

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01114

3-取代三唑类抗真菌化合物的设计、合成及体外抗真菌活性

王保刚¹, 邹敏辉¹, 李文哲¹, 柴晓云², 俞世冲², 吴秋业^{2*}

1. 第二军医大学研究生管理大队学员 13 队, 上海 200433
2. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 合成 1,2,3-三唑侧链取代三唑醇类化合物并考察其体外抗真菌活性。**方法** 设计合成了 21 个三唑醇类新化合物, 所得化合物结构都经过¹H NMR、MS 确证; 选择 8 种真菌为实验菌株, 进行体外抗真菌活性测试。**结果** 所合成的化合物均具有一定的体外抗真菌活性, 其中化合物 **7** {1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[*N,N*-(4-亚甲基-1-取代苄基-1*H*-1,2,3-三唑)]-2-丙醇} 对白色念珠菌的 MIC₈₀ 值为 0.25 μg/ml, 是氟康唑活性的 4 倍, 化合物 **VI** {1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(*N,N*-二炔丙基)-2-丙醇} 对白色念珠菌的 MIC₈₀ 值为 0.015 6 μg/ml, 是氟康唑活性的 64 倍, 是伊曲康唑的 4 倍。**结论** 利用 1:3 偶极加成反应可以方便地在化合物中引入 1,2,3-三唑基; 较大的侧链结构可能不利于目标化合物活性的提高。

[关键词] 合成; 三唑类; 抗真菌药; 1,3 偶极加成反应

[中图分类号] R 978.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)10-1114-06

Design, synthesis, and antifungal activity of 3-substituted triazole derivatives

WANG Bao-gang¹, ZOU Min-hui¹, LI Wen-zhe¹, CHAI Xiao-yun², YU Shi-chong², WU Qiu-ye^{2*}

1. Student Team No. 13, Postgraduate School, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To study the *in vitro* antifungal activity of triazole alcohols by introduction of 1, 2, 3-triazole as the side chain. **Methods** Twenty-one novel triazole alcohol compounds were designed, synthesized, and characterized by ¹H NMR and MS spectra. The *in vitro* antifungal activities of the compounds were evaluated using eight kinds of pathogenic fungi. **Results** All the synthesized compounds exhibited certain antifungal activities. The MIC₈₀ value of compound **7** 1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-[*N,N*-(1-substituted-benzyl-4-methylene-1*H*-1,2,3-triazole)] against *Candida albicans* was 0.25 μg/ml, with its activity being 4 times that of fluconazole. The MIC₈₀ value of compound **VI** 1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(*N,N*-dipropargyl)-2-propanols against *Candida albicans* was 0.015 6 μg/ml, with its activity being 64 times that of fluconazole and 4 times that of itraconazole. **Conclusion** The 1,2,3-triazole can be efficiently introduced by intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition. Large side chains may be a disadvantage for improving the antifungal activity of the title compounds.

[Key words] synthesis; triazoles; antifungal agents; 1, 3-dipolar cycloaddition

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(10):1114-1119]

近年来,随着临床上广谱抗生素的大量使用,癌症放疗、化疗、插管和器官移植患者人数的增加,糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛使用,以及艾滋病的迅速蔓延,深部真菌感染率急剧上升^[1]并已成为艾滋病和肿瘤等重大疾病死亡的主要原因。目前,临床上用于治疗真菌感染的一线药物是以氟康唑(fluconazole)和伊曲康唑(itraconazole)为代表的三唑类

抗真菌药物,但是该类药物存在疗效有限、抗真菌谱窄、肝肾毒性等不足,特别是近年来三唑类药物在各类患者中长期、大量地用于预防和治疗,因此真菌的耐药性问题日益突出^[2]。新一代的三唑类抗真菌药物有伏力康唑(voriconazole)、普沙康唑(posaconazole)和拉夫康唑(ravuconazole)等^[3]。

三唑类抗真菌化合物的构效关系及其与靶酶的

[收稿日期] 2010-05-27 **[接受日期]** 2010-07-07

[基金项目] 国家自然科学基金(20772153), 上海市科委基金(09dZ1976700), 上海市重点学科资助项目(B906). Supported by the National Natural Science Foundation of China (20772153), Program of Science & Technology Committee of Shanghai Municipality (09dZ1976700), and Key Discipline Project of Shanghai Municipality (B906).

[作者简介] 王保刚, 第二军医大学药学专业本科 2007 级学员, E-mail: wbg.smmu@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871225, E-mail: wuqy6439@sohu.com

作用机制的研究表明, 氮唑类抗真菌化合物中三唑基 4 位氮原子可以与卟啉 Fe 原子配位结合, 是药物发挥药效的必需基团; 疏水性平面结构 2, 4-二氟苯基可以与靶酶之间产生疏水性作用; 3 位 C 原子上的长侧链结构对改善药物分子整体的脂水分配特性至关重要, 同时该结构对提高目标化合物的活性具有重要意义^[4-5]。据此我们保留了三唑类抗真菌化合物“叔醇(S1)-三唑(S2)-间二氟苯基(S3)”经典骨架, 设计并合成了一些 3 位碳原子上有不同取代基的化合物, 希望能在一定程度上增强化合物的活性。目标化合物合成路线见图 1, 化合物 IV 和 V 分别参考已有合成方法^[6-7]。

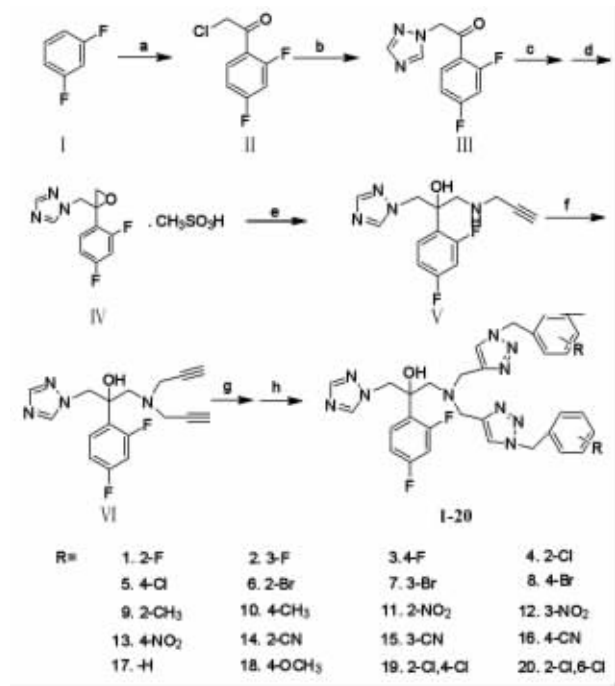


图 1 目标化合物的合成路线

Fig 1 Synthetic route of the title compounds

Conditions: (a) ClCH_2COCl , AlCl_3 , 50°C , 5 h, in 80.0% yield; (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, NaHCO_3 , 1H-1,2,4-triazole, reflux, 5 h, in 41.7% yield; (c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}$, NaOH , cetyltrimethylammonium bromide, 60°C , 3 h; (d) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, 0°C , 1 h, in 52.6% yield; (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Et_3N , 2-propynylamine, reflux, 6 h, in 91% yield; (f) CH_3CN , propargyl bromide, room temperature, 6 h, in 62.2% yield; (g) DMSO , NaN_3 , substituted benzyl bromide, room temperature, 12 h; (h) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, VitC-Na , in 50.0%-70.0% yield, two steps

1 仪器和试剂

Yamato model MP-21 型熔点测定仪(温度未经校正); Bruker Spectrospin AC-P300 型核磁共振仪, CDCl_3 为溶剂, TMS 作内标; Bruker Vector 22 型红外光谱仪, KBr 压片法; Agilent 1100 系列液相质谱联用仪; Heidolph Laborota 4000 旋转蒸发仪; ZF78 型三用紫外分析仪; SHB-III A 型循环水式多

用真空泵(上海豫康科教仪器设备有限公司)。薄层色谱硅胶板和柱层析硅胶(烟台江友硅胶开发有限公司), 所有试剂均为市售分析纯或化学纯。

2 方法和结果

2.1 ω -氯代-2, 4-二氟苯乙酮(II)的制备 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌装置的三颈瓶(100 ml)中, 加入 2, 4-二氟苯 20 ml (0.23 mol)、 AlCl_3 50 g (0.37 mol), 室温搅拌下慢慢滴加氯乙酰氯 18.2 ml (0.23 mol), 滴加时间 0.5 h, 滴加完毕后, 逐渐升温至 50°C 反应 5 h 后将反应物倾入到冰中, 加适量浓盐酸, 过滤, 水洗, 干燥, 乙酸乙酯重结晶, 最后得土黄色固体 26.8 g, m. p. $76\sim 78^\circ\text{C}$, 收率 80.0%。

2.2 2, 4-二氟-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)苯乙酮(III)的制备 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌装置的 500 ml 三颈烧瓶中加入 1H-1, 2, 4-三唑 27.6 g (0.40 mol)、甲苯 160 ml 和适量 NaHCO_3 , 剧烈搅拌下滴加化合物 II 38.1 g (0.40 mol) 溶于甲苯 50 ml 制成的溶液, 加完后, 搅拌回流 5 h, 然后冷却至室温, 向反应混合物中加入 180 ml 水, 分液, 水层用甲苯再提取一次, 合并甲苯液, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 回收甲苯, 残留物用乙酸乙酯、环己烷重结晶, 得淡棕色固体 18.6 g, 收率 41.7%, m. p. $105\sim 106^\circ\text{C}$ (文献^[8] m. p. $105\sim 106^\circ\text{C}$)。

2.3 1-[2-(2, 4-二氟苯基)-2, 3-环氧丙基]-1H-1, 2, 4-三唑甲烷磺酸盐(IV)的制备 取化合物 III 5.2 g (0.023 3 mol)、三甲基氧硫磺 5.1 g (0.023 2 mol) 和十六烷基三甲基溴化铵 0.21 g, 放入 150 ml 三颈瓶中, 加入甲苯 37 ml 和适量 NaOH , 置 60°C 水浴中加热搅拌 3 h, 分离甲苯层, 水层用甲苯提取, 合并甲苯液, 水洗至中性, 回收绝大部分甲苯后向残留液中加入甲烷磺酸 2.2 g 与 20 ml 乙酸乙酯配成的溶液, 振摇均匀, 冷却充分, 吸滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥后无水乙醇重结晶, 得白色固体 4.1 g, 收率 52.6%, m. p. $130\sim 131^\circ\text{C}$ (文献^[8] m. p. $130\sim 132^\circ\text{C}$)。

2.4 1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(N-炔丙氨基)-2-醇(V)的制备 化合物 IV 21 g, 与炔丙胺 10 ml, 三乙胺 20 ml, 在乙醇 300 ml 中加热回流 6~8 h, 反应完毕后蒸除溶剂, 用 200 ml 乙酸乙酯、100 ml 水混悬, 保留酯层, 100 ml $\times 2$ 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干溶剂, 得产品 16.72 g, 产率 91%。

2.5 1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(N, N-二炔丙氨基)-2-醇(VI)的制备 化合物 V 16.72 g, 与溴丙炔 10 g, 碘化钾 0.5 g, 在乙腈 200 ml 中常温条件下反应 5~6 h, 反应完毕, 抽干溶剂, 乙酸乙酯与水各 100 ml 混悬, 保留酯层, 水层用 100

ml×2 乙酸乙酯萃取,合并酯层,150 ml×2 水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱色谱分离(洗脱液为氯仿-甲醇,体积比 80 : 1),得纯品 12. 06 g,产率 62. 2%。

2. 6 目标化合物 **1~20** 的合成 取邻氟溴苄 0. 38 g(2 mmol)、叠氮化钠 0. 15 g(2 mmol)溶于 10 ml DMSO 中,室温搅拌反应约 12 h。再加入 0. 22 g (0. 67 mmol)化合物 VI,将五水合硫酸铜与抗坏血酸钠少许加 2 ml 水溶解后,迅速加入反应体系中,

继续反应 5 h。TLC 监测反应,反应完毕后反应液加入 20 ml 氨水,混匀,加 20 ml 乙酸乙酯萃取,保留酯层,水层用 15 ml×2 乙酸乙酯萃取,合并酯层,用 20 ml×2 稀盐酸酸化,合并。加入碳酸钠固体至溶液中有少量碳酸钠固体不再溶解。20 ml×3 乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱色谱分离(洗脱液为二氯甲烷-甲醇,体积比 60 : 1),得目标化合物 **1**。其他目标化合物均按此法合成,其收率、熔点、质谱(MS)和¹HNMR 数据见表 1。

表 1 目标化合物的收率、熔点、质谱及核磁数据

Tab 1 Yield, melting point, MS, and ¹HNMR spectral data of the title compounds

Compd.	m. p. θ/℃	Yield (%)	LC-MS [M+H] ⁺	¹ HNMR (CDCl ₃)
1	Oil	61. 6	633. 3	8. 04 (1H, s, triazole-H), 7. 71 (1H, s, triazole-H), 7. 28 (2H, s, triazole-H), 6. 70-7. 39 (11H, m, Ar-H), 5. 58 (1H, br, -OH), 5. 54 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 39-4. 51 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 47-3. 68 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 74-3. 25 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
2	136. 1-137. 7	58. 4	633. 3	8. 05 (1H, s, triazole-H), 7. 73 (1H, s, triazole-H), 7. 27 (2H, s, triazole-H), 6. 70-7. 43 (11H, m, Ar-H), 5. 51 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 43-4. 51 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 47-3. 64 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 76-3. 25 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
3	105. 4-107. 0	64. 2	633. 3	8. 05 (1H, s, triazole-H), 7. 73 (1H, s, triazole-H), 7. 27 (2H, s, triazole-H), 6. 71-7. 60 (11H, m, Ar-H), 5. 54 (1H, br, -OH), 5. 50 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 38-4. 51 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 55-3. 65 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 76-3. 25 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
4	Oil	65. 5	665. 3	8. 05 (1H, s, triazole-H), 7. 71 (1H, s, triazole-H), 7. 35 (2H, s, triazole-H), 6. 70-7. 45 (11H, m, Ar-H), 5. 63 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 38-4. 52 (2H, dd, <i>J</i> =13. 8 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 54-3. 68 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 73-3. 27 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
5	142. 1-143. 5	67. 8	665. 3	8. 04 (1H, s, triazole-H), 7. 73 (1H, s, triazole-H), 7. 35 (2H, s, triazole-H), 6. 70-7. 61 (11H, m, Ar-H), 5. 47 (1H, br, -OH), 5. 44 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 38-4. 55 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 56-3. 66 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 71-3. 27 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
6	62. 7-64. 4	66. 9	753. 1	8. 06 (1H, s, triazole-H), 7. 72 (1H, s, triazole-H), 7. 55 (2H, s, triazole-H), 6. 70-7. 64 (11H, m, Ar-H), 5. 63 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 40-4. 48 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 56-3. 70 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 74-3. 28 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
7	105. 8-107. 2	63. 2	753. 1	8. 03 (1H, s, triazole-H), 7. 77 (1H, s, triazole-H), 7. 25 (2H, s, triazole-H), 6. 77-7. 59 (11H, m, Ar-H), 5. 52 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 41-4. 59 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 55-3. 65 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 76-3. 25 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
8	149. 2-150. 8	64. 4	753. 1	8. 05 (1H, s, triazole-H), 7. 74 (1H, s, triazole-H), 7. 51 (2H, s, triazole-H), 6. 72-7. 54 (11H, m, Ar-H), 5. 46 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 38-4. 57 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 51-3. 66 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 69-3. 28 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -)
9	120. 9-122. 1	61. 7	625. 4	8. 04 (1H, s, triazole-H), 7. 70 (1H, s, triazole-H), 7. 27 (2H, s, triazole-H), 6. 60-7. 56 (11H, m, Ar-H), 5. 53 (1H, br, -OH), 5. 50 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 38-4. 48 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 53-3. 64 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 71-3. 23 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -), 2. 27 (6H, s, Ar-CH ₃)
10	118. 8-120. 2	68. 4	625. 4	8. 04 (1H, s, triazole-H), 7. 70 (1H, s, triazole-H), 7. 26 (2H, s, triazole-H), 6. 64-7. 57 (11H, m, Ar-H), 5. 44 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4. 38-4. 49 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 1-CH ₂ -), 3. 53-3. 64 (4H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2. 74-3. 24 (2H, dd, <i>J</i> =14. 4 Hz, 3-CH ₂ -), 2. 35 (6H, s, Ar-CH ₃)

(续表)

Compd.	m. p. θ/℃	Yield (%)	LC-MS [M+H] ⁺	¹ HNMR (CDCl ₃)
11	Oil	59.4	687.3	8.06 (1H, s, triazole-H), 7.74 (1H, s, triazole-H), 7.58 (2H, s, triazole-H), 6.73-8.17 (11H, m, Ar-H), 5.91 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4.41-4.58 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.65-3.74 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.76-3.33 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
12	105.2-106.8	68.6	687.3	8.02 (1H, s, triazole-H), 7.75 (1H, s, triazole-H), 7.62 (2H, s, triazole-H), 6.75-8.23 (11H, m, Ar-H), 5.64 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4.35-4.59 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.39-3.61 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.96-3.30 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
13	Oil	69.1	687.3	8.03 (1H, s, triazole-H), 7.76 (1H, s, triazole-H), 7.26 (2H, s, triazole-H), 6.65-8.24 (11H, m, Ar-H), 5.64 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4.36-4.60 (2H, dd, 1-CH ₂ -), 3.56-3.67 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.70-3.30 (2H, dd, <i>J</i> =13.8 Hz, 3-CH ₂ -)
14	114.1-115.8	66.5	647.3	8.03 (1H, s, triazole-H), 7.74 (1H, s, triazole-H), 7.27 (2H, s, triazole-H), 6.65-7.58 (11H, m, Ar-H), 5.72 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 5.40 (1H, br, -OH), 4.40-4.54 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.59-3.70 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.76-3.29 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
15	170.9-172.2	63.7	647.3	8.04 (1H, s, triazole-H), 7.77 (1H, s, triazole-H), 7.27 (2H, s, triazole-H), 6.30-7.69 (11H, m, Ar-H), 5.57 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4.36-4.61 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.54-3.69 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.76-3.31 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
16	Oil	66.1	647.3	8.03 (1H, s, triazole-H), 7.75 (1H, s, triazole-H), 7.27 (2H, s, triazole-H), 6.73-7.68 (11H, m, Ar-H), 5.59 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4.37-4.59 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.54-3.65 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.70-3.28 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
17	123.6-124.7	63.5	597.3	8.04 (1H, s, triazole-H), 7.71 (1H, s, triazole-H), 7.27 (2H, s, triazole-H), 6.65-7.58 (13H, m, Ar-H), 5.54 (1H, br, -OH), 5.50 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4.38-4.51 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.55-3.65 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.76-3.25 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
18	139.7-141.6	61.4	657.4	8.04 (1H, s, triazole-H), 7.71 (1H, s, triazole-H), 7.27 (2H, s, triazole-H), 6.66-7.58 (11H, m, Ar-H), 5.60 (1H, br, -OH), 5.46 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 4.38-4.50 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.81(6H, s, -O-CH ₃) 3.52-3.63 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.76-3.24 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
19	97.4-99.1	68.9	735.2	8.06 (1H, s, triazole-H), 7.74 (1H, s, triazole-H), 7.27 (2H, s, triazole-H), 6.72-7.63 (10H, m, Ar-H), 5.63 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 5.47(1H, br, -OH), 4.31-4.55 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 3.56-3.67 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.73-3.27(2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
20	99.4-101.1	69.2	735.2	7.75 (1H, s, triazole-H), 7.69 (1H, s, triazole-H), 7.26 (2H, s, triazole-H), 6.65-7.58 (10H, m, Ar-H), 5.85 (4H, s, Ar-CH ₂ -) 5.63 (1H, br, -OH), 4.41-4.47 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 4.63-4.69 (4H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, Ar-CH ₂ -), 2.76-3.24 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -)
VI	93.5-95.0	62.2	331.1	8.09 (1H, s, triazole-H), 7.79 (1H, s, triazole-H), 7.27 (2H, s, triazole-H), 6.76-7.58 (3H, m, Ar-H), 5.63 (1H, br, -OH), 4.55-4.67 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 1-CH ₂ -), 2.84-3.25 (2H, dd, <i>J</i> =14.4 Hz, 3-CH ₂ -), 3.28(4-H, s, N-CH ₂ -), 2.20 (2H, s, -CH)

2.7 抗真菌活性实验 选用 8 种常见人体致病真菌菌株为实验菌株,其中 2 种为 ATCC 标准株,其余 6 种为临床株。8 种真菌分别为:白色念珠菌(*Candida albicans*, ATCC76615)、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*, ATCC32609)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)、克鲁氏念珠菌(*Candida Krusei*)、石膏样小孢子菌(*Microsporum gypseum*)、薰烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)。ATCC 标准株由第二军医大学长征医院菌种保存中心赠送;临床株由第二

军医大学长海医院真菌室提供,分别采自该院不同科室临床样本,并经形态学和生化学鉴定。对照药品选用氟康唑、酮康唑(ketoconazole)、伊曲康唑和特比萘酚(terbinafine)。氟康唑、酮康唑、伊曲康唑由第二军医大学药学院有机化学教研室提供,特比萘酚由第二军医大学药学院药物化学教研室提供。采用美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)推荐的标准化抗真菌敏感性实验方法^[7]测试体外抗真菌活性,以目标化合物抑制所选真菌 80%生长的浓度(MIC₈₀)作为判断终点。结果见表 2。

表 2 目标化合物的体外抗真菌活性

Tab 2 *In vitro* antifungal activity of the title compounds

(MIC₈₀, ρ_B/[μg·ml⁻¹])

Compd.	<i>C. alb</i>	<i>C. neo</i>	<i>C. par</i>	<i>C. tro</i>	<i>T. rub</i>	<i>C. kru</i>	<i>M. gyp</i>	<i>A. fum</i>
1	16	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
2	4	16	16	64	16	>64	>64	>64
3	4	4	64	64	4	>64	>64	>64
4	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
5	64	4	>64	16	4	>64	>64	>64
6	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
7	0.25	0.25	16	16	0.25	16	16	16
8	64	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
9	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
10	>64	64	>64	>64	64	>64	>64	>64
11	64	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
12	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
13	64	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
14	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
15	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
16	64	64	>64	>64	64	>64	>64	>64
17	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
18	64	64	>64	>64	64	>64	>64	>64
19	4	16	4	64	4	>64	>64	>64
20	16	4	>64	>64	16	>64	>64	>64
Ⅵ	0.015 6	0.015 6	0.015 6	0.062 5	0.015 6	4	0.25	64
Itraconazole	0.062 5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	8
Terbinafine	16	16	1	0.5	>64	1	0.25	4
Ketoconazole	0.25	0.062 5	0.015 6	0.062 5	0.25	1	0.25	4
Fluconazole	1	0.25	0.25	1	0.25	4	0.25	>64

C. alb: *Candida albicans*; *C. neo*: *Cryptococcus neoformans*; *C. par*: *Candida parapsilosis*; *C. tro*: *Candida tropicalis*; *T. rub*: *Trichophyton rubrum*; *C. kru*: *Candida Krusei*; *M. gyp*: *Microsporum gypseum*; *A. fum*: *Aspergillus fumigatu*

3 讨 论

按照设计的合成路线,共合成 21 个目标化合物,经文献检索,所有化合物均为首次报道。所得化合物结构都经过¹HNMR、MS 等确证。

在反应过程中,利用 1:3 偶极加成反应在分子中引入 1,2,3-三唑环作为连接基团,与一个疏水的取代苄基侧链连接。反应时先用叠氮钠与取代苄基在 DMSO 中常温下反应,再在反应体系中直接加入中间体Ⅵ,以 Cu²⁺ 为催化剂,即可在化合物中引入 1,2,3-三唑基。该反应在常温下即可进行,反应副产物较少,后处理简单,收率较高。但由于中间产物Ⅵ具有 2 个相同的炔基,有可能生成含有 1 个三唑环和 2 个三唑环的化合物,实验过程中尝试采用不同的投料比,以探索能否得到只有一个炔基成环的化合物,结果表明当控制中间体Ⅵ和叠氮化物的投料比分别为 1:1、1:2、1:3、1:4 时,TLC 监测反应发现均有多个产物,并且当投料比为 1:1 和 1:2 时,中间体Ⅵ反应不完全,投料比为 1:3 时,中间体Ⅵ即可反应完全。故确定反应中间体Ⅵ与叠氮化物的投料比为 1:3,最终经柱色谱分离得到目标化合物。

前期文献^[1,4-5,9-10]报道在氮原子上连接烯丙基、异丙基、正丙基或烯丙基都有利于化合物活性的提高。本实验拟在氮原子上引入炔丙基和一条具有 1,2,3-三唑环的长侧链而提高目标化合物的活性,但由于最后一步反应选择性较差,得到了具有 2 条 1,2,3-三唑环结构侧链的化合物,导致所合成的目标化合物中仅有化合物 7 表现较好的活性,对白色念珠菌的 MIC₈₀ 值为 0.25 μg/ml,是氟康唑活性的 4 倍。其他化合物活性均较差,可能是由于目标化合物引入了 2 个较大的侧链,使目标化合物不能有效地嵌入靶酶的空腔中,影响了化合物与靶酶的结合,使化合物活性降低。中间体Ⅵ由于没有目标化合物所具有的较大的侧链结构,对除薰烟曲霉菌之外的真菌都具有较好的活性,其对白色念珠菌的 MIC₈₀ 值为 0.015 6 μg/ml,是氟康唑活性的 64 倍、伊曲康唑的 4 倍,具有抗菌谱广和抗菌作用强的特点,因此推测适当大小的侧链会对化合物的活性产生重要影响,值得进一步研究。

(志谢 感谢第二军医大学药学院仪器测试中心在化合物结构鉴定方面给予的大力帮助!)

[参 考 文 献]

[1] Nuccil M, Marr K A. Emerging fungal diseases [J]. Clin Infect

Dis, 2005, 41: 521-526.

[2] Lepesheva G I, Zaitseva N G, Nes W D, Zhou W X, Arase M, Liu J L, et al. CYP51 from *Trypanosoma cruzi*: a phyla-specific residue ue in the β' helix defines substrate preferences of sterol 14 α -demethylase[J]. J Biol Chem, 2006, 281: 3577-3585.

[3] 叶光明, 云 红, 王伟新, 古丽萍, 王玉梅, 姜云云. 抗真菌药物的研究进展[J]. 中国药师, 2008, 11: 173-175.

[4] Zhao Q J, Hu H G, Li Y W, Song Y, Cai I Z, Wu Q Y, et al. Synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives based on the structure of lanosterol 14G-demethylase (CYP51) of fungi[J]. Chem Biodivers, 2007, 4: 1472-1479.

[5] Zhao Q J, Song Y, Hu H G, Sun Q Y, Wu Q Y. Design, synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives [J]. Chin Chem Lett, 2007, 18: 670-672.

[6] Richardson K. Antifungal 1, 3-bis-triazolyl-2-propanol derivative; US, Patent 4404216[P]. 1983-09-13.

[7] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard. Document M27-A[S]. Lancaster Avenue, Villanova. Pennsylvania; NCCLS, 1997: 1-12.

[8] 路小娟, 赵庆杰, 叶光明, 邹 燕, 胡宏岗, 吴秋业, 等. 1-(1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(*N*-环丙基-*N*-取代氨基)-2-丙醇的合成及其抗真菌活性[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29: 1380-1383.

[9] Lu X J, Zhao Q J, Ye G M, Zou Y, Hu H G, Wu Q Y, et al. Synthesis of 1-(1*H*-1, 2, 4-triazole-1-yl)-2-(2, 4-difluoro-phenyl)-3-(*N*-cyclopropyl-*N*-substituted amino)-2-propanols and its anti-fungal activity[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29: 1380-1383.

[10] Chai X, Zhang J, Yu S, Hu H, Zou Y, Zhao Q, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1*H*-1, 2, 4-triazole-1-yl)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols[J]. Bioorga Med Chem Lett, 2009, 19: 1811-1814.

[11] Dan Z G, Zhang J, Yu S C, Hu H G, Chai X Y, Wu Q Y, et al. Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives based on the active site of fungal lanosterol 14a-demethylase (CYP51)[J]. Chin Chem Lett, 2009, 20: 935-938.

[本文编辑] 尹 茶

.....

• 书 讯 •

《肾脏移植手册》和《胸部影像诊断学图谱》已出版

《肾脏移植手册》由我国著名肾移植专家朱有华、石炳毅教授主编，人民卫生出版社出版，ISBN 978-7-117-12862-9/ R • 12863，精装，大 32 开，定价 150.00 元。

全书共分 2 篇 28 章，其内容涵盖肾移植的基础理论、器官获取、肾脏保存、手术技巧、围手术期处理、并发症的预防和处理等内容丰富，结构严谨，力求融科学性、实用性和现代信息于一体，以满足临床肾移植医务人员、研究生及高年级医学生的需要。该书具有启迪性、可操作性和实用性，适合从事肾移植专业临床工作的医师、研究生、进修生，及相关学科的专业人士使用。

该书由人民卫生出版社发行部发行，全国各大书店均有销售。
通讯地址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号世界医药图书大厦 B 座，邮编：100021
购书热线：010-67605754

《胸部影像诊断学图谱》由范光明、焦俊主编，第二军医大学出版社出版发行，ISBN 978-7-5481-0098-0/ R • 904，16 开，定价 45.00 元。

该书以图文并茂的形式介绍了胸部常见病和多发病的影像学表现，内容涵盖常规 X 线、CT、MR 影像资料，文字精练，图片丰富。力求以简明的方式介绍疾病的病因、临床、影像诊断要点、鉴别诊断。可供临床医师、影像专业本科生和基层医院工作人员参阅。

该书由第二军医大学出版社出版发行科发行，全国各大书店均有销售。
通讯地址：上海市翔殷路 800 号，邮编：200433
邮购电话：021-65344595，65493093
<http://www.smmup.com>