

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学 号: 200225038

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学  
硕 士 学 位 论 文

新型双环 $\beta$ -内  
酰胺酶抑制剂的合成研究

Synthesis of Novel Bicyclo  
 $\beta$ -Lactams As Potential  $\beta$ -Lactamase Inhibitors

梁 国 娟

指导教师姓名: 陈 安 齐 教授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2005 年 6 月

论文答辩日期: 2005 年 6 月

学位授予日期: 2005 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2005 年 6 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

兹提交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 目 录

摘要.....	I
Abstract.....	IV
第一章 引言.....	1
第二章 文献回顾.....	8
第一节 双环 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的作用.....	8
第二节 双环 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的合成.....	13
第三章 4-氧-3-氮杂-三环 [5.3.1.0 <sup>2,5</sup> ] 十一烷-9-甲酸甲酯的合成.....	21
第一节 合成计划.....	21
第二节 结果与讨论.....	22
第三节 结论.....	33
第四章 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-2.8.8-三甲基-3-氮杂三环[5.1.1.0 <sup>2,5</sup> ]壬烷-4-酮的合成.....	35
第一节 合成计划.....	35
第二节 结果与讨论.....	35
第三节 结论.....	40
第五章 (S)-脱氢脯氨酸衍生物的合成.....	42
第一节 合成计划.....	42
第二节 结果与讨论.....	43
第三节 结论.....	47
第六章 实验部分.....	49
致 谢 .....	65

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## Contents

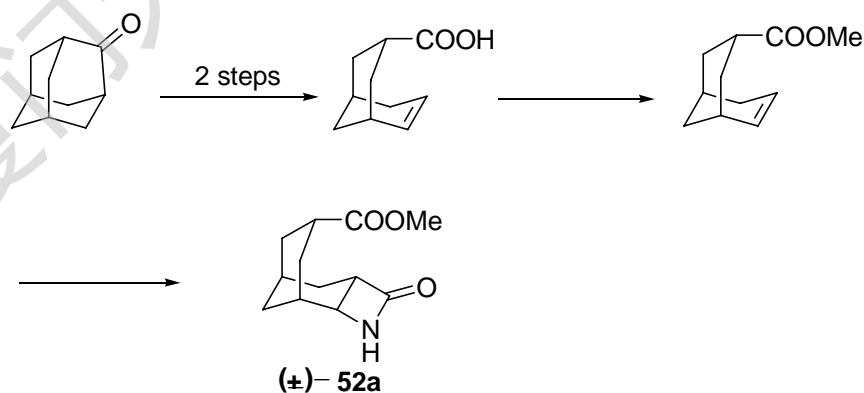
Abstract(in Chinese).....	I
Abstract(in English).....	IV
Chapter1 Preface.....	1
Chapter2 Literature Survey.....	8
2.1 Function of Bicyclo $\beta$ -lactamase inhibitors.....	8
2.2 Synthesis of Bicyclo $\beta$ -lactamase inhibitors.....	13
Chapter3 4-Oxo-3-aza-tricyclo-[5.3.1.0. <sup>2,5</sup> ]undecane-9-Carb -oxylic acid methyl ester.....	21
3.1 Synthetic Plan.....	21
3.2 Results and Discussion.....	22
3.3 Conclusion.....	33
Chapter4 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ) -2.8.8-trimethyl-4-oxo-3-aza-tricyclo [5.1.1.0. <sup>2,5</sup> ]nonane-5-Carboxylic acid ethyl ester.....	35
4.1 Synthetic Plan.....	35
4.2 Results and Discussion.....	35
4.3 Conclusion.....	40
Chapter5 Synthesis of dehydro ( <i>S</i> )-Proline derivatives.....	42
4.1 Synthetic Plan.....	42
4.2 Results and Discussion.....	43
4.3 Conclusion.....	47
Chapter6 Experimental Section.....	49
Acknowledgements.....	65

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 摘 要

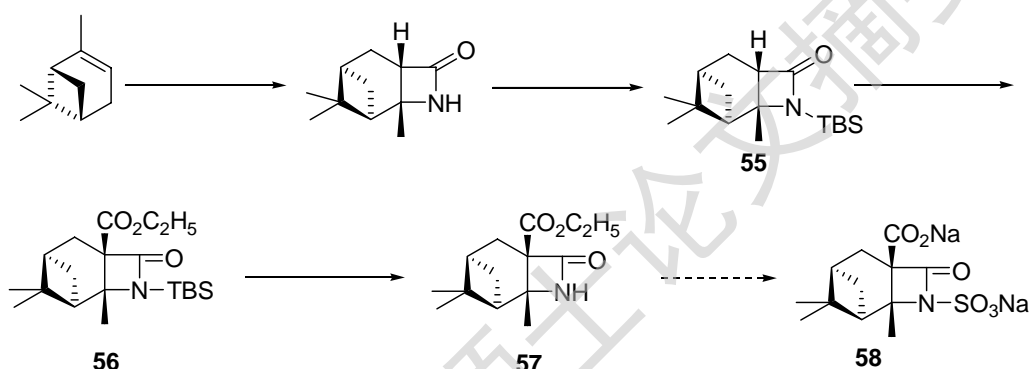
$\beta$ -内酰胺类抗生素是临床上最常用和品种最多的一类抗生素，它们为保护人类的健康、延长寿命发挥了巨大的作用。但是，随着 $\beta$ -内酰胺类抗生素的广泛使用，细菌逐渐对其产生了耐药性，从而使得一些 $\beta$ -内酰胺药物的疗效大大下降。其中 $\beta$ -内酰胺酶的产生是细菌对该类抗生素产生耐药性的主要机制。研究发现，在对待由产生耐药性的细菌所引起的感染时，将 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂与降低疗效的 $\beta$ -内酰胺类抗生素联合使用，会保持甚至加强 $\beta$ -内酰胺类抗生素的抗菌活性。因此，积极开发新的 $\beta$ -内酰胺类抗生素和高效、广谱的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂是合成化学和药物化学工作者面临的重要课题之一。

本论文的目的之一是以2-金刚烷酮为原料，利用氯磺酰异脲酸酯(CSI)对烯烃的【2+2】环加成反应，合成新型的双环 $\beta$ -内酰胺，成功地开发了一条由2-金刚烷酮出发合成新型双环 $\beta$ -内酰胺的新方法。该方法反应条件温和、路线短，总收率达47.5%，而且最重要的是可以高立体选择性和位置选择性地得到目标产物**52a**，为以后测定其生理活性奠定了坚实的基础。

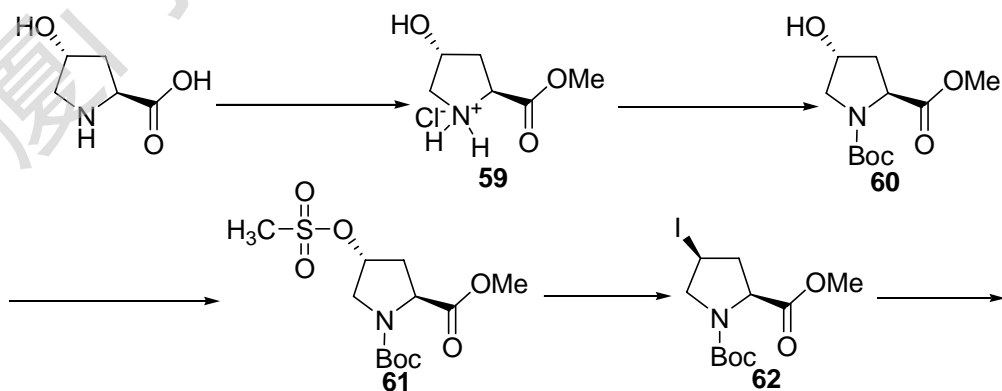


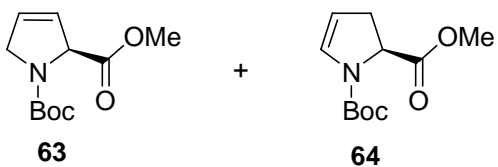


本论文的第二个主要目的是用廉价易得的光学活性  $\alpha$ -蒎烯为原料, 利用 CSI (氯磺酰异脲酸酯) 对烯烃的【2+2】环加成反应, 合成了另一类新型的双环  $\beta$ -内酰胺, 并通过对其  $\alpha$ -位的酰化反应以及  $N$  的去 TBS 保护, 得到了新的  $\beta$ -内酰胺化合物 **57**, 总收率为 47.1%, 为合成另一类潜在的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂建立了一条简捷可行的路线。



本论文的第三部分是从廉价易得的  $L$ -反-4-羟基-脯氨酸出发, 改进了 ( $S$ )-脱氢-脯氨酸衍生物 **63** 和 **64** 的合成路线, 为今后从这两种烯烃出发, 合成相应的另一类新型的双环  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂候选化合物提供了一条环化前体烯烃的方便可行的合成路线。





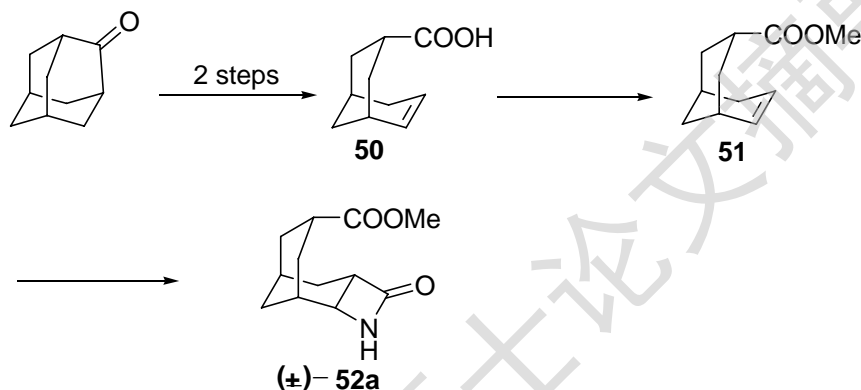
关键词：β-内酰胺；β-内酰胺酶抑制剂；抗生素；【2+2】环加成；氯磺酰异脲酸酯。

## Abstract

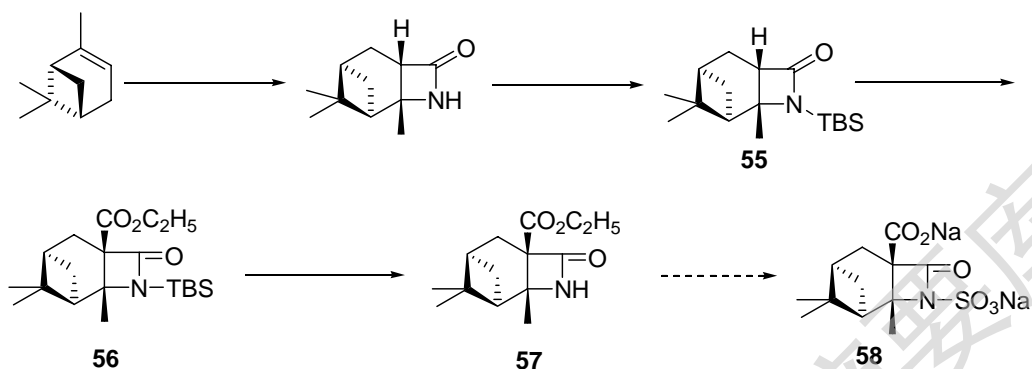
The  $\beta$ -lactam antibiotic is the most important class of antibiotic used in the clinical practice for the treatment of bacterial infections. They have immense influence on protecting people's health and have saved millions of human lives since their first application in the 1940's. However, the development of  $\beta$ -lactam antibiotics resistant bacteria has raised a major challenge for the effectiveness of  $\beta$ -lactam antibiotics as a major class of antibacterial treatment drugs. The most important mechanism of this microbial resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics is that some bacteria produce  $\beta$ -lactamase which hydrolytically destroys  $\beta$ -lactam antibiotics within the body. Two methods for overcoming this growing problem of bacterial resistance involve either developing new antibiotics or designing new, broad-spectrum and effective  $\beta$ -lactamase inhibitors to be used in combination with existing antibiotics. The later approach has been found to be an effective method and has enabled some very early generation of antibiotics still remain to be effective. Therefore there are growing interests in the development of effective inhibitors for the inhibition of  $\beta$ -lactamases.

One of the aims of this thesis is to prepare novel bicyclic lactams with potential  $\beta$ -lactamase inhibition properties. Since **[2+2]** cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) with an alkene is a very effective method for the synthesis of  $\beta$ -lactams, we plan our synthesis of one class of bicyclic lactam targets such as **52a** by reacting the cyclic alkene **51** obtainable from 2-adamantanone with CSI. The synthetic route to **52a** is shown in Scheme I. The alkene ester **50** was obtained according to a literature procedure in 85% and the

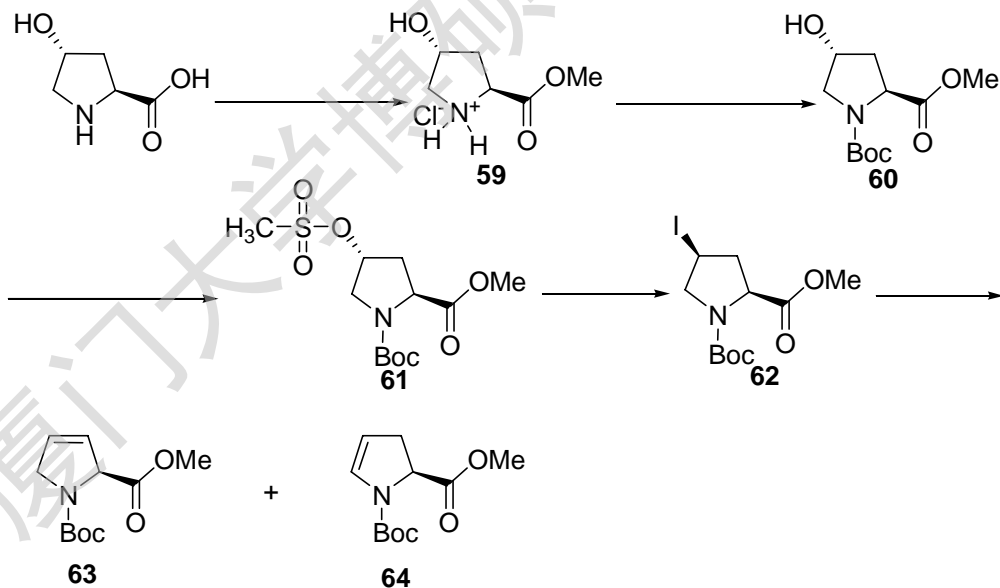
**【2+2】** cycloaddition of **51** with CSI proceeded with excellent regio- and stereoselectivity giving **52a** in 65% yield. The structure of **52a** was confirmed by spectroscopic methods and single crystal X-ray analysis after derivatisation by amide acylation with 4-bromo-benzoyl chloride.



Another objective of this thesis is to synthesize a second type of novel bicyclic  $\beta$ -lactams such as **57** starting from optically active  $\alpha$ -pinene employing the same **【2+2】** cycloaddition strategy. Cycloaddition of (+)- $\alpha$ -pinene with CSI afforded **54** in 74% yield. Protection of the lactam amide by TBSCl led to compound **55**, which was further acylated with  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  to give **56** in 87% yield. Deprotection of the lactam amide by KF in methanol led to compound **57** in 91.6% yield. This novel compound is to be converted to a water soluble bicyclic  $\beta$ -lactam **58** for  $\beta$ -lactamase inhibition testing.



The third part of this thesis deals with the synthesis of (*S*)-dehydroproline **63** and **64**. These two alkene intermediates for the **【2+2】** cycloaddition with CSI for the preparation of a third class of  $\beta$ -lactamase inhibitors have been prepared by a modified practical synthetic route.



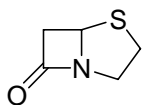
**Key words:**  $\beta$ -lactam;  $\beta$ -lactamase inhibitors; antibiotic; chlorosulfonyl isocyanate; **【2+2】** cycloaddition

## 第一章 引言

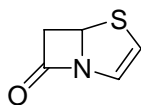
抗生素(Antibiotics)是目前临床上使用最多的一类抗菌药,从 20 世纪 40 年代初青霉素用于临床后,就揭开了抗生素治疗细菌感染的序幕。按照化学结构特点的不同,抗生素可以分为  $\beta$ -内酰胺类、四环素类、氨基糖苷类和大环内酯类等四大类<sup>[1]</sup>,其中, $\beta$ -内酰胺类抗生素是目前临床上使用量最大、用途最广泛的一类抗生素。

早在 3000 多年前,我国的祖先就知道豆腐上的霉具有治疗作用,可以将它用于治疗疮、痈等疾病。在 1929 年, Fleming 意外地发现在培养葡萄球菌的琼脂平板上污染青霉菌后有溶菌现象。进一步研究后发现,在青霉菌液体培养基的滤液中有显著的抗 G<sup>+</sup>和 G<sup>-</sup>球菌的作用,他将这一抗菌物质命名为青霉素。到 1940 年, Florey 和有关学者终于提取了可供临床注射使用的青霉素。由于青霉素的疗效卓越,毒性低微,所以引起了各方面的重视。于是,抗生素的研究和生产也就蓬勃发展起来,从而进入了化学治疗的新时代<sup>[2]</sup>。经过半个多世纪特别是近 30 年的努力, $\beta$ -内酰胺类抗生素的研究与开发已经取得了巨大的进展,作为最常用和品种最多的一类抗生素, $\beta$ -内酰胺类抗生素为保护人类的健康、延长寿命发挥了巨大的作用<sup>[3]</sup>。

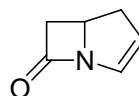
$\beta$ -内酰胺( $\beta$ -Lactam)类抗生素是指分子中含有四个原子组成的  $\beta$ -内酰胺环的一类抗生素, $\beta$ -内酰胺环是该类抗生素发挥生物活性的必需基团:在和细菌作用时, $\beta$ -内酰胺环开环与细菌发生酰化作用,从而抑制细菌的生长。 $\beta$ -内酰胺类抗生素的基本母核有以下几类:



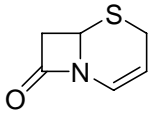
青霉烷



青霉烯



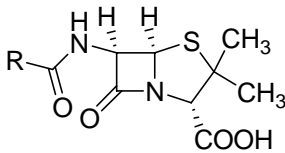
碳青霉烯



头孢烯

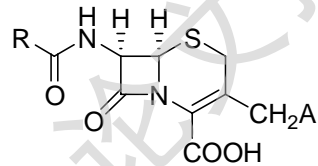
单环  $\beta$ -内酰胺

目前， $\beta$ -内酰胺类抗生素主要包括青霉素类，头孢菌素类及非典型  $\beta$ -内酰胺类等几种，它们的基本结构是：



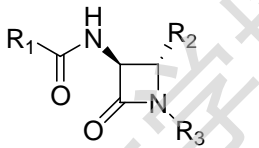
青霉素类

penicillins

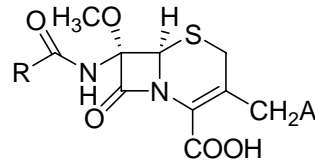


头孢菌素类

cephalosporins

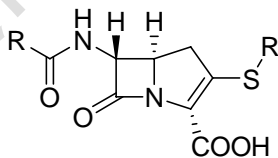
单环  $\beta$ -内酰胺类

monobactam



头霉素类

oxacephems



碳青霉烯类

carbapenems

由此可以看出， $\beta$ -内酰胺类抗生素的化学结构具有一些共同的特点：首先，它们分子中都具有一个四员的 $\beta$ -内酰胺环、除了单环 $\beta$ -内酰胺外，该四员环通过 N 原子和邻近的第三个碳原子与另一个五员或六员环相稠合、形成双环结构。其次，与 $\beta$ -内酰胺环相稠合的环上都含有一个羧基<sup>[1]</sup>。临床上常用它们的钠盐或钾盐，以增强其水溶性。因为钠盐的刺激性比钾盐的小，故临床使用较多。

$\beta$ -内酰胺类抗生素的抗菌作用很强，为快速杀菌药。对大多数 G+球菌(如溶血性链球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌等)、G+杆菌(如白喉棒状杆菌、破伤风梭菌、炭疽杆菌)、G-球菌(如脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌)和 G-杆菌(如伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、百日咳鲍特菌、大肠埃希菌、痢疾志贺杆菌等)以及螺旋体、放线菌等均有强大的抗菌作用<sup>[2]</sup>。

众所周知，所有的细菌都具有细胞壁，而哺乳动物则没有，这是两类细胞之间最主要的区别。细胞壁的主要成分为肽聚糖(peptidoglycan)，又称粘肽(mucopeptide)。其生物合成分为从胞浆内开始经胞浆膜至胞浆膜外的三个阶段，最终由已经合成的 N-乙酰葡萄糖胺(GANc)与 N-乙酰胞壁酸(MNAC)的十肽聚合物互相交叉联结形成网状结构。因此，细胞壁厚而坚韧，不但能保持细菌的外形，而且能维持胞浆内较大的渗透压，保证细菌的正常功能。多种抗菌药物之所以能起到抑制杀菌的作用，就是因为它们阻碍了细菌细胞壁生物合成中的不同环节。 $\beta$ -内酰胺类抗生素与细胞膜上的靶位—青霉素结合蛋白(PBPs)结合，抑制其活性，阻止了 N-乙酰葡萄糖胺与 N-乙酰胞壁酸十肽聚合物相互间的交叉联结，从而阻碍了胞壁肽聚糖的最终合成，造成细菌细胞壁的缺损。由于细胞壁被破坏，受菌体内高渗透压的影响，外界水分不断渗入菌体，致使细菌膨胀、变形、破裂、溶解而死亡<sup>[2]</sup>。由于人体细胞没有细胞壁，药物对人体细胞不起作用，具有很大的选择性，所以 $\beta$ -内酰胺类抗生素对人体的毒性很小，这是 $\beta$ -内酰胺类抗生



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库