

学校编号：10384

分类号：\_\_\_\_\_密级

学号：200025032

UDC\_\_\_\_\_

学 位 论 文

**(2S, 3S)-3-羟基脯氨酸及盖斯门-  
卫斯内酯的不对称合成**

**Asymmetric Synthesis of (2S, 3S)-3-Hydroxyproline and  
Geissman-Waiss Lactone**

**黄慧英**

指导教师：黄培强 教授

申请学位：理学硕士

专业名称：有机化学

论文提交日期：2003 年 12 月

论文答辩日期：2003 年 12 月

学位授予单位：厦 门 大 学

学位授予日期：2003 年 月

答辩委员会主席：陈安齐 教 授

评 阅 人：田伟生 研究员

詹庄平 副教授

2003 年 12 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）：

2003年11月28日

## 摘要

2-取代-3-羟基吡咯烷骨架构成了许多天然有机化合物和生物活性物质的核心结构，具有此类结构的化合物大多具有广泛的医学和生化应用前景。此外，这类化合物还可作为合成砌块，在不对称合成中有着潜在的应用价值。因此，关于这类化合物的不对称合成一直是国际上关注的具有挑战性的课题。

本实验室以天然(*S*)-苹果酸为手性源，开发了手性合成砌块(*S*)-3-羟基吡咯烷-2-酮 **I** 和(*S*)-苹果酰亚胺 **III**。本论文主要目的是拓展这两个合成砌块在天然产物和药物前体不对称合成中的进一步应用。取得的主要结果如下：

首先，从吡咯烷酮 **I** 出发（图 1），不经羟基保护而直接对其进行立体选择性还原氰基化(*trans*: *cis* = 7: 1)。共经三步反应，完成了天然氨基酸(2*S*, 3*S*)-3-羟基脯氨酸 **II** 的合成，总产率 50%。

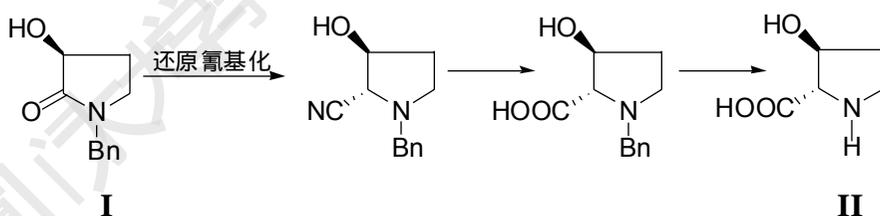


图 1

其次，以合成砌块(*S*)-苹果酰亚胺 **III** 为手性源（图 2），成功地进行 *C*-2 位区域选择性加成（*C*-2 位加成产率 76%）；接着进行立体选择性还原，以 86% 的产率得到反式乙氧羰甲基加成产物；然后利用 Mitsunobu 反应形成内

酯环，共六步反应完成右旋的顺式盖斯门 - 卫斯内酯 **IV** 的不对称合成。

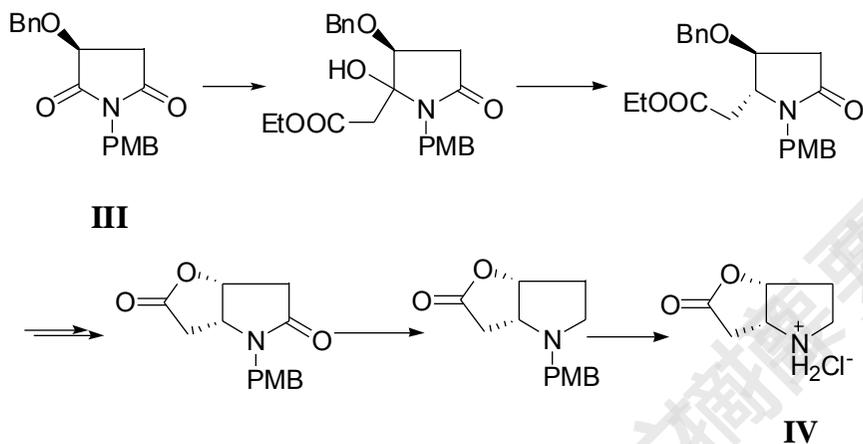


图 2

本论文的另一方面内容是发展重要有机合成试剂苄氧胺盐酸盐 **VI** 的合成方法，建立了一条从羟胺盐酸盐 **V** 出发（图 3）制备重要有机合成试剂苄氧胺盐酸盐 **VI** 的方法。这条路线反应简单，所用的试剂廉价易得，而且反应条件温和，可望用于苄氧胺盐酸盐 **VI** 的大量合成。

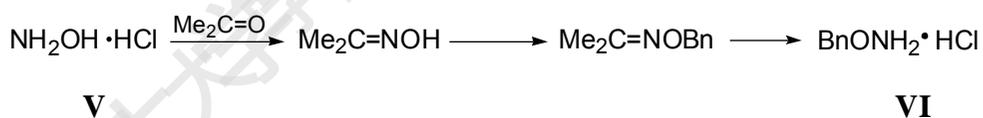


图 3

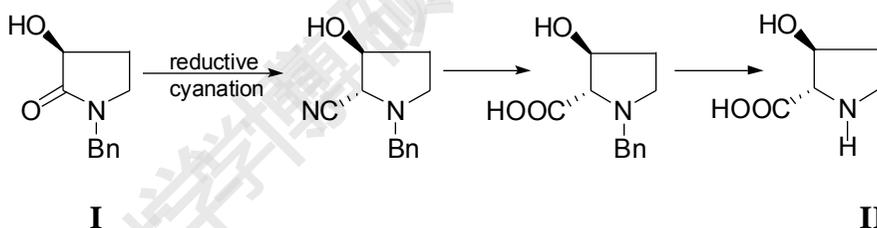
关键词：脯氨酸； Geissman-Waiss 内酯； 苄氧胺

## ABSTRACT

2-Substituted 3-hydroxy pyrrolidine skeletons constitute the main structural part of many natural bioactive compounds. Many of them show potential applications in medicine and biochemistry. Moreover, being useful chirons, these compounds have the prospective for applications in asymmetric synthesis, and have attracted much synthetic attention.

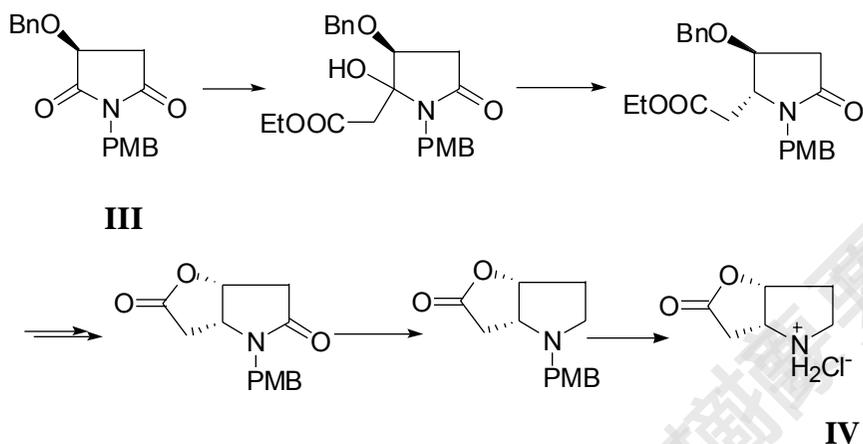
One aim of this thesis is to expand the scope of chirons **I** and **III**, derived from (*S*)-malic acid, for use in the asymmetric synthesis of natural products. The main results and observations are listed as follows:

First, starting from chiron (*S*)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidine **I** (Scheme 1), we demonstrated that the reductive cyanation of *O*-unprotected (*S*)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidine **I** could be achieved with reasonable yield and in 7:1 *trans*-stereoselectivity. Thus established a three-steps procedure for the transformation of **I** to (2*S*, 3*S*)-3-hydroxyproline **II** in 50% overall yield.



Scheme 1

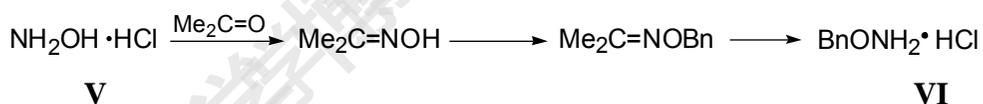
Second, the chiron (*S*)-malimide **III** was applied to the synthesis of Geissman-Waiss lactone **IV** in a high overall yield (Scheme 2). One of the key reactions was addition of ethyl lithioacetate to (*S*)-malimide **III**, which showed excellent *C*-2 regioselectivity (*C*-2: yield 76%) and *trans*-stereoselectivity (*trans*: yield 86%). The lactone ring was formed by the Mitsunobu reaction. The asymmetric synthesis of Geissman-Waiss lactone **IV** was achieved through a 6-steps procedure. This method can be used for the asymmetric synthesis of a class of compounds similar to Geissman-Waiss lactone **IV**.



Scheme 2

Another aspect of this thesis is the development of a more efficient and high-yielding method for the synthesis of an important organic synthesis reagent.

A high yield method for the preparation of *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride **VI** was developed, starting from hydroxylamine hydrochloride salt **V** (Scheme 3). The method uses mild conditions and simple reagents, so it could be used in large scale synthesis of *O*-benzyl hydroxylamine hydrochloride **VI**.



Scheme 3

**Key words:** Hydroxyproline; Geissman-Waiss lactone; *O*-Benzylamine

## 目 录

摘要 .....	I
ABSTRACT .....	III
第一章 引言 .....	1
第二章 (2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> )-3-羟基脯氨酸的不对称合成 .....	4
第一节 文献回顾 .....	4
第二节 合成计划 .....	13
第三节 结果与讨论 .....	14
第四节 小结 .....	21
第三章 Geissman-Waiss 内酯的不对称合成 .....	25
第一节 文献回顾 .....	25
第二节 合成计划 .....	43
第三节 结果与讨论 .....	44
第四节 小结 .....	51
第四章 苜氧胺盐酸盐的新合成方法研究 .....	55
第一节 文献回顾 .....	55
第二节 合成计划 .....	60
第三节 结果与讨论 .....	61
第四节 小结 .....	65
第五章 实验部分 .....	67
致谢 .....	80

---

## Contents

<b>ABSTRACT (in Chinese)</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT (in English)</b> .....	<b>III</b>
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapter 2 Asymmetric Synthesis of (2<i>S</i>, 3<i>S</i>)-3-Hydroxyproline</b> .	<b>4</b>
1. Review of Reported Methods .....	4
2. Synthetic Plan .....	13
3. Results and Discussion .....	14
4. Conclusion .....	21
<b>Chapter 3 Asymmetric Synthesis of Geissman-Waiss Lactone</b> .	<b>25</b>
1. Review of Reported Methods .....	25
2. Synthetic Plan .....	43
3. Results and Discussion .....	44
2. Conclusion .....	51
<b>Chapter 4 Synthesis of <i>O</i>-Benzylhydroxylamine Hydrochloride</b> .	<b>55</b>
1. Review of Reported Methods .....	55
2. Synthetic Plan .....	60
3. Results and Discussion .....	61
4. Conclusion .....	65
<b>Chapter 5 Experimental Section</b> .....	<b>67</b>
<b>Acknowledgment</b> .....	<b>80</b>

## 第一章 引言

地球上生命是如何产生的，又为什么选择了特定的手性，这是长久以来困惑人类的重大科学问题之一。为什么构成生命体的有机化合物具有不对称性，为什么生命体中的有机化合物绝大多数具有单一手性，为什么天然的氨基酸是左旋的，而天然糖类则是右旋的，这吸引了众多有机合成界和医药研究界的科学家投身于不对称合成的研究。在普通环境中的有机合成，只能得到等量消旋的立体异构体混合物，但是生命体却能选择性地产生特定单一立体构型的异构体，而且对手性有着极强的识别能力，不同立体构型的异构体具有极为不同的生理效能。正因为生命体系具有这种识别能力，人类摄入的药物往往需要具有单一的手性。获取手性药物的途径有从自然界中分离和通过实验室不对称合成方法来合成两种。显然，有些具有显著药用价值的手性天然产物单纯依靠从自然界中获取是远远不能满足科学研究与医药应用的需求的。为了解决这一问题，我们迫切需要通过不对称合成的手段来获取手性药物。由此可见，如何能高效和高选择性地得到特定立体构型的不对称合成方法是当今有机合成研究的重点之一。

(2*S*, 3*S*)-3-羟基脯氨酸 **1** 最初是从地中海海绵动物中分离得到的，它是一种稀有的具有多种生物活性的氨基酸（图 1.1）。后来发现该氨基酸骨架也存在于天然产物(2*S*, 3*S*)-3-羟基脯氨酸二甲基化内盐，以及远霉素和环肽生物碱等许多生物活性天然肽中。**1** 不但本身是具有药用价值的天然产物，也可作为手性合成砌块用于澳洲栗精胺、反-3-氟-L-脯氨酸和许多生物活性化合物的合成。因此，(2*S*, 3*S*)-3-羟基脯氨酸 **1** 的不对称合成研究一直吸引着合成

界的兴趣，已经发展了若干合成方法。鉴于已有的文献方法大多存在着步骤较长、总产率和选择性不高的特点，因此，发展新的步骤较短的、能高产率和高选择性获得(2*S*, 3*S*)-3-羟基脯氨酸 **1** 的合成方法是一项有意义的工作。

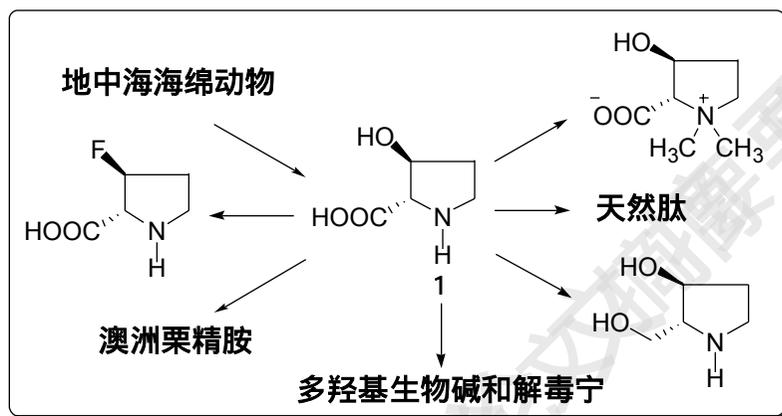


图 1.1 (2*S*, 3*S*)-3-羟基脯氨酸的潜在应用

天然产物的不对称全合成是不对称合成应用的研究重点之一，而先获得灵活的合成前体，再导向天然产物的合成是不对称合成的一个重要策略。

盖斯门 - 卫斯内酯 **2** 是一类抗肿瘤、抗癌、降血压、抗炎症、抗解痉药物（倒千里光裂碱、阔叶千里光裂碱、Turneforci di ne 等多个吡咯里西啶碱类天然产物）的重要前体（图 1.2），其不对称合成从十九世纪六十年代至今，倾注了科研工作者的不懈努力，但是合成方法还是有限。因此，发展高效、高立体选择性的盖斯门 - 卫斯内酯 **2** 的合成方法依然是吸引有机合成界探索的重要课题。

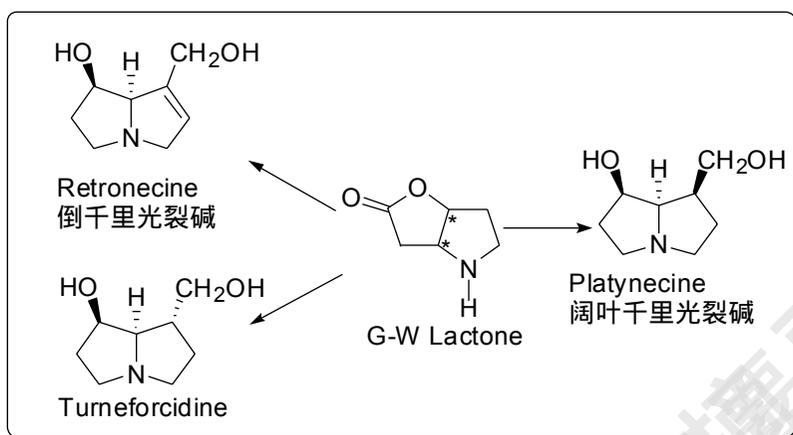
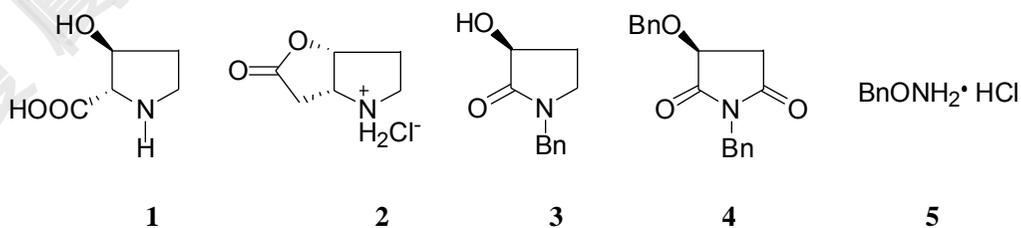


图 1.2 G-W Lactone 导向吡咯里西啶碱类天然产物

本论文的主要目的是拓展本实验室基于天然 (*S*)-苹果酸的合成方法学, 进一步研究手性合成砌块 (*S*)-3-羟基吡咯烷-2-酮 **3** 和 (*S*)-3-羟基苹果酰亚胺 **4** 在不对称合成中的应用。尝试利用这两个合成砌块进行天然产物 (*2S, 3S*)-3-羟基脯氨酸 **1** 和重要药物中间体盖斯门-卫斯内酯 **2** 的不对称合成。

苄氧胺盐酸盐 **5** 是一种有机合成和药物合成中引入羟胺和形成脎的常用试剂, 它在生物化学和药物化学研究中具有广泛的应用, 许多药物和正在开发的药物都需要用到这一试剂。本论文的另一方面工作是开发这一实验室中常用的、但是价格又相对昂贵的试剂的实验室合成方法, 希望通过简单、易行的合成路线较大量地制备苄氧胺盐酸盐 **5**。



## 第二章 (2S, 3S)-3-羟基脯氨酸的不对称合成

### 第一节 文献回顾

天然氨基酸(2S, 3S)-3-羟基脯氨酸(反-3-羟基-L-脯氨酸)**1**最初从地中海海绵动物<sup>1</sup>中分离得到, 后来也在植物*Delonix regia*的种子<sup>2, 3</sup>中发现, 它是一种稀有的具有多种生物活性的氨基酸。

(2S, 3S)-3-羟基脯氨酸**1**不仅本身是珍贵的天然产物, 而且作为手性合成砌块可用于澳洲栗精胺<sup>4</sup>, 反-3-氟-L-脯氨酸**2**等C-3位取代脯氨酸<sup>5</sup>的不对称合成(图2.1)。此外, (2S, 3S)-3-羟基脯氨酸**1**氮原子上二甲基化产物内盐**3**<sup>6</sup>, 是存在于*Courbonia virgata*<sup>6a</sup>中的一种天然氨基酸; 其还原产物(2R, 3S)-2-羟基-3-羟基吡咯烷**4**也是一种具有药用价值的天然产物。

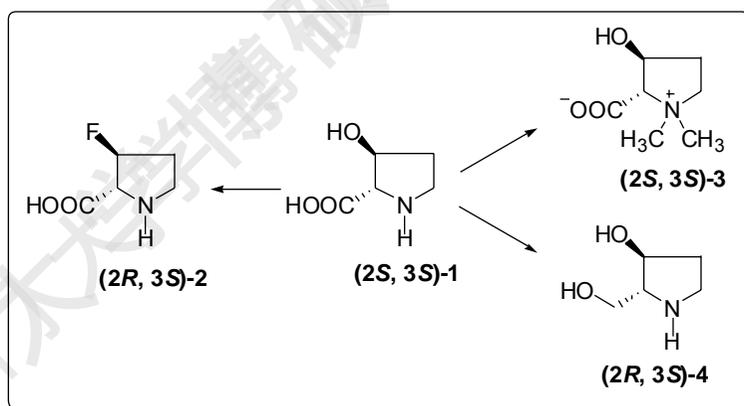
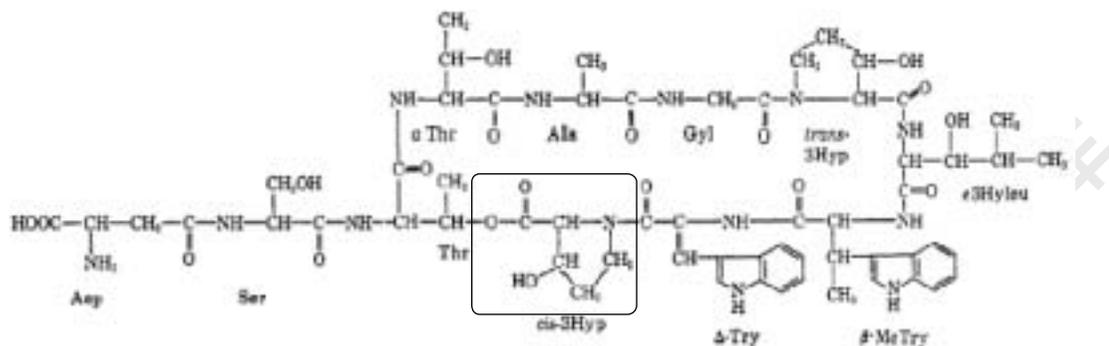


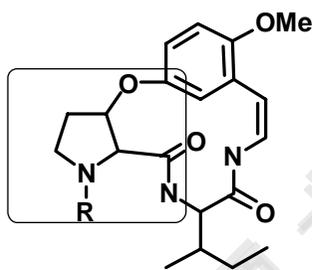
图 2.1

在过去几年里, 结构中含有脯氨酸片断的肽引起了人们的关注, (2S, 3S)-3-羟基脯氨酸**1** 又是远霉素 A<sup>8</sup> 和环肽生物碱 B<sup>9</sup> 等许多生物活性天然肽的重要组成部分(图 2.2)。可见, 这种稀有的具有多种生物活性的氨基酸, 具有着多方面的药用前景和生化应用价值, 它的不对称合成研究至今依然是

热点。



远霉素 A 的结构



B 为一类 R 基团不同的环肽生物碱

图 2.2

从合成策略上说，(2S, 3S)-3-羟基脯氨酸 1 的不对称合成可分为：基于环状底物的合成方法和链状化合物环化的合成方法两种。基于环状底物的合成方法是以已有的环结构为基础，构造所需的手性中心。而链状化合物环化的方法特点是先在“链”状态下构筑好手性中心，最后再合环。

早期，关于(2S, 3S)-3-羟基脯氨酸 1 的合成工作报告的不多，一般都是合成顺式或反式 3-羟基脯氨酸的外消旋体<sup>1b, 10</sup>，然后通过拆分得到光学活性产物。光学活性的反-3-羟基脯氨酸的不对称合成，近十几年来报道的较多，这里首先回顾基于环状底物的不对称合成方法。

## 一 基于环状底物的不对称合成方法

1989年, Wistrand等人以反-4-羟基-L-脯氨酸**5**为手性原料<sup>11</sup>(图2.3), 保留3位手性羟基, 再引入2位反式羧基, 从而得到目标产物。他们首先是通过Ross-Eberson-Nyberg 电化学氧化方法, 在氮原子 $\alpha$ 位引入甲氧基, 得到C-2位和C-5位的甲氧基化产物**6**和**7**。然后氮杂半缩醛**8**在路易斯酸催化下进行立体选择性氰基化, 引入羧基的等效基团氰基。进而在酸催化下水解得到(2R, 3R)-3-羟基脯氨酸**1'**。这一合成方法虽然步骤不长, 但是选择性不好, 首先电化学氧化反应对C-2位和C-5位的区域选择性不高, 化合物**7**的产率只有43%。另外, 氰基化的立体选择性差, 顺式产物**9**: 反式产物**10** = 42: 58, 整条路线的总产率只有16%。

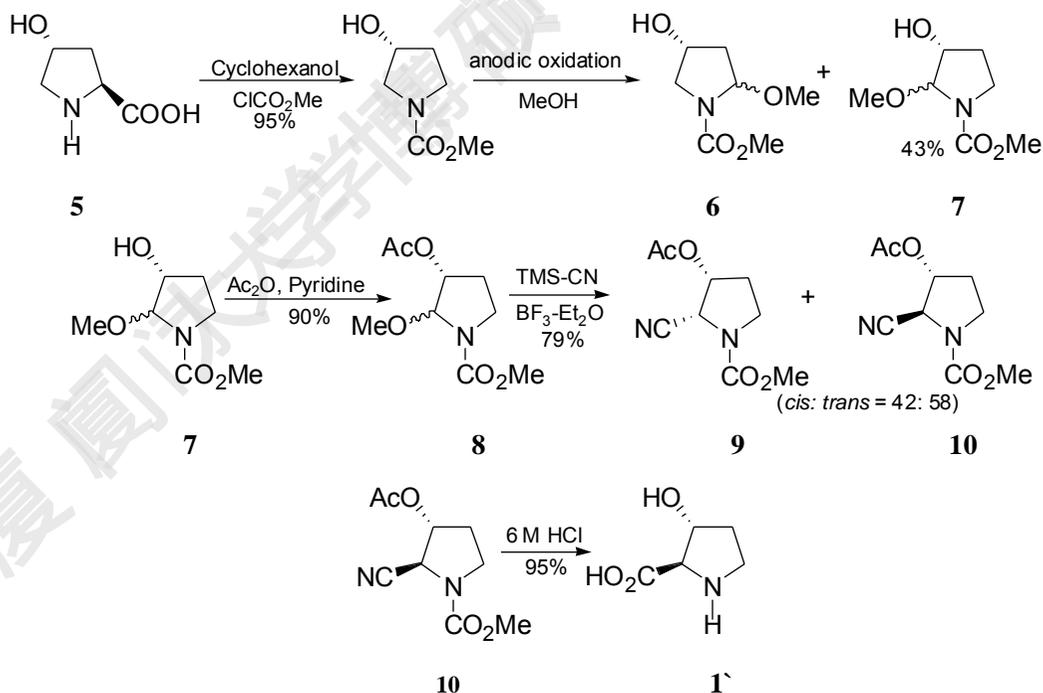


图 2.3

1992年, Wistrand 小组对他们 1989 年的工作作了改进<sup>12</sup>(图 2.4)。选用叔丁基二甲基硅基保护 7 的羟基, 得到化合物 11。然后, 在路易斯酸催化下对 11 进行异丁烯化, 以 90% 的非对映体过量得到反式异丁烯化产物 12。再将 12 的异丁烯基转化为羧基, 最后去保护, 完成目标产物(2*R*, 3*R*)-3-羟基脯氨酸 1 的合成。这一路线提高了化合物 7 的 C-2 位反式立体选择性。但是, 化合物 7 还是需要通过产率不高的 Ross-Eberson-Nyberg 电化学氧化的方法得到, 因此还是存在着总产率不高的问题。

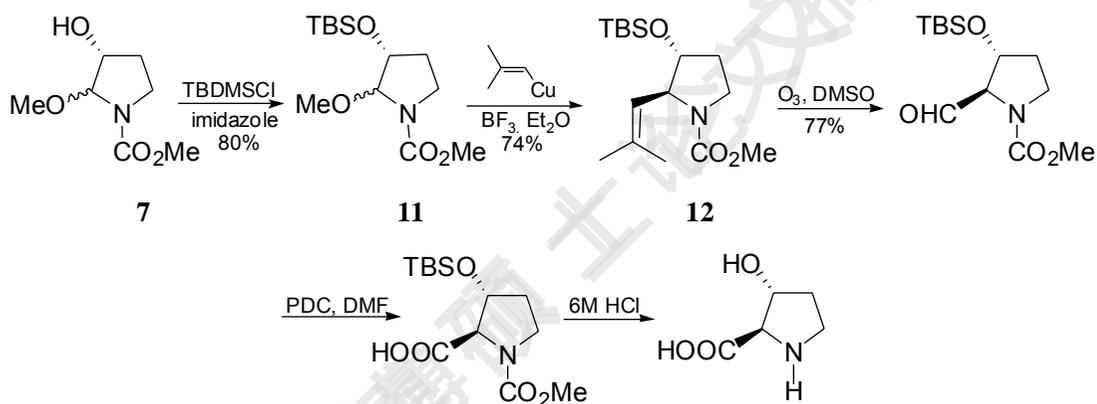
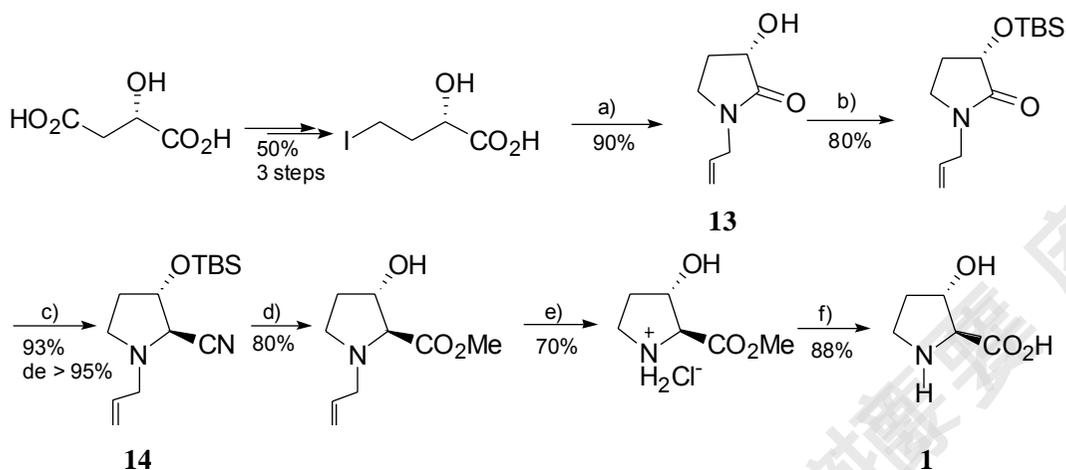


图 2.4

1998年 Larchevêque 等人报道的合成策略<sup>13</sup>(图 2.5)和 Wistrand 在 1989 年报道的合成策略<sup>11</sup>相似, 都是通过立体选择性地引入反式氰基, 再水解的方式得到反式羧基。Larchevêque 的方法是从天然苹果酸出发, 以 45% 的产率先合成(*S*)-3-羟基吡咯烷酮 13。化合物 13 再经羟基保护, DIBAL-KCN 体系进行还原氰基化, 立体选择性地得到反式为主的氰化物 14。最后氰基水解, 去保护, 共经九步反应得到目标氨基酸 1, 总产率 16.5%。

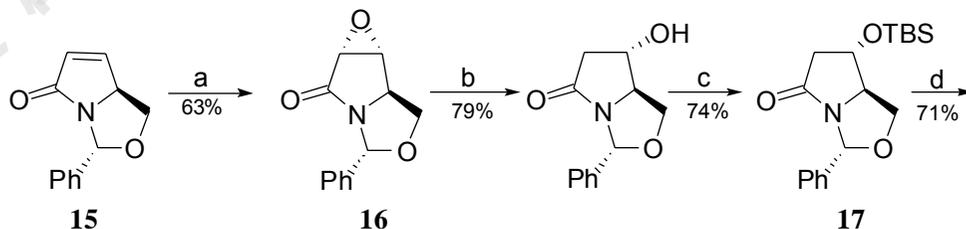


试剂与条件：

a)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ , THF, r.t.; b) TBDMSCl, Imidazole, DMF, r.t.; c) DIBAL-H, THF,  $-35$  to  $-15^\circ\text{C}$ , KCN,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $-10^\circ\text{C}$  to r.t.; d) i) HCl, MeOH,  $-20^\circ\text{C}$ , ii) Amberlyst 15, MeOH,  $65^\circ\text{C}$ ; e) i)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , Dppb, mercaptobenzoic acid, THF, r.t.; ii) 1M HCl; f) KOH, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , r.t..

图 2.5

1994年, Herdeis以(*S*)-焦谷氨酸衍生物为手性源<sup>14</sup>(图2.6),先得到对映体纯的合成砌块双环化合物**15**。然后对化合物**15**的烯键进行不对称环氧化,紧接着环氧化合物**16**区域选择性开环,得到化合物**17**。硼烷还原化合物**17**,得到化合物**18**。化合物**18**不稳定,所以作者将其转化成叔丁氧羰基保护的稳定形式。然后氧化羟甲基,得到保护的氨基酸**19**,最后去保护得到(2*S*, 3*S*)-3-羟基脯氨酸**1**。从合成砌块**15**起,整条路线七步反应,产率7.5%。



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.

廈門大學電子學位論文數據庫