

1-(1-取代苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑或苯并三唑基)-O-(取代苄基)乙酮肟醚类化合物的合成及抗真菌活性

程 潜* 李长荣 邢玉芬

(北京农业大学基础科技学院应用化学系, 北京 100094)

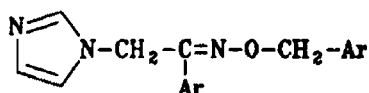
摘要 报道了 29 个新的 1-(1-取代苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑或苯并三唑基)-O-(取代苄基)乙酮肟醚类化合物的合成与体外抗菌试验。结果表明,大多数化合物对大部分真菌有抑菌活性,化合物 T₁, T₄, T₆, T₁₁, T₁₂, B₁, B₃, B₄ 和 B₆ 对部分真菌抑菌活性优于或相当于奥昔康唑。

关键词 三唑类; 苯并三唑类; 抗真菌活性

由于临床上广谱抗菌素,抗肿瘤药物及其它药物的广泛应用,使真菌感染率大大提高,深部真菌感染已成为某些患者死亡的因素之一。因此临床迫切需要高效,低毒,广谱,选择性好的抗真菌尤其抗深部真菌的口服药物。

自 60 年代以来,随着克霉唑^[1],咪康唑^[2]等多种唑类抗真菌药物的相继出现,氮唑类抗真菌药物的发展已引起人们的广泛关注。

1978 年瑞士 G. Mixich 等合成了一类新的咪唑类化合物,其抗菌试验表明该类化合物与其它氮唑类抗真菌药物一样也属于一类广谱抗真菌药物,如临床用的奥昔康唑(oxiconazole)^[3]。其基本结构为:



近几年,由于三唑类化合物对深部真菌作用较好而被日益重视,如先后开发的氟康唑(fluconazole)^[4]和伊曲康唑(itraconazole)^[5]等抗深部真菌药物,因此,我们以奥昔康唑^[6]为先导化合物,用 1,2,4-三唑或苯并三唑替换咪唑基团,同时改变分子中两个芳环上的取代基,

设计并合成了 29 个新的未见文献报道的 1-(1-取代苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑或苯并三唑基)-O-(取代苄基)乙酮肟醚类化合物(图 1 及表 1, 2)。用二倍稀释法测定了它们对 9 种常见真菌的体外抑菌活性,并与奥昔康唑对照(表 3)。

对于 1H-1,2,4-三唑烷基化文献报道在回流的乙酸乙酯中用相转移催化剂(PEG-600)进行催化反应^[7],或在乙腈中回流一天使其烷基化,后处理困难,且收率低。现改为在冰水中(0~5℃)于二氯甲烷中反应,适当延长反应时间,收率明显提高,并且产物不经纯化直接与盐酸羟胺反应。

在制备目标物中,文献^[8]使用氢化钠,在无水的 DMF 中反应,条件苛刻。我们改为在相转移催化剂催化下进行醚化,条件温和,并且反应后适当处理即可在溶液中直接加硝酸成盐,重结晶即可得纯品,简化了后处理,不需柱层析纯化。

在合成中间体肟及目标化合物时,两步反应的改变均未涉及到肟的 N-O 键的改变,化合物的构型未发生变化,其¹H NMR 显示化合物的两个孤立 CH₂ 的化学位移均在较低场,分别在 5.34 ppm 和 5.64 ppm 左右,因此,化合物的构型仍确定为 Z 式构型。相反类似的 E 式异构体,其分子中两个孤立 CH₂ 的化学位移均在

本文于 1995 年 11 月 14 日收到。

* 现为 中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所 93 级博士研究生。

较高场,分别为 5.08 ppm 和 5.30 ppm^[3,9]。

体外抗菌试验表明,大多数目标化合物对所测的多种真菌均有不同程度的抗菌活性。化合物 T₁ 和 B₆ 对所测的菌种活性最高,为先导化合物奥昔康唑的 1~10 倍,抗新型隐球菌,烟

曲霉及毛霉菌均为奥昔康唑的 10 倍以上。化合物 T₄, T₆, T₁₁, T₁₂, B₁, B₃ 和 B₄ 对部分真菌活性优于或相当于奥昔康唑。值得注意的是如果芳环上为酯基取代,则活性较差。

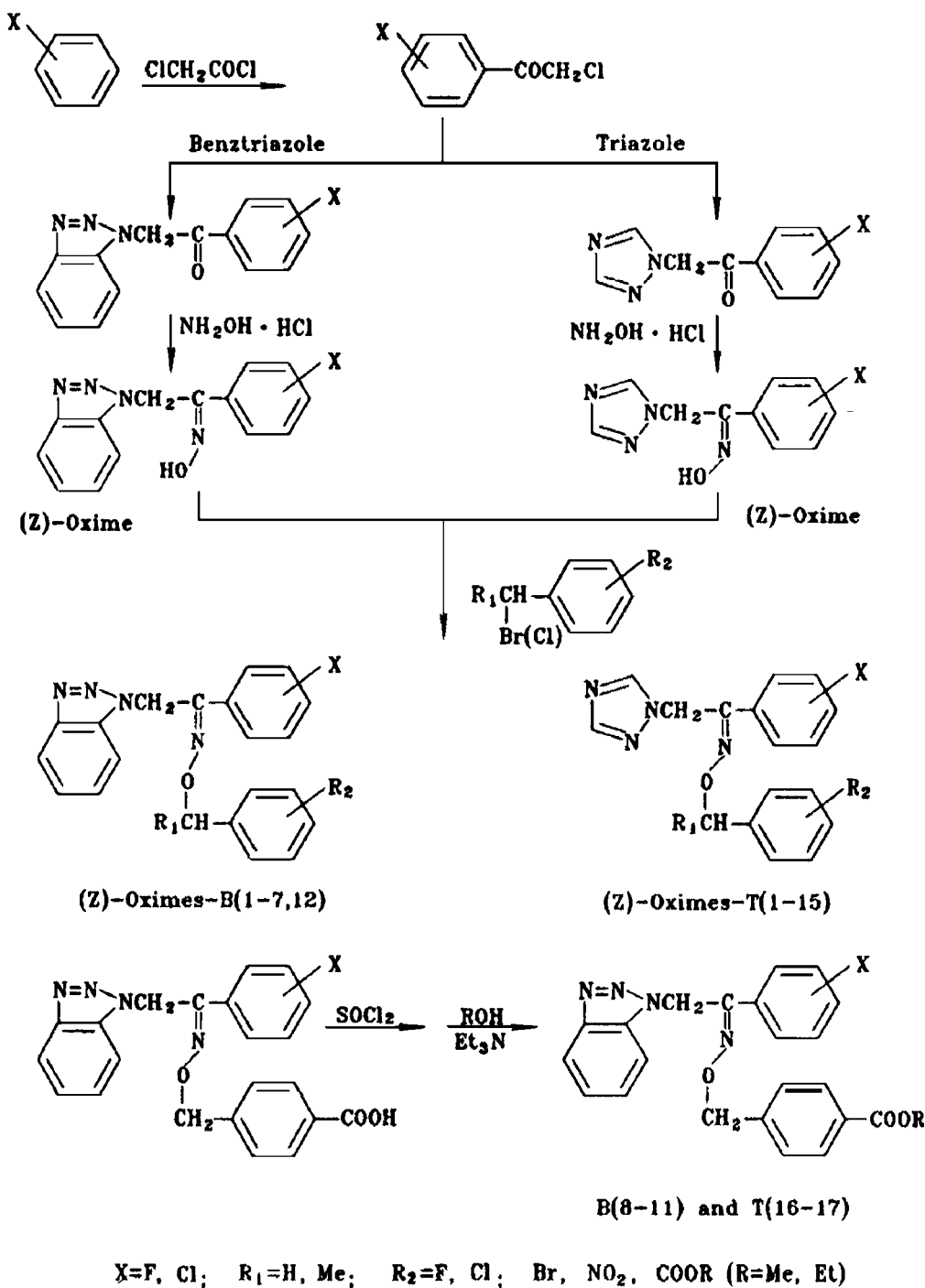


Fig 1 Route of synthesis of the title compounds.

Tab 1 Structure and physical properties of the compounds

Compd*	X	R1	R2	Formula	MP(°C)	Yield(%)
T ₁	2,4-2F	H	2-Cl,4-Cl	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ OF ₂ Cl ₂ •HNO ₃	138~139	64.0
T ₂	2,4-2F	H	2-Cl	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₂ Cl•HNO ₃	135~136.5	54.3
T ₃	2,4-2F	H	3-Cl	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₂ Cl•HNO ₃	127~129	61.5
T ₄	2,4-2F	H	4-Cl	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₂ Cl•HNO ₃	131.5~133	70.1
T ₅	2,4-2F	H	2-Cl,6-Cl	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ OF ₂ Cl ₂ •HNO ₃	154~156	51.7
T ₆	2,4-2F	H	4-F	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₃ •HNO ₃	126~128	69.2
T ₇	2,4-2F	H	4-Br	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₂ Br•HNO ₃	159~161	67.9
T ₈	2,4-2F	H	4-NO ₂	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₂ Br•HNO ₃	147~149	47.7
T ₉	2,4-2F	H	2-Br	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₂ Br•HNO ₃	154~155	56.0
T ₁₀	2,4-2F	H	3-Br	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF ₂ Br•HNO ₃	145~147	63.2
T ₁₁	2,4-2F	Me	2-F,4-F	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OF ₄ •HNO ₃	147~149	57.8
T ₁₂	2,4-2F	Me	2-Cl,4-Cl	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OF ₂ Cl ₂ •HNO ₃	167~168.5	53.7
T ₁₃	2,4-2F	Me	3-Cl,4-Cl	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OF ₂ Cl ₂ •HNO ₃	174~176	53.1
T ₁₄	2,4-2F	Me	4-F	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ OF ₃ •HNO ₃	142~143	57.4
T ₁₅	2,4-2F	Me	4-Br	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ OF ₂ Br•HNO ₃	165~167	54.4
T ₁₆	2,4-2F	H	4-COOMe	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃ F ₂ •HNO ₃	179~181	64.7
T ₁₇	2,4-2F	H	4-COOEt	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ F ₂ •HNO ₃	184~186	61.3
B ₁	2,4-2Cl	H	2-Cl,4-Cl	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ OCl ₄ •HNO ₃	171~173	66.5
B ₂	2,4-2Cl	H	2-Cl,6-Cl	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ OCl ₄ •HNO ₃	191~193	52.1
B ₃	2,4-2Cl	H	4-Cl	C ₂₁ H ₁₅ N ₄ OCl ₃ •HNO ₃	181~182.5	57.5
B ₄	2,4-2Cl	H	4-F	C ₂₁ H ₁₅ N ₄ OFCl ₂ •HNO ₃	170~172	60.2
B ₅	2,4-2Cl	H	4-Br	C ₂₁ H ₁₅ N ₄ OCl ₂ Br•HNO ₃	197~199	51.4
B ₆	2,4-2F	H	2-Cl,4-Cl	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ OF ₂ Cl ₂ •HNO ₃	167~168.5	58.4
B ₇	2,4-2F	H	2-Cl,6-Cl	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ OF ₂ Cl ₂ •HNO ₃	175~177	54.7
B ₈	2,4-2Cl	H	4-COOMe	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ Cl ₂ •HNO ₃	204~206	66.3
B ₉	2,4-2Cl	H	4-COOEt	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ Cl ₂ •HNO ₃	211~213	67.4
B ₁₀	2,4-2F	H	4-COOMe	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ F ₂ •HNO ₃	194~196	68.5
B ₁₁	2,4-2F	H	4-COOEt	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ F ₂ •HNO ₃	201~203	64.3
B ₁₂	2,4-2F	H	4-F	C ₂₁ H ₁₅ N ₄ OF ₃ •HNO ₃	168~170	59.4

* C, H, N analyses were within 0.5% of calculated values.

Tab 2 IR, ¹HNMR data of the compounds

Compd	IR(KBr)cm ⁻¹	¹ HNMR(DMSO-d ₆ , δ ppm)
T ₁	3080, 1640, 1580, 1090, 970, 820	8.80(1H, s, T-C ₅ -H), 8.18(1H, s, T-C ₃ -H), 7.20~7.70(6H, m, ArH), 5.60(2H, s, CH ₂), 5.32(2H, s, CH ₂)
T ₂	3080, 1640, 1580, 1095, 970, 820	8.76(1H, s, T-C ₅ -H), 8.20(1H, s, T-C ₃ -H), 7.20~7.76(7H, m, ArH), 5.60(2H, s, CH ₂), 5.30(2H, s, CH ₂)
T ₃	3100, 1630, 1580, 1095, 970, 830	8.80(1H, s, T-C ₅ -H), 8.19(1H, s, T-C ₃ -H), 7.18~7.60(7H, m, ArH), 5.60(2H, s, CH ₂), 5.30(2H, s, CH ₂)
T ₄	3080, 1640, 1580, 1090, 890, 820	8.78(1H, s, T-C ₅ -H), 8.20(1H, s, T-C ₃ -H), 7.10~7.70(7H, m, ArH), 5.62(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂)
T ₅	3080, 1640, 1580, 1090, 970, 830	8.78(1H, s, T-C ₅ -H), 8.20(1H, s, T-C ₃ -H), 7.10~7.76(6H, m, ArH), 5.62(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂)
T ₆	3080, 1640, 1580, 1091, 965, 810	8.64(1H, s, T-C ₅ -H), 8.09(1H, s, T-C ₃ -H), 7.15~7.70(7H, m, ArH), 5.60(2H, s, CH ₂), 5.32(2H, s, CH ₂)

continued

Compd	IR(KBr)cm ⁻¹	¹ HNMR(DMSO-d ₆ , δ ppm)
T ₇	3100, 1640, 1580, 1095, 870, 820	8.80(1H, s, T-C ₅ -H), 8.17(1H, s, T-C ₃ -H), 7.20~7.76(7H, m, ArH), 5.62(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂)
T ₈	3080, 1638, 1580, 1090, 890, 810	8.70(1H, s, T-C ₅ -H), 8.19(1H, s, T-C ₃ -H), 7.18~7.76(7H, m, ArH), 5.60(2H, s, CH ₂), 5.32(2H, s, CH ₂)
T ₉	3100, 1630, 1560, 1095, 820, 790	8.82(1H, s, T-C ₅ -H), 8.24(1H, s, T-C ₃ -H), 7.16~7.70(7H, m, ArH), 5.60(2H, s, CH ₂), 5.31(2H, s, CH ₂)
T ₁₀	3100, 1640, 1570, 1095, 890, 831	8.72(1H, s, T-C ₅ -H), 8.22(1H, s, T-C ₃ -H), 7.10~7.78(7H, m, ArH), 5.62(2H, s, CH ₂), 5.30(2H, s, CH ₂)
T ₁₁	1620, 1380, 1090, 890, 820, 780	8.76(1H, s, T-C ₅ -H), 8.16(1H, s, T-C ₃ -H), 7.16~7.70(6H, m, ArH), 5.58(1H, q, J=8.9 Hz, CHCH ₃), 5.30(2H, s, CH ₂), 1.50(3H, d, J=7.2 Hz, CH ₃)
T ₁₂	1380, 1091, 970, 890, 820, 760	8.80(1H, s, T-C ₅ -H), 8.24(1H, s, T-C ₃ -H), 7.10~7.76(6H, m, ArH), 5.60(1H, q, J=9.0 Hz, CHCH ₃), 5.32(2H, s, CH ₂), 1.50(3H, d, J=7.2 Hz, CH ₃)
T ₁₃	1380, 1095, 965, 870, 810, 760	8.79(1H, s, T-C ₅ -H), 8.22(1H, s, T-C ₃ -H), 7.10~7.76(6H, m, ArH), 5.64(1H, q, J=8.9 Hz, CHCH ₃), 5.30(2H, s, CH ₂), 1.52(3H, d, J=7.2 Hz, CH ₃)
T ₁₄	1580, 1375, 1091, 890, 820, 756	8.78(1H, s, T-C ₅ -H), 8.19(1H, s, T-C ₃ -H), 7.14~7.80(7H, m, ArH), 5.62(1H, q, J=8.9 Hz, CHCH ₃), 5.31(2H, s, CH ₂), 1.47(3H, d, J=7.1 Hz, CH ₃)
T ₁₅	1640, 1580, 1385, 960, 870, 760	8.76(1H, s, T-C ₅ -H), 8.20(1H, s, T-C ₃ -H), 7.16~7.76(7H, m, ArH), 5.64(1H, q, J=8.9 Hz, CHCH ₃), 5.31(2H, s, CH ₂), 1.52(3H, d, J=7.2 Hz, CH ₃)
T ₁₆	1720, 1640, 1380, 1210, 860, 830	8.68(1H, s, T-C ₅ -H), 8.16(1H, s, T-C ₃ -H), 7.20~7.80(7H, m, ArH), 5.64(2H, s, CH ₂), 5.36(2H, s, CH ₂), 3.84(3H, s, COOCH ₃)
T ₁₇	1725, 1640, 1380, 1210, 1090, 830	8.78(1H, s, T-C ₅ -H), 8.18(1H, s, T-C ₃ -H), 7.20~7.70(7H, m, ArH), 5.64(2H, s, CH ₂), 5.32(2H, s, CH ₂), 4.29(2H, q, J=9.1 Hz, COOCH ₂ CH ₃), 1.31(3H, t, J=9.1 Hz, COOCH ₂ CH ₃)
B ₁	3100, 1640, 1580, 1091, 870, 750	7.20~7.80(7H, m, ArH), 5.66(2H, s, CH ₂), 5.36(2H, s, CH ₂)
B ₂	1630, 1580, 1540, 1095, 890, 850	7.18~7.76(7H, m, ArH), 5.65(2H, s, CH ₂), 5.36(2H, s, CH ₂)
B ₃	1645, 1540, 1100, 960, 870	7.20~7.76(8H, m, ArH), 5.65(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂)
B ₄	1645, 1580, 1540, 1097, 870, 850	7.18~7.76(8H, m, ArH), 5.65(2H, s, CH ₂), 5.36(2H, s, CH ₂)
B ₅	1637, 1580, 1540, 1093, 960, 870	7.10~7.80(8H, m, ArH), 5.66(2H, s, CH ₂), 5.35(2H, s, CH ₂)
B ₆	1645, 1580, 1542, 1091, 960, 860	7.10~7.76(7H, m, ArH), 5.65(2H, s, CH ₂), 5.36(2H, s, CH ₂)
B ₇	1637, 1560, 1480, 1095, 970, 860	7.16~7.80(7H, m, ArH), 5.64(2H, s, CH ₂), 5.36(2H, s, CH ₂)
B ₈	1725, 1640, 1480, 1210, 1160	7.20~7.86(8H, m, ArH), 5.65(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂), 3.80(3H, s, COOCH ₃)
B ₉	1720, 1638, 1546, 1190, 860	7.18~7.80(8H, m, ArH), 5.64(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂), 4.27(2H, q, J=9.1 Hz, COOCH ₂ CH ₃), 1.30(3H, t, J=9.1 Hz, COOCH ₂ CH ₃)
B ₁₀	1725, 1640, 1580, 1205, 856	7.20~7.86(8H, m, ArH), 5.66(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂), 3.81(3H, s, COOCH ₃)
B ₁₁	1718, 1640, 1560, 1210, 870	7.18~7.80(8H, m, ArH), 5.66(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂), 4.27(2H, q, J=9.0 Hz, COOCH ₂ CH ₃), 1.33(3H, t, J=9.0 Hz, COOCH ₂ CH ₃)
B ₁₂	1640, 1580, 1090, 970, 870, 830	7.10~7.80(8H, m, ArH), 5.64(2H, s, CH ₂), 5.34(2H, s, CH ₂)

Tab 3 Antifungal activities of the compounds*

Compd.	<i>Micro-sprum Canis</i>	<i>Tricho-phyton rubrum</i>	<i>Crypto-coccus neoformans</i>	<i>Tricho-phyton gypsum</i>	<i>Micro-sporum gypsum</i>	<i>Sporo-trichum schenckii</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Asper-gillus fumigatus</i>	<i>Mucor species</i>
T ₁	++++	++++	+++	++++	+++	+++	++	++	++
T ₂	+	+	+	++	+	+	+	+	+
T ₃	+	+	+	+	+	+	o	+	+
T ₄	+++	+++	++	+++	++	++	+	+	+
T ₅	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T ₆	+++	+++	++	++	++	++	+	+	+
T ₇	++	+	+	+	+	+	+	+	+
T ₈	o	+	o	+	o	o	o	o	+
T ₉	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T ₁₀	+	+	+	+	+	+	o	+	+
T ₁₁	+++	++	++	+++	++	++	+	+	+
T ₁₂	+++	++	+	++	++	++	+	+	+
T ₁₃	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T ₁₄	++	+	+	+	+	+	+	+	+
T ₁₅	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T ₁₆	+	+	+	+	o	+	o	o	+
T ₁₇	+	+	+	+	o	+	o	o	+
B ₁	+++	++	+	+++	++	++	+	+	+
B ₂	+	+	+	+	o	+	+	+	+
B ₃	+++	+++	+	+++	+	++	+	+	+
B ₄	+++	+++	+	+++	+	++	+	+	+
B ₅	++	+	+	+	+	+	o	+	+
B ₆	++++	++++	+++	++++	++	+++	++	++	+
B ₇	++	+	+	+	+	+	+	+	+
B ₈	+	+	o	+	o	+	o	o	o
B ₉	+	+	o	+	o	+	o	o	o
B ₁₀	+	+	o	+	o	+	o	o	o
B ₁₁	+	+	o	+	o	+	o	o	o
B ₁₂	++	++	+	++	+	++	+	+	+
* *	++++	++++	++	++++	++	+++	+	+	+

* + + + +, + + +, + +, + and o: Complete inhibition of growth at 0.1, 1, 10, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ and $\leq 50\%$ inhibition of growth or no effect at 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ respectively; * * Oxiconazole was synthesized in our laboratory.

实 验 部 分

熔点用毛细管法测定, 温度未校正。红外光谱仪为 5DB-FIIR 型, KBr 压片。核磁共振仪为 JEOL FX-90 型, TMS 为内标。元素分析仪为 ST-02 型。

1 α -氯-2,4-二氯苯乙酮

α -氯-2,4-二氯苯乙酮按文献^[10]制备, 收率 88.06%, mp 52~54°C (mp 50~54°C)^[10]。

2 (Z)-1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑基-1-)乙酮肟

将 α -氯代-2,4-二氯苯乙酮 17.2 g (0.09 mol) 溶于 CH_2Cl_2 18 ml 中, 在 0.5 h 内滴加到溶有 1,2,4-三唑 13.6 g (0.2 mol) 的 CH_2Cl_2 100 ml 溶液中, 并保持 0~5°C 剧烈搅拌, 加毕, 同温下继续搅拌 6 h, 再于室温下搅拌 16 h, 减压蒸除溶剂, 加入冰水 120 ml, 搅拌至产物沉淀生成, 滤集, 水洗, 干燥, 将固体溶于甲醇 100 ml 中, 加入盐酸羟胺 8.3 g (0.11 mol) 和 KOH 13.4 g (0.20 mol), 搅拌回流 1 h, 冷却后加入 5% HCl 90 ml, 肟沉淀析出, 滤集, 水洗, 干燥, 乙二醇单甲醚重结晶得白色片状晶体

17.4 g, 收率 81.2%, mp 161~162.5°C。元素分析 $C_{10}H_8N_4OF_2$, 理论值%: C 50.42, H 3.36, N 23.53; 实测值%: C 50.24, H 3.20, N 23.57。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 12.10 (1H, s, NOH), 8.67 (1H, s, triazolyl C_5 -H), 8.18 (1H, s, triazolyl C_5 -H), 7.16~7.70 (3H, m, ArH), 5.32 (2H, s, CH_2)。

同法合成新的中间体:

(Z)-1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-苯并三唑基-1-)乙酮脒, 收率 73.5%, mp 190~192°C。元素分析 $C_{14}H_{10}N_4OF_2$, 理论值%: C 58.33, H 3.50, N 19.44; 实测值%: C 58.12, H 3.32, N 19.46。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 11.92 (1H, s, NOH), 7.18~7.80 (7H, m, ArH), 5.34 (2H, s, CH_2)。(Z)-1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-苯并三唑基-1-)乙酮脒, 收率 70.2%, mp 199~201°C。元素分析 $C_{14}H_{10}N_4OCl_2$, 理论值%: C 52.36, H 3.14, N 17.44; 实测值%: C 52.03, H 2.98, N 17.47。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 11.90 (1H, s, NOH), 7.20~7.76 (7H, m, ArH), 5.34 (2H, s, CH_2)。

3 (Z)-1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑基-1-)-O-(4-氟苄基)乙酮脒硝酸盐(T_6)

取(Z)-1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑基-1-)乙酮脒 1.19 g (5 mmol), 加入 45% NaOH 水溶液 10 ml, 甲苯 10 ml 和正四丁基碘化铵 0.15 g, 室温搅拌 10 min, 滴入含对氟溴苄 2.12 g (11.2 mmol) 的甲苯溶液 10 ml, 继续搅拌 20 h, 分离有机相, 用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 加入正丁醇, 滴加浓 HNO_3 成盐, 冷却, 滤集, 用 95% 乙醇重结晶得白色固体 1.42 g, 收率 69.2%, mp 126~128°C。元素分析 $C_{17}H_{14}N_5O_4F_3$, 理论值%: C 49.88, H 3.45, N 17.11; 实测值%: C 49.67, H 3.51, N 17.10。

化合物 $T_1 \sim T_{15}$, $B_1 \sim B_7$ 和 B_{12} 均按此法合成。

4 (Z)-1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑基-1-)-O-(4-乙氧羰基苄基)乙酮脒硝酸盐(T_{17})

将 NaOH 0.5 g 溶于水 2 ml 中, 加入 THF 25 ml, 正四丁基碘化铵 0.15 g 和 (Z)-1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑基-1-)乙酮脒 1.19 g (5 mmol), 冰水浴冷却搅拌下, 滴加对溴苄基甲酸甲酯 1.9 g (8.3 mmol) 和 THF 10 ml 混合液, 加毕于室温搅拌 12 h, 回流 2 h, 加入 10% NaOH 1 ml, 再回流 1 h, 蒸除溶剂, 加水 40 ml, 乙酸乙酯提取, 水相用醋酸酸化至 pH 4~5, 乙酸乙酯提取, 提取液用水洗, 干燥, 蒸除溶剂, 异丙醇重结晶得白色固体 1.36 g, 收率 73.1%, mp 192~194°C。取其中 0.57 g (1.53 mmol) 溶于 $CHCl_3$ 10 ml。加入 $SOCl_2$ 3 ml, 回流 1 h, 蒸干, 加入无水乙醇 10 ml 及吡啶 0.5 ml, 室温搅拌 10 h, 蒸去乙醇, 加水 40 ml, 调 pH 呈碱性, 用 CH_2Cl_2 萃取, 水洗, 干燥, 蒸除溶剂, 将残物溶于异丙醇, 滴加浓 HNO_3 成盐, 滤集, 95% 乙醇重结晶得白色固体 0.43 g, 收率 61.3%, mp 184~186°C。元素分析 $C_{20}H_{19}N_5O_6F_2$, 理论值%: C 51.84, H 4.13, N 15.11; 实测值%: C 51.62, H 4.01, N 15.13。

化合物 T_{16} , $B_8 \sim B_{11}$ 均按此法合成。

致谢 本文承蒙导师中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所梁晓天研究员审阅。各种光谱由本校分析测试中心, 北京大学分析测试中心及中国科学院化学研究所代测。

参 考 文 献

- 1 Buckel KH, Regel E, Plemple M. N-triylimidazoles as antimycotics. *S African*, 6805, 392; *CA*, 1969, 71:91473m
- 2 Holt RJ. Laboratory and clinical studies on antifungal drugs of the imidazole series. *Adv Antimicrob Antineoplast Chemother*, 1972, 1:243
- 3 Mixich G, Thiele K. Ein Beitrag zur stereospezifischen Synthese von antimykotisch wirksamen Imidazyloximathern. *Arznei-*

- mittelforsch*, 1979, **29**:1510
- 4 Richardson K, Bram KW, Marriott MS, *et al.* Activity of UK-49858, a bis-triazole derivative, against experimental infection with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, **27**:832
 - 5 Espinel-Ingroff A, Shadomy S, Gebhart RJ. *In vitro* studies with R-51211, *Antimicrob Agents Chemother*, 1984, **26**:5
 - 6 Polak A. Oxiconazole, a new imidazole derivative. *Arzneimittelforsch*, 1982, **32**:17
 - 7 张洪奎, 廖联安, 郭奇珍, 等. 固液相相转移催化 1,2,4-三唑 N-烷基化的研究. *有机化学*, 1986, **2**:108
 - 8 Mixich G, Thiele K. Process for the stereospecific preparation of Imidazolyl oximes. *US*, 4443612, 1984
 - 9 程潜, 张彦文. 取代咪唑脒衍生物的合成. *中国药物化学杂志*, 1996, **6**:176
 - 10 谈文柏, 程德猷, 朱巨帆, 等. 抗真菌药-霉可唑的合成. *医药工业*, 1982, **13**(11):3

SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF 1-(1-SUBSTITUTEDPHENYL)-2-(1H-1,2,4-TRIAZOL OR BENZTRIAZOL-1-YL)-O-(SUBSTITUTEDBENZYL) ETHANOXIMES

Q Cheng, CR Li and YF Xing

(Department of Applied Chemistry, Beijing Agricultural University, Beijing 100094)

ABSTRACT Twenty-nine 1-(1-substituted phenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol or benztriazol-1-yl)-O-(substituted benzyl) ethanoximes have been synthesized for the first time. Results of preliminary biological test *in vitro* show that most compounds have antifungal activities against most fungi tested. The antifungal activities of compounds T₁, T₄, T₆, T₁₁, T₁₂, B₁, B₃, B₄ and B₆ are better than or comparable to the activities of the lead compound oxiconazole against some fungi.

KEY WORDS Triazole; Benztriazole; Antifungal activity