

# 光学活性益康唑和咪康唑的对映体 选择性合成及其抗真菌活性

廖永卫 李鸿勋

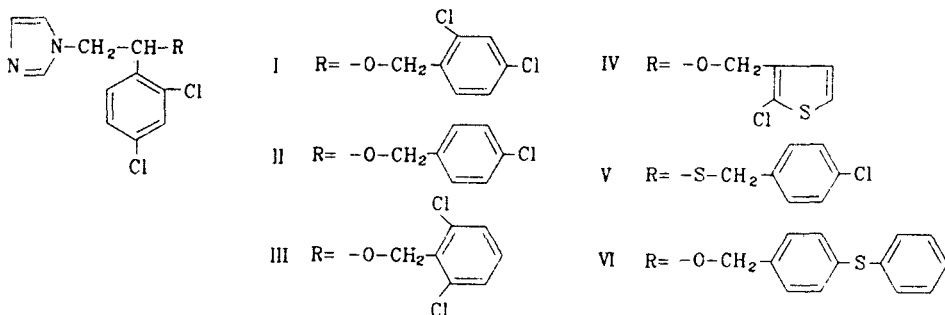
(第二军医大学化学教研室, 上海 200433)

**提要** 首次用对映体选择性合成法制备了光学活性的益康唑和咪康唑。初步体外抗真菌活性试验结果表明, (*R*)-(–)-益康唑和(*R*)-(–)-咪康唑的抗真菌活性高于相应的(*S*)-异构体和外消旋体。

**关键词** 光学活性; 益康唑; 咪康唑; 对映体选择性合成; 抗真菌活性

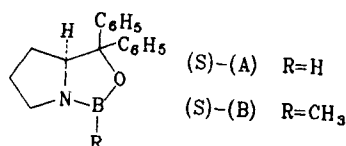
自 60 年代末发现克霉唑和咪康唑后, 合成抗真菌药物的研究主要集中于氮唑类化合物。目前对这类药物的构效关系、作用机理及特点等方面都有了较深入的了解, 但关于这类化合物的立体结构与抗真菌活性的关系则所知甚少。因此, 在这方面作一些系统深入的研究, 无疑对  
新药设计及降低现有药物的毒副作用等都将有重要意义。

苯乙基咪唑类抗真菌药物, 如咪康唑(I), 益康唑(II), 异康唑(III), 噻康唑(IV), 硫康唑(V) 和芬替康唑(VI)等都是临床上常用的药物。为了研究这类药物的立体结构与抗真菌活性



的关系, 本文首次用对映体选择性合成方法制备了光学活性的益康唑和咪康唑, 并进行了体外抗真菌活性试验。

在苯乙基咪唑类抗真菌药物的对映体选择性合成中, 关键的一步是将 2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙酮进行对映体选择性还原形成相应的光学活性仲醇。到目前为止, 在众多酮的对映体选择性还原方法中, 最好的是 1987 年 Corey 等发展起来的以噁唑硼烷(oxazaborolidine)A 或 B 为催化剂,  $BH_3 \cdot THF$  作还原剂的方法<sup>(1,2)</sup>。其优点是: 应用范围广; 产物的绝对构型可以预测; 催化剂的前体——手性氨基醇易于回收; 产率及光学纯度高; 操作较简便。本文采用 Corey 方



法,在催化量的(S)-B存在下,用约0.7当量的BH<sub>3</sub>·THF还原2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇(VII)得到近于定量的(S)-(+)-2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇(VIII),经石油醚二次重结晶,产率为71%,光学纯度≥95%。在相转移催化剂存在下,(S)-(+)-VIII与咪唑缩合得到近于定量的(S)-(+)-2-(1H-咪唑-基)-1-(2,4-二氯苯基)乙醇(IX)粗品,经重结晶得87%的纯品。由于邻氯代醇在碱性条件下极易形成环氧化合物<sup>(6)</sup>,因此缩合反应可能经过环氧化合物中间体。(S)-(+)-IX与2,4-二氯氯苄和对氯氯苄反应可分别得到(S)-(+)-咪康唑和(S)-(+)-益康唑(图1)。用(R)-B作催化剂还原VII,并进行类似的反应可分别制得(R)-(-)-咪康唑和(R)-(-)-益康唑。

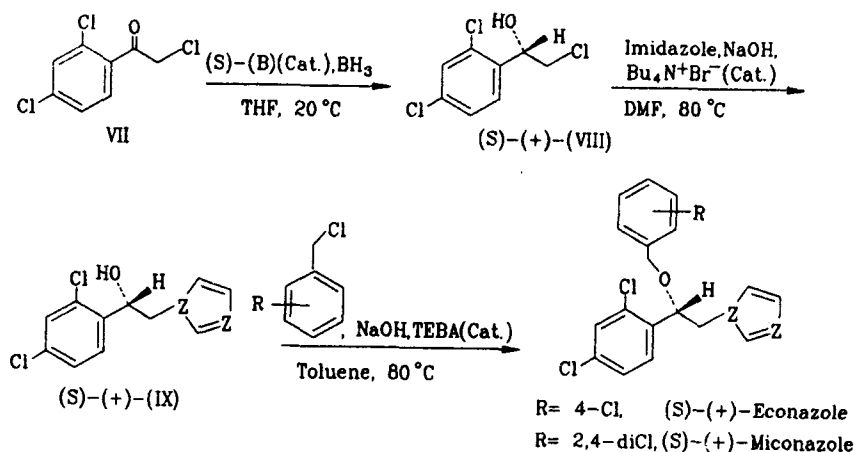


Fig 1 Route of synthesis

(S)-(+)-2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇和(R)-(-)-2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇的绝对构型根据酮的催化不对称还原反应的机理确定<sup>(1)</sup>。

(S)-(+)-2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇(VIII)的光学纯度按文献方法<sup>(3)</sup>,在CDCl<sub>3</sub>中,手性位移试剂Eu(hfc)<sub>3</sub>存在下,用<sup>1</sup>H-NMR测定。蒸干重结晶母液后回收的(S)-(+)-VIII([α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+30.07°),加入少量Eu(hfc)<sub>3</sub>,测得苯环6位质子峰裂分成两组峰面积不等的二重峰(图2a),而重结晶的(S)-(+)-VIII([α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+50.70°)在加入相似量的Eu(hfc)<sub>3</sub>后,相应的一组二重峰未发生裂分(图2b),因此,其光学纯度必≥95%。

对5种常见致病真菌的初步体外抗真菌活性试验结果(表1)表明,(R)-(-)-益康唑和(R)-(-)-咪康唑的抗真菌活性高于相应的(S)-异构体和外消旋体。

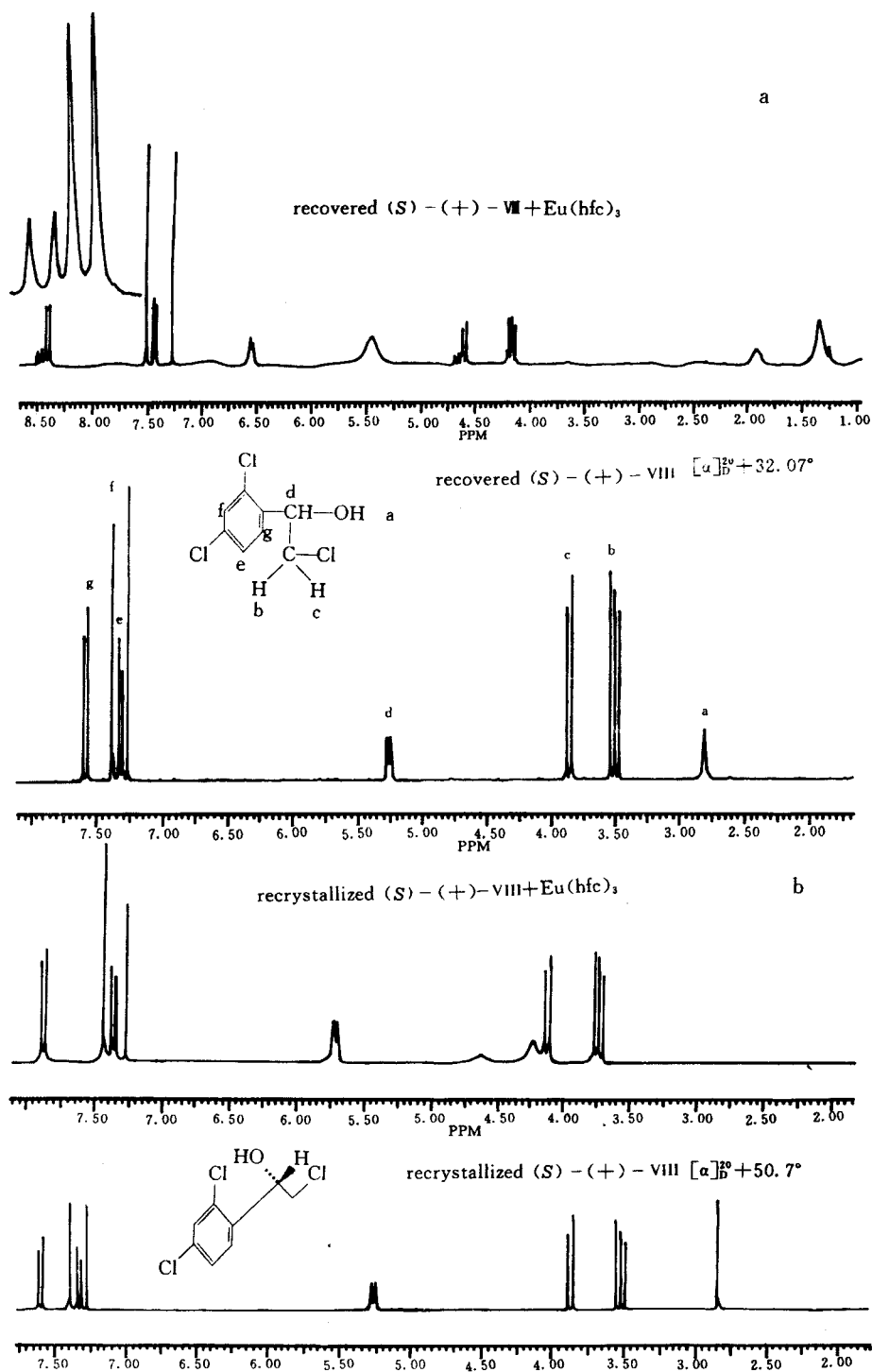


Fig 2 <sup>1</sup>H NMR spectrum in CDCl<sub>3</sub> a. Optically impure (*S*)-(+) - VIII recovered from mother liquor; b. (*S*)-(+) - VIII.

Tab 1 Antifungal activity of the compounds

Compd	Minimal inhibitory concentrations(MTC) ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	<i>Candida</i>	<i>Trichophyton</i>	<i>Trichophyton</i>	<i>Microsporum</i>	<i>Aspergillus</i>
	<i>albicans</i>	<i>rubrum</i>	<i>gypseum</i>	<i>lanosum</i>	<i>flavus</i>
<i>dl</i> -Econazole	10	$\leq 2.5$	$\leq 2.5$	5	40
( <i>S</i> )-Econazole	20	20	$\leq 2.5$	$\leq 2.5$	80
( <i>R</i> )-Econazole	$\leq 2.5$	$\leq 2.5$	$\leq 2.5$	$\leq 2.5$	20
<i>dl</i> -Miconazole	20	5	10	$\leq 2.5$	>80
( <i>S</i> )-Miconazole	20	>80	>80	$\leq 2.5$	>80
( <i>R</i> )-Miconazole	10	5	5	$\leq 2.5$	80

## 实验部分

熔点用毛细管法测定,温度计未校正。元素分析仪为 MOD-1106 型。红外光谱仪为 Hitachi 270-50 型, KBr 压片法测定。核磁共振仪为 AC-P300(Bruker)。旋光度用 WZZ-1 自动指示旋光仪测定。BH<sub>3</sub>·THF 按文献方法制备<sup>(4)</sup>, (*S*)-(-)- $\alpha, \alpha$ -二苯基-2-吡咯烷甲醇从 *L*-谷氨酸制备<sup>(5)</sup>, (*R*)-(+)- $\alpha, \alpha$ -二苯基-2-吡咯烷甲醇按文献从 *D*-脯氨酸制备<sup>(6)</sup>。*D*-脯氨酸按文献由 *L*-脯氨酸制备<sup>(7)</sup>。甲基硼酸按文献方法合成<sup>(8)</sup>。

### *S*-噁唑硼烷[(*S*)-B]

将(*S*)-(-)- $\alpha, \alpha$ -二苯基-2-吡咯烷甲醇 1.27 g(5 mmol)和甲基硼酸 0.30 g(5 mmol)溶于甲苯 20 ml 中,装上分水器,在氮气下加热回流 3 h,冷却,减压蒸去溶剂得微黄色油状物,放置固化,未经纯化直接用于反应。

### *R*-噁唑硼烷[(*R*)-B]

用(*R*)-(+)- $\alpha, \alpha$ -二苯基-2-吡咯烷甲醇 253 mg(1 mmol)和甲基硼酸 60 mg(1 mmol),按上法制备。

### (*S*)-(+)-2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇[(*S*)-(+)-VIII]

在约 1 mol/L 的 BH<sub>3</sub>·THF 溶液 70 ml(~70 mmol)中,加入上述新制备的(*S*)-B(以酮计算约 0.05 mol)。在氮气下,水浴 20°C,搅拌滴加 2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇(VII) 22.4 g(0.1 mol)于无水 THF 50 ml 的溶液中,约 1.5 h 加完,继续搅拌 30 min, TLC 检测反应液为单一点,加入 MeOH 约 15 ml,再搅拌 10 min,减压蒸去溶剂,残留物用乙醚 150 ml 溶解,依次用 1 mol/L HCl 50 ml×2、饱和食盐水 50 ml 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 50 ml 洗涤,最后再用饱和食盐水洗, MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸去乙醚得微黄色油状物 22.5 g(100%),放置,固化得白色针状结晶,用石油醚重结晶二次,得白色针状结晶 16.0 g(71%), mp 60~61°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +50.70°(c 1.2, EtOH)。元素分析 C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OCl<sub>3</sub>, 实测值 %C 42.28, H 3.04; 理论值 %C 42.61, H 3.17。重结晶母液蒸干后,固化得结晶, mp 50~53°C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +32.07°(c 1.1, EtOH)。

### (*R*)-(-)-2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇[(*R*)-(-)-VIII]

用约 1 mol/L 的 BH<sub>3</sub>·THF 溶液 14 ml、新鲜制备的(*R*)-B、2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇(VII) 4.47 g(20 mmol),按上述类似方法制得(*R*)-(-)-VIII 粗品 4.50 g,经石油醚重结晶得纯品 3.04 g(67.6%), mp 60~61°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -50.93°(c 1.20, EtOH)。元素分析 C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OCl<sub>3</sub>, 实测值 %C 42.34, H 3.09; 理论值 %C 42.61, H 3.13。

### (*S*)-(+)-2-(1H-咪唑基-1)-1-(2,4-二氯苯基)乙醇[(*S*)-(+)-IX]

将(S)-(+)-VIII 11.3 g (50 mmol)、咪唑 3.5 g (50 mmol)、NaOH 2.3 g (57 mmol)、 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$  0.5 g 和干燥 DMF 35 ml 在 80°C 加热搅拌 5 h, 加水 100 ml, 析出固体, 滤集, 用水 (10 ml $\times$ 3) 洗涤, 干燥得微黄色粗品 12.7 g (99%)。用 95% 乙醇重结晶得无色粗针状结晶 11.2 g (87%), mp 113~114.5°C。 $[\alpha]_D^{20} +100.10^\circ$  (c 1.5, MeOH)。元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{OCl}_2\text{N}_2$ , 实测值% C 51.08, H 3.86, N 10.83; 理论值% C 51.38, H 3.92, N 10.85。

#### (R)-(-)-2-(1H-咪唑基-1)-1-(2,4-二氯苯基)乙醇[(R)-(-)-IX]

用 (R)-(-)-VIII 2.25 g (10 mmol), 按上述类似方法制得 (R)-(-)-IX 纯品 2.18 g (84.8%), mp 113~114°C,  $[\alpha]_D^{20} -100.15^\circ$  (c 1.0, MeOH)。元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{OCl}_2\text{N}_2$ , 实测值% C 51.14, H 3.88, N 10.79; 理论值% C 51.38, H 3.92, N 10.85。

#### (S)-(+)-益康唑硝酸盐

将(S)-(+)-IX 1.29 g (5 mmol), 对氯氯苄 0.90 g (5.5 mmol), NaOH 0.23 g (5.7 mmol) 和 TEBA 0.15 g 溶于水 1 ml 和甲苯 5 ml 中, 在 80°C 加热搅拌 4 h, 冷却, 分出有机层, 用水洗至中性, 加入浓  $\text{HNO}_3$  约 1 ml, 放置, 析出固体, 用 95% 乙醇重结晶, 得白色结晶 1.71 g (79%), mp 167~169°C,  $[\alpha]_D^{20} +82.66^\circ$  (c 1.6, MeOH)。元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$ , 实测值% C 48.44, H 3.57, N 9.33; 理论值% C 48.62, H 3.63, N 9.45。IR 和  $^1\text{H}$ NMR 谱图与外消旋体完全一致。

#### (R)-(-)-益康唑

用(R)-(-)-IX 0.77 g (3 mmol) 和对氯氯苄 0.54 g (3.3 mmol), 按上述类似方法制得产物 1.05 g (79%), mp 167~169°C。  $[\alpha]_D^{20} -82.38^\circ$  (c 1.0, MeOH)。元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$ , 实测值% C 48.34, H 3.55, N 9.37; 理论值% C 48.62, H 3.63, N 9.45。

#### (S)-(+)-咪康唑硝酸盐

用(S)-(+)-IX 1.29 g (5 mmol) 和 2,4-二氯氯苄 1.08 g (5.5 mmol), 按上述类似方法制得产物 1.77 g (74%), mp 135~136°C。  $[\alpha]_D^{20} +59.37^\circ$  (c 1.0, MeOH), 元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_4$ , 实测值% C 44.74, H 3.09, N 8.67; 理论值% C 45.12, H 3.16, N 8.77。IR 及  $^1\text{H}$ NMR 与外消旋体完全一致。

#### (R)-(-)-咪康唑硝酸盐

用(R)-(-)-IX 0.79 g (3 mmol) 和 2,4-二氯氯苄 0.65 g (3.3 mmol), 按上述类似方法制得产物 1.10 g (76.5%), mp 135~136°C。  $[\alpha]_D^{20} -59.04^\circ$  (c 1.0, MeOH), 元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_4$ , 实测值% C 45.03, H 3.14, N 8.65; 理论值% C 45.12, H 3.14, N 8.77。

**致谢**  $^1\text{H}$ NMR 及 IR 以及元素分析分别由本校药学院中心仪器室范大钧、王勇和祁占喜同志测定。外消旋的益康唑和咪康唑分别由本校药学院药化教研室杨济秋教授和李柯讲师惠赠。体外抗真菌活性试验在长海医院皮肤科李秀凯教授和张丽娟同志指导、帮助下进行。

## 参 考 文 献

- 1 Corey EJ, et al. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidine, mechanism and synthetic implications. *J Am Chem Soc* 1987;109:5551.
- 2 Corey EJ, et al. A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones, applications to multistep syntheses. *Ibid* 1987;7925.
- 3 Sallivn GR. Chiral lanthanide shift reagents. Eliel EL and Allinger NL Eds. *Topics in Stereochemistry*. New York; Interscience, 1987;287~329.
- 4 Vogel, I. *Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis*. 4th ed. London

and New York: Longman Inc. 1978;292~293.

- 5 廖永卫, (*S*)-(-)- $\alpha$ , $\alpha$ -二苯基-2-吡咯啉甲醇的合成. 中国医药工业杂志, 待发表.
- 6 Corey EJ, et al. An efficient and catalytically enantioselective route to (*S*)-(-)-phenyloxirane. *J Org Chem* 1988;53:2861.
- 7 Shiraiwa T, et al. Facile production of (*R*)-proline by asymmetric transformation of (*S*)-proline. *Chem Lett* 1989;1413.
- 8 Brown HC and Cole TE. Organoboranes. 39. Convenient procedures for the preparation of methylboronic acid and trimethylboroxin. *Organometallics* 1985;4:821.

## ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF OPTICALLY ACTIVE ECONAZOLE AND MICONAZOLE

YW Liao and HX Li

(Department of Chemistry, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

**ABSTRACT** In an effort to investigate the relationship between stereochemistry and antifungal activity of the antimycotic agents, optically active econazole and miconazole were first enantioselectively synthesized. The key step was the enantioselective reduction of 2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl) ethanone catalyzed by chiral oxazaborolidine.

Preliminary biological tests showed that (*R*)-(-)-econazole and (*R*)-(-)-miconazole were more active than the (*S*)-isomer and racemates against common pathogenic fungi such as *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *T. gypseum*, *Microsporium lanosum* and *Aspergillus flavus* *in vitro*.

**Key words** Optically active; Econazole; Miconazole; Enantioselective synthesis; Antifungal activity