

学校编号: 10384

分类号: _____ 密级_____

学号: 20520061151940

UDC_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮的不
对称合成研究及酰胺还原新方法研究

Studies on the Asymmetric Synthesis of
cis-5-Alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones and Studies on the
New Method for Reduction of Amide

向少华

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: 2009 年 10 月

论文答辩时间: 2009 年 10 月

学位授予日期: 2009 年 12 月

答辩委员会主席: 张洪奎 教 授

评 阅 人: 陈毅辉 副教授

魏邦国 副教授

2009 年 10 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（黄培强）课题（组）的研究成果，获得（黄培强）课题（组）经费或实验室的资助，在（黄培强）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）：向少华

2009 年 11 月 17 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 2029 年 11 月 17 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：向少华

2009 年 11 月 17 日

目 录

摘要.....	I
英文摘要	IV
缩略语简表	VII
第一章 引言	1
第二章 顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮的不对称合成研究.....	8
第一节 前言.....	8
第二节 文献回顾.....	8
第三节 合成计划.....	17
第四节 结果与讨论.....	18
第五节 本章小结.....	28
第六节 实验部分.....	29
第三章 Cytosporone B 类单羟基衍生物的合成	42
第一节 前言.....	42
第二节 文献回顾.....	44
第三节 合成计划.....	47
第四节 结果与讨论.....	48
第五节 本章小结.....	51
第六节 实验部分.....	53
第四章 酰胺还原新方法研究	61
第一节 前言.....	61
第二节 文献回顾.....	61
第三节 方法设计.....	64
第四节 结果与讨论.....	64
第五节 本章小结.....	68
第六节 实验部分.....	69
致 谢.....	74

Contents

Abstract (in Chinese)	I
Abstract (in English)	IV
Abbreviation	VII
Chapter 1. Preface	1
Chapter 2. Studies on the Asymmetric Synthesis of <i>cis</i>-5-alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones	8
2.1. Background.....	8
2.2. Literature Review.....	8
2.3. Synthetic Plan	17
2.4. Results and Discussion	18
2.5. Conclusion	28
2.6. Experimental Section.....	29
Chapter 3. Synthesis of Cytosporone B Analogues with One Hydroxyl Group	42
3.1. Background.....	42
3.2. Literature Review.....	44
3.3. Synthetic Plan	47
3.4. Results and Discussion	48
3.5. Conclusion	51
3.6. Experimental Section.....	53
Chapter 4. Studies on the new method for reduction of amide	61
4.1. Background.....	61
4.2. Literature Review.....	61
4.3. Synthetic Plan	64
4.4. Results and Discussion	64

4.5. Conclusion	68
4.6. Experimental Section	69
Acknowledgments	74

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘要

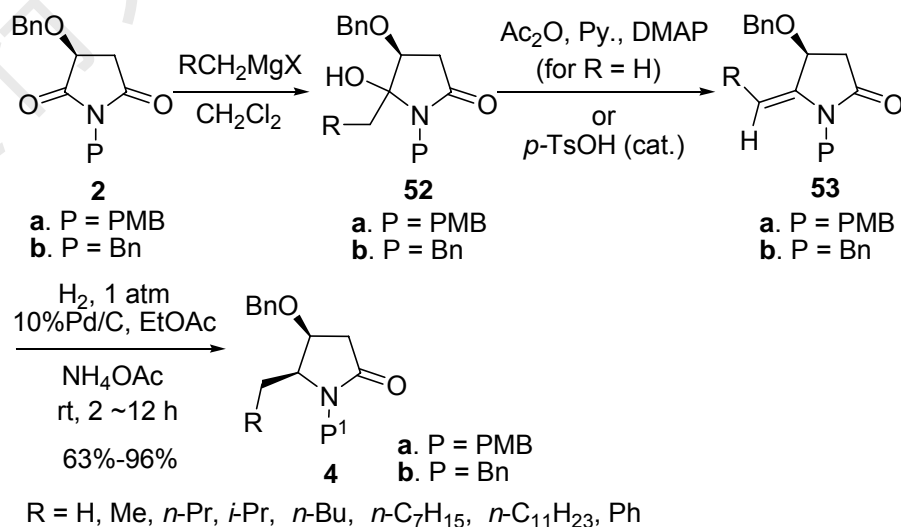
本论文包含以下各自独立的三方面内容：1，顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮 **4** 的不对称合成研究；2，Cytosporone B 类单羟基衍生物的合成；3，酰胺还原新方法研究。

一、顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮 **4** 的不对称合成研究：

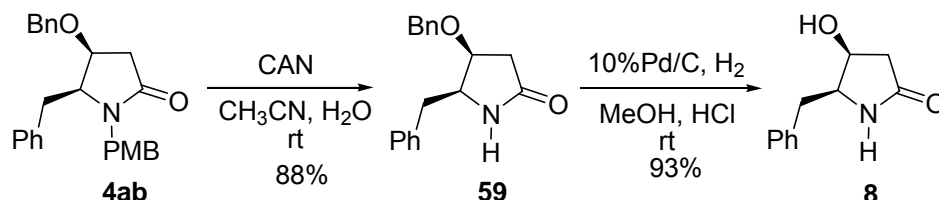
很多天然产物中含有顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮亚结构，它们大多数具有很好的生理活性。此结构开环后得到的 γ -氨基- β -羟基酸是一类特种氨基酸，它们是具有许多重要生理活性天然产物的结构单元。因此，关于此类化合物的研究一直吸引着人们的兴趣。

本实验室从苹果酰亚胺手性砌块出发，发展了一条灵活、多用的方法来构建反式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮 **3**。在实验室已有研究工作的基础上，本论文的目的之一是将此方法加以拓展，发展一条灵活、多用的方法来构建顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮 **4**。取得了以下成果：

1.1、从实验室已发展的合成砌块苹果酰亚胺 **2** 出发，首先经过格氏试剂加成，高产率、高区域选择性地得到了氮杂半缩醛 **52**，然后通过环外羟基的消除得到了关键中间体 **53**，从化合物 **53** 出发通过乙酸铵辅助下的 Pd/C 氢解反应高立体选择性地得到了顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮结构 **4**。通过不同的格氏试剂加成可以得到不同 C-5 位取代的产物，此方法简便、灵活、高效，便于广泛的应用。



1.2、应用已发展的方法，从 **4ab** 出发，经脱除氮上对甲氧基苄基(PMB)保护和氧上苄基(Bn)保护，完成了具有显著阻止细胞毛细管形成活性的天然产物 streptopyrrolidine (**8**) 的不对称合成。从实验室的合成砌块 **2a** 出发，整条路线共 5 步，总收率 49.5%。

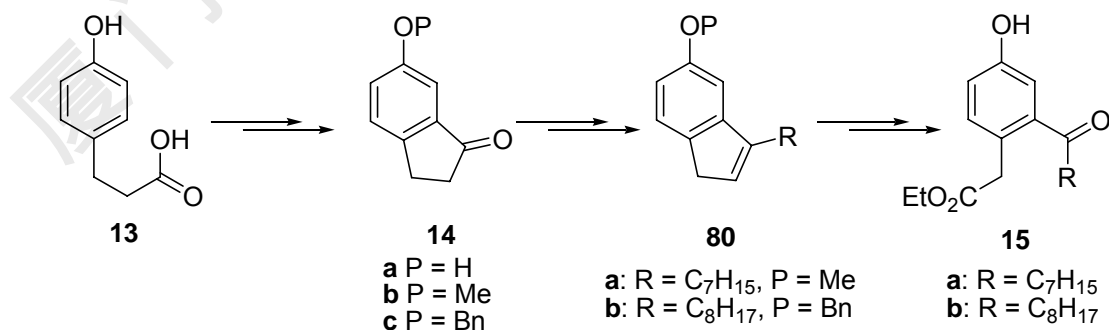


二、Cytosporone B类单羟基衍生物的合成:

恶性肿瘤已逐步成为超过心脑血管疾病的头号杀手，极大地危害着人类健康。当前，针对各类靶点的抗肿瘤药物研发进展迅速。从最初的细胞毒作用逐渐发展到作为抗肿瘤药物靶点抑制剂的有机小分子化合物，始终是抗肿瘤药物的研究热点。

研究表明分离自海洋内生真菌 HTF3 的聚八酮化合物 cytosporone B，具有较好的抗肿瘤和细胞毒活性，有潜在的药用价值。本论文的目的在于有机合成制备 cytosporone B 类单羟基系列衍生物，供合作单位厦门大学生命科学学院进行抗肿瘤作用的构效关系研究，并用于开展高活性衍生物的急性毒性和动物体内抗肿瘤活性实验。取得了以下结果：

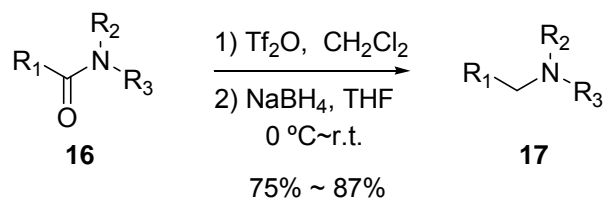
从廉价对羟基苯丙酸 **13** 出发，通过两种不同的方法得到了关键中间体 **14**，然后通过不同格氏试剂加成、环内消除、氧化断双键、酯化、去保护基五步得到了目标产物 **15**。其中以 9 步，收率 6.6% 完成了 **15a** 的全合成，以 7 步，收率 7.0% 完成了 **15b** 的全合成。



三、酰胺还原新方法研究:

酰胺还原反应是有机合成中最重要的反应之一。而其中最重要的反应之一就

是将酰胺还原为胺。经过探索研究，本论文发展了一条比较常规的试剂将酰胺活化后还原为胺的方法。即酰胺 **16** 经过三氟甲磺酸酐的活化后，使用硼氢化钠在四氢呋喃溶液中还原，以较好的产率得到了对应的胺 **17**。



R₁, R₂, R₃ = alkyl, aryl

关键词：顺式-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮；乙酸铵；催化氢解；streptopyrrolidine；Cytosporone B；酰胺；还原。

ABSTRACT

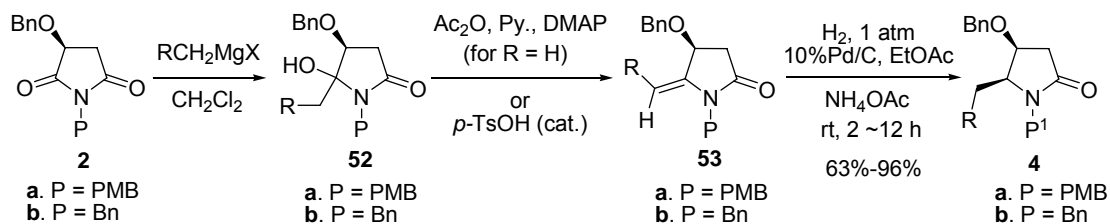
This dissertation contains three independent parts. First, studies on the asymmetric synthesis of *cis*-5-alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones **4**; second, synthesis of Cytosporone B analogues with one hydroxyl group; third, studies on the new method for reduction of amide.

1: Studies on the asymmetric synthesis of *cis*-5-alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones **4**

cis-5-Alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones structures containing natural products which are widespread in nature possess a variety of important bioactivities. After opening the lactam ring, they come to a class of non-natural γ -amino- β -hydroxy acids which also possess important biological activities. Therefore, the studies of such compounds are very hot recently.

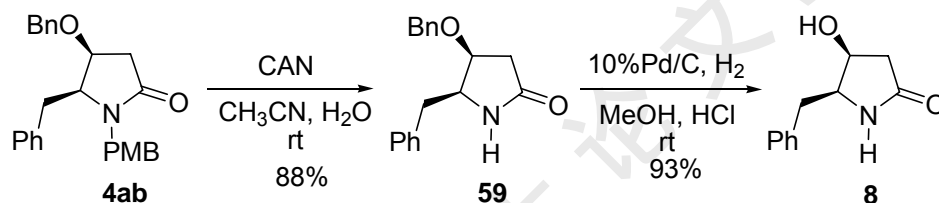
A concise, flexible, and highly diastereoselective approach to *trans*-5-alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones **3** starting from malimides had been developed in our laboratory. One target of this dissertation is to develop a concise, flexible, and highly diastereoselective approach to *cis*-5-alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones **4**, which constitutes an important extension of the malimides-based synthetic methodology. The main results and observations from these studies are listed as follows:

1.1 Hemiaminals **52**, prepared by highly regioselective Grignard addition with malimides **2**, can be subjected to acid-catalyzed dehydration to give stereoselectively the corresponding *E*-enamides **53**. The ammonium acetate-assisted catalytic hydrogenation of enamide **53** afforded lactam **4** in excellent yield as the sole diastereomer. The ready access to different C-5 substituted *cis*-4-hydroxy-2-pyrrolidinones **4** would found a basis for structure-bioactivity relationship study towards streptopyrrolidine.



R = H, Me, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *n*-C₇H₁₅, *n*-C₁₁H₂₃, Ph

1.2 The method was applied to the synthesis of natural product streptopyrrolidine (**8**). Thus the requisite enamide **53ab** was obtained by the *p*-TsOH-mediated dehydration of the known hemiaminal **52ab**. The ammonium acetate-assisted catalytic hydrogenation of enamide **53ab** afforded lactam **4ab** in excellent yield as the sole diastereomer. After *N*-Deprotection and *O*-debenzylation, (4*S*,5*S*)-streptopyrrolidine (**8**) was afforded in 5 steps with an overall yield of 49.5% starting from **2a**.

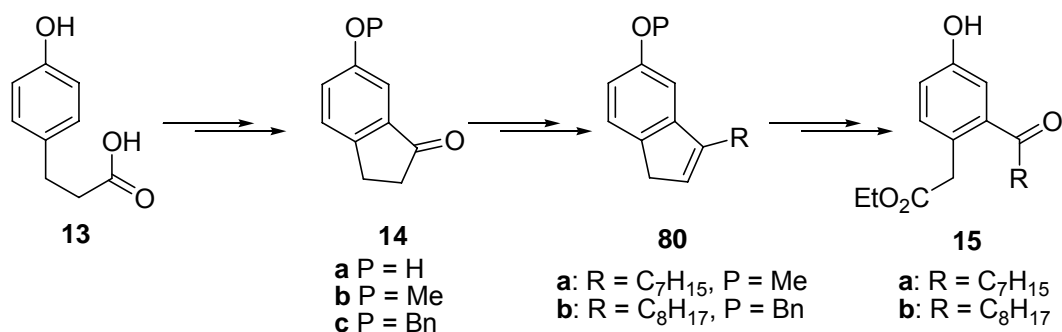


2: Synthesis of Cyclosporine B analogues with one hydroxyl group

Malignant tumor disease threatens human life and health seriously. In the near future, it would become the number one killer followed by cardio-cerebral vascular diseases. Recently, researches on antitumor drugs have achieved much progress. Among them, small organic molecule drugs are receiving more and more attention.

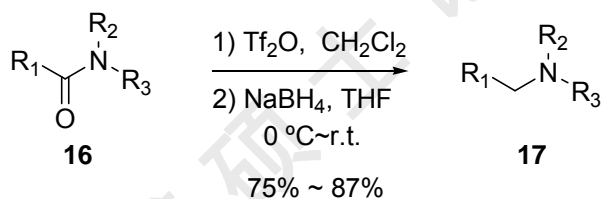
Cyclosporine B, a polyketides compound which was isolated from endophytic fungi *dothiorella sp.* (HTF3), exhibited great antifungal and cytotoxic activities with the potential of pharmaceutical value. In this dissertation, the syntheses of cyclosporine B analogues with one hydroxyl group were investigated. The main results are listed as follows:

Starting from 3-(4-hydroxyphenyl) propanoic acid **13**, key intermediates **14** were synthesized in two different approaches. Treated with different Grignard reagents, dehydration, oxidation, esterification and deprotection gave the target molecule **15a** and **15b** in total yield of 6.6% and 7.0%.



3: Studies on the new method for reduction of amide

The reduction of amides is a very important organic reaction. And the reduction of amides to amines is a well-documented process for which a large number of reaction conditions have been reported in the literature. We found that treated with Tf₂O, amides **16** would generate highly electrophilic iminium derivatives which could subsequently be reduced to the corresponding amine **17** by using a mild reducing agent NaBH₄.



R₁, R₂, R₃ = alkyl, aryl

Key words: *cis*-5-Alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones; ammonium acetate; catalytic hydrogenation; streptopyrrolidine; Cytosporone B; reduction; amide.

缩略语简表

Ac	acetyl/ 乙酰基
Ar	aryl/ 芳基
Bn	Benzyl/ 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl/ 叔丁氧羰基
Bz	Benzoyl/ 苯甲酰基
CAN	Cericammomium/ 硝酸铈铵
Cbz (Z)	Benzyloxycarbonyl/ 苄氧羰基
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic/ 间氯过氧苯甲酸
DEAD	Diethyl azodicarboxylate/ 偶氮二甲酸二乙酯
DIBAL (DIBAH)	Diisobutylaluminum/ 二异丁基铝氢
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine/ 4- <i>N,N</i> -二甲基氨基吡啶
DMSO	dimethylsulfoxide/ 二甲基亚砜
LAH	lithium aluminum hydride/ 氢化锂铝
Ph	phenyl/ 苯基
PMB (MPM)	<i>p</i> -methoxybenzyl/ 对甲氧基苄基
PTSA (<i>p</i> -TsOH)	<i>p</i> -toluenesulfonic acid / 对甲苯磺酸
Py (pyr)	Pyridine/ 吡啶
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride/ 四丁基氟化铵
TBS (TBDMS)	<i>t</i> -butyldimethylsilyl/ 叔丁基二甲基硅基
Tf ₂ O	trifluoromethanesulfonyl anhydride/ 三氟甲磺酸酐
THF	Tetrahydrofuran/ 四氢呋喃
TMS	Trimethylsilyl/ 三甲基硅基
TEA	triethylamine/ 三乙胺
TFA	trifluoroacetic acid/ 三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride/ 三氟乙酸酐
TIPS	triisopropylsilyl/ 三异丙基硅基
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl or Tosyl/ 对甲苯磺酰基

第一章 引言

有机合成作为有机化学的基础,是创造新分子的主要手段和工具。1828年德国化学家维勒(F. Wohler)用无机物氰酸铵的热分解方法,成功地制备了有机物尿素,揭开了有机合成的帷幕。100多年来,有机化学家合成了成千上万的药品、农用化学品、香料、染料以及其他形形色色的有机功能分子等,使有机合成工业迅速崛起,也推动了众多与国民经济和人民日常生活密切相关产业的迅速发展。有机合成化学向人们展示出无比诱人的前景,成为有机化学中最活跃和最富有生命力的分支学科。有机合成是一个富有创造性的领域,它既要合成自然界中含量稀少的有用的天然产物,又要合成自然界中不存在的有用的新分子。生命科学和材料科学的发展,对有机合成化学提出了新的挑战 and 机遇。在分子水平上认识生命过程和功能本质、构想分子器件、合成复杂而功能结构特定的有机分子已成为有机化学家们十分重要的课题。

有机合成化学以其严谨性和精确性成为了一门完美的艺术科学,而手性合成是当前有机合成化学研究的一个热点。该学科的不断发展和正在吸引和激励着一代又一代的化学家投身到这一伟大的科学事业中,有机合成技术也得到了很好的发展。天然产物药物是人类最早得益的手性药物重要资源,也是现代合成药物的基础。20世纪80年代以来,有机合成化学在不对称合成领域取得了长足的发展,不对称合成方法在天然产物中的运用,不仅给天然产物研究注入了新的生命力,同时也为人类新药开发提供了新的源泉。例如下图中的Biyouyangagin A^[1]是一种较好的HIV抑制剂, Okilactomycin^[2]在抗肿瘤方面有很好的药效。

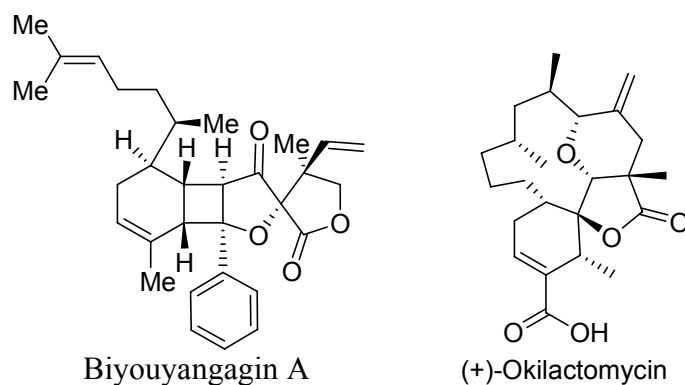


图1.1

以易得的手性源为起始物的手性合成，特别是利用天然手性化合物作为手性源的合成，以及不对称催化条件下的手性合成，是非常有效的新方法。

自然界中存在大量含有吡咯烷结构单元的天然产物。本实验室多年来一直致力于不对称合成方法学研究和天然产物的全合成研究，发展了以苹果酸**1**为原料的苹果酰亚胺砌块**2**。从此砌块出发，发展了一条灵活、多用、高立体选择性地构建反式-4-羟基-5-烷基吡咯烷-2-酮**3**的方法^[3]，并将此方法应用于简单和比较复杂分子的全合成上。

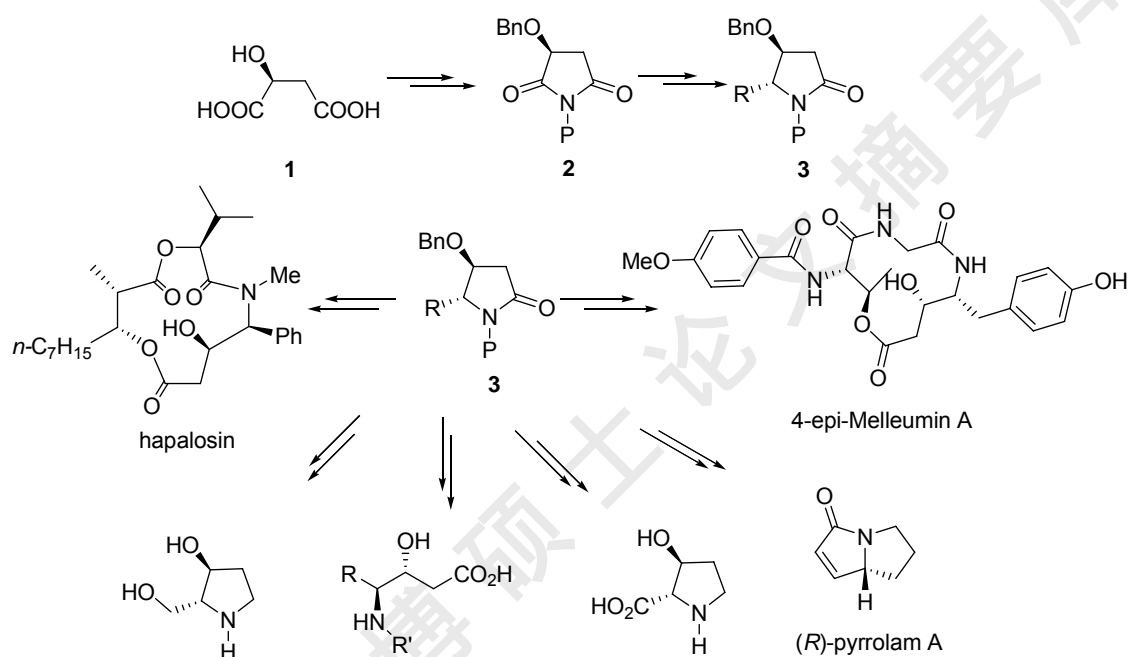


图1.2

自然界中也有相当一部分天然产物含有的是顺式-4-羟基-5-烷基吡咯烷(酮)**4**结构。例如，(2*S*,3*S*,5*R*)-preussin (**5**)是一种 2, 3, 5-三取代的吡咯烷生物碱。它是从曲霉菌 *ochraceus* ATCC 2297 和 *preussia* sp.次级代谢产物中分离出来的天然产物。它具有抑制细菌、假丝细菌和丝状真菌生长的广谱抗菌生理活性^[4]。茴香霉素 (-)-anisomycin (**6**)是从 *Streptomyces griseolus* 和 *S. roseochromogenes* 中分离出来的，它初期被用来治疗阿米巴痢疾以及一些农用杀菌剂。近期，人们发现它具有较好的体外抗肿瘤活性^[5]。而化合物 **7** 是新型 HIV 蛋白酶抑制剂的衍生物^[6]。

最近，韩国科学家从海洋链霉菌的发酵液中分离出来一种天然产物 streptopyrrolidine (*cis*-5-benzyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinone) (**8**)。经表征确定它含有顺式-4-羟基-5-烷基吡咯酮 **4** 结构。通过研究发现它和著名的血管再生术抑制剂 SU11248 一样具有能显著的阻止细胞毛细管形成的功能。血管再生术，即从原有

血管形成新的血管，它对于与生理紊乱引起的疾病（如，各种癌症，肿瘤转移，和视网膜病变）相关病理生理变化的发展和进步有着至关重要的作用。恶性肿瘤血管再生术可以通过一种非正常的机制为一些致命疾病（如，癌症，血管不全，糖尿病性视网膜病变，和类风湿关节炎）提供氧气和营养到细胞和组织，从而达到治疗的效果^[7]。

另外，顺式-4-羟基-5-烷基吡咯烷-2-酮 **4** 也是 γ -氨基- β -羟基酸的前体，不同的 C-5 位烷基开环后得到不同的 γ -氨基- β -羟基酸。当 C-5 位烷基为异丁基时，开环得到 statine (**9a**)，当 C-5 位取代基为苄基时，内酰胺开环后得到 AHPPA (**9b**)，而当 C-5 位取代基为环己基甲基时，开环得到的是 ACHPA (**9c**)。

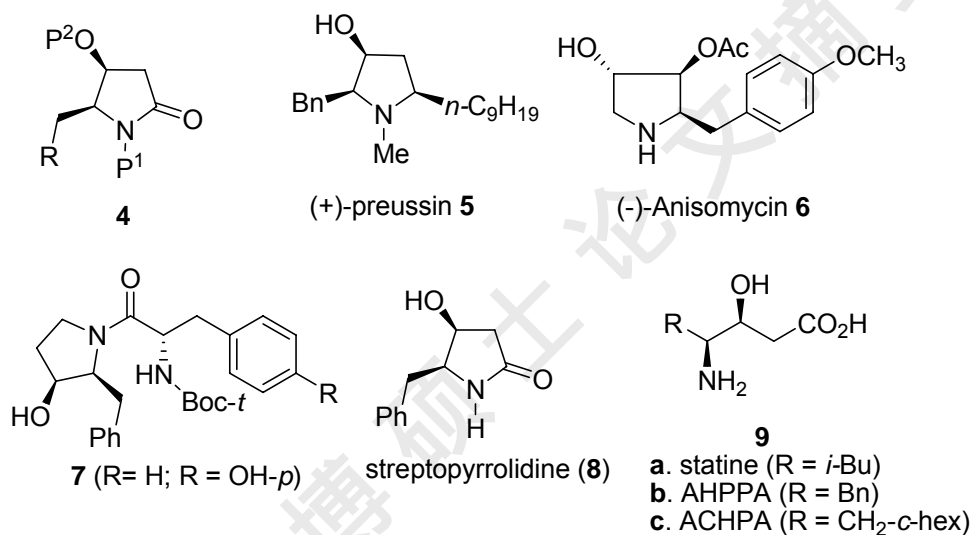


图1.3

这类氨基酸是很多具有重要生理活性的天然和非天然化合物的活性单元，在药理、生化和临床方面具有重要意义。另外它们在抑制肾素和其它天冬氨酸蛋白酶的 pseudopeptides 设计中有广泛的应用^[8]。例如，含有 statine 结构的 pepstatin A (**10**)是从放线菌分离的五肽，它是一种非选择性的天冬氨酸蛋白酶抑制剂。这种蛋白水解酶与人体的很多疾病相关，如高血压，获得性免疫缺陷综合征，癌症和胃溃疡。此外，天冬氨酸蛋白酶还在疟疾和真菌感染等病中扮演重要作用^[9]。含有 statine 结构的 macrocyle D (**11**)^[10]和含有 AHPPA 结构的化合物 **12**^[11]都是较好的天冬蛋白酶 BACE-1 抑制剂，而研究表明此类蛋白酶和阿尔茨海默氏病有很大关系。

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 for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫