

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学 号: 200325038

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

磷酰化氨基酸酯的研究及硫醚不对称催化  
氧化的研究

The study of N-phosphorylated Amino Acid Esters and the  
Study on Asymmetric Catalyzed Oxidation of Sulfide

蔡谊敏

指导教师姓名: 赵玉芬 教授、院士

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2006年6月

论文答辩时间: 2006年6月

学位授予日期: 2006年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2006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

## 摘 要

本论文工作包括两部分内容。

### 第一部分：

在生命科学中，磷和氨基酸占有重要地位。目前，在生命过程中还未发现不含磷的生命体。N-磷酸化氨基酸及其酯是天然氨基酸的含磷类似物，它们作为最小的酶分子模型，其合成与性能研究引起广泛重视，是近代杂原子化学研究领域的热点之一，且该类化合物还具有抑菌、抗肿瘤、杀虫以及抗植物病毒的活性。磷酸化氨基酸酯上与磷原子相连的两个烷氧基不同以及氨基上取代基的不同将导致生物活性的巨大差异，同时薄荷环也是一种具有多种生物活性的环。综合二者的结构特点和生物活性，本论文采用亚硫酸氯作为氯代试剂，首次合成了一系列含有薄荷环的磷酸化氨基酸酯，并经红外光谱、高分辨质谱、核磁共振谱对其进行充分的表征，对其在磷谱和质谱裂解上一些特征规律进行了分析和总结。

在一系列新合成的磷酸化氨基酸酯类化合物中，发现其中之一的化合物O-异丙基-O-(2-异丙基-5-甲基)环己基磷酸化-D-苯丙氨酸甲酯可以用重结晶的方法将一对非对映异构体进行拆分。

本论文初步探讨了这一系列化合物的抗菌与抗肿瘤生物活性，结果表明化合物 3a~3k (除 3d 外) 都具有较强的抗 Raji (人 B 淋巴瘤细胞) 生物活性，它们的  $IC_{50}$  值分别为 12.6, 14.4, 18.5, 20.6, 26.9, 29.7, 51.3, 29.6, 50.8, 29.6  $\mu\text{g/mL}$ ，而且化合物 (3a, 3b, 3l) 还具有一定的抗 KB (人口腔上皮癌细胞) 和 Hep-G2 (肝癌细胞) 的生物活性，其  $IC_{50}$  值分别为 23.8, 22.5, 19.2  $\mu\text{g/mL}$  和 21.9, 16.1, 10.2  $\mu\text{g/mL}$ 。我们发现其活性随着 R 取代基团的增大而减小，而且对于 3j 和 3k; 3h 和 3i 两对磷酸化氨基酸酯，D-型的活性远高于 L-型的活性，这都为寻找具有更高活性的含磷化合物指明了方向。

### 第二部分：

光学纯的亚砷化合物具有广泛而重要的应用价值，它的用途分为三种：一是手性中间体和辅剂；二是手性配体和催化剂；三是手性药物，如 Esomeprazole。

手性催化是合成不对称硫醚氧化的重要手段。现在不对称亚砷化反应的催化体系主要有 Ti/酒石酸酯、Ti/BINOL, Ti、Mn、V 的 Salen 络合物, V、Fe 的 Schiff 碱络合物。

本论文首次制得结构确切的氨基醇的钒 Schiff 碱络合物并应用于催化硫醚氧化反应。较系统地考察了反应中底物的结构、氧化剂用量、反应时间等因素对产率和对映选择性的影响, 寻找到简单、廉价的钒 Schiff 碱络合物催化体系并取得了较好的结果 (对于苯甲硫醚的催化可达到 99%ee 和 > 40% 的产率)。

**关键词:** 磷酰胺类衍生物; 生物活性; 对映选择性硫醚氧化; 钒 Schiff 碱络合物

厦门大学博士论文摘要

## Abstract

There are two parts in this thesis.

### Part I:

Phosphoryl compounds and amino acid play crucial roles in life chemistry. N-phosphoryl amino acid and phosphoryl amino acid esters are phosphorous analogs. These kind of compounds also have the activities of anti-bacterial, anticancer, pesticidal and antivirus of plants. It was expected that the different alkyloxy groups in N-phosphorylated amino acid esters and different substitute group in amino acids might cause variation on their biological activity.

Since mint is a cyclic compound with many kinds of biological activity, a series of N-phosphorylated amino acid esters containing the mint ring were synthesized. Their structures were confirmed by IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, MS spectra. It was found that there were some characteristics propoties in their MS and  $^{31}\text{P}$  NMR spectra. In this thesis it showed that these compounds 3a~3k (except 3d) exhibited strong cytotoxicities towards the Raji cell (  $\text{IC}_{50}$  values was 12.6, 14.4, 18.5, 20.6, 26.9, 29.7, 51.3, 29.6, 50.8 and 29.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectively). In addition, some of them ( 3a, 3b, 3l ) also show moderate cytotoxicities towards the KB cell line with  $\text{IC}_{50}$  values 14.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 12.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectively, and moderate cytotoxicities towards the Hep-G2 cell (  $\text{IC}_{50}$  values was 22.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 23.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 19.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively).

In addition, it was interested to find that the diastereomers ( $R_p$  and  $S_p$ ) compounds 2-isopropoxy-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyloxy)-phosphoryl -D-amino acid ester could be separated by crystallization in EtOAc and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

## Part II:

Optical pure sulfoxides have important application. They are used as chiral intermediates, auxiliaries, chiral ligands for catalysts and chiral drugs such as esomeprazole.

Catalytic asymmetric oxidation of sulfides is the best method for synthesis of chiral sulfoxides with the merit of atomic economy and practice. Although many advances have been achieved, many catalysts are limited in alkyl aryl sulfides. Therefore, new kinds of substrates need to be developed. Thus, enantioselective sulfoxidation is an important project to be further studied.

In this thesis, the structure-defined amino alcohol derived vanadium Schiff base complexes were synthesized. And enantioselective sulfoxidation /kinetic resolution catalyzed by these simple, cheap vanadium complexes had achieved better results. The sulfoxide predominant in the (S)-form was obtained up to 99% ee as well as 40% yield.

**Keywords:** Phospho-aminates; Biological activities; Enantioselective sulfide oxidation; Vanadium Schiff base complexes

# 目录

中文摘要

英文摘要

第一部分：不对称磷酰化氨基酸及其酯的合成及活性检测.....1

第一章 前 言 .....1

1.1 N-磷酰化氨基酸的性质.....1

1.1.1 N-磷酰化氨基酸的化学性质 .....1

1.1.2 N-磷酰化氨基酸的生化性质 .....2

1.1.3 N-磷酰化氨基酸的结构是其性质的决定因素 .....3

1.2 有机磷立体化学研究进展.....4

1.2.1 磷与生命化学.....4

1.2.2 有机磷立体化学基本类型.....4

1.2.3 有机磷立体化学与生物活性.....4

1.2.4 有机磷立体化学研究最新进展.....8

1.3 薄荷醇的药用价值.....10

1.4 课题提出： ..... 11

第二章 不对称磷酰化氨基酸酯的研究.....12

2.1 O-异丙基-O-(2-异丙基-5-甲基)环己基磷酰化氨基酸酯的合成.....12

2.1.1 实验部分.....12

2.1.1.1 试剂.....12

2.1.1.2 仪器.....13

2.1.1.3 反应方程式与步骤.....13

2.1.1.3.1 化合物 1 的合成.....14

2.1.1.3.2 化合物 2 的合成.....14

2.1.1.3.3 化合物 3 的合成.....14

2.1.2 反应机理.....14

2.1.3 不对称亚磷酸酯及不对称磷酰化氨基酸酯的波谱表征.....15

2.1.3.1 不对称亚磷酸酯及不对称磷酰化氨基酸酯的波谱数据.....15

2.1.3.2 不对称亚磷酸酯及不对称磷酰化氨基酸酯的波谱规律.....21

2.1.3.2.1 IR 光谱.....21

2.1.3.2.2  $^1\text{H}$  NMR 谱 .....21

2.1.3.2.3  $^{13}\text{C}$  NMR 谱 .....21

2.1.3.2.4  $^{31}\text{P}$  NMR 谱.....22

2.1.3.2.5 质谱数据分析.....23

2.1.4 磷酰化氨基酸酯非对映异构体的拆分 .....26

2.1.5 不对称磷酰化氨基酸的合成.....28

2.1.5.1 磷酰化氨基酸的合成方法.....28

2.1.5.2 不对称磷酰化氨基酸与不对称磷酰化氨基酸酯的磷谱数据对比.....	29
<b>2.2 O-异丙基-O-(2-异丙基-5-甲基)环己基磷酰化氨基酸酯生物活性的研究</b> .....	<b>30</b>
2.2.1 化合物(3a~3l)的抗菌活性测定 .....	30
2.2.1.1 实验材料.....	30
2.2.1.2 实验方法和结果.....	31
2.2.2 化合物(3a~3l)的抗肿瘤活性测定 .....	31
2.2.2.1 主要试剂及耗材.....	31
2.2.2.2 主要仪器.....	31
2.2.2.3 实验方法: MTT 法 .....	32
2.2.2.4 实验过程.....	33
2.2.2.4.1 细胞的培养.....	33
2.2.2.4.2 样品液的制备.....	33
2.2.2.4.3 样品测试.....	34
2.2.2.4.4 数据处理.....	34
2.2.2.4.5 化合物的抗肿瘤活性.....	34
<b>2.3 结果和讨论</b> .....	<b>36</b>

## 第二部分 硫醚不对称催化氧化的研究.....37

### 第三章硫醚不对称催化氧化的研究进展.....37

<b>3.1 手性亚砷的用途</b> .....	<b>37</b>
3.1.1 手性中剂间体和辅剂.....	37
3.1.2 手性配体和催化剂.....	38
3.1.3 手性药物.....	38
<b>3.2 手性亚砷的合成方法</b> .....	<b>38</b>
3.2.1 生物的亚砷化方法.....	38
3.2.2 化学的亚砷化方法.....	39
3.2.2.1 手性辅剂诱导的方法.....	39
3.2.2.2 手性氧化剂的方法.....	39
3.2.2.3 手性包结拆分的方法.....	40
3.2.3 不对称催化亚砷化反应.....	40
3.2.3.1 手性 Schiff 碱为配体.....	40
3.2.3.2 手性 Salen 配体催化体系.....	44
3.2.3.3 手性二醇/ Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> 体系.....	44
3.2.3.3.1 BINOL 及其类似物作手性配体 .....	44
3.2.3.3.2 用 2, 2, 5, 5-四甲基-3, 4-己二醇为手性配体.....	46
3.2.3.3.3 以 1, 2-二苯基乙二醇及其衍生物为配体 .....	46
3.2.3.4 其它手性配体及配合物.....	46
<b>3.3 小结</b> .....	<b>48</b>

3.4 课题的提出.....	49
3.4.1 简单预制的钒 Schiff 碱络合物用于硫醚氧化/动力学拆分 .....	49
3.4.2 手性噁唑啉配体的设计合成.....	49
<b>第四章 Schiff 碱配合物和噁唑啉配合物的合成及催化研究.....</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Schiff 碱配合物的考察.....</b>	<b>50</b>
4.1.1 预制手性钒 Schiff 碱催化剂的试验方法 .....	50
4.1.2 结果与讨论.....	51
4.1.2.1 预制钒 Schiff 碱催化剂与原位催化剂对硫醚氧化的影响 .....	51
4.1.2.2 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 量对不对称硫醚氧化的影响.....	52
4.1.2.3 反应时间对不对称硫醚氧化的影响.....	55
4.1.2.4 预制钒 Schiff 碱络合物对各种底物硫醚的考察 .....	56
<b>4.2 手性质子型噁唑啉配体的合成 .....</b>	<b>57</b>
4.2.1 手性噁唑啉配体的制备.....	57
4.2.2 化合物 5 和化合物 7 的晶体数据和结构解析.....	59
4.2.2.1 (1S,4R)-N-((S)-2-hydroxy-1-phenylethyl)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxamide(化合物 5)的晶体结构数据及解析.....	59
4.2.2.2 (S)-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)benzamide (化合物 7) 的晶体结构数据及解析.....	63
<b>4.3 实验部分.....</b>	<b>67</b>
4.3.1 实验材料与仪器.....	67
4.3.2 合成钒 Schiff 碱络合物.....	67
4.3.3 钒催化对映选择性硫醚氧化的一般程序.....	68
4.3.4 噁唑啉配体的合成.....	68
4.3.4.1 D-(+)-樟脑磺酸的合成 .....	68
4.3.4.2 D-(+)-樟脑磺酰氯的合成 .....	69
4.3.4.3 D-(+)-ketopinic acid 的合成.....	70
4.3.4.4 (1S,4R)-N-((S)-2-hydroxy-1-phenylethyl)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxamide 5 的合成.....	70
4.3.4.5 氨基醇的制备通法.....	71
4.3.5 部分底物的合成.....	71
4.3.5.1 苯硫酚的合成.....	71
4.3.5.2 苯基甲基硫醚的合成.....	71
<b>4.4 结论.....</b>	<b>72</b>
<b>结 论.....</b>	<b>73</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>74</b>
<b>附录</b>	

# 第一部分 不对称磷酰化氨基酸及其酯的合成 及活性检测

## 第一章 前 言

在生命化学中，磷和氨基酸具有重要地位。目前，在生命过程中还未发现不含磷的生命体。在人体中磷的含量大约占元素总量的 1%，占 DNA 分子量的 9%<sup>1</sup>。磷之所以是生命过程中的重要元素，是因为绝大多数酶的催化反应是以它们的磷酰化和去磷酰化来调控的；生物体所需能量的基本储存单元 ATP 参与了生命化学过程中的几乎每一个反应，新陈代谢过程常以含磷衍生物为中间体而进行。而氨基酸是与生命起源和生命活动密切相关的蛋白质的基本组成单位，是合成人体激素、酶和抗体的原料，参与人体新陈代谢和各种生理活动，在生命中显示特殊作用<sup>2</sup>。正是考虑到氨基酸是前生命化学进化中的关键分子，而磷对现存生命活动调控起中心作用，故此我们把磷和氨基酸的有机结合物—磷酰化氨基酸作为研究对象。经过 20 多年的研究表明，生命起源可能与 N-磷酰化- $\alpha$ -氨基酸有密切关系，并提出了磷酰化氨基酸是核酸和蛋白质共起源的学说。

### 1.1 N-磷酰化氨基酸的性质

#### 1.1.1 N-磷酰化氨基酸的化学性质

磷酰化氨基酸具有多种多样的化学反应性质，和普通氨基酸相比，N-磷酰化氨基酸具有更多的化学反应活性，能够在温和条件下发生一系列生物有机化学反应，如能够发生自身活化成肽<sup>3</sup>、成酯<sup>4</sup>，并能发生类似于真核生物细胞核中 mRNA 的磷上酯交换反应<sup>5</sup>，且当氨基酸侧链上有羟基时(如 Ser, Thr)，会发生 N $\rightarrow$ O 的磷酰基转位反应<sup>6,7</sup>(如 Fig. 1)。另外，N-磷酰化氨基酸还能与核苷的核糖上的 cis 2', 3'-diol 发生酯交换反应，而把核苷转化为核苷酸<sup>8</sup>。

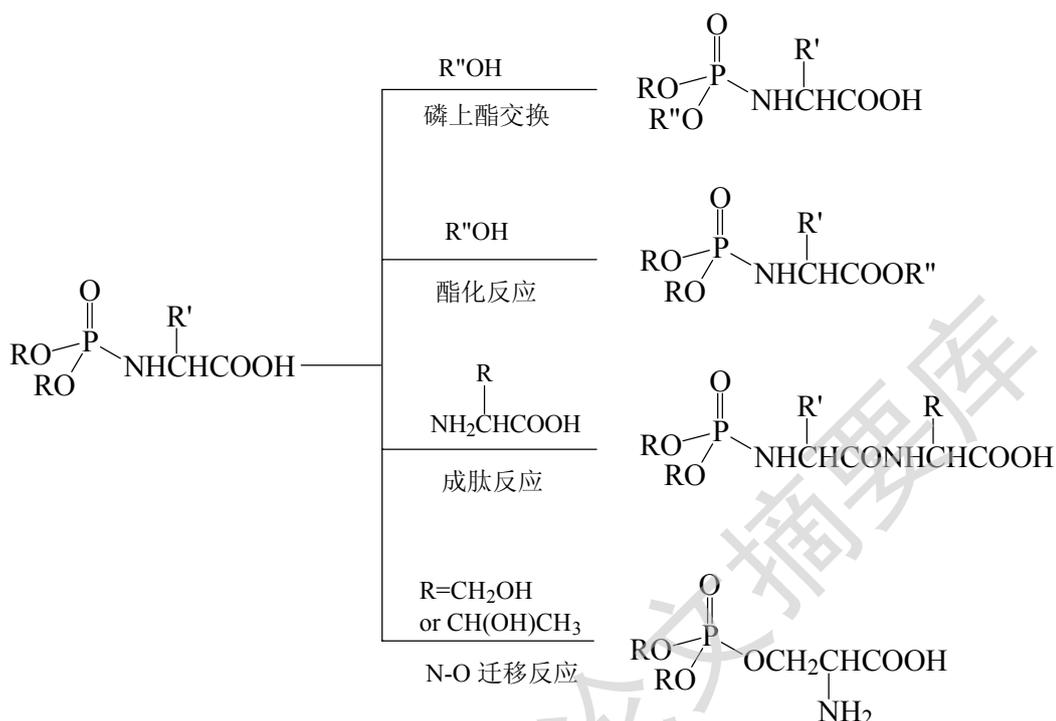


Fig. 1 N-磷酸氨基酸的典型化学反应性质

更为有意义的是，N-磷酸化氨基酸的反应活性随着氨基酸侧链的变化而变化<sup>9</sup>。氨基酸侧链上的细微差别，都将引起N-磷酸化氨基酸性质上的显著差异。例如，N-磷酸化- $\alpha$ -氨基酸能够自身活化发生各种反应，而N-磷酸化- $\beta$ -氨基酸却不能自身活化。同样，N-磷酸化丝氨酸具有非常活泼的化学反应活性，很容易发生成肽、成酯等反应。但是，与丝氨酸仅有一个原子差别的N-磷酸化半胱氨酸的反应活性则大大降低。N-磷酸化天冬氨酸的羧基对其性质有活化作用，而与其仅有一个CH<sub>2</sub>差异的N-磷酸化谷氨酸的羧基却没有类似的作用。磷酸化氨基酸的化学性质表明通过氨基酸的磷酸化可以完成通常在生物体内才能实现的聚合成肽、合成蛋白质和核酸等一系列复杂的生化反应，这揭示了磷的生命化学本质是磷酸基的主动参与以及其它官能团精密调控的协调过程，进而提出了“磷是生命化学过程的调控中心”的学术观点。同时，解释了为什么从简单的单细胞或病毒到复杂的人类的蛋白骨架皆是由 $\alpha$ -氨基酸而非 $\beta$ -， $\gamma$ -等氨基酸组成的<sup>10</sup>。

### 1.1.2 N-磷酸化氨基酸的生化性质

N-磷酸化氨基酸除了其多样的化学性质之外,还具有广泛的药理和生物活性<sup>11,12</sup>。它们在免疫、医药、农药、保健、化妆品、生物技术等领域有着广阔的应用前景。1901年 Bechhold 用  $\text{POCl}_3$  处理白蛋白得到了蛋白磷酸酯,1914年首次将氨基酸磷酸化,1945年得到了人工合成的磷酸肽,许多磷酸化氨基酸和肽对于磷钙缺乏症、神经衰弱、皮肤病、镇痛、降压等方面都有很好的疗效。如 N-磷酸化天冬氨酸的盐可以用来治疗神经衰弱和体虚, N-磷酸化组氨酸和 N-磷酸化赖氨酸的盐有防衰强心的功效, N-磷酸化氨基酸对胰蛋白酶具有一定的抑制活性,并且,其抑制效果随着氨基酸种类的不同而不同;其中二丁基丙氨酸具有最好的抑制活性<sup>13</sup>。李向红,麻远等还利用 N-磷酸化氨基酸与 RNA 和 DNA 作用,发现部分 N-磷酸化氨基酸(磷酸化组氨酸、磷酸化半胱氨酸等)对 RNA 和 DNA 均有切割作用,在此基础上可望将其发展成一种人工酶<sup>14,15</sup>。

此外,磷酸化氨基酸所体现出的生命进化的最小分子模型,对解释一些生命现象、了解酶的作用机制和探讨生命起源等具有重要意义,同时在生物技术、医药等领域也展示着越来越广阔的应用前景。其中在酶的抑制剂研究中作为酶过渡态类似物,在免疫催化抗体的研究中作为半抗原是其它物质难以取代的。某些氨基(酸)磷酸盐已应用于治疗磷钙缺乏症、神经衰弱及皮肤病,许多磷酸小肽是很有用的镇痛、降压药。

### 1.1.3 N-磷酸化氨基酸的结构是其性质的决定因素

由 N-磷酸化氨基酸的性质可以看出,N-磷酸化氨基酸的性质与其结构有着很大的关系。实际上,N-磷酸化氨基酸中的磷酸基对氨基酸的结构效应起一个放大的作用。进一步的研究表明,这种结构差异的放大是通过磷酸基的参与,形成一个五元环的五配位磷酸与羧酸的混酐的过渡态来完成的。N-磷酸化氨基酸的反应活性与其对应的五配位磷中间体的稳定性及反应活性密切相关。对于不同种类的 N-磷酸化氨基酸,它们形成五配位磷中间体的能力不同,由此导致其活性的不同。对于拥有不同侧链的 N-磷酸化- $\alpha$ -氨基酸,其侧链官能团与五配位磷中心的作用则导致了其活性上的差异。

## 1.2 有机磷立体化学研究进展

### 1.2.1 磷与生命化学<sup>16</sup>

磷在生命起源及生命进化过程中起着关键作用，越来越多的事实证明，“磷是生命的中心元素，对生命化学的整个过程起着关键的调控作用”。诺贝尔奖获得者，著名化学家 L.Todd 指出：“磷是寻找生命的唯一标识”，“哪里有生命哪里就有磷”<sup>17</sup>。在历届诺贝尔奖获得者的研究工作中，至少有七次与磷化学有关，五次是与核酸化学有关。1947 年 Cori 在糖原酵解研究中，发现磷酸化酶有活性非活性两种形式；1971 年 Southerland 发现了第二信使环磷腺苷（cAMP）的作用；1989 年 Cech 发现的 Ribozyme；1992 年 Fisher 及 Krebs 发现蛋白质可逆磷酸化；以及 1994 年 Gilman 和 Rodbell 发现 G 蛋白的信号传导机制。由此可见，磷在生命化学中的作用越来越受到世界各国生命科学家的重视。

### 1.2.2 有机磷立体化学基本类型

磷是第三周期第五主族元素，外层有 3 个未成对电子和 5 个 3d 轨道，因此可形成多种配位形式的化合物，即为一~六配位化合物<sup>18</sup>。从立体化学角度看，只有三、四、五、六配位化合物可以存在立体异构体<sup>19</sup> (Fig. 2)。

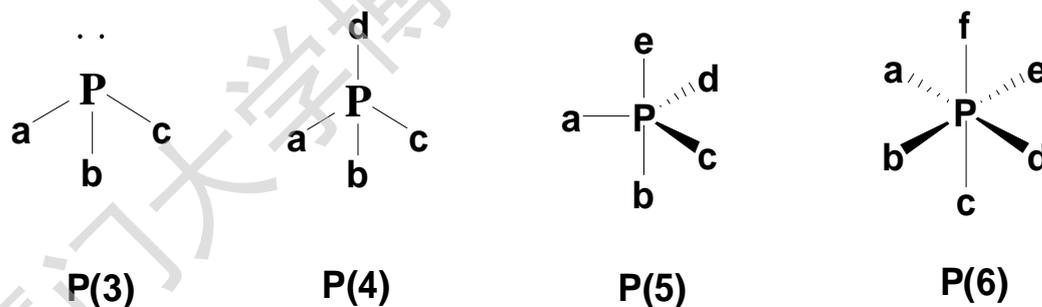


Fig. 2 有机磷立体异构体的类型

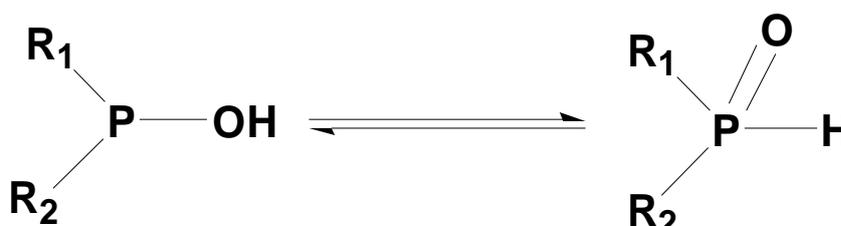


Fig. 3 三配位磷化合物的立体异构体

我们知道对于 N 原子来说，当 N 上接有三个不同取代基时，并不能表现出

立体异构差异。因为 N 原子的原子半径比较小，可以自由翻转，两种异构体处在互动状态之中。而对于磷原子则不同，它的原子半径较大，当联有较大取代基时，原子不能自由翻转，能够观察到两种异构体的存在，其中比较典型的代表就是亚磷酸酯类化合物 (Fig. 3)。早在 70 年代初，荷兰生物化学家 H. P. Benschop 等人<sup>19</sup>就成功地分离了一系列亚磷酸酯的对映异构体。

五配位及六配位磷统称为高配位磷化合物。早在 1968 年，Westheimer 在研究环磷化合物水解时就提出了的反应是经过五配位过渡态的假设，后来发现许多有机磷化学反应都涉及到五配位甚至六配位磷作为中间体或过渡态的反应机理。在生命过程中许多内源活性物质在激活，转化过程中同样以五配位磷作为过渡态<sup>20</sup>，并且在反应过程中存在着手性选择和立体构型的转化。七十年代 F. Ramirez 合成了一系列五配位磷化合物，并提出了五配位磷化合物的两种立体构型 (Fig. 4)。一种是以  $sp^3dx^2-y^2$  杂化形成五个  $\sigma$  键，以四方锥体结构存在；另一种则是以  $sp^3dz^2$  杂化形成三角双锥结构 (TBP 型)，其中后一种构型为五配位化合物的主要构型<sup>18</sup>。近年来一系列具有稳定结构的高配位化合物不断合成出来。1990 年 R. M. Moriarty 等人为了研究神经药物的催化抗体，合成了几种五配位磷化合物，并得到了单晶结构<sup>21</sup> (Fig. 5)。稳定的六配位化合物也可以得到单晶<sup>22</sup> (Fig. 6)。



Fig. 4 五配位化合物的两种构型

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.

厦门大学博硕士论文摘要库