

研究的新进展

王剑波

部重点实验室 (北京 100871)

的化合物,立体选择性地合成光学纯 β -氨基酸具
平的工作为主重点介绍了该领域具有代表性的工

Synthesis of β -Amino Acids

WANG, Jian-Bo

Engineering of Ministry of Education,

Peking University, Beijing 100871

recently because of their growing importance in
synthesis of β -amino acids is a challenging task
to this area in the past decade. This article re-
views the stereoselective synthesis of β -amino

β -氨基酸也被引入到肽类药物中用以修饰肽链
构,增强其在生物活体内的稳定性和活性.研究表
些 β -氨基酸形成的 β -肽也可形成稳定的二级
内,并具有潜在的功能;近年来引起人们的关

由于上述领域对于特定结构的 β -氨基酸的需
促使人们不断开发有效的,特别是高立体选择性的
的合成这类化合物的方法.对于 β -氨基酸的不对称
合成研究最早开始于 20 世纪 80 年代初,大量文献
涌现也只是最近十年的事^[1].有关这方面的研究已
有许多综述,本文以近几年的文献报道为主,介绍不
对称合成 β -氨基酸的一般方法和最新进展.

 β -氨基酸不对称合成

马治华 赵永华

(北京大学化学学院·生物有机与分子工程教育

摘要 β -氨基酸是一类在医药开发和生物化学研究中有重要用途
有挑战性.近 10 多年来人们在该领域开展了许多工作,以最近几
作.

关键词 β -氨基酸,不对称合成

Recent Development in Asymmetric

MA, Zhi-Hua ZHAO, Yong-Hua

(Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular

Department of Chemical Biology, College of Chemistry

Abstract β -Amino acids have attracted considerable attention
biochemical research and in drug development. Stereoselective
for organic chemists and there have been great efforts devoted
views the most recent progress in the development of method
acids.

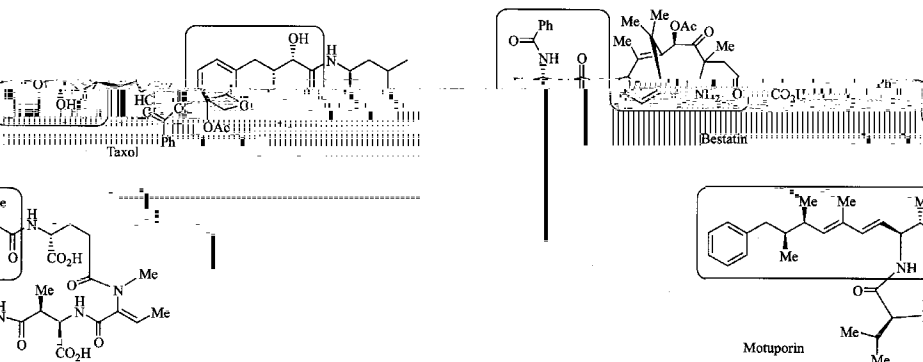
Keywords β -amino acid, asymmetric synthesis

与 α -氨基酸相比, β -氨基酸在自然界存在较
少,然而这类化合物近年来受到越来越广泛的关注.
 β -氨基酸是许多具有 β -内酰胺结构的抗生素的合成
前体^[1],有些 β -氨基酸本身就具有重要的生物活
性^[2],如 (S)-2-甲基-3-氨基丙氨酸是青霉素 β -优卡因
(Betacine) 的侧链,同时其乙酯衍生物又具有神经活
性^[3]. β -氨基酸存在于一些天然生物活性肽链中,
例如 (2S,3R)-2-羟基-3-氨基-4-苯基丁酸存在于著
名的免疫响应调节剂 Bestatin 中^[4],而一种潜在的蛋
白质磷酸酯酶抑制剂 Monuporin 的环肽结构中含有
不饱和 β -氨基酸^[5].著名的抗癌药紫杉醇 (Taxol) 的
13 位侧链为 α -羟基- β -氨基酸,并且该侧链对于紫杉
醇的药理活性是必要的^[6].

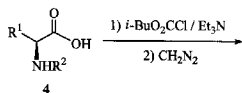
* E-mail: wangjb@pku.edu.cn

Received January 21, 2002; revised and accepted March 20, 2002.

国家自然科学基金 (Nos. 29972002, 20172001) 以及教育部跨世纪



氮酮(6),后者在光照条件下发生 Wolff 重排生成酮中间体,醇与烯酮中间体反应具有一定的立体选择性.由此法可以合成 α, β -二取代- β -氨基酸(scheme 2)^[11].



1 天然手性化合物衍生化

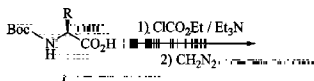
利用天然易得的对映体纯化合物为起始原料,通过常规的有机合成方法进行转化,是合成 β -氨基酸的重要方法.光学纯的天然 α -氨基酸由于较易得到,常被用作合成 β -氨基酸的起始原料.通过 Arndt-Eistert 反应,可方便地将 α -氨基酸转化为增一碳的同系物 β -氨基酸.例如 Seebach 等报道将 N -Boc 保护的 α -氨基酸(1)与氯甲酸乙酯在三乙胺作用下转化为混合酐(2),再与重氮甲烷作用得到 β -氨基酸(3)。

(2)经 Wolff 重排得相应的 β -氨基酸(3)(Scheme 2)。

光学纯的 α -氨基酸可以得到相应的光学纯的 β -氨基酸。

洪铺裕等用类似的方法从 N -Fmoc- L - α -氨基酸合成

同系物 β -氨基酸(10)。



anti : syn = 6 : 1

Scheme 2.

于本身具有

新的 β -氨基酸。

合成 β -氨基酸的方法

方法: N -保护的 α -氨基酸

立体选择性地得到手性底物

线,可分别高立体选择性地合

(α -烷基- β -苯基- β -氨基丙酸

)^[12]。



Scheme 1

天冬氨酸、天冬酰胺及其衍生物由

β -氨基酸的结构,也被用于合成结构

氨基酸。Seebach 等报道了用 α -氨基酸

经几步反应可合成

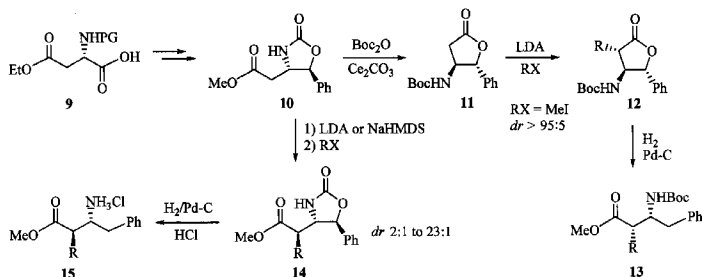
10, 10 经过不同的路

成(2R, 3R)或(2S, 3

(13)和(15)。(Scheme 3)

Yang 等最近报道,由天然氨基酸衍生得到的 α -

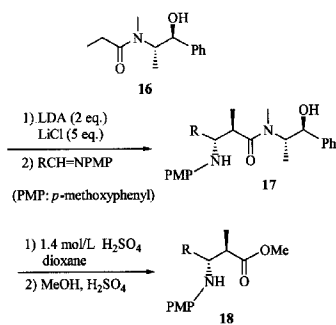
氨基酸重氮酮(5)再甲基化,可得 β -氨基酸(甲基



Scheme 3

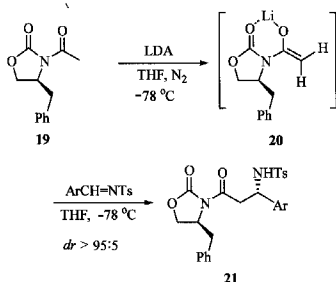
2 应用手性辅基控制的不对称合成

应用手性辅基进行不对称诱导是合成光学纯 β -氨基酸的又一个重要方法。在手性辅基的存在下由碳亲核试剂对 C—N 双键化合物的加成形成 β -氨基酸中的手性中心。这类反应中有烯醇酯与亚胺的反应,或醛、胺、酯三组分的 Mannich 反应等。手性辅基可接在烯醇酯或亚胺上,也可两个合成子同时带有手性辅基。最近 Badia 等报道了以 (S, S)-(+)-Pseudoephedrine 作为手性辅基形成的酰胺 **16**,在 LDA 作用下形成的手性烯醇酯对亚胺进行亲核加成,高选择性高收率地得到 (2R, 3S)- α , β -双取代的 β -氨基酸 (**18**) (Scheme 4)^[13]。



Scheme 4

对 $\text{ArCH}=\text{NTs}$ 的高立体选择性加成. 用此法可以合成旋光纯的 β -芳基- β -氨基酸^[15].



Scheme 5

Palomo 等用 (*R*)-(+)-Camphor 樟脑 (**22**) 作为手性辅基, 与乙炔作用形成化合物 **23**, 在 LDA 作用下形成的烯醇醚与亚胺类似物 **24** 作用, 表现了很高的非对映选择性, 其产物 **25** 易于脱掉手性助剂片段得到高光学纯度的 β -氨基酸 **26**, 并可高收率回收手性助剂 (Scheme 6)^[16]。

亚磺酰亚胺常被用作胺类化合物的合成前体, 由于亚磺酰基中硫原子具有手性, 且与反应中心距离较近, 因此常常可以获得较好的非对映选择性。在新的手性中心形成后, 亚磺酰基很容易用酸处理脱掉回收, 并保持光学活性不变。因此, 对映体纯的亚

而酮基化合物被广泛用作医药原料以合成各种药品。

的亲电反应活性,近年来在 β -酮酯活性的生物活性分子,其中也包括光学活性的 β -酮酯。N-乙酰基具有较高应用^[14],最近王剑波等应用 β -酮酯氨基酸^[15],Kaweki 研究了用光学活性亚磺酰亚胺^[16]在有机合成中得到广泛的应用。Oxazolidinone 等性辅基实现了烯醇酮^[20]、27-烯醇酮^[28]加成副产 β -酮酯^[29]的反应^[20]。Evans 的

究结果表明,路易斯酸对于反应的非对映选择性有
很大的影响

氮亲核试剂对 α, β -不饱和酯或类似物加成也
具有一类常用的合成 β -氨基酸的方法, 反应效率较高

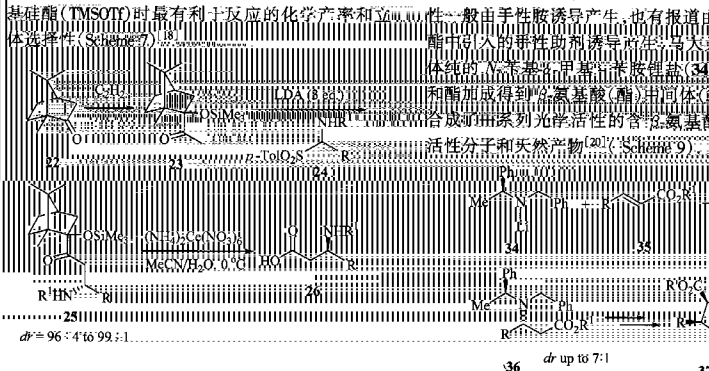
物, β -不饱和
等利用对映
与 β -不饱和
6) 氨基酸生
成该的产物

引入手性基
成光学活性
le 等用 (1S)-
在 β -氨基丙
合成光学活
0) [21]

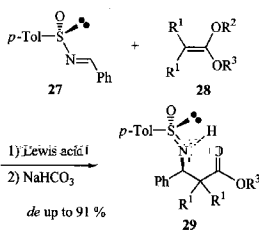
CO₂ Bu-i

CO₂ Bu-i

(1)



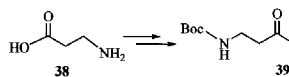
Scheme 6



Scheme 7

Kunz 等报道了通过 Mannich 反应, 利用糖基诱

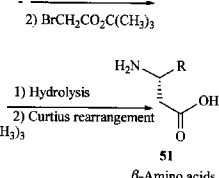
在无手性中心的 β -氨基酸分子中
团, 再进行立体选择性烷基化, 也是合
 β -氨基酸及衍生物常用的方法。Laviel
(-)-10-樟脑磺酰内胺作为手性辅基
酸衍生物 α -位高非对映选择性地烷基化
性的 α -取代- β -氨基丙酸 (43) (Scheme 1)



Scheme 9

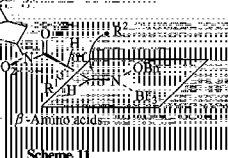


与 Lavielle 的方法相似, Natio 等也利用 (1S)-(-)-10-樟脑磺内酰胺作为手性辅基, 在 β -氨基丙

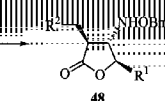


Scheme 13

类似, Sibi 等在丁二酸的一端接上手性辅剂。烷基化可区域选择性地发生在 β -位, 反应具有很好的非对映选择性。水解丁二酸中一个酰胺基, 通过 Curtius 重排转化为胺基。



一步用立体选择性的自由基分子合成 α -取代 β -氨基酸的新方法

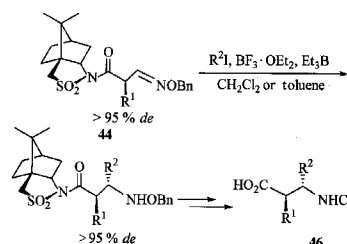


Scheme 12

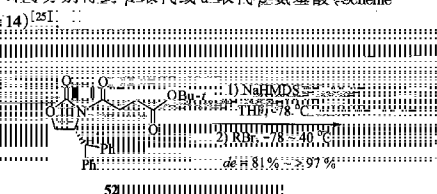
β -氨基酸的合成方法则是辅基, 通过立体选择性烷基化引入新的手性中心, 再经过水解、Curtius 重排和胺基酸 (Scheme 13) [24]。

Seebach 等发展了一种称为“手性中心自生 (Self-regeneration of stereogenic centers)”的方法 [26]。它是将手性起始物的立体化学信息暂时转移到一个分子内的辅助基团, 接着的反应中原先的手性中心先消失然后再生成, 而在新生成手性中心时, 立体化学由分子内暂时的辅助基团控制。例如, Juarieti 等利用 (S)-天冬酰胺 (55) 为起始原料, 经过不同路线, 可以分别高产率地得到 α -或 β -取代的 β -氨基酸。(S)-天

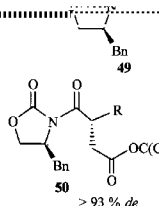
酸衍生物的 α -位进行烷基化, 获得很高的非对映异构选择性 (>95% de)。与前者不同的是, 后者是通过对脲基的自由基加成, 高非对映选择性地, 在 β -位引入烷基。应用此法可以合成光学活性 α, β -双取代 β -氨基酸 (46) (Scheme 11) [22]。



即可分别得到 α -取代或 β -取代 β -氨基酸 (Scheme 14) [25]。



Scheme 14



与 Evans 的方法

上叔丁基, 另一端接上手性辅基。烷基化可区域选择性地发生在叔丁基的 β -位, 反应具有很好的非对映选择性。然后, 胺基或酯, 将所得烷基

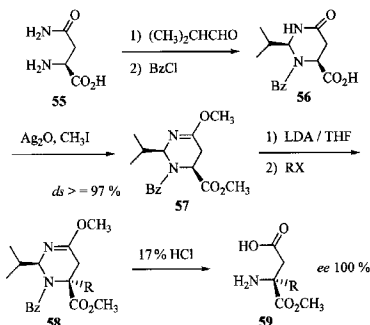


Scheme 15

Evans 等报道的一个用 Oxazolidinone 作为手性辅基引入新的手性中心, 脱保护得到光学纯的 β -

冬酰氨与异丁醛作用,再用苄基和甲基分别保护氨

基及羧基形成手性环状亚氨酸酯(57),进一步高非对映异构选择性地烷基化,其产物在较温和条件下即可脱保护得到高光学纯度的 β 、 β -二取代的 β -氨基酸(59) (Scheme 15)^[27].



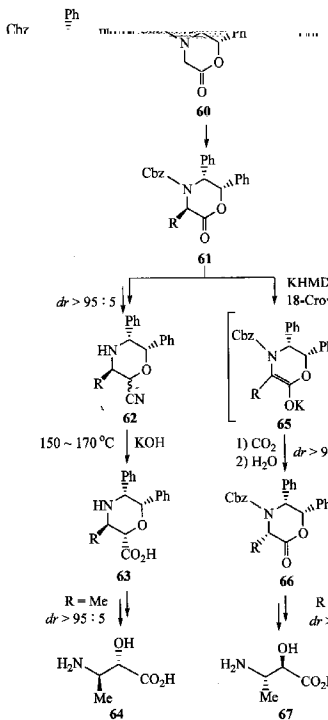
Scheme 15

手性辅助方法的最近一个例子是 Williams 研究小组用化合物 60 为模板,高立体选择性地合成了 α -羟基- β -氨基酸. Williams 等曾利用该化合物为模板合成了多种结构各异的光学纯 α -氨基酸.在合成 α -羟基- β -氨基酸的过程中,Williams 等巧妙利用差向异构化,通过同一底物,立体控制地分别得到(*R*,*S*)-和(*S*,*R*)- α -羟基- β -氨基丁酸(64)和(67) (Scheme 16)^[28].

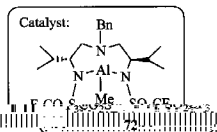
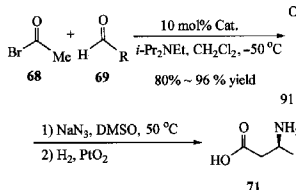
3 不对称催化的方法

应用手性催化剂进行不对称诱导合成 β -氨基酸是具有挑战性和潜在应用价值的方法.这方面的研究有相当大的难度,但是在近年来也有了若干突破性的进展.

Nelson 和 Spenser 报道了酰卤与醛的催化不对称环缩合反应,获得高对映选择性.在手性催化剂 72 的作用下,乙酰溴与醛环缩合,高收率得到 β -内酯 70,该内酯在叠氮化钠的作用下开环得到叠氮酸,再还原即可得到高光学纯度的 β -氨基酸 (Scheme 17)^[29].

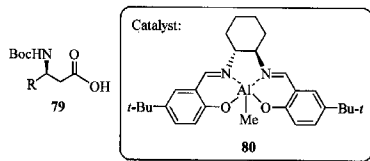
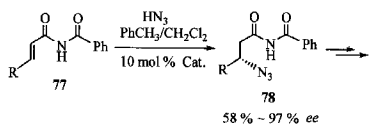
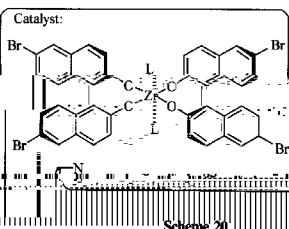
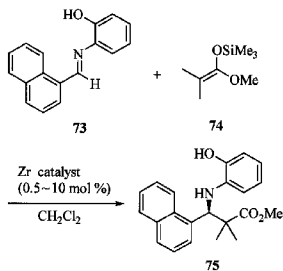


Scheme 16

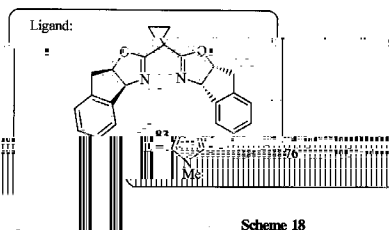
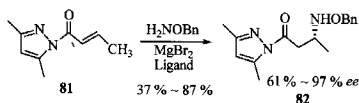


Scheme 17

Kobayashi 等报道了用一类新型手性铝催化剂催化的 Mannich 类型反应合成光学活性 β -氨基酸的方法,反应的化学产率和对映选择性均很好.在优化的条件下,反应可定量进行得到产物 **75**,其 *ee* 值达 98% 以上 (Scheme 18)^[30].



Scheme 19



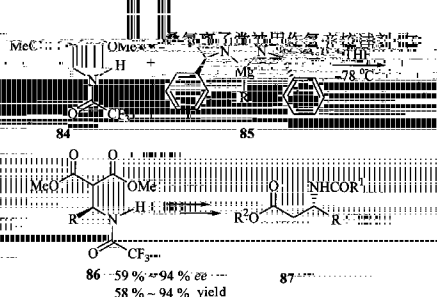
Scheme 18

酯类化合物进行 Michael 加成,得到 β -取代的酯或衍生物,再经官能团转化合成 β -氨基酸. Kobayashi 等报道用手性催化剂作用,使叠氮酸对底物进行不对称 Michael 加成高对映选择性地生成叠氮酰胺 (78),再催化氢化还原叠氮基和脱保护即可得到光学纯度很高的 β -氨基酸 (Scheme 19)^[30].

Sibi 等报道以苯氧基为氮亲核试剂,在手性路易斯酸催化下,经三步得到 β -氨基酸的前体 **82**,反应具有很高的对映选择性 (Scheme 20)^[32].

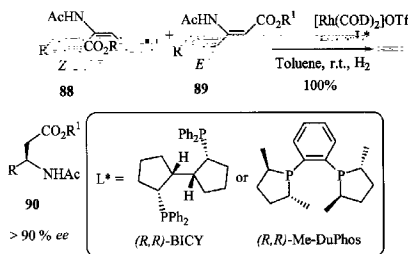
最近 Sibi 等又报道手性有机镁试剂 **85** 对于 α , β -不饱和化合物的反应,可以高对映选择性地获得共轭加成产物 **86**,进一步脱羧可以获得 β -氨基酸酯 (Scheme 21)^[33].

对 β -氨基丙烯酸酯衍生物进行不对称氢化是获得光学活性 β -氨基酸的另一条重要途径.张绪穆



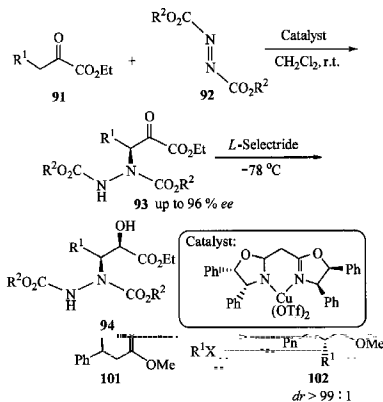
Scheme 21

等报道具有 C_2 对称的手性双膦体与铈的络合物对 β -乙酰氨基丙烯酸酯进行催化氢化,可高对映选择性地获得 β -氨基酸衍生物 **90** (Scheme 22)^[34].



Scheme 22

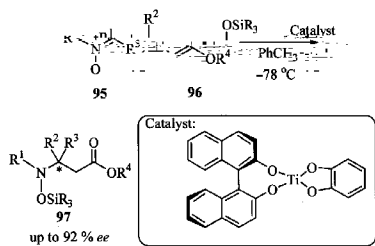
Jørgensen 等应用手性的 Cu(II) 催化剂使得 2-氧代酯 **91** 烯醇化, 并进一步催化其与偶氮二酯 **92** 的亲核加成, 加成产物 **93** 再用 *L*-Selectride 在低温下立



96 对
加成反

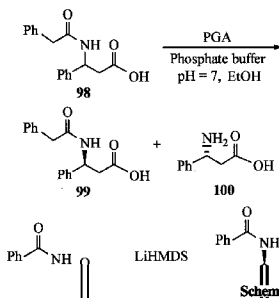
β-氨基
酰胺的
反应。

Lock 等报道了首例利用商品化的脂肪酶 *Amano* PS 催化拆分 β-芳基-β-氨基酸酯, 产物的 ee 值接近 (S) 和 (R) 99% (Scheme 26) [38]。



Scheme 24

(*R*) 异构体通过噁唑啉中间体, 可非对映异构选择性地制备 *syn*-α-烷基-α-羟基-β-氨基酸 (**104**) [37]。为控制立体选择性, 先将底物高非对映选择性转化为 *anti*-α-烷基-β-氨基酸 (**102**), 再并环形成噁唑啉 (**103**), 最后噁唑啉再酸性醇解得到目标产物 **104** (Scheme 25) [37b]。如果是在形成噁唑啉环后, 再在环上进行不对称烷基化, 则可以非对映选择性地制备 *anti*-α-烷基-α-羟基-β-氨基酸 [37c]。

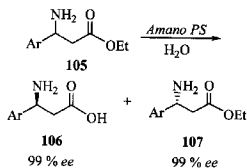


另外, Murahashi 等最近报道了烯醇硅缩于 nitrones **95** 在手性 Ti(IV) 催化剂作用下的反应, 获得较高的对映选择性 (Scheme 24) [36]。

4 用酶拆分的方法

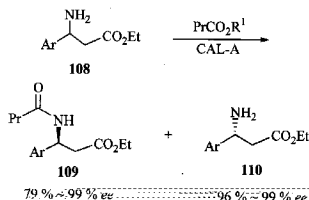
酶拆分方法也被用于制备对映体纯的酸, 该方法主要是基于脂肪酶或酯酶对酯的不对称催化水解或对于醇、胺的催化转酯化。

Tomasini 等通过酶催化水解的方法将消旋乙酰基-β-苯基-β-氨基酸完全拆分, 其

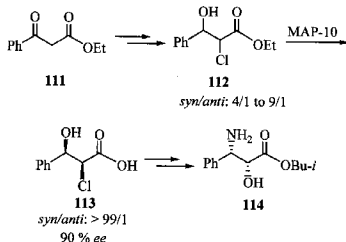


Scheme 26

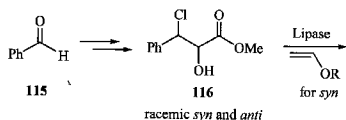
最近, Kanerva 等利用假丝酵母 *Candida Antarctica* 脂肪酶 A (CAL-A) 催化酰化反应, 动力学拆分 β -氨基酸酯, 产物的对映选择性良好。使用不同的酰化试剂, 会获得不同立体构型的产物。当酰化试剂为丁酸丁酯时酰化产物为 *R* 构型, 当丁酸(2,2,2-三氟)乙酯作酰化试剂时, 酰化产物为 *S* 构型。有机底物构型和反应溶剂也对拆分结果有明显影响 (Scheme 27)^[39]。



Scheme 27



Scheme 28



Scheme 29

Wuts 等报道从苯甲酰乙酸乙酯合成紫杉醇

的合成方法报道, 但真正高效、高立体选择性的方法仍然是有限的。特别是立体选择性地合... 已经有许多... 112 的酶催化水解, 通过对多种商品化酶的筛选, 发现... 成多取代 (α -取代、 β -取代) 的问题, 因此, β -氨基酸... 28%... 方法学研究提供了有益... 与 Wuts 等不同的 Sudar 等也以酶催化动力学... 拆分为关键步骤合成了 Taxol 和 Taxotere 的 C13-侧... 链, 但他们采用了不同的拆分策略, 后者是基于酶催... 化的酰化反应, 对化合物 2-羟基-3-氯-3-苯基丙酸甲... 酯(116)进行动力学拆分, 结果显示脂肪酶 Amano... PS 对此底物有较好的拆分效果 (Scheme 29)^[41]。

References

- Juärsti, E.; Quintana, J. 1994; 27, 3.
- (a) Drey, C. N. C. In *Amino Acids*, Ed.; Barre: York, 1985, Chapter 3. (b) Cardillo, G.; Toma: 25, 117.
- Leonard, F.; Wajngurt,

6-结束语

综上所述, β -氨基酸是一类有重要用途的化合物, 其立体选择性合成具有挑战性。尽管在近十年来

