

学校编码: 10384

分类号_____密级

学 号: 200425048

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

以 PPAR 为靶点的糖尿病高血压药物的初步研究及碳青霉烯类抗生素中间体的合成

Primary Research of Antidiabetic and Antihypertensive Drugs Target by PPAR and Synthesis of Key Intermediate in Carbapenem Antibiotics

陈 晓 飞

指导教师姓名: 靳立人 教授

郑剑峰 博士

专业名称: 化 学 生 物 学

论文提交日期: 2007 年 11 月

论文答辩时间: 2007 年 11 月

学位授予日期: 2007 年 月

答辩委员会主席: 黄培强 教授

评 阅 人: 黄培强 教授
魏邦国 副教授

2007 年 11 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产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

- 1、保密（ ），在 年解密后适用本授权书。
- 2、不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	III
缩略语简表.....	V
第一章 前 言.....	1
第一节 PPAR 受体及其糖尿病高血压药物的初步研究.....	1
第二节 碳青霉烯类抗生素重要中间体的合成.....	2
第三节 5-羟甲基噻唑的合成.....	4
参考文献.....	6
第二章 PPAR 受体及其糖尿病高血压药物的初步研究.....	7
第一节 文献回顾.....	7
第二节 设计分子.....	17
第三节 合成计划.....	19
第四节 结果与讨论.....	20
第五节 本章小结.....	26
参考文献.....	27
第三章 碳青霉烯类抗生素中间体 β-内酰胺的工业化及改进.....	31
第一节 文献回顾.....	31
第二节 合成计划.....	37
第三节 结果与讨论.....	39
第四节 本章小结.....	56
参考文献.....	58
第四章 5-羟甲基噻唑的合成.....	60
第一节 文献回顾.....	60
第二节 合成计划.....	64

第三节 结果与讨论.....	66
第四节 本章小结.....	72
参考文献.....	73
第五章 实验部分.....	76
第一节 PPAR 及其相关糖尿病高血压药物的初步研究.....	76
第二节 碳青霉烯类抗生素重要中间体的合成.....	81
第三节 5-羟甲基噻唑的合成.....	99
参考文献.....	103
第六章 结论及发表论文和申请专利情况.....	104
致谢.....	106
跋.....	1

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Contents

ABSTRACT (in Chinese)	I
ABSTRACT (in English)	III
List of Abbreviation	V
Chapter 1 Preface	1
1.1 Primary research of antidiabetic and antihypertensive drugs target by PPAR	1
1.2 Synthesis and industrialized improve of 1'R,3S,4S-4-(cyclopropylcarbonyloxy)-3-(1-hydroxyethyl)azetidin-2-one.....	2
1.3 Synthesis and industrialized improve of 5-hydroxymethylthiazole.....	4
1.4 Reference	6
Chapter 2 Primary research of antidiabetic and antihypertensive drugs target by PPAR.....	7
2.1 Introduction and Review of PPAR.....	7
2.2 Design Molecule.....	17
2.3 Plan of the Research	19
2.4 Results and Discussion	20
2.5 Conclusions of this Chapter	26
2.6 Reference	27
Chapter 3 Synthesis and industrialized improve of 1'R,3S,4S-4-(cyclopropyl Carbonyloxy)-3-(1-hydroxyethyl)azetidin-2-one.....	31
3.1. Introduction Review of Reported Methods.....	31
3.2 Plan of the Research.....	37
3.3 Results and Discussion	39
3.4 Conclusions of this Chapter	56
3.5 Reference	58
Chapter 4 Synthesis and industrialized improve of 5-hydroxymethylthiazole..	60

4.1. Introduction Review of Reported Methods	60
4.2 Plan of the Research.....	64
4.3 Results and Discussion	66
4.4 Conclusions of this Chapter	72
4.5 Reference	73
Chapter 5 Experimental Section	76
5.1 Primary research of antidiabetic and antihypertensive drugs target by PPAR.....	76
5.2 Synthesis and industrialized improve of 1'R,3S,4S-4-(cyclopropylcarbonyl oxy)-3-(1-hydroxyethyl)azetidin-2-one.....	81
5.3 Synthesis and industrialized improve of 5-hydroxymethylthiazole.....	99
5.4 Reference.....	103
Chapter 6 Conclusions.....	104
Acknowledgements.....	106

摘 要

本论文的主要工作是化学合成药物的研发,其中包括:以 PPAR 为靶点的糖尿病高血压药物的初步研究;碳青霉烯类抗生素重要中间体(3*S*,4*S*,5*R*)-4-环丙基氧代甲基-3-(1'-羟基乙基)-2 β -内酰胺的合成及其改进;抗艾滋病药物利托那韦中间体 5-羟甲基噻唑的合成及其工业化路线的改进。

1. 以 PPAR 为靶点的糖尿病高血压药物的初步研究:

通过文献调研,设计了化合物 I,期望其能够通过激活 PPAR 来达到降血糖和降血压的双重功效。同时,设计了一条相对较简单的合成路线,从对苯二酚出发,经六步反应合成了此化合物,总产率 10.1%。

2. (3*S*,4*S*,5*R*)-4-环丙基氧代甲基-3-(1'-羟基乙基)-2 β -内酰胺的合成及其改进:

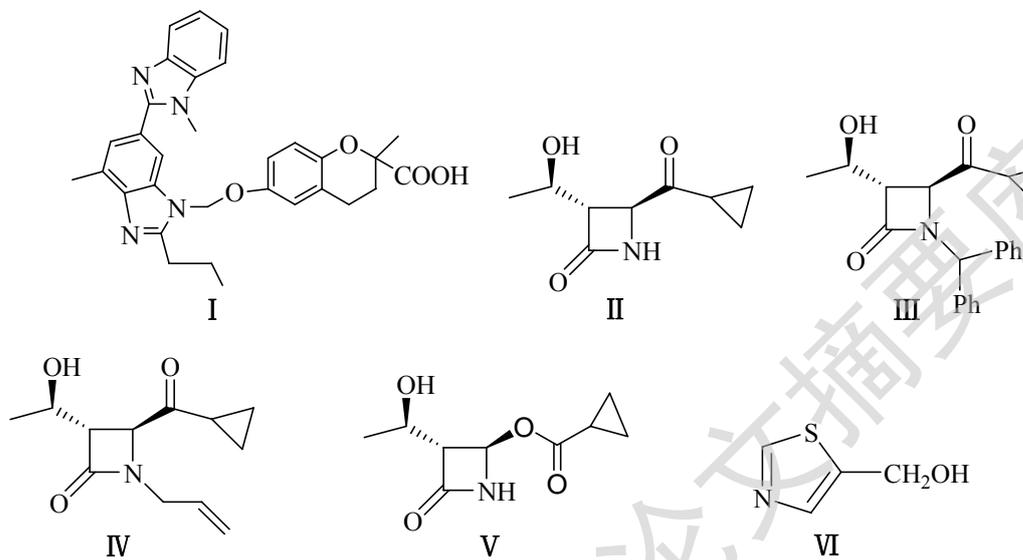
以 L-苏氨酸和甲基环丙基酮为起始原料,经过重氮盐溴代,环氧化, α -氢溴代,胺烷基化,酰胺化,环合,脱保护基等八步反应合成了化合物 II,柱层析纯化的总产率为 19.9%,减压蒸馏,重结晶纯化的总产率为 6.0%。整条路线原料易得,操作简便,产率高,较适合工业化生产的要求。确认了 4-环丙基氧代甲基-*N*-二苯甲基-3-(1'-羟基乙基)-2 β -内酰胺的绝对构型为 3*S*,4*S*,5*R*。

通过对氮保护基的改进,利用更为简单的烯丙基作为氮的保护基,设计了另一条合成路线,以 L-苏氨酸为起始原料,经过九步反应,合成了化合物 V,总产率 6.0%。

3. 5-羟甲基噻唑的工业化研究

参考已有的研究成果,验证了三条合成 5-羟甲基噻唑 VI 的路线,分别以甲酰胺,硫脲,1,3-二氯丙烯为起始原料合成 5-羟甲基噻唑。实验证明,以硫脲为起始原料合成 5-羟甲基噻唑的路线产率最好,达 23.8%。着重改进了此路线的后处理,利用四氢呋喃做溶剂,无需繁琐的后处理,可直接连续反应至生成噻唑-5-甲酸乙酯,随后通过减压蒸馏获得较纯净的产品;此外,优化了硼氢化钾/氯化锂还原体系,利用此优化条件还原噻唑-5-甲酸乙酯,获得了 54%的产率。

关键词： PPAR 糖尿病 β -内酰胺类抗生素 烯丙基保护基 5-羟甲基噻唑



ABSTRACT

Researching and developing chemosynthetical drugs is the primary work of this thesis, including: a. primary research of antidiabetic and antihypertensive drugs target by PPAR; b. synthesis and industrialized improve of (1'R,3S,4S)-4-(Cyclopropylcarbonyloxy)-3-(1-hydroxyethyl)azetidin-2-one which is the key intermediate in carbapenem antibiotics; c. synthesis and industrialized improve of 5-hydroxymethyl thiazole which is the key intermediate in Ritonavir, an anti-AIDS agent.

1. Primary research of antidiabetic and antihypertensive drugs target by PPAR

We designed a compound I by refer to relative literature, and wish it would active PPAR, so that obtain double efficacies of antidiabetes mellitus and antihypertension. We also designed a simple synthesis route from hydroquinon, and synthesized compound I by six steps reaction (10.1% yield).

2. Synthesis and industrialized improve of 1'R,3S,4S-4-(cyclopropyl carbonyloxy)-3-(1-hydroxyethyl)azetidin-2-one

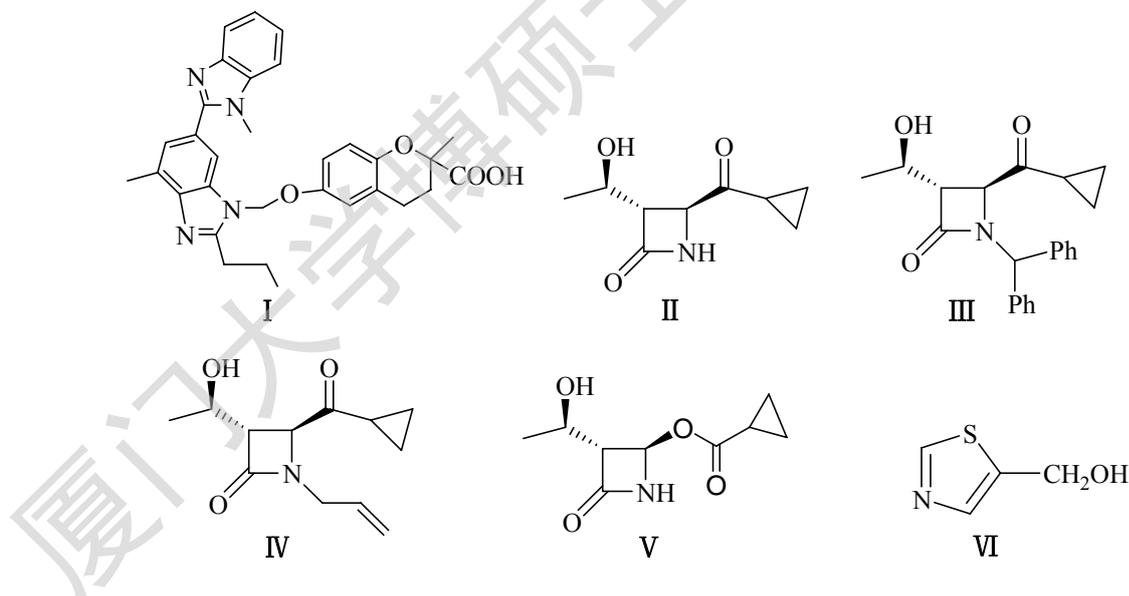
We synthesized compound II from L-threonine and cyclopropyl methyl ketone as raw materials, subsequently through eight steps including diazotization, epoxyazation, bromosubstitution, aminoalkylation, carboxamidation, deprotection and so on. The yield is 19.9 % purified by column chromatography on silica gel and 6.0 % purified by distillation under reduced pressure and crystallization. The characteristics of this synthesis route are easy to gain materials, simple to manipulate, so we reckon it has potential industrialized production.

We designed another synthesis route through allyl as amino-protection group. From L-threonine and cyclopropyl methyl ketone as raw materials, subsequently through nine steps we synthesized compound V (6.0 % yield).

3. Synthesis and industrialized improve of 5-hydroxymethylthiazole

Referring to relative literature, we validated three synthesis routes to synthesize 5-hydroxymethylthiazole VI with formamide, thiourea and 1,3-dichloro-1-propene as raw materials respectively. The experiment proved the synthesis route using thiourea as raw material gained the best yield (yield: 23.8%). We improved purification manipulation of this synthesis route, decreasing of purification manipulation, so that continuous reaction to ethyl thiazole-5-carboxylate directly. Furthermore, we optimized the condition of reductive system with KBH_4/LiCl , and obtained 54% yield to reduce ethyl thiazole-5-carboxylate.

Keywords: PPAR, Diabetes Mellitus, β -Lactam Antibiotics, Allyl Protect Group, Thiazol-5-ylmethanol



缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
Ans	<i>p</i> -methoxyphenyl / 对甲氧基苯基
Bn	benzyl / 苄基
BINAP	1.1'-binaphthyl-2.2'-diphemyl phosphine
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid / 间氯过氧苯甲酸
CAN	cerium(IV) ammonium nitrate / 硝酸铈铵
CHPA	isopropylcyclohexylamine / 异丙基环己基胺
DAM	bis(4-methoxyphenyl)methyl / 二对甲氧苯基甲基
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene / 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DEAD	diethyl azodicarboxylate / 偶氮二甲酸二乙酯
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine / 4- <i>N,N</i> -二甲胺基吡啶
DMB	2,4-dimethoxybenzy / 2,4-二甲氧基苯基
EEDQ	2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline
HMDS	hexmethyldisilazane / 六甲基二硅基胺烷
LCHPA	lithium cyclohexyl isopropylamide / 环己基异丙基胺基锂
LDA	lithium isopropylamide / 二异丙基胺基锂
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide / <i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺
Ph	phenyl / 苯基
PG	protective group / 保护基
PTSA (<i>p</i> -TsOH)	<i>p</i> -toluenesulfonic acid / 对甲苯磺酸
Py (pyr)	pyridine / 吡啶
TBS (TBDMS)	<i>t</i> -butyldimethylsilyl / 叔丁基二甲基硅基

缩略语简表

TBDMS-OTf	<i>t</i> -butyldimethylsilyl triflate/三氟甲磺酸叔丁二甲硅酯
TBAB	tetrabutylammonium bromide / 四丁基溴化铵
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化铵
Tf	trifluoromethane sulfonate / 三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid / 三氟乙酸
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
TMS	trimethylsilyl / 三甲基硅基
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl or Tosyl / 对甲苯磺酰基

第一章 前言

制药工业作为关系国民生命健康的一个行业，其重要性不言而喻。据统计，2006 年全球处方药销售总额达到 6430 亿美元，其中中国的销售额为 134 亿美元。心血管疾病类药物、抗生素和抗艾滋病药物是临床用量很大的三类药物，而作为一个发展中国家，我国在这些领域的基础仍相当薄弱，国际竞争力低下，对于这些药物的研究具有现实的理论意义和社会经济价值。

第一节 PPAR 受体及其糖尿病高血压药物的初步研究

1988 年 Reaven 等¹首先提出了代谢综合症 (Metabolic Syndrome) 这个概念。他认为, 胰岛素抵抗和动脉粥样硬化之间存在着某些必然的联系。从那以后, 医学界就把胰岛素抵抗、糖代谢异常、脂质紊乱、高血压、尿酸过多、微蛋白尿、血凝过快等并发症统称为代谢综合症²。由此可知, 糖尿病人往往也是心脏病、高血压、肥胖等病的高发人群³。

糖尿病可分为胰岛素依赖型 (I 型糖尿病) 和非胰岛素依赖型 (II 型糖尿病)。II 型糖尿病药物根据作用靶点不同大体可分为: α -葡萄糖苷酶抑制剂, 胰岛素分泌促进剂, 过氧化酶增殖体激动受体激动剂, 醛糖还原酶抑制剂, 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂, 肾上腺素受体激动剂, 脂肪酸代谢干扰剂, 核酸药物和基因治疗等。

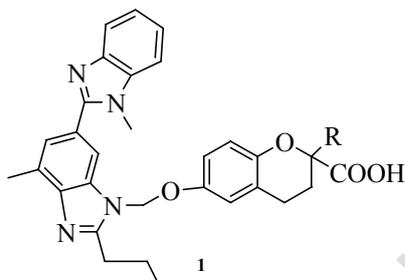
高血压按病因分类可分为原发性高血压和继发性高血压两个主要类型。原发性高血压约占高血压患者的 90%, 其病因和发病机理还不清楚。

高血压药物根据作用靶点不同大体可分为: 醛固酮拮抗剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、 β -受体阻断剂、血管扩张剂、钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、利尿剂、过氧化酶增殖体激动受体激动剂 (PPAR) 等。

过氧化酶增殖体激动受体是时下研究比较热门的一个关于糖尿病和高血压药物共同作用的靶点。其中, 有许多以它为作用靶点的糖尿病药物已经上市或正在临床研究中, 但其作为高血压药物作用靶点的研究才刚刚起步, 现仅发现少许已经临床使用多年的高血压药物对其有激动作用, 如: 替米沙坦 (Telmisartan) 对

PPAR γ 受体具有部分激动的作用，而高剂量的伊贝沙坦对 PPAR γ 受体也有少量的激活作用⁴⁻⁵。某些以 PPAR 为作用靶点的糖尿病药物也具有降血压的作用，如：罗格列酮等噻唑烷二酮类药物⁶⁻⁷，苯扎贝特等⁸⁻¹⁰ 贝特类药物。

因此，考虑开发一类以 PPAR 为作用靶点的既能降血糖，又能降血压的药物。通过查阅相关文献，设计了如下分子 1 (Scheme 1.1)。



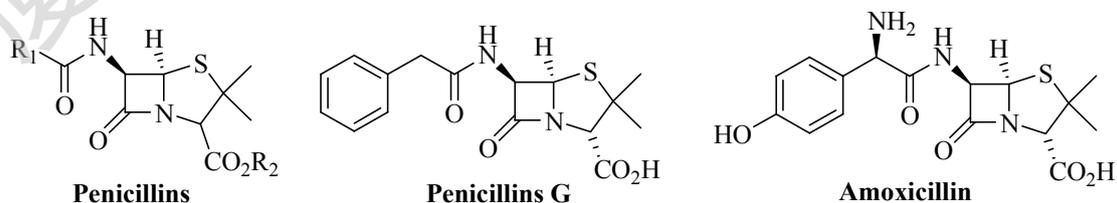
Scheme 1.1

第二节 碳青霉烯类抗生素重要中间体 β -内酰胺的工业化及其改进

抗生素(antibiotics)是微生物的代谢产物，是由某些特定的真菌、细菌或其他微生物在繁殖过程中所产生的一类具有杀灭或抑制微生物生长的物质，也可人工合成。在很多情况下，自然物质的合成相似物也被发展出来，这些称之为半合成抗生素。其中， β -内酰胺类抗生素(β -lactam antibiotics)¹¹⁻¹³ 是最重要的一类抗生素。

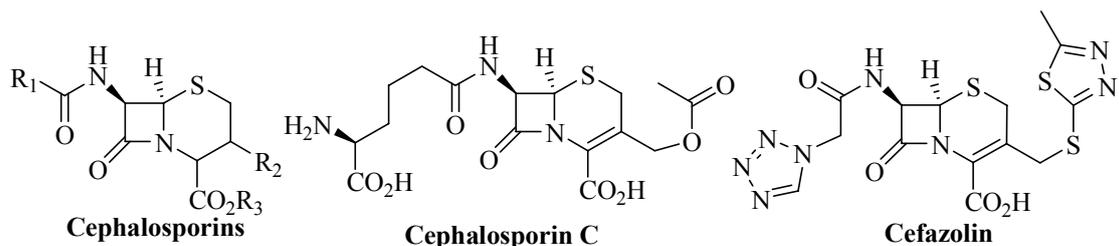
β -内酰胺类抗生素(β -lactam antibiotics)可分为六类¹⁴⁻¹⁶：

1、青霉素类(Penicillins)，代表药物：青霉素 G，阿莫西林(Amoxicillin)。



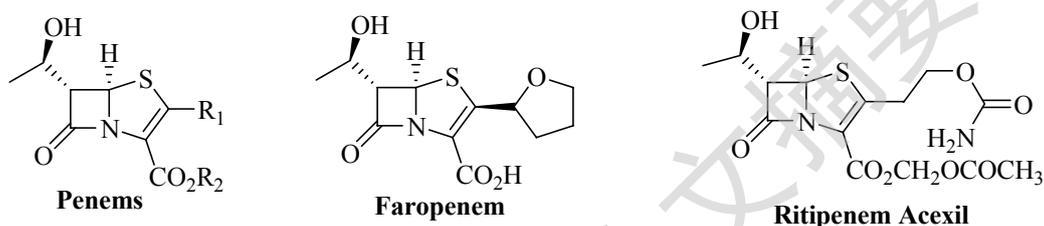
Scheme 1.2

2、头孢菌素类(Cephalosporins)，代表药物：头孢菌素 C，头孢唑林(Cefazolin)。



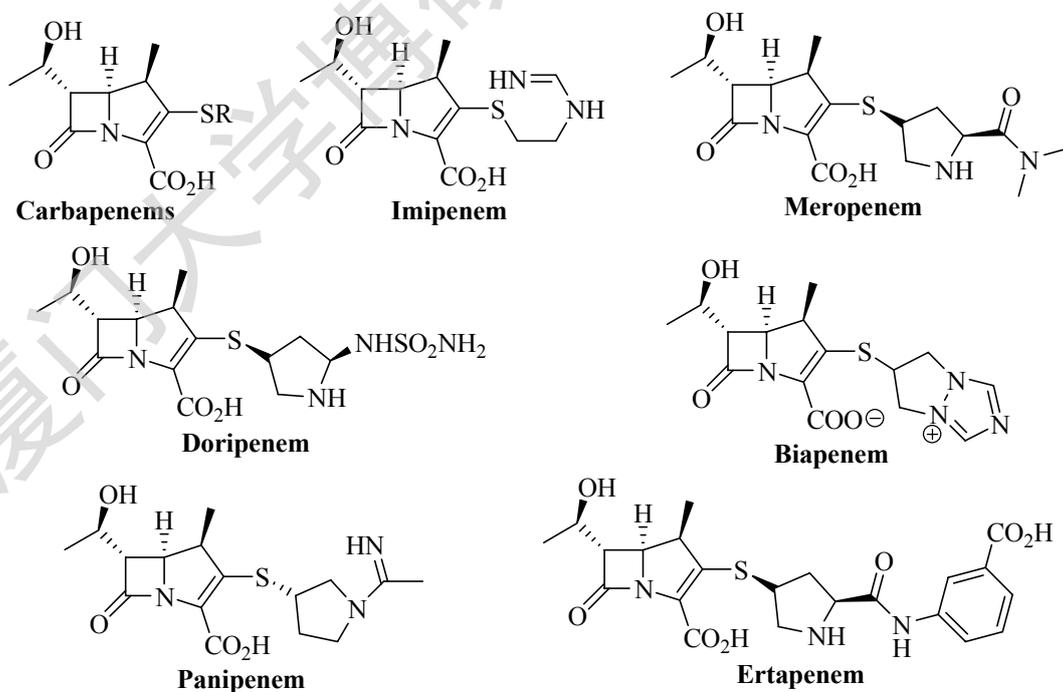
Scheme 1.3

3、青霉烯类 (Penems), 代表药物: 法罗培南 (Faropenem), 利替培南酯 (Ritipenem Acexil)。



Scheme 1.4

4、碳青霉烯类 (Carbapenems), 代表药物: 亚胺培南 (Imipenem), 美罗培南 (Meropenem), 多尼培南 (Doripenem), 比阿培南 (biapenem), 培尼培南 (Panipenem), 厄他培南 (Ertapenem)。



Scheme 1.5

5、单环 β -内酰胺类 (Monobactams), 代表药物: 氨曲南 (Aztreonam), 卡芦莫南

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 for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库