

含哌嗪环的叔丁基三唑醇类化合物的合成及体外抗真菌活性

何秋琴,刘超美*,李科,曹永兵,赵荔华,董环文

(第二军医大学药学院有机化学教研室,上海 200433)

[摘要] **目的:**设计合成含哌嗪环侧链的叔丁基三唑醇类化合物;并研究其体外抗真菌活性。**方法:**以一氯频哪酮为起始原料经多步反应合成含哌嗪环的叔丁基三唑醇类化合物,化合物结构经¹H NMR确证为1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-叔丁基-3-[(4-取代哌嗪)-1-基]-2-丙醇类化合物;选择白念珠菌(*Candida albicans*) ATCC76615、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*) ATCC32609、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)、红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)、羊毛样小孢子菌(*Microsporum lauosum*)、紧密着色真菌(*Fonsecaea compacta*)以及熏烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*) 8种真菌为实验菌株,按国际标准抗真菌敏感性实验方法测定体外抑菌活性。**结果:**设计合成了11个新化合物。所有目标化合物对8种真菌均具有一定的抑制作用。**结论:**化合物9对新生隐球菌的活性高于对照药氟康唑和伊曲康唑,化合物8对熏烟曲霉菌的活性高于对照药氟康唑,这两个化合物有进一步研究的价值。

[关键词] 抗真菌药;合成;哌嗪;三唑醇

[中图分类号] R 978.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)02-0179-04

Synthesis and antifungal activity of triazole derivatives with side chain containing tert-butyl and 4-substitued-piperazin-1-yl

HE Qiu-qin, LIU Chao-mei*, LI Ke, CAO Yong-bing, ZHAO Li-hua, DONG Huan-wen (Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To design and synthesize the triazole derivatives with the side chain containing tert-butyl and 4-substitued-piperazin-1-yl and to investigate their antifungal activities *in vitro*. **Methods:** The triazole derivatives were synthesized through several steps using 3, 3-dimethylbutyryl chloride as the starting material. All the target compounds were confirmed by ¹H NMR to be 1-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-2-(3, 3-dimethyl)-3 -[(4-substitued)-piperazin-1-yl]-2-propanols. *Candida albicans* (ATCC76615), *Cryptococcus neoformans* (ATCC32609), *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum lauosum*, *Fonsecaea compacta*, and *Aspergillus fumigatus* were used to test the antifungal activities of the target compounds *in vitro* according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). **Results:** Eleven target compounds were obtained and all of them were firstly reported. We also found that all the 11 compounds had certain antifungal activities against the 8 tested strains. **Conclusion:** Compound 9 has a better effect against *Cryptococcus neoformans* than fluconazole and itraconazole; compound 8 has a better effect against *Aspergillus fumigatus* than fluconazole; these two compounds deserve further study.

[KEY WORDS] antifungal agents; synthesis; piperazine; triazolol

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(2):179-182]

深部真菌感染已成为近年来癌症及免疫缺陷性疾病患者死亡的主要原因之一。氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等三氮唑类药物被广泛用于多种深部真菌感染的治疗和预防,然而这些药物均存在一定的局限性。例如:氟康唑对曲霉菌效果较差,且耐药菌株不断产生^[1],伊曲康唑口服吸收差^[2],就连刚刚进入临床不久的伏立康唑也有一定的不良反应^[3-4]。因此,寻求广谱、高效、低毒的抗真菌药物仍具有非常重大的意义。

本研究以一氯频哪酮为起始原料,合成了11个含哌嗪环侧链的叔丁基三唑醇类化合物,并对其体外抗真菌活性进行了研究。

1 合成路线设计

根据唑类化合物的抗真菌作用机制及构效关系^[5],结合本课题组的前期工作,以氟康唑为先导化合物,保留了三唑醇类抗真菌化合物的基本药效基团三唑环和叔醇结构,同时引入疏水性的叔丁基和

[基金项目] 国家自然科学基金(30271542);全军医药卫生科研基金(01MA156)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30271542) and Medical and Health Scientific Fund of PLA(01MA156)。

[作者简介] 何秋琴,博士。

* Corresponding author. E-mail:liu_chaomei@hotmail.com

各种哌嗪环,设计合成了11个1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-叔丁基-3-(4-取代哌嗪-1-基)-2-丙醇类化合物,均未见文献报道。目标化合物的合成路线见图1。

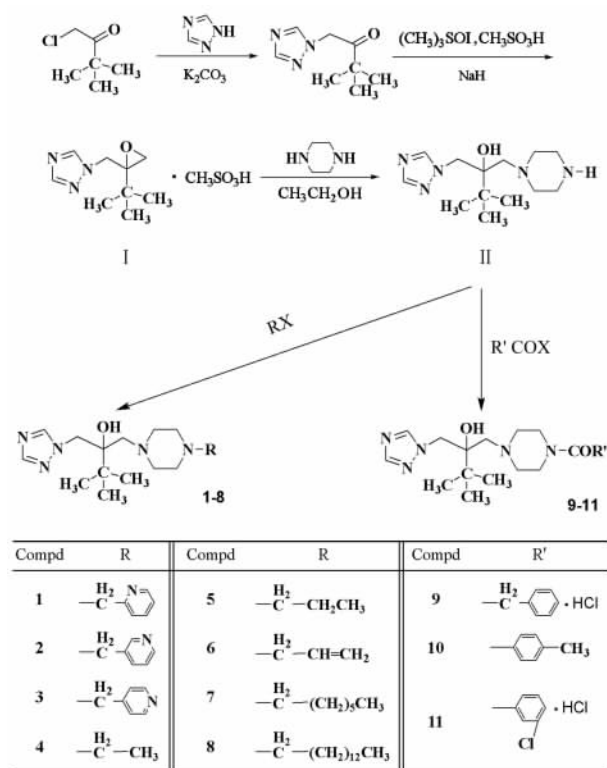


图1 目标化合物的合成路线

Fig 1 Synthetic route of target compounds

2 材料、方法和结果

2.1 仪器和试剂 熔点用 Yamato model MP-21 型熔点测定仪测定,温度未经校正。红外光谱用 Bruker VECTOR22 型红外光谱仪测定,KBr 压片法。核磁共振谱用 Bruker Spectrospin AC-P 300 型核磁共振仪测定,DMSO- d_6 为溶剂,TMS 为内标。对照品氟康唑和伊曲康唑由第二军医大学药学院有机化学教研室合成,纯度为 99.5%。所用试剂均为市售分析纯。2 种 ATCC 标准株由第二军医大学长征医院菌种保存中心赠送,6 种临床株由第二军医大学长海医院真菌室提供,分别采自长海医院不同科室临床样本,并经形态学和生化学鉴定。8 种真菌包括 4 种深部真菌:白念珠菌(*Candida albicans*) ATCC76615、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*) ATCC32609、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*);3 种浅

部真菌:红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)、羊毛样小孢子菌(*Microsporum lauosum*)、紧密着色真菌(*Fonsecaea compacta*);薰烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)。

2.2 α -三唑基频哪酮的合成 参照文献[6]方法制备,收率 71.9%,m. p. 61~63 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.3 1-(2-叔丁基-2,3-环氧丙基)-1*H*-1,2,4-三唑甲烷磺酸盐(I)的合成 参照文献[7]合成得到环氧化物油状物,乙酸乙酯稀释后,于 0 $^{\circ}\text{C}$ 滴加甲烷磺酸,有固体析出,置 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜,过滤出固体,异丙醇重结晶,得白色粉末状固体,收率 62.2%,m. p. 118~120 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 0.95(9H, s, C(CH $_3$) $_3$), 2.02(1H, d, $J = 4.0$ Hz, CH $_2$), 2.74(1H, d, $J = 4.0$ Hz, CH $_2$), 2.48(3H, s, CH $_3$ SO $_3$ H), 4.64(2H, AB, CH $_2$), 8.18, 8.74(2H, s, s, Tr-H)。

2.4 1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-叔丁基-3-哌嗪基-2-丙醇(II)的合成 将中间体 I 碱化后,乙酸乙酯提取,干燥,回收有机层,得油状物。于 250 ml 圆底烧瓶中加入油状物 6 g(0.033 mol),无水哌嗪 28.5 g(0.33 mol),无水乙醇 120 ml,加热回流 6 h,回收溶剂后,加水 50 ml,减压蒸馏除去大部分哌嗪,余液加入 50 ml 氯仿,水洗(20 ml \times 3),干燥有机层,回收溶剂,有固体析出,乙酸乙酯重结晶,得白色粉末状固体 4.4 g,收率 50.0%,m. p. 96~98 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.5 目标化合物 1~8 的合成 将中间体 II 1.6 g(5 mmol)、卤代烃 6 mmol、无水 K $_2$ CO $_3$ 2.1 g(15 mmol)及丙酮 40 ml,加入到 100 ml 圆底烧瓶中,室温反应 1 h 后,加热 3 h。过滤,滤液回收溶剂后柱层析,得目标化合物 1~8。

2.6 目标化合物 9~11 的合成 将中间体 II 1.6 g(5 mmol)、酰化物 6 mmol、无水 K $_2$ CO $_3$ 2.1 g(15 mmol)及丙酮 40 ml,加入到 100 ml 圆底烧瓶中,室温反应 1 h 后,加热 3 h。过滤,滤液回收溶剂后柱层析,得目标化合物 9~11。

2.7 合成化合物体外抑制真菌实验 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 $^{[8]}$ 测试目标化合物的体外抗真菌活性,以目标化合物抑制所选真菌 80%生长的浓度(MIC $_{80}$)作为判断终点。化合物 1~11 体外抑菌活性测试结果见表 2。

抑菌实验结果表明,大部分目标化合物对所选

3 讨论

分析目标化合物的结构与抑菌活性结果,可以初步得到以下构效关系:当侧链为脂肪烃、碳原子为3个碳以下的饱和或不饱和脂肪烃时,其抗真菌活性区别不大;碳原子为7个碳以上的脂肪烃时,活性明显提高。由于本实验化合物的数量有限,该类化合物抗真菌的构效关系还需进一步研究。尽管所有目标化合物对所测真菌活性不高,但以上研究为我们对目标化合物结构的进一步优化提供了理论基础。

志谢:感谢第二军医大学药学院仪器分析中心及上海医药工业研究院仪器室对本研究的帮助。

[参考文献]

- [1] Gunsilius E, Lass-Flörl C, Kähler C M, et al. *Candida ciferrii*, a new fluconazole-resistant yeast causing systemic mycosis in immunocompromised patients[J]. *Ann Hematol*, 2001, 80: 178-179.
- [2] Martin M V. The use of fluconazole and itraconazole in the

- treatment of *Candida albicans* infections: a review[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44:429-437.
- [3] Johnson L B, Kauffman C A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36:630-637.
- [4] Agrawal A K, Sherman L K. Voriconazole-induced musical hallucinations[J]. *Infection*, 2004, 32: 293-295.
- [5] 孙青葵,刘超美,赵红兵,等. 1-(1H-1,2,4-三唑基)-2-(2',4'-二氟苯基)-3-含硫侧链-2-丙醇类化合物的合成及其抗真菌活性[J]. 第二军医大学学报, 2001, 22:871-874.
- [6] 何秋琴,刘超美,门秀峰,等. 叔丁基三唑衍生物的合成及抗真菌活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15:262-265.
- [7] Holmwood G, Regel E. Substituted triazolymethyl-oxiranes and their use as intermediates for fungicides: US 4499281[P]. 1985-02-12.
- [8] De Logu A, Saggi M, Cardia M C, et al. *In vitro* activity of 2-cyclohexylidenehydrazo-4-phenyl-thiazole compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical isolates of *Candida spp.* and fluconazole-resistant *Candida albicans*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55: 692-698.

[收稿日期] 2006-11-02

[修回日期] 2006-12-27

[本文编辑] 尹 茶

· 消 息 ·

上海市 2006 年度药物代谢和药物分析优秀青年论文报告会成功召开

2007年1月12日至2007年1月14日,由上海市药理学学会药代专业委员会和上海市药学会联合主办的“上海市2006年度药物代谢和药物分析优秀青年论文报告会”在杭州召开,第二军医大学药学院范国荣主任及药物分析专业的部分研究生参加了该会。

范国荣主任受会议邀请做了主题报告《中药化合物组新型制备技术——HSCCC 技术的研究与应用》,介绍了药学院药物分析教研室在中药化合物组制备过程中的研究成果和实践体会,探讨了当今中药化合物组制备过程中的问题和解决办法,为中药进一步的分离纯化技术提供了一种研究思路,得到了与会老师和同学的一致好评,展开了热烈的讨论。

第二军医大学药学院药物分析专业研究生有5篇论文在报告会的“生物体液多组分分析”、“生物样品中药物及代谢产物定量研究”、“中药及天然产物分析”和“药物代谢研究”四个专题组中进行报告。其中周婷婷同学的研究论文《Optimization of solvent system and on-line purity monitoring in the application of high-speed counter-current chromatography》和陈怡同学的研究论文《Establishment of pressurized capillary electrochromatography system and application on TCM quality control and fingerprint analysis》分别获得优秀论文一等奖,并且受到与会老师和同学的广泛赞扬;王陈、张伶俐和闻俊同学的论文获得优秀论文三等奖,谢璞同学获得优秀论文演讲奖。

此次会议集中体现了上海市药物代谢和药物分析专业的青年科研工作者、研究生一年来的科研成果;参加此次会议同时也展示了第二军医大学药学院药物分析专业青年人才、研究生的科研水平和研究成果,促进了和其他院校、研究机构的合作联系,加强了学术交流。

(第二军医大学药学院药物分析学教研室供稿)