

[研究简报]

吡咯烷生物碱及相关化合物的不对称合成研究*(I)

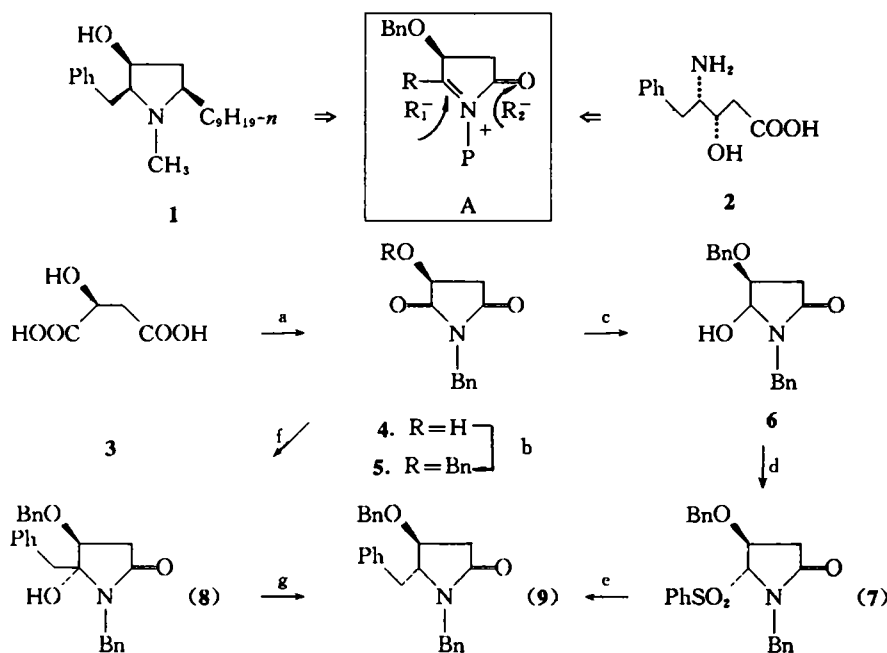
黄培强 阮源萍

(厦门大学化学系, 厦门, 361005)

关键词 Preussin, 4-氨基-3-羟基-5-苯基戊酸, 不对称合成, 酰胺- α -烷基化, 1,5-二苄基-4-苄氧基-2-吡咯酮

(+)-Preussin **1**^[1,2]是从微生物 *Preussia* 和赭曲霉 (*Aspergillus Ochraceus*) 分离出来的吡咯烷生物碱。(3*S*, 4*S*)-4-氨基-3-羟基-5-苯基戊酸(AHPPA) **2** 及其立体异构体被广泛用于设计能抑制凝乳酶和其它天冬蛋白酶的假肽^[3]。**1**^[4,5]和 **2**^[3]的合成均已报道。但已知方法存在步骤繁多或低立体选择性的缺点。

我们通过共同的手性吡咯酮合成子(A)进行非天然的对映体(-)-**1** 和 (3*S*, 4*R*)-**2** 的不对称合成。本文报道(-)-**1** 和 (3*S*, 4*R*)-**2** 前体化合物 **9** 的两种新合成法。合成路线如下:



a. BnNH_2 , Xylene, reflux (64%); b. BnBr , Ag_2O , Et_2O , r. t. (92%); c. NaBH_4 , MeOH , -12°C (80%); d. $\text{PhSO}_2\text{H}/\text{CaCl}_2$, CH_2Cl_2 , r. t. (91%); e. $\text{BnMgCl}/\text{ZnCl}_2$, CH_2Cl_2 , r. t. (62%); f. BnMgCl , THF , -70°C (83%); g. $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C (78%).

收稿日期: 1995-02-09. 修改稿收到日期: 1995-05-20. 联系人及第一作者: 黄培强, 男, 33岁, 博士, 研究员.

* 国家教委霍英东教育基金和国家自然科学基金资助课题.

(S)-苹果酸 **3** 在加热下与苄胺缩合^[6]得 **4**, 苄基保护^[7]后得手性元 **5**, 低温下用硼氢化钠还原 **5** 区域专一^[8]地得到化合物 **6**. 后者与苯亚磺酸反应^[9]得另一手性元 **7**. 关键的不对称酰胺 α -烷基化是通过两种方法实现的.

首先, 运用 Ley 的酰胺 α -烷基化方法^[9], 进行手性元 **7** 的苄基化, 立体选择性地得到反式-**9**(顺: 反=1: 4). 顺反异构体可通过柱层析分离, 其立体化学是通过 500 M ¹H NMR 确定的; J_{cis} =5.9 Hz, J_{trans} =1.0 Hz^[10].

其次, 从 **5** 出发, 经加成-还原步骤, 以更高的立体选择性(顺: 反=3: 97)和总产率得到反式-**9**.

值得一提的是, 格氏试剂对化合物 **5** 的加成同样表现出很高的区域选择性. **9** 的去保护, C-4 构型反转(Mitsunobu 反应), 引进正壬基或开环以完成(-)-**1** 和 (3*S*, 4*R*)-**2** 的不对称合成正在进行中.

1 仪器和试剂

Perkin Elmer 1600FT 红外光谱仪; Varian VXR200 或 Bruker AM-500 型核磁共振仪, CDCl₃ 作溶剂; HP5989A 型质谱仪; Perkin Elmer 241 型旋光仪.

2 化合物 **4**、**5**、**6** 和 **7** 的制备

化合物 **4**、**5**、**6** 和 **7** 分别参照文献[6~9]方法制备.

3 (4*S*, 5*R*)-1,5-二苄基-4-苄氨基-2-吡咯烷酮(**9**)的制备

方法 1: 将 59 mg(0.14 mmol)**7** 溶于 0.4 mL CH₂Cl₂ 溶液中, 在氮气保护下, 依次加入 0.58 mL BnMgCl 的乙醚溶液(0.55 mol/L, 0.32 mmol), 0.19 mL 无水 ZnCl₂ 的乙醚溶液(1.0 mol/L, 0.19 mmol), 室温下搅拌 15 h 后, 加入 2 mL 饱和氯化铵溶液. 用二氯甲烷提取(3×2 mL), 合并有机相, 无水 MgSO₄ 干燥, 减压除溶剂, 粗产物柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=4/6)得 2 个无色油状物, 其中顺式异构体 6.5 mg, 反式异构体 **9** 为 26 mg, 总产率 52%.

IR, ν_{max}/cm^{-1} : 1694, 1454, 1071; ¹H NMR(500 MHz), δ : 7.28(m, 1H, H-aro.), 7.00(m, 4H, H-aro), 5.16(d, 1H, NCH₂Ph), 4.14(d, 1H, OCH₂Ph), 4.09(d, 1H, OCH₂Ph), 3.96(d, 1H, NCH₂Ph), 3.85(ddd, 1H, H-4), 3.71(ddd, 1H, H-5), 2.93(dd, 1H, CHCH₂Ph), 2.54(dd, 1H, CHCH₂Ph), 2.51(ddd, 1H, H-3), 2.44(dd, 1H, H-3). $[\alpha]_D^{20} +36.4^\circ(c 1.2, CHCl_3)$.

方法 2: 将 169 mg(0.60 mmol)的 **5** 溶于 3 mL THF 中, 氮气保护下冷却至 -78℃, 加入 1.3 mL BnMgCl 的乙醚溶液(0.55 mol/L, 0.72 mmol). -78℃下搅拌 1 h 后, 加入 2 mL 饱和 NH₄Cl 溶液. 二氯甲烷萃取(3×3 mL), 干燥(MgSO₄), 减压蒸去溶剂. 粗产物经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=4: 6)得 **8**, 其中极性较小的非对映异构体 140 mg 和极性较大的非对映异构体 47 mg. 合并产率 83%.

取 153 mg(0.41 mmol)醇 **8**(非对映异构体的混合物)溶于 3 mL CH₂Cl₂ 中, 氮气保护下冷却至 -78℃, 依次滴加 0.70 mL(4.1 mmol)Et₃SiH 和 65 μ L(0.52 mmol)BF₃·OEt₂. 在 -78℃下搅拌 15 h 后, 加入 2 mL 饱和碳酸氢钠水溶液. 经二氯甲烷萃取 3 次, 合并的有机相, 水洗, 干燥(MgSO₄), 减压蒸去溶剂. 粗产物经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=4: 6)得反式异构体 **9** 110 mg 和顺式异构体约 3 mg, 收率 78%. 波谱数据与依方法 1 制得的主要异构体(反式-**9**)相吻合.

- 1 Schwartz R. E. , Liesch J. , Hensens O. *et al.* ; J. Antibiot. , 1988, **41**: 1774
- 2 Johnson J. H. ; J. Antibiot. , 1989, **42**: 1184
- 3 Galeotti N. , Poncet J. , Chiche L. *et al.* ; J. Org. Chem. , 1993, **58**: 5370
- 4 Pak C. S. , Lee G. H. ; J. Org. Chem. , 1991, **56**: 1128
- 5 Shimazaki M. , Okazaki F. , Nakajima F. *et al.* ; Heterocycles, 1993, **36**: 1823
- 6 Nemia M. M. B. , Lee J. , Joullie M. M. ; Synthetic Commun. . 1983, **13**: 1117
- 7 Fuji K. , Nazano S. , Fujita E. *et al.* ; Synthesis, 1975; 276
- 8 Hubert J. C. , Wijnberg J. B. P. A. , Speckanp W. N. ; Tetrahedron, 1975, **31**: 1473
- 9 Brown D. S. , Hansson T. , Ley S. V. ; Synlett, 1990: 49
- 10 Bernardi A. , Micheli F. , Potenza D. *et al.* ; Tetrahedron Lett. , 1990, **34**: 4949

Studies on the Asymmetric Synthesis of Pyrrolidine Alkaloids and Related Compounds(I)

—Synthesis of a Chiral Precursor for Preussin and AHPPA

HUANG Pei-Qiang* , RUAN Yuan-Ping

(Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen, 361005)

Abstract Starting from (*S*)-malic acid, the stereoselective synthesis of (4*S*, 5*R*)-1,5-dibenzyl-4-benzyloxyl-2-pyrrolidone **9** by two methods was described. The key steps in the synthesis are two asymmetric α -amidoalkylation. The asymmetric α -amidoalkylation was easily achieved either from sulfone **7** by Ley's method or from **5** via an addition-reduction proceed to provide **9** in good(4/1 for **7**) to excellent (97/3 for **5**) *trans* stereoselectivity. Compound **9** is a chiral precursor for (–)-preussin and (3*S*, 4*R*)-4-amino-3-hydroxyl-5-phenylpentanoic acid(AHPPA).

Keywords Preussin, 4-Amino-3-hydroxyl-5-phenylpentanoic acid, Asymmetric synthesis, α -Amidoalkylation, 1,5-Dibenzyl-4-benzyloxyl-2-pyrrolidone

(Ed. : J, A)