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking of 2-Phenyl-benzo[d] Oxazole-7-Carboxamide Derivatives as Potential *Staphylococcus aureus* Sortase A Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **26**, 4081-4085.
- [2] 冯志君, 凌烈锋, 金雅嫫. 2-芳基苯并噁唑的合成和生物活性[J]. 皖南医学院学报, 2012, 31(3): 180-182.
- [3] 杨庆益. 2-芳基苯并噁唑类 VEGFR-2 抑制剂的设计, 合成与抗肿瘤活性[D]: [博士学位论文]. 昆明: 云南大学化学系, 2014.
- [4] Shakya, A.K., Kaur, A., Al-Najjar, B.O. and Naik, R.R. (2016) Molecular Modeling, Synthesis, Characterization and Pharmacological Evaluation of benzo[d]-oxazole Derivatives as Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **24**, 616-624.
- [5] Ryu, C.K., Lee, R.Y., Kim, N.Y., Kim, Y.H. and Song, A.L. (2009) Synthesis and Antifungal Activity of Benzo[d]oxazole-4,7-diones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 5924-5926.

- [6] 唐莉, 班树荣, 林文翰, 李青山. 天然产物 4-O- β -D-葡萄糖-苯并噁唑酮及 4-取代苯并噁唑酮衍生物的合成与活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(1): 31-35.
- [7] 李嘉宾, 江振洲, 王涛, 刘明明, 夏俊, 吴斌, 夏霖. 新型 α -1 受体拮抗剂先导化合物的寻找(I): 5-氯-2-(4-(芳氧烷基)哌嗪-1-基)苯并噁唑类化合物的设计, 合成及生物活性研究[J]. 化学学报, 2008(24): 2725-2729.
- [8] Gadakh, A.V., Pandit, C., Rindhe, S.S. and Karale, B.K. (2010) Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Fluorine Containing 4-(substituted-2-hydroxybenzoyl)-1H-pyrazoles and Pyrazolyl Benzo[d]oxazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 5572-5576.
- [9] Fan, W.Q. and Katritzky, A.R. (1996) 1,2,3-Triazoles. In: Katritzky, A.R., Rees, C.W. and Scriven, E.F., Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 4, Elsevier Science, Oxford, 1-2.
- [10] 刘进兵, 张春霞, 李秀玲, 林崇懒, 宋化灿. 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[J]. 中山大学学报自然科学版, 2008, 47(2): 65-68.
- [11] 文逸宁, 袁伟媛, 吴勇巍, 陈雪, 相玉红, 张卓勇, 刘宁宁. 1,2,3-三氮唑类化合物的合成及抗病毒活性[J]. 中国药物化学杂志, 2016, 26(1): 18-23.
- [12] Li, Q.H., Ding, Y. and Huang, N.W. (2014) Synthesis and Biological Activities of Dithiocarbamates Containing 1,2,3-triazoles Group. *Chinese Chemical Letters*, **25**, 1469-1472.
- [13] Bakunov, S.A., Bakunova, S.M., Wenzler, T., Ghebru, M., Werbovetz, K.A., Reto Brun, R. and Tidwell, R.R. (2010) Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**, 254-272. <https://doi.org/10.1021/jm901178d>
- [14] 李清寒, 李子成, 陈淑华, 蒋宁. 三氮唑核苷及衍生物的设计合成与生物活性研究[J]. 有机化学, 2004, 24(11): 1432-1435.
- [15] Zhu, L.L., Xu, X.Q., Shi, J.W., Chen, B.L. and Chen, Z.L. (2016) N^2 -Selective Iodofunctionalization of Olefins with NH-1,2,3-Triazoles to Provide N^2 -Alkyl-Substituted 1,2,3-triazoles. *Journal Organic Chemistry*, **81**, 3568-3575. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00185>
- [16] 李清寒, 张刚, 丁勇, 陈峰, 张震, 莫松. 新型三氮唑 Schiff 碱衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2014, 40(6): 826-832.
- [17] Ding, Y., Zhang, Z., Zhang, G., Mo, S., Li, Q.H. and Zhao, Z.G. (2016) Green Synthesis and Evaluation of the Antitumor Activity of a Novel Series of 3-[4-bi-(4-fluorophenyl)methylpiperazinyl]-4-amino-5-thione-1,2,4-triazole Schiff Bases. *Research on Chemical Intermediates*, **42**, 3105-3116. <https://doi.org/10.1007/s11164-015-2200-5>
- [18] Baig, R.B.N. and Varma, R.S. (2012) A Highly Active Magnetically Recoverable Nano Ferrite-Glutathione-Copper (Nano-FGT-Cu) Catalyst for Huisgen 1,3-dipolar Cycloadditions. *Green Chemistry*, **14**, 625-632. <https://doi.org/10.1039/c2gc16301b>
- [19] Angell, Y.L. and Burgess, K. (2007) Peptidomimetics via Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Chemical Society Reviews*, **36**, 1674-1689. <https://doi.org/10.1039/b701444a>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: jocr@hanspub.org