维普资讯 http://www.cqvip.com

256-258

文章编号：0253-3626(2000)03-0256-03

12

抗2型糖尿病新药曲格列酮的合成研究

余　瑜、郭亚飞、吴　骏、严燊和

（重庆医科大学药物化学与生物材料研究室 400016）

摘　要：目的　研究曲格列酮的合成路线；**方法**　为避免选择性醚化反应，将前两步(还原和选择性醚化)反应，重新设计和调整为三步反应，即酯化、醚化和还原反应。**结果**　每步反应专属性较强。有二个新的化合物(II)和(III)生成；整个反应单除了用柱色谱分离而直接得到产物。**结论**　酚醚化反应收率为98%、比文献报道提高了10%以上。总收率约为17%，并有工业化生产的可能。

关键词：曲格列酮；合成；2型糖尿病；非胰岛素依赖性糖尿病

中国图书分类法分类号：R977.15　　**文献标识码：**A　　**收稿日期：**1999-11-18

Studies on synthesis of antidiabetic drug troglitazone

YU Yu、et al

Research laboratory of pharmaceutical chemistry and biomaterials, College of Basic Medicine

Abstract: Objective　This paper reported the studies on synthesis of troglitazone. **Methods**　The three steps (esterification, etherization and reduction) were changed for the first two steps (reduction and selected etherization). **Results**　The two new compounds II and III were obtained, and these were obtained without column chromatography in all reactions. **Conclusion**　The experimental results showed that the yield(98%) of etherization was 10% more than that reported in the literature. The total yield is about 17%.

Key Words: Troglitazone; Synthesis; Type 2 diabetes; Non insulin dependent diabetes mellius; NIDDM

根据WHO 1997年报告，1995年全世界有糖尿病患者1.25亿、预测至2025年将猛增至2.29亿，其中2型糖尿病是糖尿病最常见的一种类型，占患者总数的95%以上。近年来研究公认，2型糖尿病的主要病因是胰岛素抵抗(Insulin resistance, INR)。曲格列酮(Troglitazone, TZG)是九十年代中期上市的抗2型糖尿病的、属于噻唑烷-2,4-二酮类的第一个新药，为胰岛素增敏剂[1]。噻唑烷-2,4-二酮类(Thiazolidine-2,4-diones)是一类新型、安全、直接针对2型糖尿病即非胰岛素依赖性糖尿病(Non insulin dependent diabetes mellius, NIDDM)病因的治疗药物。TZG具有独特的降低INR的机制，不刺激胰岛素分泌，通过糖代谢的酶系、增加肝、肌肉、脂肪组织对胰岛素的敏感性，改善并降低INR的作用，降低血糖但不引起低血糖、与此同时不破坏血糖-胰岛素间的负反馈平衡，加强脂质代谢，改善致粥样硬化脂象，不增加体重。从化学结构上看，TZG有一个α-维生素E亚基，可与脂质过氧化物酶结合，并使之活性降低。而后者在NIDDM常是增高的，并为致粥样硬化的一个主要病理改变。由此可见，TZG在治疗NIDDM时可能具有双重作用[2,3]。

根据文献报道[4]，TZG的合成路线是以6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-2-甲酸为起始原料，经还原，选择性醚化，芳醚化、水解，乙酰化，还原，Merwein反应，环合，水解制得本品，共九步反应。反应如图1。

此合成路线不足之处有二：

第一，第二步反应在醇、酚羟基存在下选择性进行酚醚化反应(收率86%)欠佳。根据实验探索，将前第一、二步反应——还原和选择性醚化反应，重新设计和调整为三步反应，即酯化、醚化和还原反应，有二个新的化合物(II)和(III)生成，并对化合物(II)进行了确证，见图2所示。

其中醚化反应的收率约为98%，比文献报道[4]的收率提高了10%以上。

第二、反应中，有些条件不易控制，在产物分离时需用柱色谱分离方法。在九步反应中，特别是后三步反应条件不易控制，采用了柱色谱分离产物，并且有一定的难度，甚至有时根本得不到产物。经实验，将原所用的一些溶剂、试剂、反应条件等作了一些改变，减少了副产物生成，在整个反应过程不用柱色谱分离，可直接得到产物。总收率约为17%。

作者介绍：余　瑜（1960-　），男，副教授，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

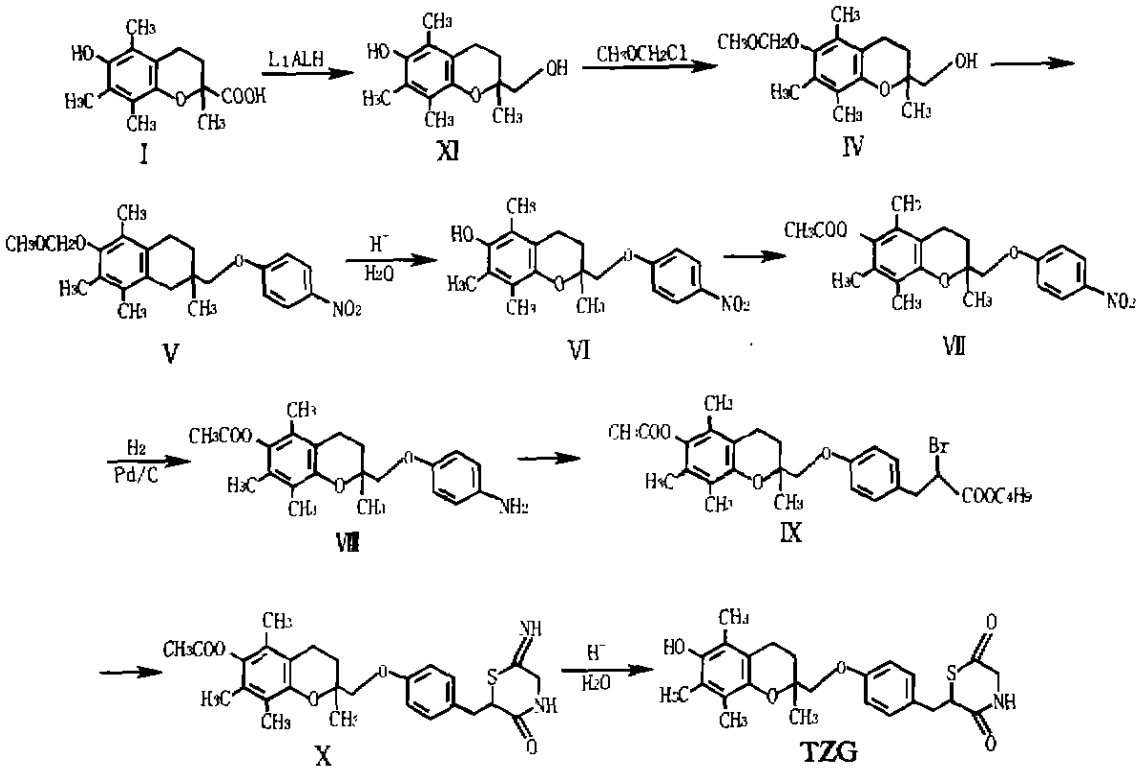


图1 文献[1]报道的TZG合成路线

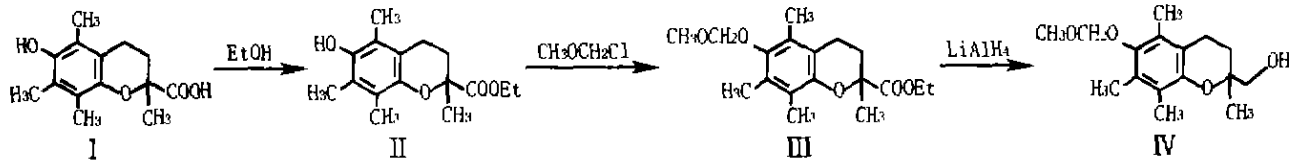


图2 将图1合成过程中的第1、2步反应重新设计为三步反应

1 实验方法与结果

所有熔点均未校正。元素分析在意大利MOD-1106元素分析仪上测定。EI-MS 由日立NEC DX-300质谱仪测定，红外光谱在日本岛津IR-440红外分光光度计上测定。

1.1 化合物II的制备

将化合物I（50g，0.2mol/L）溶于乙醇中，加甲苯和少许浓硫酸。缓慢分馏，并将分馏柱顶部温度控制在80℃以内。然后，减压除去乙醇，加苯和乙酸乙酯提取，用稀碱溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥。除去溶剂，得白色固体，即化合物II，53.8g，收率为：96%，M.P. 116～118℃；MS(m/z) 278(M^+)；元素分析以$C_{16}H_{22}O_4$计算，理论值(%)：C69.04，H7.98；实测值(%)：C69.07，H8.00。

1.2 化合物VI的制备

将化合物II（45.4g，0.16mol/L）溶于DMF 100 ml中，在冰浴和搅拌下，加入氢化钠（用正己烷洗三次），然后，滴加氯甲醚，滴加完后再搅拌1h，倾入冰水中，用乙酸乙酯提取，用水洗至中性，无水硫酸钠干燥。除去溶剂，得黄色液体，即化合物III，52g，收率为：98%。

将化合物III（32g，99mmol/L）溶于THF中，缓慢加入$LiAlH_4$和THF混合物中，滴加完后，在室温搅拌2h，然后，倾入冰水中，加稀酸，乙酸乙酯提取，用稀碱，稀酸溶液洗涤，用水洗至中性，无水硫酸钠干燥。除去溶剂，得红色油状化合物IV，27.6g，收率为：99%。

取氢化钠置于烧瓶中，用正己烷洗三次，加DMSO 110 ml和含化合物IV（27.6g，98.6mmol/L）的苯溶液，在60℃下，搅拌20min，然后冷至30℃，少量多次加入对-氯硝基苯33g（0.21mol/L）。在60～70℃反应数小时，倾入冰水中，乙酸乙酯提取，用水洗至中性，无水硫酸钠干燥。除去溶剂，得红色油状化合物V，34.8g，收率为：88%。

将化合物V（16.4g,40.9mmol/L）溶于含10%硫酸的乙酸150ml中，在60℃反应10min，冷却，倾入稀碱和冰水的混合物中，调节pH至中性，乙酸乙酯提取，用无水硫酸钠干燥。除去溶剂，得红色油状液体，再用环己烷洗涤，残留油状物放置固化得结晶，用95%乙醇重结晶，得化合物VI，13.7g，收率为：94%，M.P. 114～116℃（文献M.P. 114～116℃）。

1.3 化合物VIII的制备

将化合物VI（10.2g，28.6mmol/L）溶于吡啶30ml中，在10℃和搅拌下，滴加乙酸酐（15ml，0.14mol/L），然后在30℃搅

维普资讯 http://www.cqvip.com

拌数小时，冷却，倾入冰水中，用稀酸，稀碱和水洗至中性，无水硫酸钠干燥。除去溶剂，得红色油状化合物VII，10.6g，收率为：93%。

将化合物VII (12.4g，31mmol/L)溶于甲醇和苯混合液中，加10% Pd/C 3.5g，在室温下，常压氢化，过夜，次日，过滤，用甲醇洗涤，回收把炭，除去溶剂，得固体化合物VIII、9g，收率为：79%，M.P. 136~137℃，（文献：M.P. 138～140℃）。

1.4　化合物X的制备

将化合物VIII （10g，27.1mmol/L）溶于丙酮10ml和40%HBr 1ml溶液的混合液中，在冰浴和搅拌下，滴加$NaNO_2$（2.95g,43.4mmol/L）溶液，再滴加丙稀酸丁酯，然后，加CuBr （0.47g, 3.3mmol/L），有气体产生，再搅拌至无气体产生为止。加苯提取，与盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，除去溶剂，得红色油状化合物IX。

将此红色油状物IX、硫脲和乙酸钠溶于甲醇中，回流过夜，次日，蒸去甲醇，用苯提取，稀碱溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥。除去溶剂，加丙酮析出固体，过滤，烘干得白色固体，即化合物X，6g，收率为：46%，M.P. 216～218℃，MS(m/z)482(M^+)；元素分析以$C_{26}H_{30}N_2O_5S$计算，理论值(%)：C64.72，H6.27，N5.80，S6.63；实测值(%)：C64.69，H6.25，N5.81，S6.64。

I.5　曲格列酮(TZG)的制备

将化合物X (3g，6.2mmol/L)溶于甲氧基异丙醇-2 18ml和稀盐酸中，加热回流，冷却，析出固体，过滤，烘干，用丙酮重结晶，得曲格列酮，1.8g，收率为：66%，M.P.185～187℃，（文献：M.P. 184～186℃）. MS(m/z)441(M^+)；元素分析以$C_{24}H_{27}NO_4S$计算，理论值(%)：C65.29，H6.16，N3.17，S7.26；实测值(%)：C65.22，H6.13，N3.17，S7.25；IR (KBr/cm)：3400(OH)，3300(NH)，1740，1680(C=O)，1580(C=C)。

2　讨　论

2.1　在曲格列酮的合成路线研究中，从工业化生产方面考虑，调整后拟定的合成曲格列酮的制备路线（共十步反应），与文献[4]相比，设计路线较为合理，从实验结果看来，基本上每步反应专属性较强。总收率约17%，并有工业化生产的可能。

2.2　文献报道[4]经两步反应制备化合物IV的总收率约为78%，而经重新设计和调整为三步反应制备化合物IV的总收率约为93%。其中醚化反应的收率约为98%，比文献报道[4]的收率提高了10%以上。并且有二个新的化合物(II)和(III)生成。

2.3　在整个反应过程中可直接得到产物，革除了用柱色谱分离产物的方法。

通过上述研究和实验结果表明，本文调整后拟定的曲格列酮合成路线，有工业化生产的可能。

参　考　文　献

[1]　Caroline MS，Markham A. Troglitazone [J]. Drugs，1997;54(1):89-101.

[2]　Matsumoto K，Miyake S，Yano M，et al. Increase of lipoprotein(a) with troglitazone [J]. Lancet，1997;350(9093):1748-1749.

[3]　彭怡文. 治疗NIDDM的一类新药 THIAZOLIDINE DIONES [J]. 国外医学(内分泌分册)，1998;18(1):16-19.

[4]　Takao Yoshioka，Takashi Fujita，Tsutomu Kanai，et al. Studies on Hindered Phenols and Analogues. 1. Hypolipidemic and Hypoglycemic Agents with Ability To Inhibit Lipid Peroxidation[J]. J Med Chem. 1989;32:421-428.