

新抗真菌剂苏式-BAY 19139 的非对映立体专一性合成

周瑞仪 墙世发**

(厦门大学化学系, 厦门 361005)

提要 本文报道以 α, α -二卤代频哪酮为原料, 通过其闭环的立体化学, 卤代环氧烷取代反应的立体专一性及对氯苯氧基环氧烷开环反应的方位专一性这一条新路线合成了目标化合物, 并用 X-射线单晶分析法确证其分子结构。

关键词 抗真菌剂; 苏式-BAY 19139; 1-(4-氯苯氧基)-1-(1-咪唑基)-3,3-二甲基-2-丁醇; 非对映立体专一性合成

BAY 19139 为新咪唑衍生物抗真菌剂, 化学名 1-(4-氯苯氧基)-1-(1-咪唑基)-3,3-二甲基-2-丁醇(I), 抗菌谱广, 对多种致病真菌如白念珠菌、新隐球菌、烟曲霉菌、根霉菌和毛霉菌等有显著抑菌活性。对实验性念珠菌阴道炎治愈率比酮康唑差但优于维丁唑⁽¹⁾。

Kraemer 等⁽²⁾以异丙醇铝还原 1-(4-氯苯氧基)-1-(1-咪唑基)-3,3-二甲基-2-丁酮时得到一非等量对映体混合物, 用气相色谱分离得到纯苏式异构体(Ia)66.7%, mp 158 ~ 159 °C; 纯赤式异构体(Ib)mp 140 ~ 142 °C。对荷兰豚鼠的须发癣菌感染, 口服或局部外用苏式异构体, 抗菌活性高, 而赤式的抗菌活性很弱; 苏式异构体对小鼠阴道须发癣菌和滴虫(原虫)感染的疗效, 比标准首选药甲硝唑和克霉唑更有效⁽³⁾。水溶性较赤式大, 口服吸收好。因而引起了我们合成苏式-BAY 19139 的兴趣, 这在有机药物合成上具有重要的理论和实际意义。

Gasteiger 等⁽⁴⁾立体专一性地合成了三唑醇的苏式和赤式异构体(前者比后者的杀菌活性大 10 倍)。原料为 α, α -二卤代频哪酮(II)或叔丁基甲醛经环化、取代、开环而得, 最终产物是苏式或赤式构型取决于三唑钠盐(或对氯苯酚钠盐)参与取代还是开环反应。这启示我们设计一条专一性合成非对映异构体苏式-BAY 19139(Ia)的新路线(图 1)。

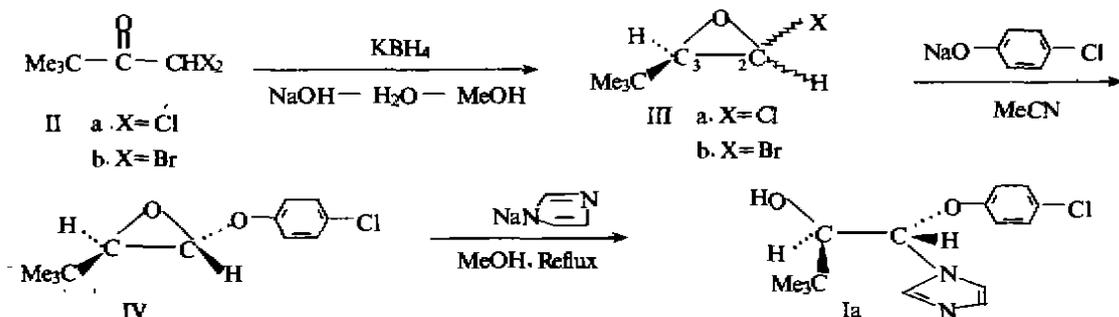


Fig 1. Route of synthesis.

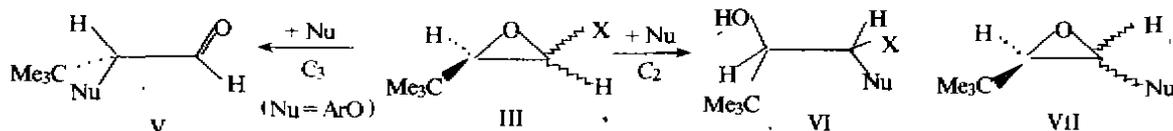
本文于 1990 年 11 月 15 日收到。

*福建省自然科学基金资助课题, 本文于 1991 年 8 月北京第四届亚洲化学会(4ACC)分组会上报告

**硕士研究生, 现在厦门中药厂工作

本合成方法是以结构式 III 表示的 2-氯(溴)-3-(1,1-二甲基乙基)环氧乙烷为关键中间体,它可由 II 经还原环化一步合成。III 有顺、反两种异构体,在低温下(-10°C)可以增加反式比例,这从 III 的 $^1\text{H NMR}$ 谱中耦合常数 $^3J_{\text{HH}}$ 值可以看出,IIIa 的 $^3J_{\text{HH}}=1.01\text{ Hz}$,据文献报道⁽⁵⁾,反 IIIa 的 $^3J_{\text{HH}}=1.2\text{ Hz}$,顺 IIIa 的 $^3J_{\text{HH}}=3.0\text{ Hz}$ 。IIIa 比 IIIb 稳定,IIIa 在室温下放置不会分解,而 IIIb 必须在低温(-30°C)下贮存以免发生重排反应生成 α -卤代醛^(6,7)。

III 的电荷密度、位阻及张力等因素可用来研究对亲核取代反应的影响。化合物 III 有两个反应中心 C_2 、 C_3 ,亲核试剂一般进攻电荷密度较低的 C_2 原子,但由于环张力的影响,亲核试剂也会进攻 C_3 而得开环的 α -取代醛(V), C_3 的位阻大时,则有利进攻 C_2 位,实验表明含叔丁基的化合物与亲核试剂(如 ArO^-)反应优先发生在 C_2 位上。



值得注意的是,该取代反应有如下几个特点:

1. 对氯苯酚钠进攻 C_2 时,环氧破裂生成 VI 类化合物而解除环张力也有可能,但卤素作为优先离去基团而得到 IV 仍是主要反应(见图 1);

2. 不论反 III 或顺 III 都生成反 IV; 也即取代反 III 为构型保持,而取代顺 III 为构型转化;

3. IIIb 的反应速度比 IIIa 的反应速度快得多,我们在实验中发现 IIIb 在室温下与对氯苯酚钠反应 52 小时能得到 IV,而 IIIa 在室温下反应 6 天,产率还很低($<5\%$),这说明 $\text{C}-\text{X}$ 键的断裂是决定反应速度的重要步骤。

从上述这三个特点可看出,该取代反应有特殊的反应历程。Georing 等⁽⁸⁾通过标记 C_2 位, C_1 位上及溶剂中的氢来追踪反应后提出如下历程(图 2):即 α -氯代环氧乙烷经过 α -消除 HCl 生成 oxiranylidene 中间体(VIII),再与酚氧负离子反应生成碳负离子(IX),该步反应具有立体专一性,最后 IX 夺取溶剂中一个质子即得 X。从我们的实验结果来看,该历程的解释比较合理。

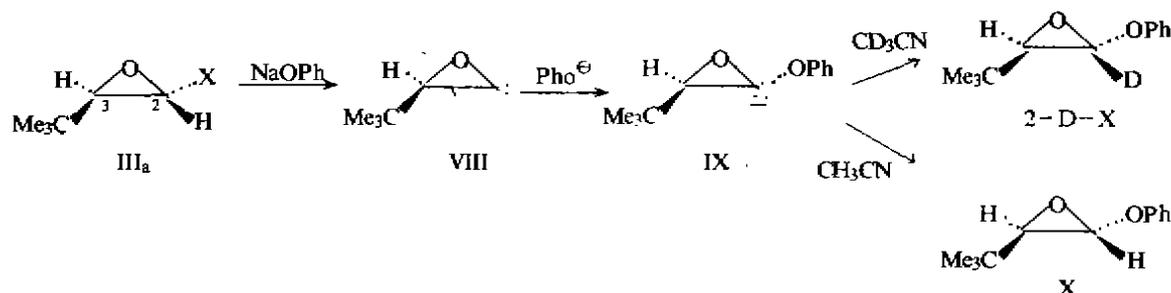


Fig. 2. Oxiranylidene intermediate in the reaction of trans-IIIa with sodium phenolate.

文献报道^(5,9)溴代环氧乙烷 IIIb 与酚钠反应,反应速度随着冠醚(15-冠-5)浓度的增加而成线性增加。本文用季铵盐作为固-液相转移催化剂,也可得到相似的结果。在四丁基碘化铵(或四丁基溴化铵)存在下,氯代环氧乙烷 IIIa 与对氯苯酚钠在室温下反应,反应时间由 6 天缩短为 2/3 天,产率由 $<5\%$ 提高至 $59.4 \sim 62.4\%$ 。

内标), 质谱用 Finnigan-MAT 4510 GC-MS 型仪测定, 红外光谱用 5DX-FT IR 仪或 7650 红外光谱仪测定(固体样品用 KBr 压片法或石蜡油分散法, 液体样品用液膜法), 熔点用 Yanaco 微量熔点仪(温度计读数未校正); X -射线单晶衍射在 Enraf-Nonius CAD4 四圆衍射仪上进行(单晶由二氯甲烷重结晶制得), 晶体结构分析用 SDP 程序包, 所有计算都在 PDP 11/44 计算机内进行; 反应过程用薄层层析(TLC)追踪, 碘显色。

α, α -二氯代频哪酮用 30 ~ 60 °C 石油醚重结晶。

α, α -二溴代频哪酮 (IIb)

在 35 ~ 40 °C 搅拌下, 于频哪酮 40 g (0.46 mol) 的乙醚 120 ml 和二噁烷 72 ml 组成的混合溶液内, 滴入 Br_2 140 g (0.875 mol), 反应结束时溶液呈现棕红色, 加入饱和 NaHSO_3 水溶液振摇, 直至棕红色消失, 倒入漏斗, 分出有机层, 水层用乙醚 20 ml \times 2 提取, 合并有机层, 水洗至中性, 旋转薄膜蒸发器浓缩, 得浅橙色固体, 正己烷重结晶得白色针晶 58 g, 产率 56.2%, mp 70 ~ 72 °C (76.5 °C)⁽¹¹⁾。

对氯苯酚钠和咪唑钠

对氯苯酚钠

将对氯苯酚 26.22 g (0.204 mol) 溶于甲醇 20 ~ 40 ml 中, 加入 NaOH 8.0 g 的 85% 甲醇水溶液 40 ~ 60 ml, 在氮气流下于 50 °C 减压蒸去溶剂得白色固体, 研碎后在 60 °C / 0.04 kPa (0.3 mmHg) 下抽去少量的对氯苯酚及溶剂 (3 h)。该化合物极易吸水和氧化, 必须在充满氮气的干燥器中保存。

咪唑钠

在搅拌下将咪唑 13.6 g (0.2 mol) 与金属 Na 4.6 g 加入沸腾甲苯中, 回流 2 h, 蒸去甲苯, 得米黄色固体, 置于干燥器中保存。

1-氯-3,3-二甲基-1,2-环氧丁烷 (IIIa)

将溶于乙醚 20 ml 中的 α, α -二氯代频哪酮 (IIa) 6.76 g (0.04 mol) 溶液滴加到 NaOH 2.8 g 溶于水 12 ml 和甲醇 5 ml 组成的溶液中, 冷却到 -10 °C, 搅拌下将 KBH_4 1.44 g (0.027 mol) 分批加入(避免气泡), 搅拌 0.5 h, 升至室温继续搅拌 24 h, 分出有机层, 水层用乙醚提取 2 次, 合并有机层, 水洗干燥后蒸去溶剂, 收集 bp 31 °C / 1.73 kPa (13 mmHg) [45 ~ 46 °C / 3.73 kPa, (28 mmHg)]⁽⁷⁾, 得无色液体 3.4 g。IR cm^{-1} 2956, 1390, 1365, 1295, 1245, 939, 935, 785, 768。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 4.94 (d, 1H, $J=0.97$ Hz, C_2 -H), 2.92 (d, 1H, $J=1.01$ Hz, C_3 -H), 0.94 (s, 9H, t -Bu)。

1-溴-3,3-二甲基-1,2-环氧丁烷 (IIIb)

按制备 III_a 的方法由 α, α -二溴代频哪酮 (IIb) 5.2 g (0.02 mol) 制得 IIIb 2.6 g, 产率 77%, bp 50 ~ 51 °C / 3.466 kPa (27 mmHg), [55 ~ 58 °C / 3.73 kPa (28 mmHg), 产率 63%]⁽⁷⁾。IIIb 在常温下易重排开环, 置冰箱中贮存。

反-1-(4-氯苯氧基)-3,3-二甲基-1,2-环氧丁烷 (IV)

(一) 在水冷却下于 1-溴-3,3-二甲基-1,2-环氧丁烷 (IIIb) 5.0 g (0.026 mol) 与乙腈 10 ml 的混合液中加入对氯苯酚钠盐 4.9 g (0.032 mol), 室温搅拌 52 h, 溶液变为淡棕色, 并产生白色沉淀, 减压浓缩, 加入水 10 ml 和乙醚 10 ml 的混合溶液, 水层用乙醚 20 ml \times 2 提取, 合并有机层, 用稀 NaOH 溶液, 水依次洗涤 2 次, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用中性硅胶 G (10 ~ 40 μm) 柱层析, 丙酮-石油醚 (30 ~ 60 °C) (2:8) 洗脱, 得 2.0 g, 产率 31.6%。IR cm^{-1} 3076, 2961, 2870, 1592, 1489, 1459, 1393, 1362, 1283, 1259, 1227, 793,

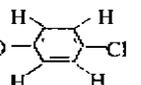
756. 657. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 6.92 ~ 7.31 (m, 4H, Ar-H), 4.85 (s, 1H, C_1 -H), 3.02 (s, 1H, C_2 -H), 0.97 (s, 9H, t -Bu). MS (m/z) 226 (M^+), 228 ($\text{M}+2$), 170, 128, 99, 57, 43 (100%).

(二) 在水冷却下, 于1-氯-3,3-二甲基-1,2-环氧丁烷 (IIIa) 1.5 g (0.011 mol) 与乙腈 4 ml 的混合液中加入对氯苯酚钠 1.95 g (0.013 mol) 后, 室温搅拌 6 d, 后处理同上, 产率甚低 (<5%).

(三) 在水冷却下, 于1-氯-3,3-二甲基-1,2-环氧丁烷 (IIIg) 1.5 g (0.011 mol) 与乙腈 4 ml 的混合液中加入对氯苯酚钠 1.95 g (0.013 mol) 和相转移催化剂四丁基碘化铵 (TBAI) 0.10 mol, 室温搅拌 100 h, 后处理同(一), 产率 62.4%, 波谱数据与(一)法所得的波谱数据完全一致。

苏式-1-(4-氯苯氧基)-1-(1-咪唑基)-3,3-二甲基-2-丁醇 (Ia)

将反-1-(4-氯苯氧基)-3,3-二甲基-1,2-环氧丁烷 (IV) 1.13 g (5 mmol) 溶于干燥甲醇 10 ml 中, 加入咪唑钠盐 0.67 g (7.5 mmol), 回流搅拌 22 h 后, 蒸去溶剂, 加入水 25 ml 和二氯甲烷 25 ml 的混合液, 有机层用水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 得一粘性略带黄色的固体, 30 ~ 60 $^\circ\text{C}$ 石油醚-二氯甲烷 (1:5) 重结晶, 得白色粉末 100 g, 产率 68.2%, mp 156 ~ 157 $^\circ\text{C}$ (158 ~ 159 $^\circ\text{C}$)⁽²⁾. IR cm^{-1} 3414, 3175, 3129, 1588, 1489, 1648, 1270, 1216, 1024, 818, 725, 665. $^1\text{H NMR}$ δ ppm 7.88

~ 6.89 (m, 7H, ), 6.75 (d, 1H, $J=3.01$ Hz, C_1 -H) 3.60 (d, 1H, $J=2.86$ Hz, C_2 -H), 2.96 (s, 1H, OH), 1.01 (s, 9H, t -Bu). MS m/z 295 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 167, 128, 111 (100%), 69, 57, 41.

致谢 中国药科大学彭司助教授给予热情支持和关怀, 本校郭奇珍教授提出有益意见, X-射线单晶衍射测定由本校化学系胡盛志副教授、王金枝老师及谢兆雄同志完成。波谱数据由本校测试中心协助完成。

参 考 文 献

1. 刘超美. 氮唑类抗真菌药物研究进展. 《国外医学》药学分册 1987; (4): 206.
2. Kraemer W, et al. Diastereomeric 1-(4-chlorophenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanol enantiomers and their antimycotic use. *US* 4,418,072; *CA* 1984; **100**:139106 r.
3. Haberkorn A, et al. Antiprotozoal agent. *Ger Offen* DE 3,012,825; *CA* 1982; **96**:62976 p.
4. Gasteiger J, et al. Diastereoselective synthesis of fungicidal threo- and erythro- α -hydroxy aminals. *Tetrahedron Lett* 1985; **26**:4341.
5. Gasteiger J, et al. Nucleophilic substitution at a saturated carbon with retention of configuration: The reaction of 2-halo-3-tert-butylloxiranes with phenolates. *Ibid* 1985; **26**:4337.
6. Gasteiger J, et al. Preparation and properties of alkyl substituted 2-chloro- and 2-bromo-oxiranes. *J Org Chem* 1981; (5): 113.
7. Gralak J, et al. A practical procedure for the preparation of hindered α -haloepoxides and α -haloaldehydes. *Org Prep Proceed Int* 1979; **11**(3-4): 107.
8. Georing HL, et al. Oxiranylidene intermediate in the reaction of trans-2-chloro-3-tert-butylloxirane with sodium phenoxide. *Tetrahedron Lett* 1986; **27**:4399.
9. Illuminati G, et al. Template effects 4. Ion pairing of aryloxy ions with alkali cations in 99% Me_2SO , influence on the rate of formation of benzo-18-crown-6 and of other Williamson-type reaction. *J Am Chem Soc* 1983; **105**:555.
10. Thieme PC, et al. Diastereoselektivitat bei der Boranatreduktion von α -Triazolylketonen. *Chem Ber* 1988; **121**:1059.
11. Hill GA, et al. Some halogenated pinacolones. *J Am Chem Soc* 1933; **55**:2509.

DIASTEREOSPECIFIC SYNTHESIS OF ANTIFUNGAL THREO - BAY 19139

RY Zhou and SF Qiang

(Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005)

ABSTRACT BAY 19139, 1-(4-chlorophenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanol is a new imidazolyl derivative of antifungal agent. Its threo-isomer(Ia) shows marked antifungal activity, and the antiprotozoal activity is higher than the well-known metronidazole or clotrimazole, but the activity of the erythro-isomer is weak. This paper reports the sequential reactions of chloro or bromo-oxirane with *p*-chlorophenolate, and then with sodium imidazolate in two stereocontrolled steps to the threo-BAY 19139 (Ia). Halo-oxirane is accomplished by the stereochemistry of ring closure of α, α -dihalopinacolone. The molecular structure of Ia was confirmed unambiguously by X-ray crystal analysis.

Furthermore, the nucleophilic substitution of chloro-oxirane was investigated. We found that under the solid-liquid PTC condition at room temperature, the reaction time was shortened and a higher yield was obtained.

Key words Antifungal agent; Threo-BAY 19139; 1-(4-Chlorophenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanol; Diastereospecific synthesis; Phase transfer catalyst