

学校编码: 10384

学号: 200425044

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

生理活性 $\beta$ -氨基醇类天然产物的不对称合成

Asymmetric Syntheses of Naturally Occurring Bioactive

$\beta$ -Amino Alcohols

黄 桃

指导教师姓名: 黄培强 教 授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2008 年 月

论文答辩时间: 2008 年 月

学位授予日期: 2008 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2008 年 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈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其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

# 目 录

摘 要 .....	I
<b>ABSTRACT</b> .....	III
缩略语简表 .....	V
第一章 引 言 .....	1
第二章 生理活性 $\beta$ -氨基醇类天然产物的不对称合成.....	6
第一节 文献回顾 .....	7
第二节 合成计划 .....	17
第三节 结果与讨论 .....	18
第四节 本章小结 .....	30
第五节 实验部分.....	31
第三章 前列腺素类似物 8-氮杂PGE <sub>1</sub> 中间体的不对称合成研究 .....	45
第一节 文献回顾 .....	46
第二节 合成计划 .....	63
第三节 结果与讨论 .....	63
第四节 本章小结 .....	67
第五节 实验部分 .....	67
第四章 结 论 .....	76
致 谢 .....	78

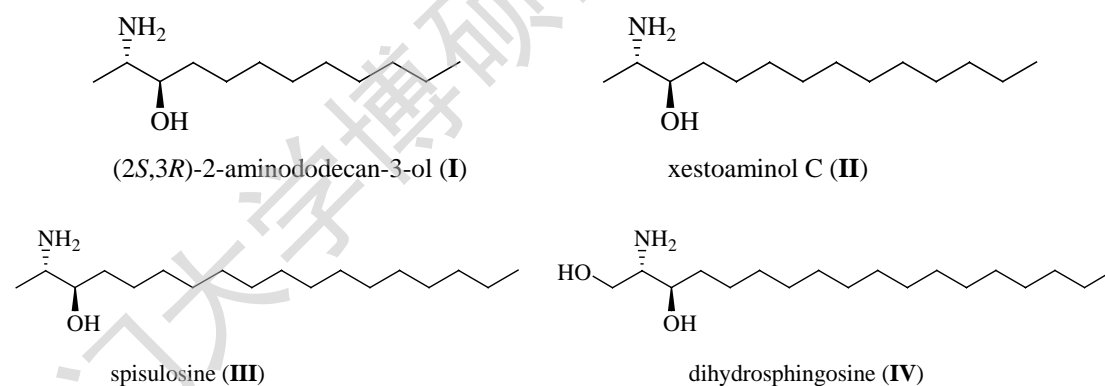
## Contents

<b>ABSTRACT</b> (in Chinese) .....	I
<b>ABSTRACT</b> (in English) .....	III
<b>List of Abbreviation</b> .....	V
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	1
<b>Chapter 2 Studies on the Asymmetric Syntheses of Naturally Occurring Bioactive <math>\beta</math>-Amino Alcohols</b> .....	6
2.1 Review of Reported Methods .....	7
2.2 Plan of the Research .....	17
2.3 Results and Discussion .....	18
2.4 Conclusions of this Chapter .....	30
2.5 Experimental Section .....	31
<b>Chapter 3 Studies on the Asymmetric Synthesis of the Intermediate of Analog of Prostaglandin 8-aza-PGE<sub>1</sub></b> .....	45
3.1 Review of Reported Methods .....	46
3.2 Plan of the Research .....	62
3.3 Results and Discussion .....	62
3.4 Conclusions of this Chapter .....	68
3.5 Experimental Section .....	68
<b>Chapter 4 Conclusions</b> .....	76
<b>Acknowledgements</b> .....	78

## 摘要

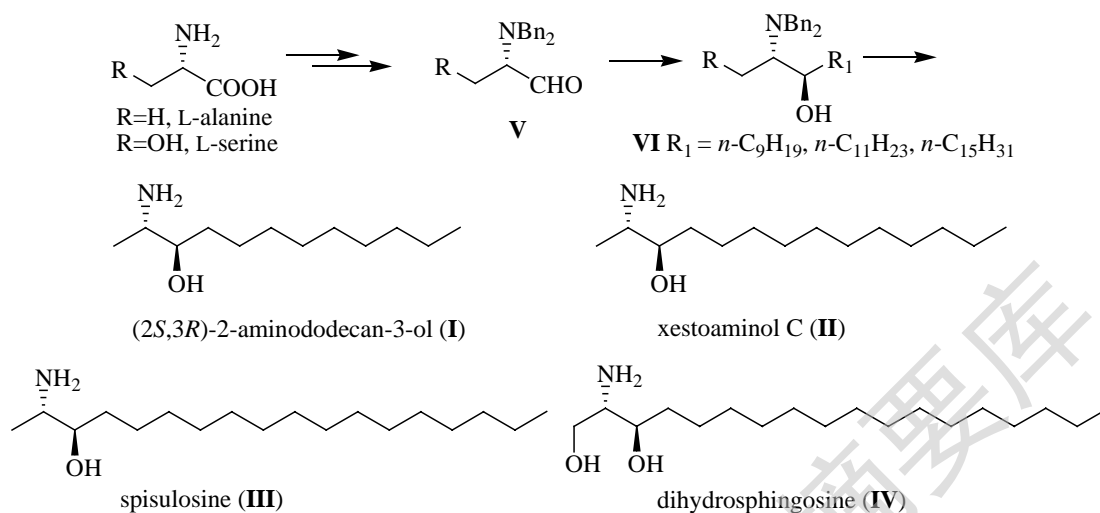
天然产物是新药的重要来源。手性邻氨基醇是一类存在于许多天然产物和药物中的重要化合物，不仅具有包括抗癌活性在内的重要生理活性，还常在不对称合成中用作手性辅助基。但是这类化合物在自然界的含量有限，所以建立一个通用的简洁的不对称合成方法显得十分重要。

从海鞘类生物 *Clavelina oblonga* 中采集到的(2*S*,3*R*)-2-氨基十二碳-3-醇 (I) 具有非常优良的抗真菌活性。(2*S*,3*R*)-2-氨基十四碳-3-醇 (xestoaminol C, II) 是 1990 年 Jiménez 和 Crews 从斐济海绵体 *Xestospongia* 的代谢物中提取的，是一种逆转录酶抑制剂，同时具有广谱抗寄生虫活性和抗菌活性。(2*S*,3*R*)-2-氨基十八碳-3-醇 (spisulosine, III) 是从蛤 *Spisula polynyma* 分离的，它具有细胞毒性，能够抑制细胞分裂。而(2*S*,3*R*)-2-氨基十八碳-1,3-二醇 (二氢鞘氨醇, IV) 是鞘氨醇在体内的生物合成的重要一环。这四个天然产物具有相同的立体构型——(2*S*,3*R*)，而且 C-2 位构型与天然 $\alpha$ -氨基酸构型相同。

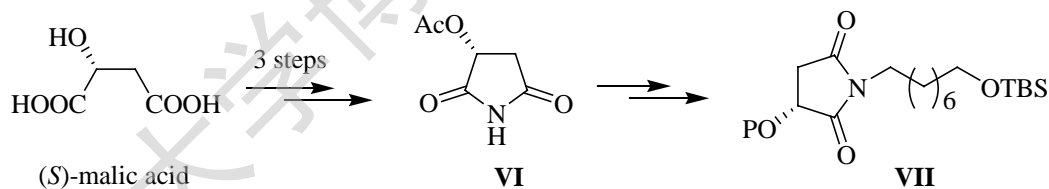


本论文包括两部分工作，第一部分就是关于天然产物——手性邻位氨基醇的不对称合成研究。我们选用天然 $\alpha$ -氨基酸：L-丙氨酸和 L-丝氨酸为手性原料，氮上采用双苄基保护以提高格氏试剂对氨基醛 III 加成的立体选择性，加成的反侧-非对映体选择性 (*d.e.*) 可达 90%。同时，采用 Swern 氧化-格氏加成一瓶两步反应避免反应过程中的可能产生的外消旋化，产物的 *e.e.* 值在 99% 以上，提高本方法的效率。从 L-丙氨酸出发，经四步，合成了天然产物(2*S*,3*R*)-2-氨基十二碳-3-醇 (I)、xestoaminol C (II)、spisulosine (III)，总产率 40%；从 L-丝氨酸出发，经五步，合成了二氢鞘氨醇 (IV)，总产率 20%。建立了高立体选择性地

合成这一类有重要生理活性的邻氨基醇类化合物的方法。



本论文的第二部分工作是探索氮杂前列腺素类似物——8-氮杂-PGE<sub>1</sub>的不对称合成。前列腺素 (PGs) 是一类非常重要的脂质，在人体中含量稀少但具有非常重要的生理活性，从被发现开始就引起人们的极大兴趣，开展了大量的合成研究。本论文的工作是在本实验室以前工作的基础上，以(*S*)-苹果酸为原料经三步得到**VI**，产率 52%，**VI** *N*-烷基化、更换保护基后得到**VII**，并尝试提高产率，以期能从**VII**合成 8-氮杂-PGE<sub>1</sub>。

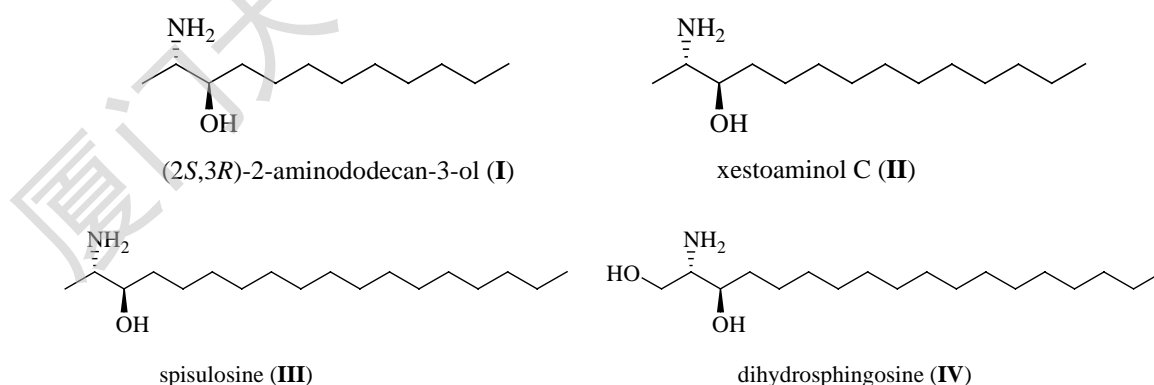


关键词：L-丙氨酸，L-丝氨酸，手性邻氨基醇，不对称合成，格氏加成，前列腺素类似物，(*S*)-苹果酸

## ABSTRACT

Natural products are important source for new drugs. Chiral vicinal amino alcohols constitute an important class of compounds which exist in many bioactive natural products and medicinal agents. They exhibit various bioactivities including anticancer activity, and also serve as versatile chiral auxiliaries in the asymmetric synthesis. However, they only exist in minute amount in the nature. Thus it is important to establish a facile method for the asymmetric synthesis of  $\beta$ -amino acids.

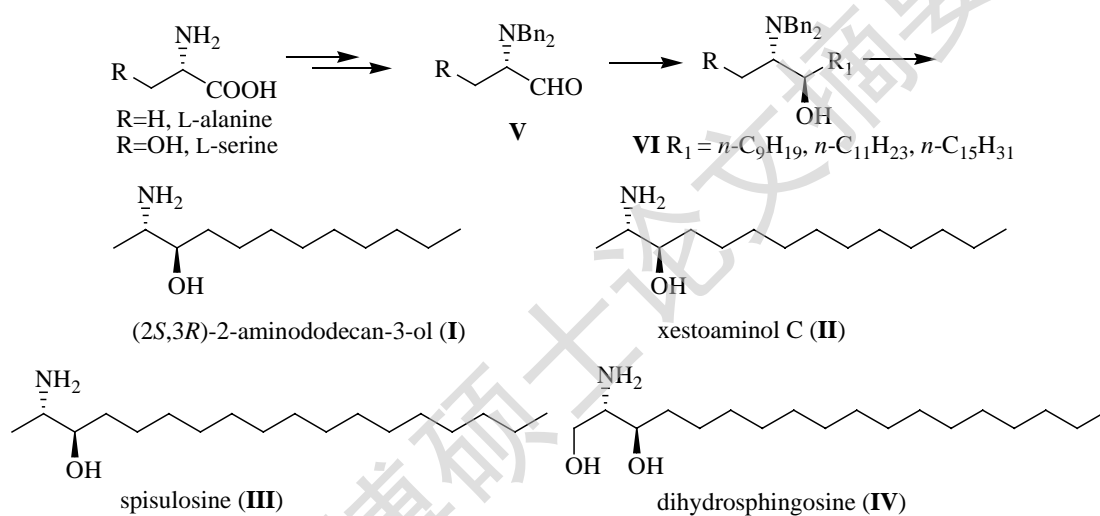
(2*S*,3*R*)-2-Aminododecan-3-ol (**I**), which was isolated from the ascidian *Clavelina oblonga*, displays excellent antifungal activity. (2*S*,3*R*)-2-Aminotetradecan-3-ol (xestoaminol C, **II**), which was collected from the secondary metabolites of sponges *Xestospongia* in Fiji by Jiménez and Crews in 1990, is a inhibitor of reverse transcriptase and shows broad-spectrum activity against parasites and microbes. (2*S*,3*R*)-2-Aminooctadecan-3-ol (spisulosine, **III**) was isolated from the clam *Spisula polynyma* and is a cytotoxic compound that inhibites the cell proferation. (2*S*,3*R*)-2-Aminooctadecan-1,3-diol (DHS, **IV**) is an principal medium in vivo biosynthesis of sphingosine. These natural products contain the same (2*S*,3*R*)-configuration and the configuration at C-2 is the same as that of the natural  $\alpha$ -amino acids.



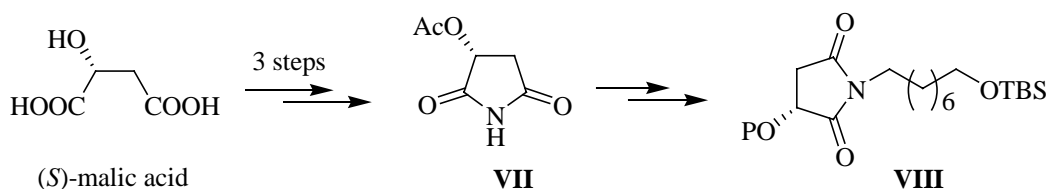
This thesis contains two parts. The first part is about the asymmetric synthesis of naturally occurring chiral vicinal amino alcohols. We used the natural  $\alpha$ -amino acids: L-alanine and L-serine as the chiral starting materials, and *N*-dibenzylated derivatives to improve the stereoselectivity of the Grignard addition to  $\alpha$ -amino aldehydes. A one



pot Swern oxidation-Grignard addition procedure was established to avoid possible racemization, In such a manner, the *anti*-diastereoselectivity of the Grignard addition is about 90% *d.e.*, and the *e.e* of the products is up to 99%. Thus starting from L-alanine, the total syntheses of (2*S*,3*R*)-2-aminododecan-3-ol (**I**), xestoaminol C (**II**) and spisulosine (**III**) were accomplished in four steps respectively with overall yields of 40%. Starting from L-serine, the total syntheses of (2*S*,3*R*)-2-aminooctadecan-1,3-diol (DHS, **IV**) was accomplished in five steps with an overall yield of 20%.



The second part of the thesis is about the asymmetric synthesis of the aza-analog of prostaglandin: 8-aza-PGE<sub>1</sub>. Prostaglandins (PGs) are lipids existing in minor amount in human body which exhibit significant physiological activity at hormone-like concentration. Much effort has been paid to the synthesis of PGs. The second theme of this thesis was to accomplish the chiral building block **VIII**, expecting to be useful for the synthesis of 8-aza-PGE<sub>1</sub>. Starting from (*S*)-malic acid, compound **VII** was obtained in 3 steps with a total yield of 52%. Then *N*-alkylation of **VII** afforded **VIII**.



**Key word:** L-alanine, L-serine, chiral vicinal amino alcohol, PG analogs, (*S*)-malic acid, asymmetric synthesis, Grignard addition

## 缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
Ar	aryl / 芳基
Bn	benzyl / 苄基
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol / 联二萘酚
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl / 叔丁氧羰基
BMS	Borane methyl sulfide / 硼烷二甲硫醚
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid / 间氯过氧苯甲酸
Cbz	benzyloxycarbonyl / 苄氧羰基
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide / 二环己基碳二亚胺
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基铝氢
DEAD	diethyl azodicarboxylate / 偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate / 偶氮二甲酸二异丙酯
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine / 4- <i>N,N</i> -二甲氨基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide / <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲基亚砜
HMPA	hexmethylphosphoric triamide / 六甲基磷酰胺
IBX	2-iodoxybenzoic acid / 2-碘酰基苯甲酸
LAH	lithium aluminum hydride / 氢化锂铝
LDA	lithium isopropylamide / 二异丙基氨基锂
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethyl- $\alpha$ -phenylacetic acid / $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -三氟甲基- $\alpha$ -苯基乙酸

NBA	N-bromoacetamide/ N-溴代乙酰胺
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine / <i>N</i> -甲基吗啉
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine oxide / <i>N</i> -甲基吗啉氧化物
PDC	pyridinum dichromate / 重铬酸吡啶盐
Ph	phenyl / 苯基
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl / 对甲氧基苄基
Poc	<i>i</i> -propoxycarbonyl / 异丙氧羰基
PPTS	pyridinum <i>p</i> -toluenesulfonic acid / 对甲苯磺酸吡啶盐
<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
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化铵
TEA	triethylamine / 三乙胺
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 引言

天然产物化学是有机化学的一个分支，是一门研究自然界中动植物、矿物和微生物的化学成分的提取分离、结构鉴定、及合成的科学。天然产物的结构多样性和活性多样性为人类提供了极其丰富的药用资源。但是自然界的资源是有限的，有些天然产物在自然界含量很低、资源极为有限；有些天然产物本身不是理想的药用分子，需要通过对天然产物的结构修饰和改造以获得更有用的天然产物类似物。因此，天然产物全合成具有极其重要的意义。在天然产物全合成和药物研发领域里，不但目标化合物的全合成具有重要意义，天然产物类似物的合成也非常重要。从早期的靛蓝合成开始，通过几个世纪，天然产物全合成发展到崭新的阶段，逆合成分析、不对称合成等合成设计思想以及方法学的出现，为这门学科注入新的活力。当今临床应用药物的三分之一是由天然产物或以天然产物为先导化合而来的<sup>[1]</sup>。

具有单一手性的邻氨基醇或称 $\beta$ -氨基醇，存在于许多天然产物和药物中，有着重要的生理活性。例如，从海鞘类生物*Clavelina oblonga*中采集到的(2*S*,3*R*)-2-氨基十二碳-3-醇 (**1**)具有非常优良的抗真菌活性，尤其是对抗假丝酵母(*Candida albicans*) ATCC 10231表现出比临床使用的抗真菌药更显著的活性<sup>[4]</sup>。(2*S*,3*R*)-2-氨基十四碳-3-醇(xestoaminol C, **2**)是从斐济海绵体*Xestospongia*的代谢物中提取的一种逆转录酶抑制剂，同时具有抗寄生虫和广谱抗菌活性<sup>[5]</sup>。(2*S*,3*R*)-2-氨基十六碳-3-醇(spisulosine, **3**)是从蛤*Spisula polynyma*分离的，它能够抑制细胞分裂，具有针对多种人癌症细胞系的抗增殖活性和小鼠实验中抑制肿瘤生长的活性<sup>[6]</sup>。而(2*S*,3*R*)-2-氨基十六碳-1,3-二醇(二氢鞘氨醇, **4**)是构成鞘脂类(包括鞘磷脂和糖鞘脂)的主链部分的鞘氨醇在体内的生物合成的重要一环<sup>[7]</sup>。

存在于抑胃酶素P(pepstatins)和ahpatinins的syn- $\gamma$ -氨基- $\beta$ -羟羧酸——statine (**5**)能模拟天冬氨酸蛋白酶底物活性部位的四面体水解过渡态，达到与酶有效结合，且本身不易被酶切割的目的<sup>[2]</sup>。而isostatine (**6**)是从加勒比海海鞘中分离得到的一组抗癌活性环肽didemnins的共同结构单元<sup>[3]</sup>。

光学活性的手性邻氨基醇同时也是不对称合成中的重要手性催化剂的配体或作为手性化合物的关键合成砌块<sup>[8]</sup>。例如，从中草药麻黄中提取的麻黄碱(**7**)

—— (1R, 2S)-1-苯基-2-甲氨基丙醇, 是拟肾上腺素, 主要用于感冒也和止咳药, 同时对其稍加修饰, 即可成为优异的配体或催化剂<sup>[9]</sup>。

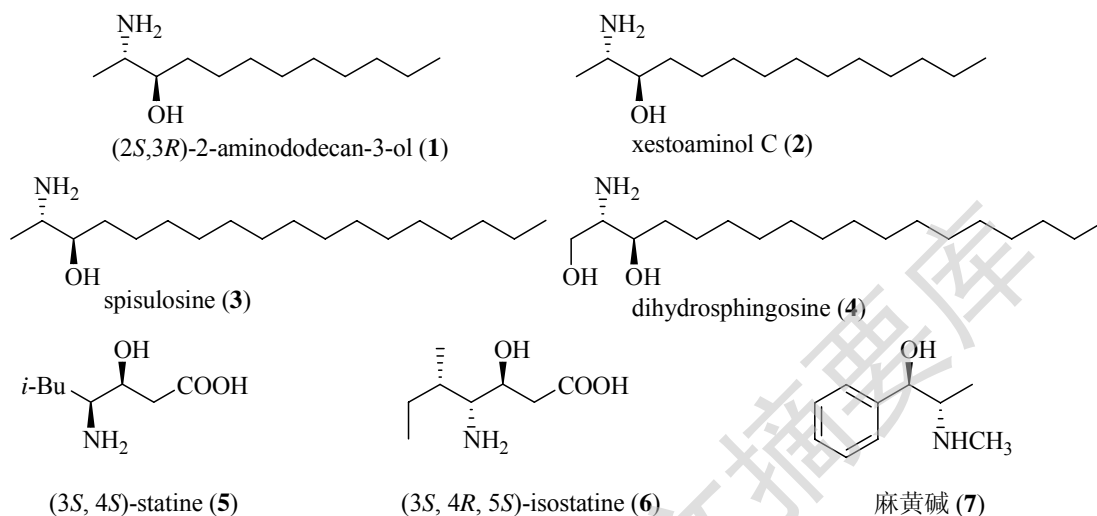


图 1.1

天然产物在应用过程中, 有时也可能受活性、毒性、理化性质的限制, 因此, 以天然产物为先导, 经结构修饰和改造, 而得到活性更高、毒性更小、理化性质更优越的天然产物类似物是新药开发的主要途径。前列腺素广泛分布于机体的各个组织中, 对内分泌、生殖、消化、血液呼吸、心血管、泌尿和神经系统均有重要生理作用。例如, PGE<sub>2</sub>能降低动脉血压, 促进血管扩张和增进血管通透性, 在治疗哮喘、胃溃疡、高血压及心血管疾病反面具有一定的疗效。低浓度的PGE<sub>2</sub>可减缓子宫蠕动, 而高浓度的PGE<sub>2</sub>和PGF<sub>2</sub>能刺激子宫强烈的收缩, 在足月妊娠的引产、人工流产以及避孕等方面的应用, 取得了一定的效果。但是PGs分解代谢很迅速, 在其生成的局部组织, 常常是降解和酶解同时发生: 除血栓分解素PGI<sub>2</sub>外, 经过肺和肝被迅速降解灭活, 在血浆中的半衰期TXA<sub>2</sub>仅30秒, 其他几类也不超过5分钟<sup>[10]</sup>。另一方面, 天然PGs除PGA外, 作为临床用药时还有一定的副作用。

正是由于天然前列腺素的不稳定性, 限制其应用范围, 越来越多的科学家开始了对其结构的修饰, 希望可以降低副作用, 或对抗体内代谢以提高活性。在人工合成的类似物中, 在C-15位引入甲基后的得到的15-甲基PGs不易被15-羟前列腺素脱氢酶代谢, 稳定性增加, 是具有高度生物活性的一组类似物。例如, 15-甲基PGF<sub>2α</sub> (卡前列素, carboprost, 8) 有较高的稳定性, 临床试验结果表明比未修饰的母体活性大100~400倍<sup>[11]</sup>。为延缓J3氧化, 也可在环戊烷上引入杂原

子,或改变羧基侧链的长度,或增减取代基<sup>[12]</sup>。例如,PGH<sub>2</sub>的类似物U46619 (9),在体外试验研究TXA<sub>2</sub>时,常用于代替TXA<sub>2</sub>这一不稳定的化合物进行实验。U46619 可与大鼠及人的肾小球系膜细胞膜的TXA<sub>2</sub>受体相结合,从而调节细胞的DNA合成。这一受体与磷脂酶C(PLC)相关联,受体活化后促进磷酸肌醇(IP)的合成<sup>[13]</sup>。

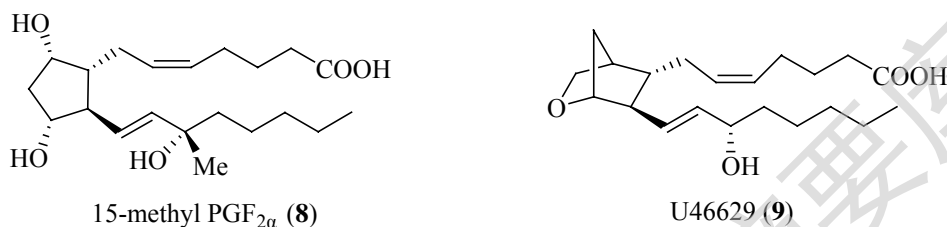


图 1.2

## 本论文的目标

本论文的工作包括两部分,一是从天然 $\alpha$ -氨基酸出发,合成一系列有重要生理活性的 $\beta$ -氨基醇类化合物;二是探索前列腺素类似物的不对称合成方法。

首先,从天然 $\alpha$ -氨基酸: L-丙氨酸和 L-丝氨酸出发,建立高立体选择性地合成有重要生理活性的 $\beta$ -氨基醇类化合物的方法,合成(2*S*,3*R*)-2-氨基十二碳-3-醇(1)、xestoaminol C(2)、spisulosine (3)及二氢鞘氨醇(4)等四个手性邻氨基醇类天然产物。

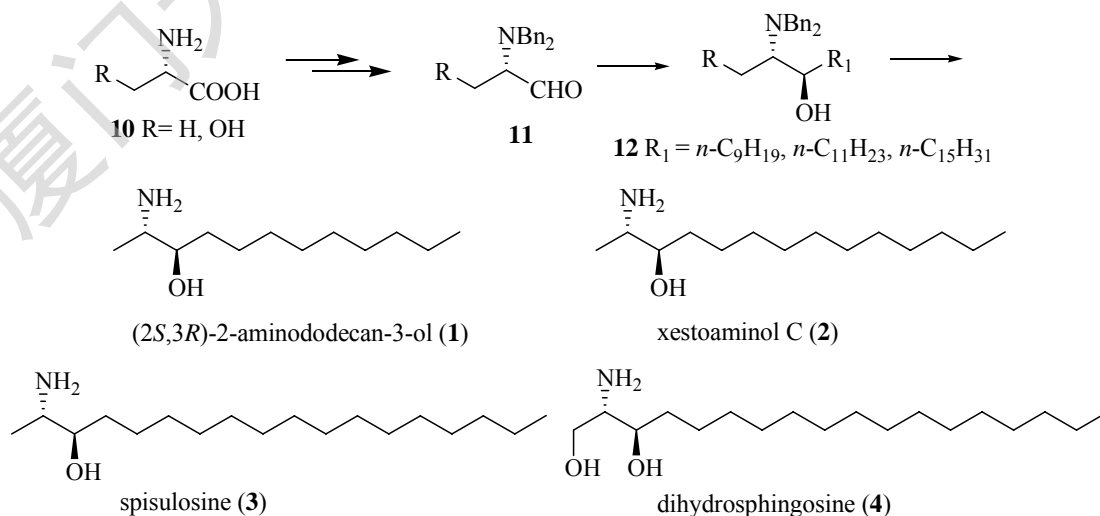


图 1.4

其次，在实验室已有工作的基础上，从(S)-苹果酸 **13** 出发，得到手性合成砌块 **14** 探索前列腺素PGE<sub>1</sub>氮杂类似物 **15** 的不对称合成方法。

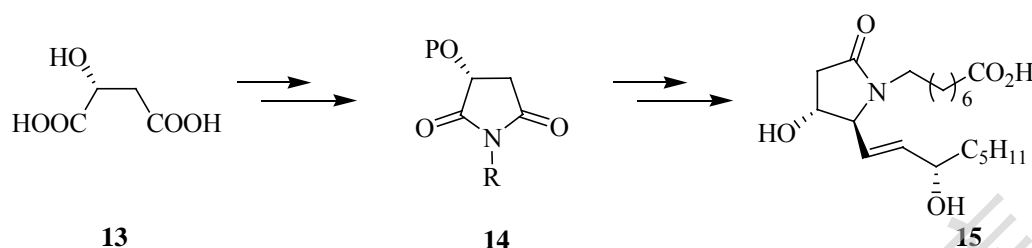


图 1.5

## 参考文献

- (a) 天然产物合成化学—科学和艺术的探索. 吴毓林, 姚祝军. 北京: 科学出版社, **2006**.  
(b) 天然产物全合成. 李绍顺主编. 北京: 化学工业出版社, **2004**.
- 肖坤, 王昕, 沈竞康. 氮端Fmoc保护的Statine类化合物的合成. 合成化学. **2006**, *14*, 375.
- 黄培强, 基于苹果酰亚胺的不对称合成方法学研究进展, 有机化学, **2001**, *21*, 1065.
- Kossuga, M. H.; MacMillan, J. B.; Rogers, E. W.; Molinski, T. F.; Nascimento, G. G. F.; Rocha, R. M.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1879.
- Jimenez, C.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 978.
- Cuadros, R.; Montejó de G. E.; Wandosell, F.; Faircloth, G.; Fernández-Sousa, J. M.; Avila, J. *Cancer Lett.* **2000**, *152*, 23.
- 吴毓林, 黎运龙, 鞘氨醇化学, 有机化学, **1997**, *17*, 411.
- (a) Ager, A. J.; Paskash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.
- (a) 孙同庆, 石鸿昌. dl-麻黄碱和 dl-伪麻黄碱的合成. 中国医药工业杂志. **2000**, *31*, 534.  
(b) 闫喜龙, 手性邻氨基醇类化合物及相关药物的合成研究, 天津大学博士学位论文, **2004**.
- 高进东, 毛军福, 黎艳. 前列腺素的作用机理及其应用. 兽医导刊, **2007**, *113*, 27.
- 前列腺素. 刘志煜, 朱丽中, 蔡祖辉. 上海人民出版社. **1975**.
- Biaggio, F. C.; Rufino, A. R.; Zaim, M. H.; Zaim, C. Y. H.; Bueno, M. A.; Rodrigues, A.

*Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 419.

13. (a) Kelly, M. J.; Newton, R. F.; Roberts, S. M.; Whitehead, J. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3033. (b) 吴升华, 练棣华, 林致华, U46619 双向调节系膜细胞DNA合成的研究, 细胞生物学杂志, **1996**, *18*, 34.

厦门大学博硕士论文摘要库



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