

# L-氮杂环丁烷-2-羧酸研究进展

禹克银<sup>1,2</sup>, 张继文<sup>\*1,2</sup>, 吴文君<sup>\*2</sup>

(1. 西北农林科技大学 化学与药学院, 陕西 杨凌 712100; 2. 西北农林科技大学 植物保护学院, 陕西省植物源农药研究与开发重点实验室, 陕西 杨凌 712100)

**摘要:** L-氮杂环丁烷-2-羧酸 (*L*-Aze) 是广泛存在于植物中的非蛋白源氨基酸, 其独特的氮杂四元环状结构使得该类化合物表现出了显著的化学反应活性和多维的生理活性。目前, *L*-Aze 的制备仍以化学合成成为核心路径, 其合成策略呈现出多样性, 近期报道的合成路线可实现其 kg 级制备, 具有工业化潜力。*L*-Aze 具有手性氮杂四元环张力结构, 不仅是制备手性氮杂环丁烷类天然产物及活性药物分子的重要合成砌块, 还可用作手性催化剂和药效团。生物活性研究表明, *L*-Aze 能竞争性模拟脯氨酸参与蛋白质合成, 干扰蛋白质正常的新陈代谢, 对部分植物、细菌、病毒、真菌和蓝藻有抑制作用, 而且在多个动物模型中也表现出了生长抑制作用。特别值得关注的是, *L*-Aze 对瓜类白粉病呈现显著治疗效果, 同时对蓝藻展现出强效抑制作用, 这些特性使其在新型植物源农用杀菌剂开发领域具有重要潜力。此外, *L*-Aze 的刚性环状骨架作为优势结构单元, 已被广泛应用于酶抑制剂、抗疟疾药物以及镇痛药剂的结构修饰与功能优化。本文重点综述了 *L*-Aze 的化学合成及其在杀菌活性方面的研究进展, 可为其作为新型绿色农药的开发提供科学参考。

**关键词:** L-氮杂环丁烷-2-羧酸; 手性氮杂环丁烷; 瓜类白粉病; 植物源杀菌剂; 结构修饰  
中图分类号: O624.5; S482.2 文献标志码: A

## Research advances in *L*-azetidine-2-carboxylic acid

YU Keyin<sup>1,2</sup>, ZHANG Jiwen<sup>\*1,2</sup>, WU Wenjun<sup>\*2</sup>

(1. College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi Province, China; 2. College of Plant Protection, Northwest A&F University, Key Laboratory of Botanical Pesticide R&D in Shaanxi Province, Yangling 712100, Shaanxi Province, China)

**Abstract:** *L*-Azetidine-2-carboxylic acid (*L*-Aze) is a non-proteinogenic amino acid present in certain plant species. Characterized by unique azetidine structure (nitrogen-containing four-membered ring), this compound exhibits remarkable chemical reactivity and diverse physiological activities. Currently, the synthesis of *L*-Aze is mainly confined to chemical approaches, with diverse synthetic strategies having been reported. Notably, newly developed synthetic routes have achieved kilogram-scale

收稿日期: 2025-05-28; 录用日期: 2025-09-05; 网络首发日期: 2025-09-08.

Received: May 28, 2025; Accepted: September 5, 2025; Published online: September 8, 2025.

URL: <https://doi.org/10.16801/j.issn.1008-7303.2025.0073>

<http://www.nyxxb.cn/article/doi/10.16801/j.issn.1008-7303.2025.0073>

基金项目: 中国博士后科学基金 (No. 2024M752643); 西北农林科技大学科研启动费 (No. 2452022147).

**Funding:** Supported by China Postdoctoral Science Foundation (No. 2024M752643); The Scientific Research Foundation of Northwest A&F University (No. 2452022147).

第一作者 (First author): 禹克银, E-mail: [yuky@nwfu.edu.cn](mailto:yuky@nwfu.edu.cn). \*通信作者 (Corresponding authors): 张继文, E-mail: [nwzjw@nwsuaf.edu.cn](mailto:nwzjw@nwsuaf.edu.cn); 吴文君, E-mail: [wuwenjun@nwsuaf.edu.cn](mailto:wuwenjun@nwsuaf.edu.cn).

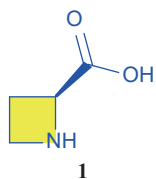
The authors declare that they have no competing interests.



production, indicating significant industrial production potential. Due to its a strained chiral azetidine ring system, *L*-Aze serves not only as a crucial building block for synthesizing chiral azetidine-containing natural products and bioactive pharmaceutical molecules, but also it has applications in chiral catalysis and pharmacophore design. Biological activity studies reveal that *L*-Aze can competitively mimic proline during protein synthesis, thereby disrupting normal protein metabolism. It exhibits broad inhibitory effects across diverse organisms, including plants, bacteria, viruses, fungi, and cyanobacteria, and also inhibits growth in multiple animal models. Notably, it demonstrates remarkable efficacy against cucurbit powdery mildew and potent inhibition of cyanobacteria, positioning it as a promising candidate for developing novel plant-derived fungicide. Furthermore, its rigid cyclic framework, an advantageous structural unit, has been extensively utilized in the structural modification and functional optimization of enzyme inhibitors, antimalarial drugs, and analgesics. This review summarizes the chemical synthesis and fungicidal activity of *L*-Aze, which can provide scientific basis for its development as a novel green pesticide.

**Keywords:** *L*-azetidine-2-carboxylic acid; chiral azetidine; cucurbits powdery mildew; plant-derived fungicide; structural modification

*L*-氮杂环丁烷-2-羧酸 (**1**, *L*-Aze, 图式 1) 是首个被证实广泛存在于植物中的具有氮杂环丁烷结构的天然氨基酸<sup>[1-2]</sup>, 其独特的氮杂四元环刚性结构和双官能团特性, 使其成为有机化学的研究焦点, 并在绿色农药开发和医药设计领域展现出重要应用潜力。近年来, 随着合成化学和分子生物学的快速发展, 有关 *L*-Aze 合成和生物活性的研究取得了突破性进展, 特别是在植物白粉病防治方面展现出显著潜力, 为绿色农药研发提供了新方向。本文拟从化学性质和生物活性两个维度, 对 *L*-Aze 的研究进展进行全面系统的综述, 重点解析其合成路径、抑菌活性及作用机制, 以期为其作为新型绿色农药的研究开发提供参考。



图式 1 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸 (*L*-Aze) 结构式

Scheme 1 Chemical formula of *L*-azetidine-2-carboxylic acid (*L*-Aze)

## 1 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸的发现

1955年, Fowden首次从铃兰 (*Convallaria majalis*) 的新鲜叶片和种子中发现并分离得到 *L*-Aze<sup>[1]</sup>, 并对其结构进行了表征<sup>[2]</sup>。随后的研究发现, 铃兰和多花黄精 (*Polygonatum multiflorum*) 组

织中 *L*-Aze 含量最高, 可达干重的 3%~6%<sup>[3]</sup>, 其中, 多花黄精根茎中 *L*-Aze 占总氮量的 50% 以上<sup>[4]</sup>。 *L*-Aze 的分布具有广泛性并且跨类群存在, 在百合科、龙舌兰科等 90 种植物中<sup>[5]</sup>, 有 23 种含 *L*-Aze, 在非近缘类群豆科 (如凤凰木)、海洋红藻 (*Lophocladia lallemandi*)<sup>[6]</sup> 以及藜科植物糖甜菜 (*Beta vulgaris*)<sup>[7]</sup> 中均含 *L*-Aze。值得一提的是, 2021年, 韩丽娟<sup>[8]</sup> 从百合科竹根七属 (*Disporopsis*) 多年生草本植物散斑竹根七 (*Disporopsis aspera*) 根状茎提取物中也分离得到了 *L*-Aze。

## 2 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸的生物合成

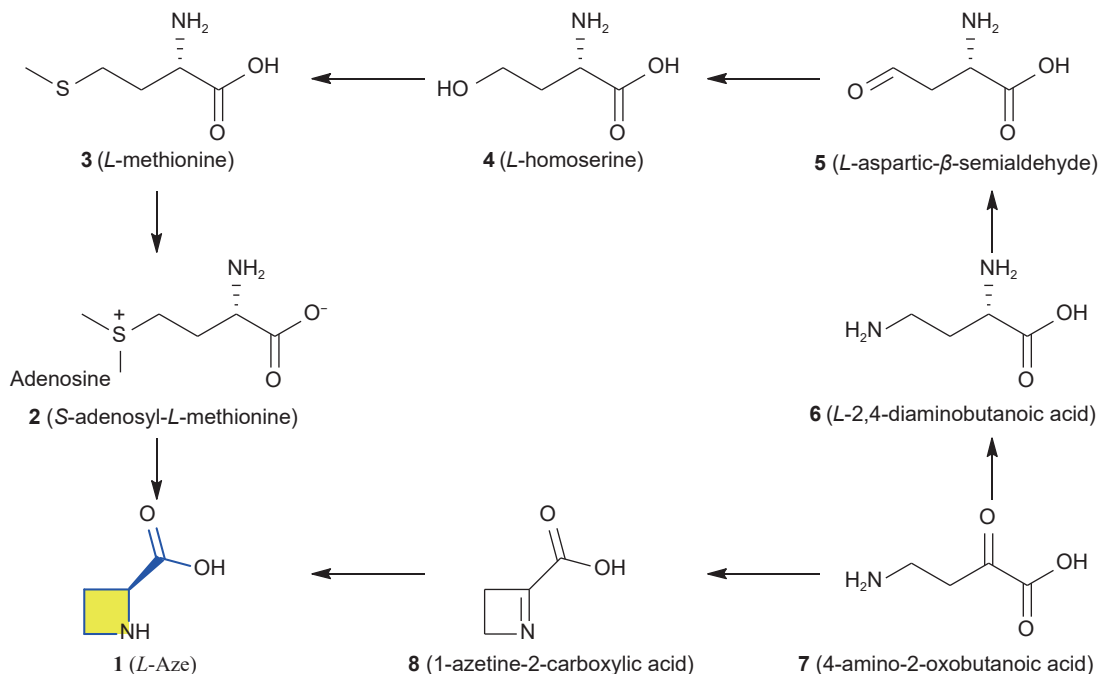
尽管 *L*-Aze 化学结构简单, 但对其生物合成途径尚不完全清楚<sup>[9]</sup>。1956年首次分离得到 *L*-Aze 时, Fowden 曾提出, *L*-天冬氨酸- $\beta$ -半醛 (**5**) 通过还原环化可生成 *L*-Aze (**1**), 而化合物 **5** 可由 *L*-天冬氨酸或 *L*-2,4-二氨基丁酸 (**6**) 生成<sup>[2]</sup> (图式 2)。同位素标记实验表明, 包括化合物 **6**<sup>[10]</sup>、*L*-甲硫氨酸 (**3**) 和化合物 **4** 在内的许多氨基酸都参与了 *L*-Aze 的合成, 甲硫氨酸是植物铃兰合成 *L*-Aze 最有效的前体<sup>[11-16]</sup>。同时, 相关研究还表明, 化合物 **6** 通过 4-氨基的转氨化生成化合物 **5**, 随后还原为化合物 **4**, 作为合成 *L*-甲硫氨酸的原料<sup>[11-16]</sup> (图式 2)。

*L*-Aze 除了在植物体内合成之外, 还可由细菌产生。铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 能够通过 *S*-腺苷甲硫氨酸酶作用合成 *L*-Aze, 该过

程通过群体感应调控的非核糖体肽合成酶 (NRPS) 途径形成含氮杂环类化合物<sup>[12-13]</sup>。紫色孢囊杆菌 (*Cystobacter violaceus*) 也被证明能够通过 I 类甲基转移酶 VioH 催化 *S*-腺苷-*L*-甲硫氨酸 (**2**) 的环化来合成 *L*-Aze<sup>[14]</sup> (图式 2)。

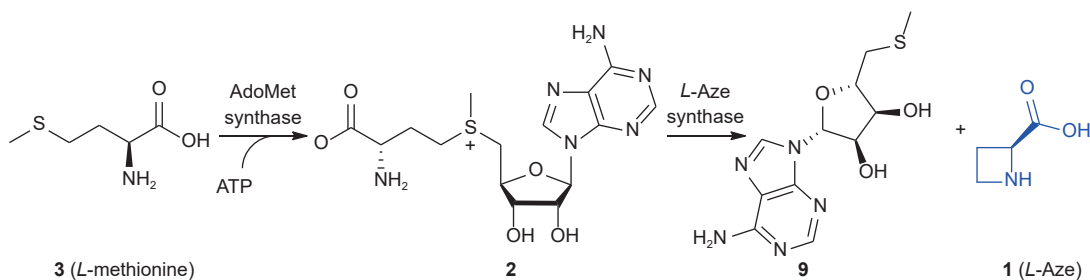
2024 年, Zheng 等<sup>[17]</sup> 通过计算机设计了大肠杆菌 (*E. coli*) 利用甲硫氨酸补救途径生产 *L*-Aze

的生物路线, 并采用系统工程策略提高生产效率, 包括增强 5-磷酸核糖-1-焦磷酸 (PRPP) 供应、构建 ATP 腺苷酸循环以及改造菌株对 *L*-Aze 的抗性, 最终菌株以葡萄糖为原料, 利用 *S*-腺苷甲硫氨酸合成酶 (AdoMet synthase) 和 *L*-Aze 合成酶 (*L*-Aze synthase) 生产 *L*-Aze (图式 3), 产量可达到 568.5 mg/L。



图式 2 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸生物合成假说<sup>[16]</sup>

Scheme 2 Proposed biosynthetic pathways for *L*-Aze<sup>[16]</sup>



图式 3 *L*-甲硫氨酸合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸的生物合成路线<sup>[17]</sup>

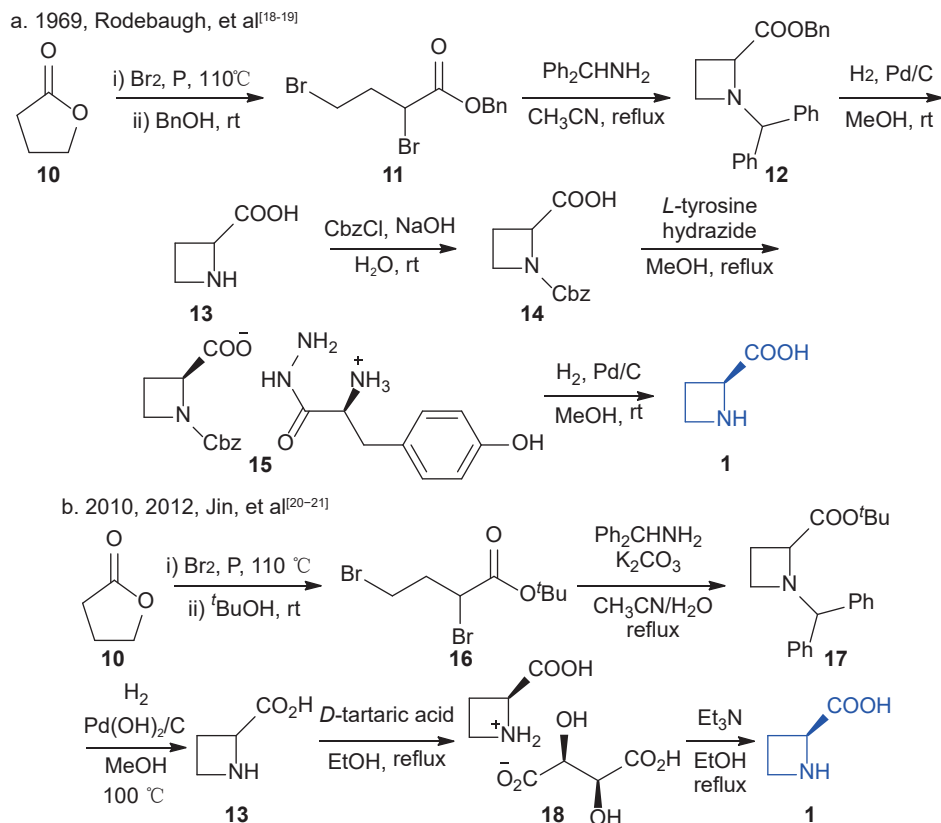
Scheme 3 Biosynthesis route of *L*-Aze from *L*-methionine<sup>[17]</sup>

### 3 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸的化学合成

#### 3.1 化学拆分

1969 年, Rodebaugh 等<sup>[18]</sup> 以  $\gamma$ -丁内酯 (**10**) 为起始原料, 经过红磷溴化、苄酯化得到二溴化合物 **11**, 再经过二苯甲胺环化反应和保护基脱除反应, 得到氮杂环丁烷-2-羧酸 (**13**), 随后通过苄氧羰基保护氨基得到氮杂环丁烷-2-羧酸 (**14**), 以 *L*-

酪氨酸酰肼为手性拆分试剂, 对苄氧羰基保护的化合物 **14** 进行拆分, 最后脱除保护基, 能以 15% 的总产率得到 *L*-Aze<sup>[19]</sup> (图式 4a)。然而, 该合成路线所使用的 *L*-酪氨酸酰肼价格昂贵, 难以进行工业生产。2012 年, 金建忠等<sup>[20]</sup> 以化合物 **10** 为起始原料, 经红磷溴化、叔丁酯化得到二溴化合物 **16**, 再经过二苯甲胺环化反应得到环化产物 **17**,

图式 4 以  $\gamma$ -丁内酯为原料合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸Scheme 4 Synthesis of *L*-Aze using  $\gamma$ -butyrolactone as starting material

经过保护基脱除反应得到化合物 **13**，随后使用 *D*-酒石酸对化合物 **13** 进行拆分，能以 13% 的总产率得到 *L*-Aze<sup>[21]</sup> (图式 4b)。

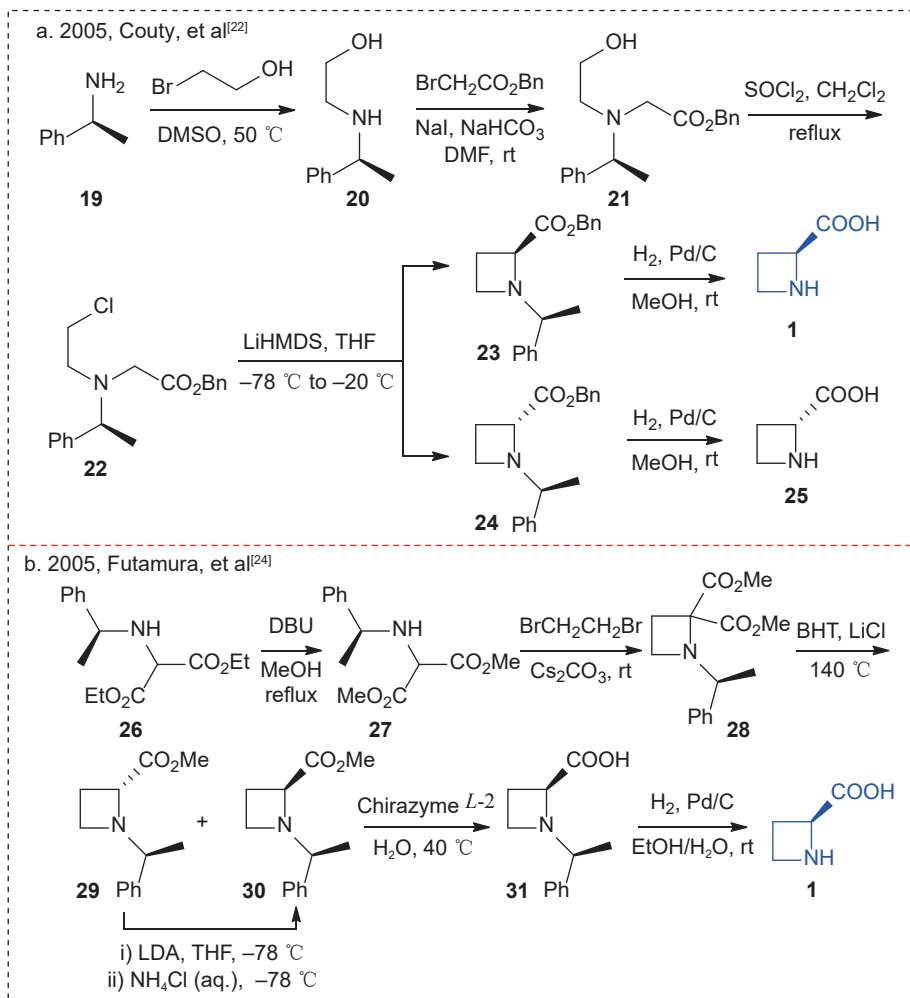
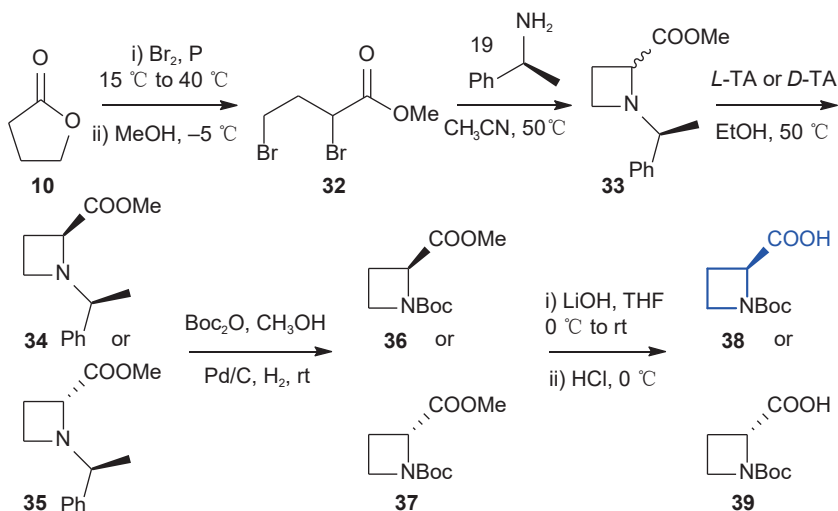
2005 年, Couty 等<sup>[22]</sup> 以 (*S*)- $\alpha$ -苯乙胺 (**19**) 为原料, 经过两次烷基化反应合成化合物 **21**, 随后通过醇羟基氯化生成关环前体 **22**, 在强碱作用下发生分子内环化反应生成非对映异构体 **23** 和 **24**, 其中, 化合物 **23** 经还原反应后能以 32% 的总产率得到 *L*-Aze (图式 5a)。在该合成路线中, 使用强碱 LiHMDS 和低温反应环境不利于工业化生产。2014 年, Walter 等<sup>[23]</sup> 以 <sup>13</sup>C 标记的溴乙酸为原料, 使用上述合成路线制备了 <sup>13</sup>C 标记的 *L*-Aze。2005 年, Futamura 等<sup>[24]</sup> 以 (*S*)- $\alpha$ -苯乙胺基丙二酸酯 (**26**) 为原料, 通过酯交换反应得到化合物 **27**, 随后与二溴乙烷发生环化反应制备得到氮杂环丁烷 (**28**), 再通过 Krapcho 去烷氧羰基化反应可得到非对映异构体 **29** 和 **30**, 化合物 **29** 在低温碱性条件下也能转化为目标构型产物 **30**, 化合物 **30** 在酶催化条件下发生酯水解和保护基脱除反应, 得到 *L*-Aze, 总产率 48% (图式 5b)。

2018 年, 张琦等<sup>[25]</sup> 在金建忠等<sup>[20]</sup> 工作的基

础上, 对 *L*-Aze 的不对称合成路线进行了优化 (图式 6), 以化合物 **10** 为原料, 经溴代和酯化反应生成化合物 **32**, 随后与 (*S*)- $\alpha$ -苯乙胺 (**19**) 发生分子内环化反应得到氮杂环丁烷 (**33**), 使用酒石酸进行拆分, 得到非对映异构体 **34** 和 **35**, 其中, 化合物 **34** 经氢化脱保护、叔丁氧羰基保护和酯水解反应可完成 100 g 级规模旋光性 *N*-Boc-*L*-Aze (**38**) 的合成。整条路线不需经柱层析分离, 降低了生产成本, 总产率为 22%。化合物 **35** 经过相同反应途径可合成 *N*-Boc-*D*-Aze (**39**)。该路线通过一锅法实现加氢、脱苄基和氨基叔丁氧羰基保护, 避免了加氢步骤开环副反应的发生。

### 3.2 酶法拆分

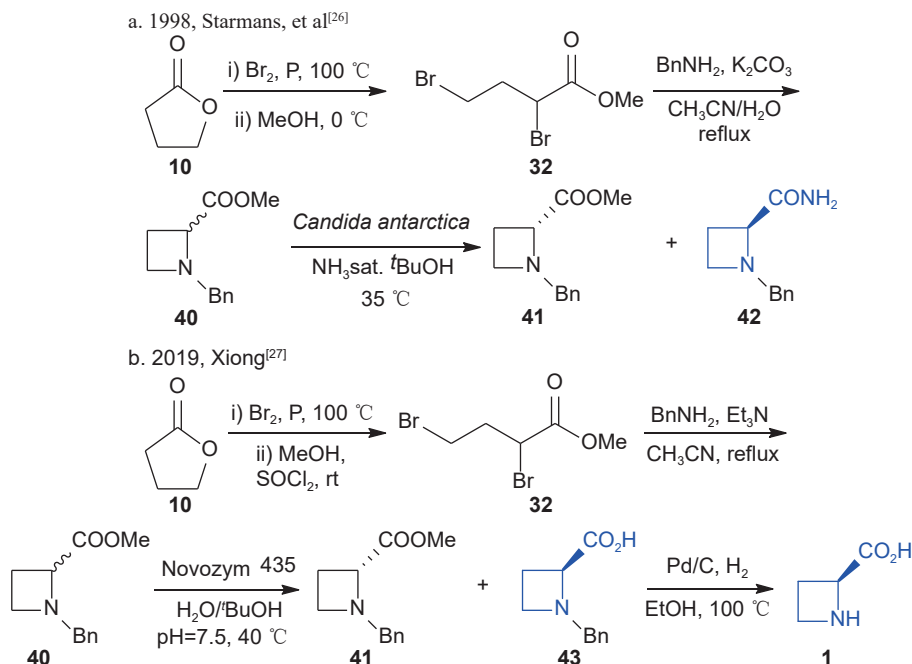
1998 年, Starmans 等<sup>[26]</sup> 采用已报道的合成路线<sup>[18]</sup>, 以化合物 **10** 为起始原料, 经红磷溴化和胺化环化反应, 以 38% 的产率合成了非手性氮杂环丁烷类化合物 **40**, 随后使用南极假丝酵母菌 (*Candida antarctica*) 产生的脂肪酶对氮杂环丁烷-2-羧酸酯 (**40**) 进行拆分, 得到了 *S* 构型的酰胺类化合物 **42** 和 *R* 构型的酯类化合物 **41**, 该拆分步骤最高转化率为 56% (图式 7a)。2019 年, 熊钰如<sup>[27]</sup>

图式 5 以 (*S*)- $\alpha$ -苯乙胺为原料合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸Scheme 5 Synthesis of *L*-Aze using *S*-phenethylamine as starting material图式 6 酒石酸拆分法合成 *N*-Boc-*L*-AzeScheme 6 Synthesis of *N*-Boc-*L*-Aze using tartaric acid resolution method

同样以化合物 **10** 为起始原料, 经红磷溴化和胺化环化反应, 以 14% 的产率合成了化合物 **40**, 随后

使用脂肪酶催化剂 Novozym 435 对化合物 **40** 进行选择水解, 得到 *R* 构型的酯类化合物 **41** 和 *S* 构

型的羧酸类化合物 **43**, 转化率为 22%, **43** 经还原 脱除苄基保护可得到 *L*-Aze (图式 7b)。



图式 7 酶法拆分合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸及其衍生物

Scheme 7 Synthesis of *L*-Aze and its derivatives via enzymatic resolution method

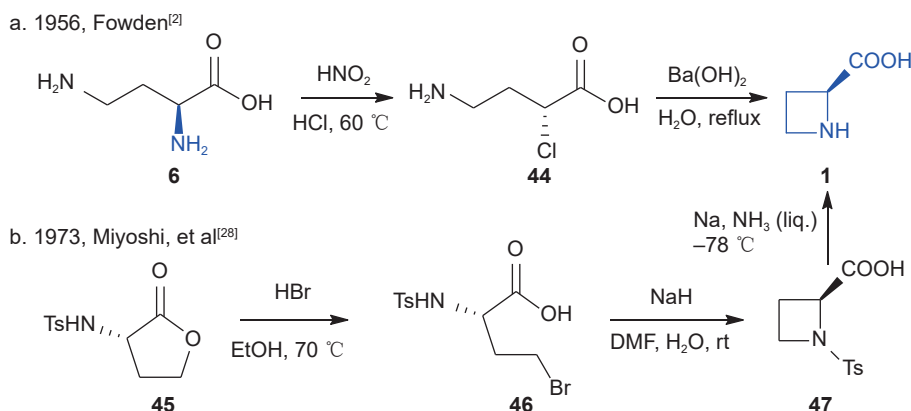
### 3.3 手性源合成

1956年, 在对 *L*-Aze 结构进行鉴定的同时, Fowden<sup>[2]</sup> 以化合物 **6** 为原料, 先将其转化为  $\alpha$ -氯- $\gamma$ -氨基丁酸 (**44**), 再通过氢氧化钡溶液处理, 能以 30% 的产率得到 *L*-Aze, 但该路线中的氯代反应易导致消旋化 (图式 8a)。1973年, Miyoshi 等<sup>[28]</sup> 以 *L*-*N*-对甲苯磺酰基高丝氨酸内酯 (**45**) 为原料, 经溴代开环反应生成化合物 **46**, 随后经分子内成环反应得到氮杂环丁烷 (**47**), 最后使用金属钠脱除对甲苯磺酰基, 实现了 g 级规模 *L*-Aze 的制备, 总产率 63%, 但该路线中使用到了金属钠,

不适合工业化生产 (图式 8b)。

1988年, Baldwin 等<sup>[29]</sup> 以化合物 **3** 为原料, 经烷基化反应生成三甲基铈化物, 该铈化物在碳酸氢钾的水溶液中水解生成化合物 **4**, 经叔丁氧羰基保护氨基后发生苄酯化反应, 得到化合物 **48**, 随后使用对甲苯磺酰基保护醇羟基, 在对甲苯磺酸存在的条件下脱除叔丁氧羰基, 形成铵盐 **49**, 最后在二异丙基乙基胺的作用下发生成环反应, 生成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸衍生物 **50**, 总产率 12% (图式 9)。

1999年, Hanessian 等<sup>[30]</sup> 以樟脑磺内酰胺为手



图式 8 以 *L*- $\alpha$ , $\gamma$ -二氨基丁酸或 *L*-*N*-对甲苯磺酰基高丝氨酸内酯为原料合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸

Scheme 8 Synthesis of *L*-Aze using *L*- $\alpha$ , $\gamma$ -diaminobutyric acid or *L*-*N*-tosylhomoserine lactone as the starting material

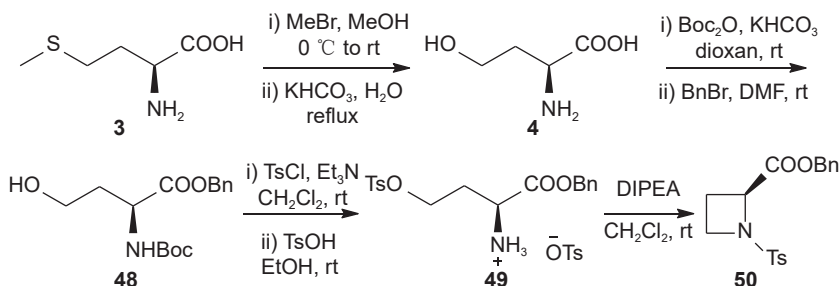
性辅基, 以乙醛酸衍生物 **51** 为原料, 经不对称烯丙基化得到化合物 **52**, 随后水解手性辅基, 经甲酯化和苄氧羰基保护得到手性烯丙基胺类化合物 **53**, 再经过臭氧化、还原和甲磺酰基保护反应, 得到化合物 **54**, 在还原条件下脱除保护基, 发生分子内环化反应得到铵盐 **55**, 最后通过酯水解反应, 以 15% 的总产率得到 *L*-Aze (图式 10)。当使用含不同取代基的烯丙基试剂参与该反应时, 能通过类似步骤制得含不同取代基的 *L*-Aze。

2007 年, 朱渊琳<sup>[31]</sup> 以 *L*-天冬氨酸 (**56**) 为原料, 通过异丙酯化反应生成铵盐 **57**, 经氮原子硅基保护得到化合物 **58**, 随后发生分子内成环反应制得  $\beta$ -内酰胺类化合物 **59**, 经还原和氮原子保护得到化合物 **61**, 最后发生醇氧化和保护基脱除反应得到 *L*-Aze, 总产率可达 46% (图式 11a)。2009 年, Bouazaoui 等<sup>[32]</sup> 以 *L*-天冬氨酸叔丁酯 (**63**) 为原料, 经苄氧羰基保护和羧基还原反应得到化合物 **65**, 随后发生氮原子保护基替换得到化合物 **66**, 最后发生 Mitsunobu 环化得到氮杂环丁烷 **67**, 经保护基脱除和水解反应制得 *L*-Aze, 总产率 50% (图式 11b)。2018 年, Izumi 等<sup>[33]</sup> 以化合

物 **56** 为原料, 经过选择性酯化和氮原子叔丁氧羰基保护得到化合物 **68**, 随后经叔丁基酯化和甲酯的皂化反应得到 *L*-天冬氨酸叔丁酯 (**70**), 经过还原得到高丝氨酸叔丁酯 (**71**), 再经碘代和氮原子保护基替换, 得到高活性成环反应前体化合物 **74**, 最后以碳酸铯为碱合成氮杂环丁烷 (**75**), 经保护基脱除和水解反应得到 *L*-Aze (图式 11c)。该路线总计 13 步, 总产率 45%, 无需柱层析纯化, 可实现 *L*-Aze 的克级规模制备。

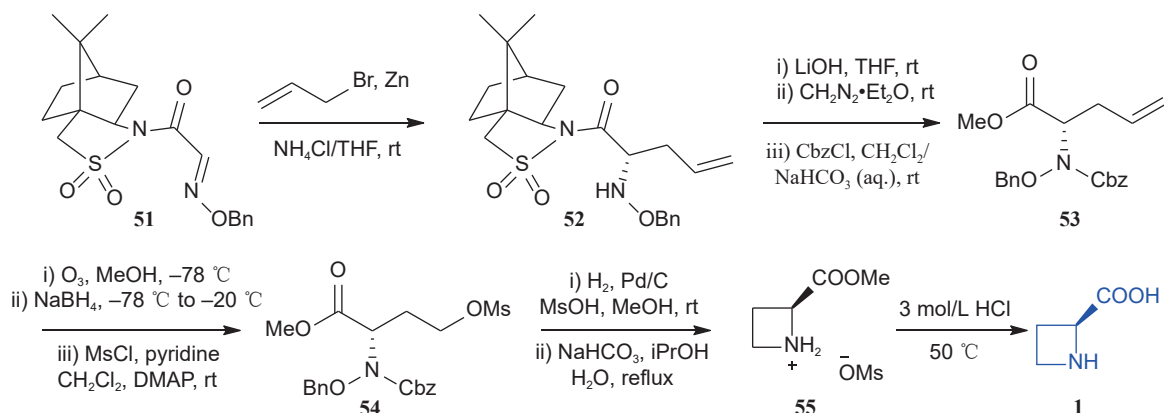
2012 年, Biswas 等<sup>[34]</sup> 通过  $\alpha$  手性亚胺 **78** 的烯丙基化反应生成手性高烯丙基胺 **79**, 保护氨基后经臭氧化/还原反应得到一级醇 **81**, 随后发生氨基保护基脱除、环化反应得到手性环丁胺 (**83**), 最后经缩酮水解以及邻二醇氧化, 得到氮杂环丁烷衍生物 **85**, 化合物 **85** 发生甲酯化反应, 得到 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸衍生物 **86**, 总产率 15% (图式 12)。该路线同样可用于 *D*-环丁胺酸衍生物的制备。

2024 年, 本研究团队<sup>[35]</sup> 以 *S*-氯代高丝氨酸乙酯盐酸盐 (**87**) 为原料, 经还原胺化得到苄胺类化合物 **88**, 随后在以碳酸钾为碱的条件下发生分子



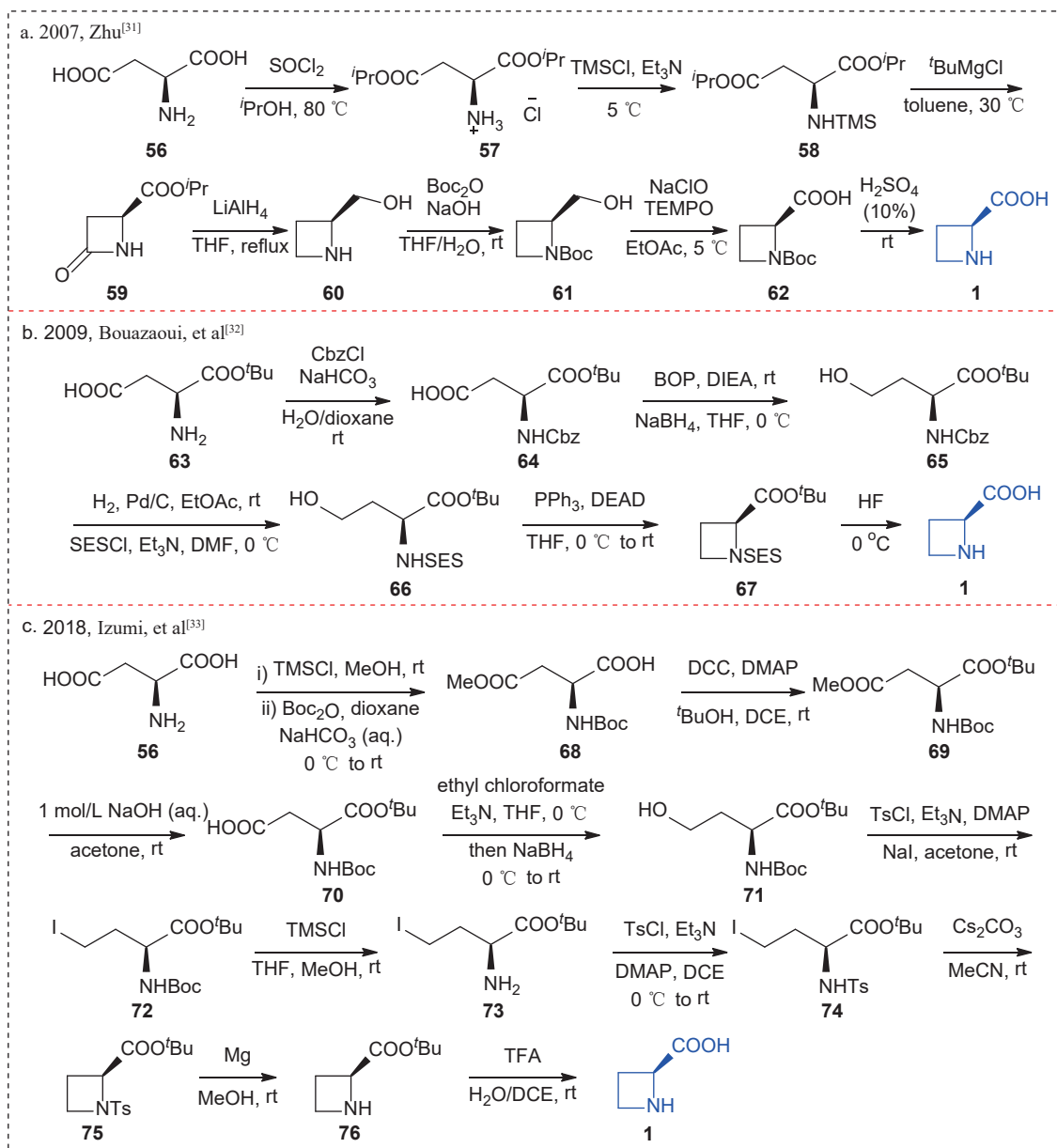
图式 9 以 *L*-蛋氨酸为原料合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸衍生物<sup>[29]</sup>

Scheme 9 Synthesis of *L*-Aze derivative using *L*-methionine as the starting material<sup>[29]</sup>



图式 10 以乙醛酸衍生物为原料合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸<sup>[30]</sup>

Scheme 10 Synthesis of *L*-Aze from glyoxylic acid derivatives<sup>[30]</sup>



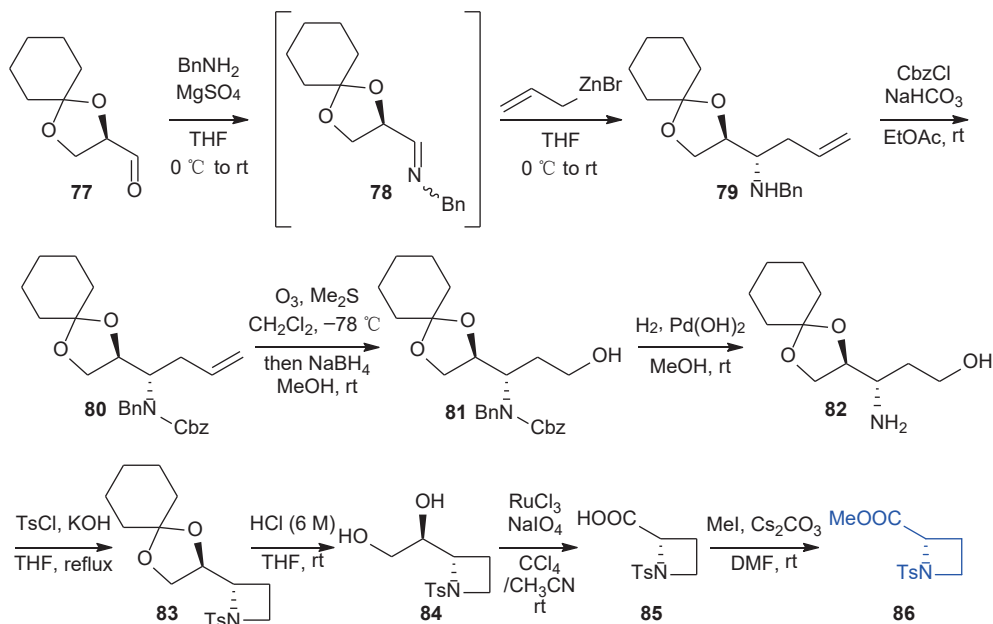
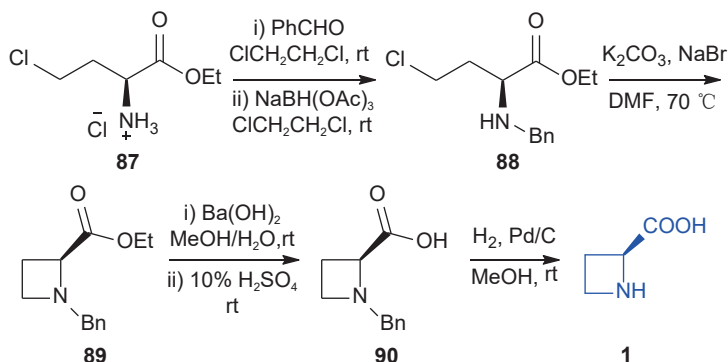
图式 11 以 L-天冬氨酸为原料合成 L-氮杂环丁烷-2-羧酸

Scheme 11 Synthesis of L-Aze from L-aspartic acid

内环化反应，得到氮杂环丁烷 **89**，最后通过酯水解和保护基脱除反应，实现了 kg 级规模的 L-Aze 制备，总收率可达 60% (图式 13)。该合成路线所使用试剂廉价易得，且产物无需经柱层析纯化，具备工业生产的潜力。

迄今为止，在使用手性拆分策略合成 L-Aze 的研究方面，Couty 等<sup>[22]</sup>和 Futamura 等<sup>[24]</sup>开发的 (S)- $\alpha$ -苯乙胺诱导拆分工艺需采用低温反应步骤，对设备性能要求严苛；张琦等<sup>[25]</sup>改进后的合成路线虽可实现 N-Boc-L-Aze 的百克量级制备，但其总产率仅有 22%；而酶催化拆分法<sup>[26-27]</sup>虽具有绿色化学优势，却受制于效率低下的技术瓶颈。在

手性源合成策略中，Hanessian 等<sup>[30]</sup>和 Biswas 等<sup>[34]</sup>开发的合成路线均存在总收率偏低 (< 20%)、原料试剂成本高等显著缺陷，难以满足工业化生产需求；Miyoshi 等<sup>[28]</sup>、Baldwin 等<sup>[29]</sup>、朱渊琳<sup>[31]</sup>及 Bouazaoui 等<sup>[32]</sup>开发的路线虽能以较高的总产率得到目标产物，但其合成步骤涉及金属钠、氯化铝锂或氟化氢等危险化学品，存在严重安全隐患；Izumi 等<sup>[33]</sup>报道的路线总产率可达 45%，但冗长的反应步骤导致其工业化放大可行性受限。值得关注的是，本研究团队创新设计的合成路线<sup>[35]</sup>不仅实现了千克级量产目标，而且反应步骤简单，展现出突出的工业化应用前景。

图式 12 以手性亚胺为原料合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸衍生物<sup>[34]</sup>Scheme 12 Synthesis of *L*-Aze derivative from  $\alpha$ -chiral imine<sup>[34]</sup>图式 13 以 *S*-氯代高丝氨酸乙酯盐酸盐为原料合成 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸<sup>[35]</sup>Scheme 13 Synthesis of *L*-Aze from *S*-chlorohomoserine ethyl ester hydrochloride<sup>[35]</sup>

## 4 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸在合成化学中的应用

### 4.1 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸作为有机催化剂

4.1.1 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化硼烷还原反应 1992年, Rama等<sup>[36]</sup>在苯乙酮(91)的还原反应中,使用基于手性氮杂环丁烷-2-羧酸制备的噁唑硼烷(93)为催化剂,能以90%的产率和最高97%的对映体过量值(ee)得到(*S*)-1-苯乙醇(92, 图式14a)。1994年, Mehler等<sup>[37]</sup>在苯乙酮的还原反应中,使用*L*-Aze作为手性助剂,能以80%的产率和17%的ee值得到目标化合物92(图式14b)。1998年, Corey等<sup>[38]</sup>在苯乙酮的还原反应中,使用基于手性氮杂环丁烷-2-羧酸制备的噁唑硼烷(94)为催化剂,能以99%的收率和最高97%的ee值得到目标产物92(图式14c)。现有研究表明,在苯

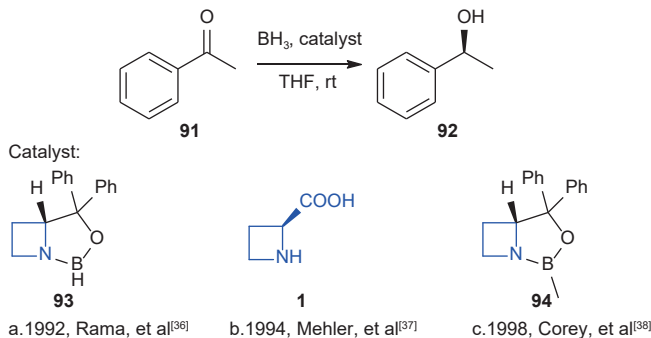
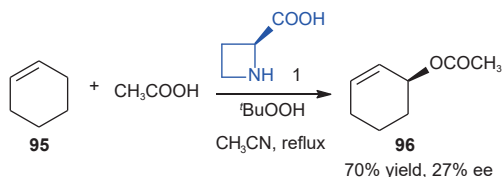
乙酮类化合物的还原反应中,采用手性氮杂环丁烷类噁唑硼烷作为催化剂,能以高收率和高选择性得到目标化合物,然而使用*L*-Aze作为该反应的催化剂时,虽能得到目标产物,但反应的选择性变差。

### 4.1.2 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化烯丙位氧化反应

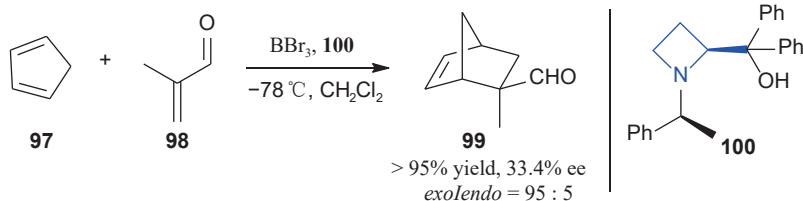
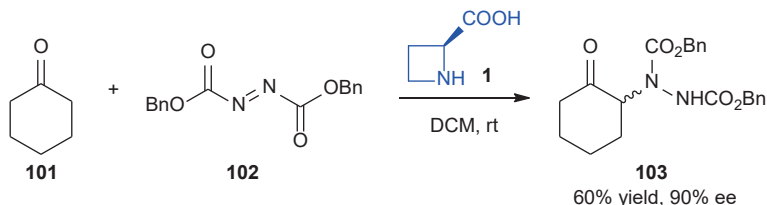
1995年, Levina等<sup>[39]</sup>在环己烯(95)的烯丙位氧化反应中,使用*L*-Aze作为手性催化剂,能以70%的产率和27%的ee值得到氧化产物96(图式15)。

### 4.1.3 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化 Diels-Alder 反应

1998年, Starmans等<sup>[40]</sup>制备了手性氮杂环丁烷叔醇(100),并将其用作手性助剂,参与环戊二烯(97)与不饱和醛98的Diels-Alder反应,能以大于95%的产率和最高33.4%的ee值得到降冰片烯类目标产物99(图式16)。

图式 14 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化的硼烷还原反应Scheme 14 *L*-Aze-catalyzed borane reduction reaction图式 15 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化的烯丙位氧化反应<sup>[39]</sup>Scheme 15 *L*-Aze-catalyzed allylic oxidation reaction<sup>[39]</sup>

4.1.4 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化羰基  $\alpha$  位氨基化反应 2006 年, Thomassigny 等<sup>[41]</sup> 在环己酮 (**101**) 与偶氮二甲酸酯 (**102**) 的  $\alpha$  位氨基化反应中, 使用 *L*-Aze 作为手性催化剂, 能以 60% 的产率和 90% 的 ee 值得到目标产物 **103** (图式 17), 但文中并未报道该产物的绝对构型。

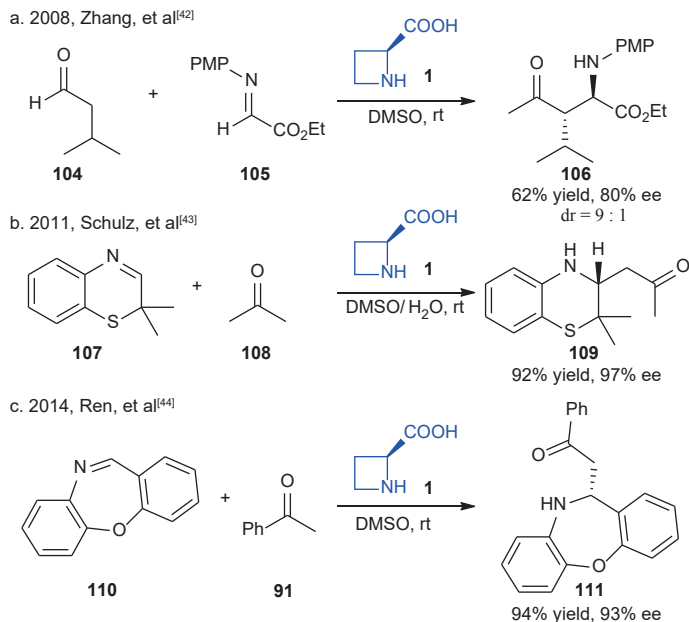
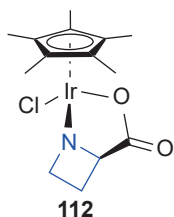
图式 16 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化的 Diels-Alder 反应<sup>[40]</sup>Scheme 16 *L*-Aze-catalyzed Diels-Alder reaction<sup>[40]</sup>图式 17 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化的羰基  $\alpha$  位氨基化反应<sup>[41]</sup>Scheme 17 *L*-Aze-catalyzed  $\alpha$ -amination of carbonyl compounds<sup>[41]</sup>

4.1.5 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化 Mannich 反应 2008 年, Zhang 等<sup>[42]</sup> 在异戊醛 (**104**) 与  $\alpha$  亚胺酯 (**105**) 的 Mannich 反应中, 以 *L*-Aze 为手性催化剂, 能以 62% 的产率和 76% 的 ee 值得到加成产物 **106** (图式 18a)。2011 年, Schulz 等<sup>[43]</sup> 在苯并噁嗪 (**107**) 与丙酮的 Mannich 反应中, 以 *L*-Aze 为手性催化剂, 能以 92% 的产率和 97% 的 ee 值得到加成产物 **109** (图式 18b)。2014 年, Ren 等<sup>[44]</sup> 在二苯并氧氮杂环庚烷 **110** 与苯乙酮 **91** 的 Mannich 反应中, 以 *L*-Aze 为手性催化剂, 能以 94% 的产率和 93% 的 ee 值得到加成产物 **111** (图式 18c)。

4.2 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸作为有机配体与金属组成成催化剂

4.2.1 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸与铈组成成催化剂 1990 年, Seebach 等<sup>[45]</sup> 报道了 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸铈 (**112**) 的制备, 并通过单晶衍射确定了该类化合物的结构 (图式 19), 但其催化活性仍有待探究。

4.2.2 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸与铷组成成催化剂 1996 年, Yamaguchi 等<sup>[46]</sup> 使用 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸铷 (**115**) 作为手性催化剂, 实现了环庚烯酮 **113** 与丙二酸酯 **114** 的 Michael 加成反应, 以 23% 的产率和 59% 的 ee 值得到了目标产物 **116** (图式 20)。

图式 18 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸催化的 Mannich 反应Scheme 18 *L*-Aze-catalyzed Mannich reaction

112

图式 19 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸铱结构式<sup>[45]</sup>Scheme 19 Chemical formula of iridium *L*-azetidine-2-carboxylates<sup>[45]</sup>4.2.3 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸与铱组成催化剂

1998年, Starmans 等<sup>[47]</sup>使用 *L*-Aze 制备手性双铱催化剂 **120**, 并将该催化剂应用于苯乙烯 (**117**) 与重氮化合物 **118** 的不对称环丙化反应中, 能以 53% 的产率、大于 99:1 的 *E/Z* 选择性, 以及最高 57% 的 ee 值得到目标产物 **119** (图式 21)。

4.2.4 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸与铱组成催化剂

2012年, Carmona 等<sup>[48]</sup>以 *L*-Aze 为原料, 合成了半夹心结构的 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸铱 (**122**), 以其为催化剂, 能以 92% 的产率和 46% 的 ee 值实现

苯乙酮 (**91**) 的不对称氢转移反应 (图式 22)。

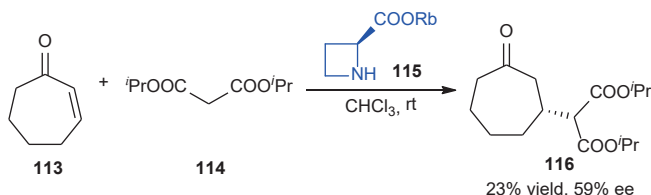
综上所述, 以 *L*-Aze 或 *L*-Aze 金属盐作为催化剂时, 烯丙位氧化、Michael 加成、环丙化、Diels-Alder 反应和不对称氢转移反应的对映体选择性均较差; 而硼烷还原、羰基  $\alpha$  位氨基化和 Mannich 反应则均能以优异的对映选择性得到目标产物。*L*-Aze 包含氨基和羧基的独特手性四元环丁胺骨架结构赋予了其催化反应活性, 但催化活性低于脯氨酸类催化剂, 其作为催化剂的潜力仍有待进一步开发、提升。

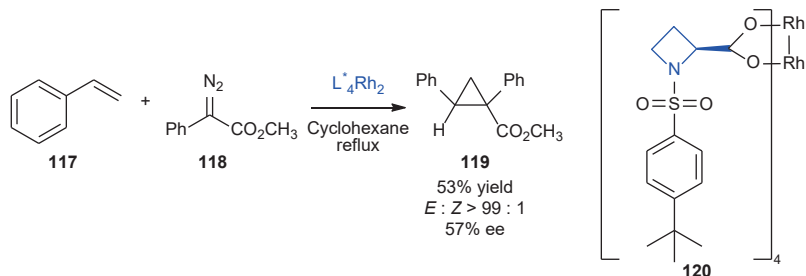
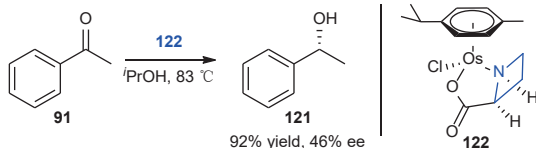
4.3 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸用作合成砌块

作为手性氮杂环丁烷类化合物, *L*-Aze 的氮端官能团化、羧基转化和 C-H 官能团化反应不仅为具有手性氮杂环丁烷骨架的化合物提供了高效合成途径, 同时为氮杂环丁烷类生物活性分子的发现提供了物质基础。

4.3.1 采用 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸合成活性肽

1986年, Johnson 等<sup>[49]</sup>以 *L*-Aze 为原料, 制备了三肽 *L*-prolyl-*L*-leucylglycinamide (PLG) 的衍生物 **123**

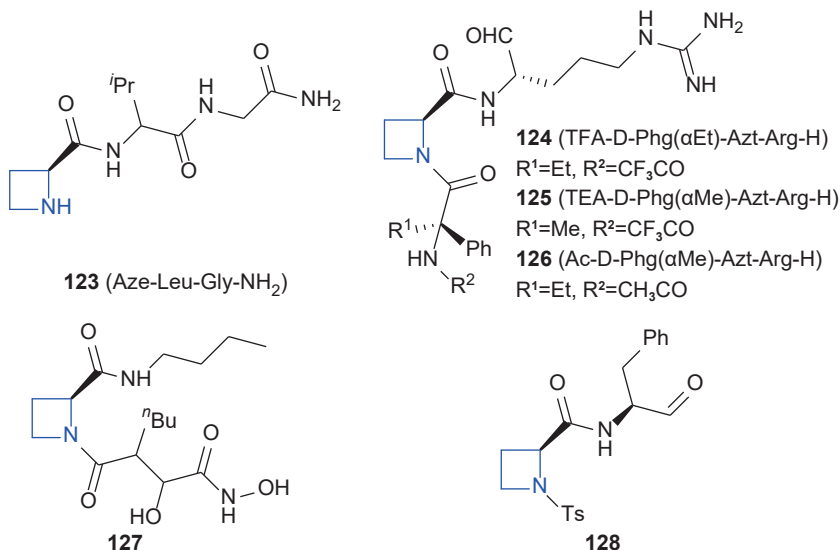
图式 20 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸铱催化的 Michael 加成反应<sup>[46]</sup>Scheme 20 Michael addition reaction catalyzed by rubidium *L*-azetidine-2-carboxylates<sup>[46]</sup>

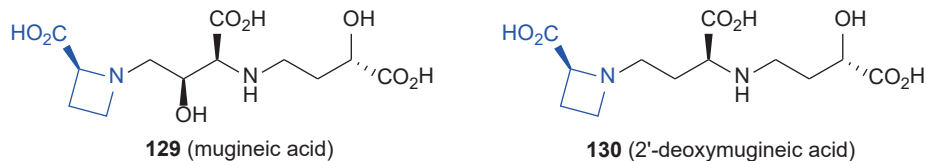
图式 21 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸铑催化的环丙化反应<sup>[47]</sup>Scheme 21 Cyclopropanation catalyzed by rhodium *L*-azetidines<sup>[47]</sup>图式 22 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸铑催化的不对称氢转移反应<sup>[48]</sup>Scheme 22 Hydrogen transfer reaction catalyzed by osmium *L*-azetidines<sup>[48]</sup>

(Aze-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>), 并发现该衍生物具有与 PLG 类似的增强激动剂 2-氨基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢萘与中枢多巴胺受体结合能力的作用。1995 年, Shuman 等<sup>[50]</sup> 使用 *L*-Aze 和构象受限的非天然氨基酸, 合成了对凝血酶和纤溶酶具有更好选择性的三肽 **124** (TFA-*D*-Phg( $\alpha$ Et)-Azt-Arg-H)、**125** (TEA-*D*-Phg( $\alpha$ Me)-Azt-Arg-H) 及 **126** (Ac-*D*-Phg( $\alpha$ Me)-Azt-Arg-H)。2003 年, Jain 等<sup>[51]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 经 Boc 保护、酰胺化反应合成了口服活性肽去甲酰基酶抑制剂的类似物 **127**, 并对其活性进行了测定。2003 年, Donkor 等<sup>[52]</sup> 使用 *L*-

Aze 为原料, 经 Ts 保护、酰胺化和氧化反应, 合成了肽基醛 **128**, 并研究了其对钙蛋白酶 I、组织蛋白酶 B 和某些丝氨酸蛋白酶的抑制活性。相关结构见图式 23。

4.3.2 采用 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸合成麦根酸类天然产物 1986 年, Shioiri 团队<sup>[53]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 以直接碳端酰基化为关键步骤, 经酯化、*N* 烷基化、噁唑开环和还原胺化等反应, 首次合成了麦根酸 (**129**) (图式 24)。1993 年, 该团队进一步以手性环氧辛醇为原料, 通过 *L*-Aze 与高级醛中间体的还原胺化反应, 快速构建了麦根酸的主体骨架, 后经官能团转化实现了麦根酸的全合成<sup>[54]</sup>。2005 年, Singh 等<sup>[55]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 经过两次还原胺化反应, 合成了脱氧麦根酸 (**130**) (图式 24)。2007 年, Namba 等<sup>[56]</sup> 以 *L*-Aze 为底物, 经烯烃臭氧化和还原胺化反应, 构建了麦根酸的氮杂环丁烷结构, 随后再次通过还原胺化反应完成了麦根酸的全合成。

图式 23 活性多肽类化合物<sup>[49-52]</sup>Scheme 23 Bioactive peptides<sup>[49-52]</sup>

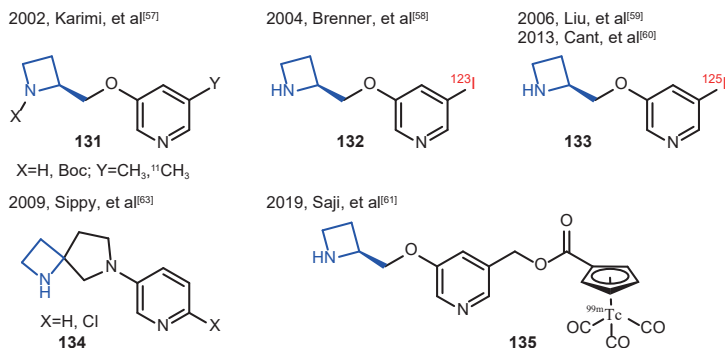
图式 24 麦根酸和脱氧麦根酸<sup>[53,55]</sup>Scheme 24 Mugineic acid and deoxymugineic acid<sup>[53,55]</sup>

4.3.3 采用 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸合成烟碱类似物 2002 年, Karimi 等<sup>[57]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 经还原、加成、锡化和 Stille 偶联反应, 合成了烟碱受体的新配体 **131** (图式 25)。2004 年, Brenner 等<sup>[58]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 经还原、加成和偶联等反应, 合成了 (S)-5-三甲基锡基-3-(2-氮杂丁基甲氧基) 吡啶, 总产率 62%, 随后经碘代反应合成了烟碱型乙酰胆碱受体的特异性放射示踪剂 **132** (图式 25)。2006 年, 刘钰霞等<sup>[59]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 合成了 <sup>125</sup>I 标记的、对中枢神经具有较高亲和力和较低毒性的烟碱类似物 **133** (图式 25)。2013 年, Cant 等<sup>[60]</sup> 开发了一类镍催化放射性碘化反应, 以 *L*-Aze 为原料, 合成了环丁胺类 <sup>125</sup>I 示踪剂 **133** (图式 25)。2019 年, Saji 团队<sup>[61]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 合成了环戊二烯基三羰基钨 (<sup>99m</sup>Tc) 标记的成像探针 **135** (图式 25), 该探针对烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChRs) 具有高亲和力。后续该团队又对此部分工作进行拓展, 研究合成了一系列与 **135** 结构类似的成像探针, 并对其与烟碱型乙酰胆碱受体的亲和力进行了探究<sup>[62]</sup>。2009 年, Sippy 等<sup>[63]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 经烯化、臭氧化、还原胺化和成环等步骤合成了 *N*-(3-吡啶基) 螺环二胺 (**134**), 其可作为烟碱型乙酰胆碱受体的配体 (图式 25)。

4.3.4 采用 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸合成杂多环化合物 1990 年, Seebach 等<sup>[64]</sup> 通过 *L*-Aze 的羟烷基化反应, 实现了氮杂二环缩醛 (**136**) 的制备 (图式 26)。

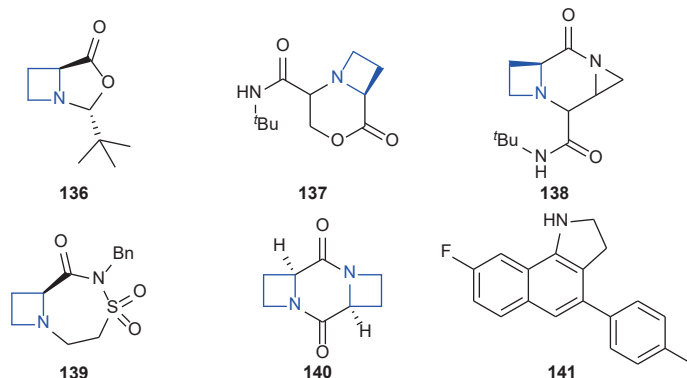
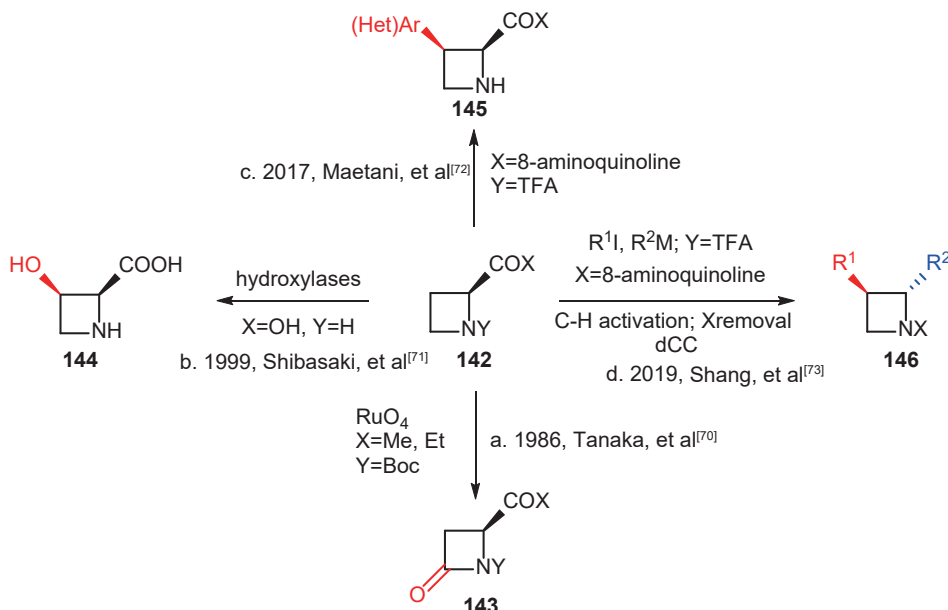
2001 年, Kim 等<sup>[65]</sup> 报道了乙醇醛二聚体、*L*-Aze 类氨基酸和异氰酸酯参与的 Ugi 反应, 合成了一系列吗啉酮类甲酰胺化合物 **137** (图式 26)。2014 年, Zaretsky 等<sup>[66]</sup> 报道了氨基酸、叠氮醛二聚体和异氰酸酯的 Ugi 反应, 制备了一系列哌嗪酮类并杂环化合物 **138** (图式 26)。2014 年, Asad 等<sup>[67]</sup> 实现了乙烯基磺酰胺与各种无保护的氨基酸的 aza-Michael 加成串联分子内酰胺化反应, 合成了双环酰基磺胺 **139** (图式 26)。2015 年, Zhong 等<sup>[68]</sup> 以 *L*-Aze 为原料, 合成了双酮哌嗪 **140** (图式 26)。2015 年, Samala 等<sup>[69]</sup> 开发了一类苯乙炔基苯甲醛与  $\alpha$ -氨基酸的脱羧环化/扩环反应, 使用 *L*-Aze 作为底物时, 能够制得苯并氢化吡啶 (**141**) (图式 26)。

4.3.5 采用 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸合成手性氮杂环丁烷 1986 年, Tanaka 等<sup>[70]</sup> 以四氧化钌作为氧化剂, 将 *L*-Aze 酯转化成了氮原子无取代的  $\beta$ -内酰胺 (**143**) (图式 27a)。1999 年, Shibasaki 等<sup>[71]</sup> 以 *L*-Aze 为底物, 在脯氨酸 3-羟化酶作用下生成了 (2*S*, 3*R*)-3-羟基氮杂环丁烷-2-羧酸 (**144**) (图式 27b)。2017 年, Maetani 等<sup>[72]</sup> 采用手性辅基, 实现了 *L*-Aze 3 位的不对称芳基化反应, 对映选择性地合成了一系列 3-芳基氮杂环丁烷-2-羧酸衍生物 **145** (图式 27c)。2019 年, Shang 等<sup>[73]</sup> 开发了定向 C-H 活化、手性辅基脱除和脱羧交叉偶联串联反应, 以 *L*-Aze 为原料, 对映选择性地合成了一系



图式 25 烟碱类似物

Scheme 25 Nicotine analogues

图式 26 杂多环化合物<sup>[64-69]</sup>Scheme 26 Heteropolycyclic compounds<sup>[64-69]</sup>

图式 27 手性氮杂环丁烷

Scheme 27 Chiral azetidine

列 2 位和 3 位同时官能团化的环丁胺类化合物 **146** (图式 27d)。L-氮杂环丁烷-2-羧酸的官能团化反应为手性氮杂环丁烷衍生物的合成提供了高效简洁的方法。

## 5 L-氮杂环丁烷-2-羧酸的生物活性

### 5.1 L-氮杂环丁烷-2-羧酸对植物生长的抑制活性

早期研究表明, L-Aze 对植物生长具有显著的抑制作用。1958 年, Steward 等<sup>[74]</sup> 首先发现, L-Aze 对胡萝卜 (*Daucus carota*) 韧皮部外植体生长有强烈的抑制作用。1962 年, Fowden<sup>[75]</sup> 的系统研究进一步表明, L-Aze 对植物的生长抑制作用存在明显的物种间差异: 其在低浓度下对绿豆 (*Phaseolus aureus*) 幼苗有致死效应, 对花生 (*Arachis hypogaea*) 和黄瓜 (*Cucumis sativus*) 幼苗

的抑制作用显著, 但对大麦 (*Hordeum vulgare*) 幼苗的影响却较小。值得注意的是, 在上述实验中, 外源脯氨酸均显示出了一定程度的缓解和保护作用<sup>[75]</sup>。

### 5.2 L-氮杂环丁烷-2-羧酸对细菌、病毒和真菌的抑制作用

1963 年, Fowden 等<sup>[76]</sup> 首次揭示了 L-Aze 对大肠杆菌生长具有显著的抑制活性, 而相同浓度的 DL-脯氨酸则表现为保护作用; 同时, 进一步的碱性水解试验证实, L-Aze 可被整合至大肠杆菌的多肽链中。1966 年, Tristram 和 Schlegel 等先后<sup>[77-78]</sup> 发现, 在谷氨酸转化成吡咯啉-5-羧酸的过程中, L-Aze 能模拟该生产途径中的脯氨酸, 作为终产物抑制剂, 阻止细胞增殖。该发现首次阐明了 L-Aze 对大肠杆菌脯氨酸合成途径

的调控机制。此外, 1967年, Cummings等<sup>[79]</sup>通过电子显微镜观察发现, 在噬菌体生长过程中, 引入 *L*-Aze 会导致噬菌体亚结构异常, 形成多尾管等亚结构缺陷。此类研究为 *L*-Aze 与天然脯氨酸在蛋白质合成和代谢途径中存在竞争关系提供了证据。

2022年前后, 韩丽娟等<sup>[8,80]</sup>的研究表明: *L*-Aze 可抑制单囊壳白粉菌 (*Podosphaera xanthii*) 菌丝正常生长及分生孢子梗和分生孢子的形成, 使白粉菌生命周期中断。此外, *L*-Aze 还能破坏菌丝体, 导致初生的分生孢子梗畸形, 不能正常产孢, 从而明显减少再浸染的孢子数, 实现对瓜类白粉病菌的铲除<sup>[8,80]</sup>。

### 5.3 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸对藻类的抑制活性

蓝藻 (*Cyanobacteria*) 是地球上最古老的原核生物之一, 广泛分布于各类水域及陆地极端环境。近年随着工农业废水排放加剧, 水体氮磷超标引发的富营养化问题导致蓝藻水华频发。由此产生的生态危机不仅会破坏水域生态平衡, 其代谢产物还可能直接威胁饮用水安全。2006年, Kim等<sup>[81]</sup>的研究表明, *L*-Aze 对藻类具有抑制活性, 当其浓度在 1.6  $\mu\text{mol/L}$  及以上时可抑制鱼腥藻 (*Anabaena affinis*)、在 0.2  $\mu\text{mol/L}$  及以上时可抑制铜绿微囊藻 (*M. aeruginosa*) 的生长。该发现揭示了 *L*-Aze 具有作为天然选择性杀藻剂的潜力。

### 5.4 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸的作用机制

5.4.1 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸替代脯氨酸 *L*-Aze 是一种非蛋白质氨基酸 (NPAA), 其结构与脯氨酸高度同源, 多项研究结果表明, *L*-Aze 可模拟脯氨酸参与蛋白质的生物合成<sup>[82]</sup>。同位素标记试验显示, *L*-Aze 在体外能被兔网织红细胞的血红蛋白整合<sup>[83]</sup>, 并能被鸡胚胎肌腱细胞合成的胶原蛋白有效整合<sup>[84]</sup>。Troxler等<sup>[85]</sup>的研究表明, 嗜热单胞藻 (*Pseudanabaena thermophila*) 可将 *L*-Aze 整合至藻蓝蛋白中。值得一提的是, Li等<sup>[86]</sup>发现 *L*-Aze 也能被整合进小鼠乳腺癌细胞 (4T1) 合成的谷胱甘肽 *S*-转移酶 (GSTs) 中。由于 *L*-Aze 可模拟脯氨酸参与蛋白质合成, 因此其被归类为“蛋白质原性非蛋白氨基酸”<sup>[87]</sup>。

氨酰-tRNA 合成酶 (aaRSs) 根据遗传密码将氨基酸与其对应的 tRNA 配对, 在蛋白质合成中发挥关键作用<sup>[88]</sup>。然而, 由于某些氨基酸的结构相似性, 导致 aaRSs 也可能使 tRNA 连接至非对应的

氨基酸<sup>[89]</sup>。由于植物脯氨酰-tRNA 合成酶 (ProRS) 对 *L*-Aze 的识别具有显著的物种特异性差异, 因而能产生 *L*-Aze 的植物可通过 ProRS 特异性进化或代谢隔离而避免 *L*-Aze 的毒性, 例如从凤凰木 (*Delonix regia*) 和扁轴木 (*Parkinsonia aculeata*) 中纯化得到的 ProRS 未能显著激活 *L*-Aze, 这表明该类植物已进化出能有效区分 *L*-Aze 的、更为高级的合成酶<sup>[90]</sup>。然而, 不能产生 *L*-Aze 的植物则因保留了低特异性的 ProRS 而不能避免 *L*-Aze 的毒性, 例如拟南芥 (*Arabidopsis thaliana*) 的胞质 ProRS 对 *L*-Aze 的亲合力与脯氨酸相似, 因此 *L*-Aze 对拟南芥南幼苗根部生长具有明显抑制作用<sup>[91]</sup>。大肠杆菌的 ProRS 缺乏针对 *L*-Aze 的转移编辑能力, 导致其 *L*-Aze 的误整合率较高<sup>[92]</sup>。值得注意的是, 人源 ProRS 虽能激活 *L*-Aze, 但其反式编辑酶 ProXp-ala 可水解 *L*-Aze-tRNA<sup>Pro</sup><sup>[88]</sup>, 从而显著降低 *L*-Aze 的整合风险。

5.4.2 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸对蛋白结构的影响 脯氨酸残基通常不参与  $\alpha$  螺旋和  $\beta$  折叠结构的形成, 但连续 3 个脯氨酸构成的序列可折叠形成多脯氨酸螺旋。这类结构作为蛋白质构型中的建筑基元, 与  $\alpha$  螺旋和  $\beta$  折叠共同存在<sup>[93]</sup>。三脯氨酸序列可折叠成右旋或左旋螺旋, 引起局部空间结构的急剧转向, 在蛋白质间相互作用和信号转导中具有重要作用<sup>[93]</sup>。当 *L*-Aze 取代蛋白质中的脯氨酸时, 会通过立体化学作用使多肽链的扭转角整体缩小 15°, 从而改变蛋白质内部的转角构型及顺反异构化角度<sup>[76,94]</sup>。进一步的研究表明, 含有 *L*-Aze 的肽段及聚合物相比含脯氨酸的对应物具有更高的柔性<sup>[95-97]</sup>。由于其疏水性, 脯氨酸残基通常位于蛋白质内部结构区域, 与替换外部暴露于溶剂中的残基相比, 用非蛋白质氨基酸 (NPAA) 替换内部氨基酸对蛋白质折叠和三维结构的影响更为显著<sup>[98]</sup>。因此, 用 *L*-Aze 替代脯氨酸将会显著影响蛋白质的结构和功能。

现有研究表明, 由于 *L*-Aze 能替代脯氨酸导致蛋白质结构和功能发生改变, 因此该类氨基酸不仅在部分植物和动物模型中表现出了生长抑制作用, 并且对大肠杆菌和噬菌体表现出了一定的毒性。特别值得注意的是, *L*-Aze 对瓜类白粉病具有很好的防治效果, 同时该类化合物还能抑制蓝藻繁殖, 这揭示了该类化合物具有成为新型绿色农药的潜力。

## 6 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸在农药领域的应用

瓜类白粉病是一种常见的瓜类作物(如黄瓜、西瓜、甜瓜、南瓜等)真菌性病害,其主要特征为叶片上出现白色粉状物,严重时茎和叶柄也会受到不同程度浸染<sup>[99]</sup>,不仅影响叶片的正常功能,还可能导致植株早衰、产量减少及果实品质下降<sup>[100]</sup>,对瓜类作物的生长危害极大,给农业生产造成严重损失。2020年,本研究团队<sup>[101]</sup>发现,在1000  $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下,同时包含 *L*-Aze 和黄精多糖的黄精水提取物对黄瓜白粉病的治疗作用防效为 85.6%,而仅包含黄精多糖的黄精水提取物的防效为 13.0%,表明黄精提取物,特别是其中的 *L*-Aze 类化合物对瓜类白粉病具有优异的防治效果,同时还发现其对作物生长具有刺激和促进作用<sup>[101]</sup>。2021年,韩丽娟等<sup>[8,80]</sup>研究发现,散斑竹根七的根状茎粗提物对单囊壳白粉菌(*Podosphaera xanthii*)具有灭杀作用(图 1),随后通过活性追踪试验,明确了该提取物的主要活性物质为 *L*-Aze。进一步的室内盆栽试验表明, *L*-Aze 对瓜类白粉病具有治疗活性,100  $\mu\text{g/mL}$  下的治疗作用防效为 81.6%,与商品化杀菌剂苯醚甲环唑效果(84.2%)相当。形态学观察表明, *L*-Aze 对瓜类白粉病菌菌丝有直接的触杀作用,但对分生孢子的萌发没有明显的抑制作用。 *L*-Aze 可抑制菌丝正常生长及分生孢子梗和分生孢子的形

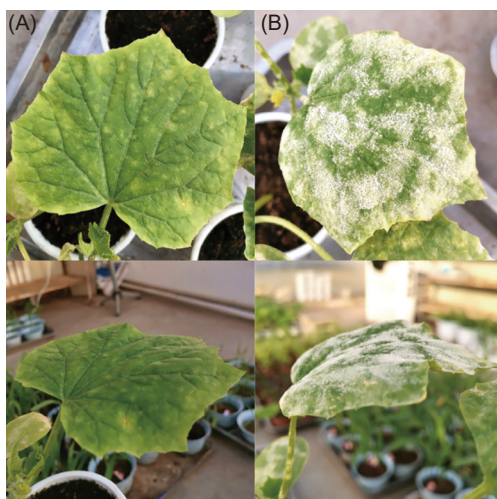
成,从而表现出优异的治疗作用活性;此外, *L*-Aze 还能破坏菌丝体,使初长出的分生孢子梗畸形,不能正常产孢,明显减少再侵染的孢子数,降低再发病机率,从而达到铲除病害的目的<sup>[8,80]</sup>。

*L*-Aze 的抗真菌活性,尤其针对瓜类白粉病的治疗作用活性是该化合物目前研究最为深入和明确的农药应用方向。现有研究表明, *L*-Aze 是一种对环境友好、低毒性的植物源农用杀菌剂<sup>[17]</sup>。

## 7 结论与讨论

*L*-Aze 的独特氮杂环丁烷结构备受有机化学研究者的关注,随着研究的日益深入,该类化合物所表现出的化学特性愈发多样化。截止目前, *L*-Aze 的制备主要采用手性拆分和手性原料合成策略,但大多数文献报道的路线均存在合成成本高、过程中涉及危险化学品的使用、环境污染严重或合成效率低等不足。相比之下,本研究团队<sup>[35]</sup>创新设计的千克级合成路线反应步骤简单且高效,展现出较好的工业化潜力。作为催化剂时, *L*-Aze 及其与金属组合产生的催化剂可用于催化不对称还原、烯丙位氧化、Michael 加成、环丙化、Diels-Alder、羰基  $\alpha$  位氨基化、Mannich 和不对称氢转移等反应,但与脯氨酸相比,其催化效果不佳,该类化合物的催化反应体系仍有待进一步研究开发;作为手性环丁胺的高效合成砌块时, *L*-Aze 被广泛应用于多肽、麦根酸、烟碱类似物以及手性氮杂环丁烷等类药分子的合成,为相关化合物的活性研究及应用提供了有力支撑。

*L*-Aze 作为类似脯氨酸的非蛋白质氨基酸,能替代脯氨酸生成多肽,显著影响蛋白质结构和功能,因此该类化合物具有多维生物活性,在医药和农药开发领域占据重要地位。 *L*-Aze 不仅对部分植物、细菌、病毒、真菌和蓝藻具有抑制作用,而且在动物模型试验中也表现出了对动物生长的抑制作用。尽管现已确定 *L*-Aze 在体内蛋白质合成过程中会替代脯氨酸,从而影响诸如胶原蛋白等富含脯氨酸的蛋白质,但目前尚无证据表明人类组织蛋白中存在 *L*-Aze。虽然饮食中脯氨酸的含量显著高于 *L*-Aze 限制了 *L*-Aze 参与蛋白质的生物合成,但在主要哺乳动物模型中开展系统的 *L*-Aze 发育毒性研究,加速开发和建立用于检测各类样本中 *L*-Aze 的标准化分析方法,制定其安全参考值仍然迫在眉睫。



(A) 400  $\mu\text{g/mL}$  *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸; (B) 阴性对照(0.1%的吐温-20水溶液)。

(A) *L*-Aze at 400  $\mu\text{g/mL}$ ; (B) negative control (0.1% Tween-20 aqueous solution).

图 1 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸对单囊壳白粉菌的灭杀作用<sup>[80]</sup>

Fig. 1 The eradication effect of *L*-Aze against *Podosphaera xanthii*<sup>[80]</sup>

当 *L*-Aze 结构被引入至部分活性药物分子中时,能显著提高该类药物的活性。例如医药领域的凝血酶抑制剂<sup>[102]</sup>、Caspase-3 抑制剂<sup>[103-104]</sup>、组织蛋白酶 K 抑制剂<sup>[105]</sup>、血管紧张素转化酶抑制剂<sup>[106-107]</sup>、烟碱型乙酰胆碱受体抑制剂<sup>[108]</sup>、抗疟药<sup>[109]</sup>和放疗增敏剂<sup>[110-112]</sup>等;在农药应用领域,已明确 *L*-Aze 对植物瓜类白粉病表现出显著的防治效果,具有成为绿色植物源杀菌剂的巨大潜力。值得关注的是, *L*-Aze 不仅对瓜类白粉病表现出优异的防治效果,同时对蓝藻生长展现出了高效抑制作用,兼具作物病害控制与藻类抑制的双重作用,使 *L*-Aze 在新型环境友好型植物源农用杀菌剂开发领域展现出了重要的应用前景。

然而,作为一种新兴的植物源农药活性成分, *L*-Aze 的研发仍面临两大主要挑战: 1) 缺少环境生态安全数据,特别是水生生态毒理学数据的空白,成为了其市场化的最大障碍; 2) 关键病原体(尤其是白粉病菌)中的分子靶标不明确,精准分子靶点的不明确限制了其科学应用和抗性管理。未来相关研究应聚焦于通过现代生物学技术,阐明 *L*-Aze 在病原菌中的精确作用靶点,同时开展系统的生态毒理学评估,并结合先进的制剂研发技术,构建完善的环境生态风险管控方案,最终实现 *L*-Aze 作为绿色植物源农用杀菌剂的广泛应用。

## 参考文献 (References):

- [1] FOWDEN L. Azetidine-2-carboxylic acid: a new constituent of plants[J]. *Nature*, 1955, 176(4477): 347-348.
- [2] FOWDEN L. Azetidine-2-carboxylic acid: a new cyclic imino acid occurring in plants[J]. *Biochem J*, 1956, 64(2): 323-332.
- [3] FOWDEN L. Nitrogenous compounds and nitrogen metabolism in the Liliaceae. 6. Changes in nitrogenous composition during the growth of *Convallaria* and *Polygonatum*[J]. *Biochem J*, 1959, 71(4): 643-648.
- [4] FOWDEN L. Amino acid complement of plants[J]. *Phytochemistry*, 1972, 11(7): 2271-2276.
- [5] FOWDEN L, STEWARD F C. Nitrogenous compounds and nitrogen metabolism in the Liliaceae[J]. *Ann Bot*, 1957, 21(1): 53-67.
- [6] WATSON R, FOWDEN L. Amino acids of *Caesalpinia tinctoria* and some allied species[J]. *Phytochemistry*, 1973, 12(3): 617-622.
- [7] RUBENSTEIN E, MCLAUGHLIN T, WINANT R C, et al. Azetidine-2-carboxylic acid in the food chain[J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(1): 100-104.
- [8] 韩丽娟. 散斑竹根七抑制瓜类白粉病活性成分研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021.  
HAN L J. Studies on the active constituents of *disporopsis aspera* in inhibiting cucurbits powdery mildew[D]. Yangling: Northwest A & F University, 2021.
- [9] PANG L L, YAO D C, GAO F H, et al. Biosyntheses of azetidine-containing natural products[J]. *Org Biomol Chem*, 2023, 21(36): 7242-7254.
- [10] SUNG M L, FOWDEN L. Azetidine-2-carboxylic acid from the legume *Delonix regia*[J]. *Phytochemistry*, 1969, 8(10): 2095-2096.
- [11] LEETE E, LOUTERS L L, PRAKASH RAO H S. Biosynthesis of azetidine-2-carboxylic acid in *Convallaria majalis*: studies with *N*-15 labelled precursors[J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(12): 2753-2758.
- [12] HONG Z L, BOLARD A, GIRAUD C, et al. Azetidine-containing alkaloids produced by a quorum-sensing regulated nonribosomal peptide synthetase pathway in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(10): 3178-3182.
- [13] PATTESON J B, LESCALLETTE A R, LI B. Discovery and biosynthesis of azabicyclene, a conserved nonribosomal peptide in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Org Lett*, 2019, 21(13): 4955-4959.
- [14] YAN F, MÜLLER R. Class I methyltransferase VioH catalyzes unusual *S*-adenosyl-*L*-methionine cyclization leading to 4-methylazetidinedicarboxylic acid formation during vioprolide biosynthesis[J]. *ACS Chemical Biology*, 2019, 14(1): 99-105.
- [15] KLAUBERT T J, GELLNER J, BERNARD C, et al. Molecular basis for azetidine-2-carboxylic acid biosynthesis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1348.
- [16] RODGERS K J, KABALAN J, PHILLIPS C R. A comprehensive review of the proline mimic azetidine-2-carboxylic acid (A2C)[J]. *Toxicology*, 2025, 510: 153999.
- [17] ZHENG J, LIU H X, ZHANG J W, et al. *De novo* biosynthesis of *L*-azetidine-2-carboxylic acid in *Escherichia coli* strains for powdery mildew treatment[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(41): 22736-22744.
- [18] RODEBAUGH R M, CROMWELL N H. A facile new synthesis of dl-azetidine-2-carboxylic acid[J]. *J Heterocycl Chem*, 1969, 6(3): 435-437.
- [19] RODEBAUGH R M, CROMWELL N H. Resolution of D<sub>L</sub>-azetidine-2-carboxylic acid[J]. *J Heterocycl Chem*, 1969, 6(6): 993-994.
- [20] 金建忠, 孙娜波, 常东亮, 等. 环丁胺-2-羧酸合成工艺的改进[J]. *化学通报*, 2010, 73(12): 1143-1145.  
JIN J Z, SUN N B, CHANG D L, et al. An improved method for synthesis of azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Chemistry*, 2010, 73(12): 1143-1145.
- [21] JIN J Z, ZHANG J. Synthesis of *L*-azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Adv Mater Res*, 2012, 455-456: 635-638.
- [22] COUTY F, EVANO G, VARGAS-SANCHEZ M, et al. Practical asymmetric preparation of azetidine-2-carboxylic acid[J]. *J Org Chem*, 2005, 70(22): 9028-9031.
- [23] WALTER M R, ARTNER D, STANETTY C. Synthesis of [<sup>13</sup>C<sub>4</sub>]-labeled 2'-deoxymugineic acid[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2014, 57(13): 710-714.
- [24] FUTAMURA Y, KUOKAWA M, OBATA R, et al. Efficient route to (*S*)-azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2005, 69(10): 1892-1897.
- [25] 张琦, 奉强, 韩涛, 等. 旋光性 *N*-Boc-氮杂环丁烷-2-羧酸的规模化合成[J]. *化学世界*, 2018, 59(7): 400-404.  
ZHANG Q, FENG Q, HAN T, et al. A large-scale synthesis of optically active *N*-boc-azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Chem World*, 2018, 59(7): 400-404.

- [26] STARMANS W A J, DOPPEN R G, THIJS L, et al. Enzymatic resolution of methyl *N*-alkyl-azetidine-2-carboxylates by *Candida antarctica* lipase-mediated ammoniolysis[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1998, 9(3): 429-435.
- [27] 熊钰如. 化学法及酶法拆分制备手性氨基酸的研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2019.
- XIONG Y R. Preparation of chiral amino acids by chemical and enzymatic method[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2019.
- [28] MIYOSHI M, SUGANO H, FUJII T, et al. A novel synthesis of optically active azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Chem Lett*, 1973, 2(1): 5-6.
- [29] BALDWIN J E, NORTH M, FLINN A. Synthesis and rearrangement of homoserine derivatives[J]. *Tetrahedron*, 1988, 44(2): 637-642.
- [30] HANESSIAN S, BERNSTEIN N, YANG R Y, et al. Asymmetric synthesis of *L*-azetidine-2-carboxylic acid and 3-substituted congeners: conformationally constrained analogs of phenylalanine, naphthylalanine, and leucine[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(10): 1437-1442.
- [31] 朱渊琳. (*S*)-氮杂环丁烷-2-羧酸的合成[D]. 南京: 南京理工大学, 2007.
- ZHU Y L. Synthesis of (*S*)-azetidine-2-carboxylic acid[D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology, 2007.
- [32] BOUAZAOU M, MARTINEZ J, CAVELIER F. Direct access to *L*-azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Eur J Org Chem*, 2009, 2009(17): 2729-2732.
- [33] IZUMI M, TAKAISHI T, WAKISAKA K, et al. Multigram-scale and column chromatography-free synthesis of *L*-azetidine-2-carboxylic acid for the synthesis of nicotianamine and its derivatives[J]. *Heterocycles*, 2018, 96(12): 2126.
- [34] BISWAS T, MUKHERJEE J P, CHATTOPADHYAY S K. Enantiodivergent synthesis of *N*-protected azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2012, 23(18-19): 1416-1422.
- [35] 张继文, 刘鸿翔, 吴文君. 一种 *L*-氮杂环丁烷-2-羧酸的合成方法: CN118496138B[P]. 2024-12-03.
- ZHANG J W, LIU H X, WU W J. A synthetic method for *L*-azetidine-2-carboxylic acid: CN 118496138B[P]. 2024-12-03.
- [36] RAMA RAO A V, GURJAR M K, KAIWAR V. Enantioselective catalytic reductions of ketones with new four membered oxazaborolidines: application to (*S*)-tetramisole[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1992, 3(7): 859-862.
- [37] MEHLER T, BEHNEN W, WILKEN J, et al. Enantioselective catalytic reduction of acetophenone with borane in the presence of cyclic  $\alpha$ -amino acids and their corresponding  $\beta$ -amino alcohols[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, 5(2): 185-188.
- [38] COREY E J, HELAL C J. Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: a new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37(15): 1986-2012.
- [39] LEVINA A, MUZART J. Enantioselective allylic oxidation in the presence of the Cu (I) Cu (II)-proline catalytic system[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 6(1): 147-156.
- [40] STARMANS W A J, THIJS L, ZWANENBURG B. Novel chiral dirhodium catalysts derived from aziridine and azetidine carboxylic acid for intermolecular cyclopropanation reactions with methyl phenyldiazoacetate[J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(3-4): 629-636.
- [41] THOMASSIGNY C, PRIM D, GRECK C. Amino acid-catalyzed asymmetric  $\alpha$ -amination of carbonyls[J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47(7): 1117-1119.
- [42] ZHANG H L, MITSUMORI S, UTSUMI N, et al. Catalysis of 3-pyrrolidinecarboxylic acid and related pyrrolidine derivatives in enantioselective anti-Mannich-type reactions: importance of the 3-acid group on pyrrolidine for stereocontrol[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(3): 875-886.
- [43] SCHULZ K, RATJEN L, MARTENS J. *Homo*- and heterogeneous organocatalysis: enantioselective Mannich addition of ketones to endocyclic carbon-nitrogen double bonds[J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(2): 546-553.
- [44] REN Y Y, WANG Y Q, LIU S, et al. Organocatalysed asymmetric direct mannich reaction of acetophenone derivatives and dibenzo [b, f][1,4] oxazepines with azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Chem Cat Chem*, 2014, 6(10): 2985-2992.
- [45] KRÄMER R, POLBORN K, WANJEK H, et al. Chirale halbsandwich-komplexe von rhodium (III), iridium (III), iridium (I) und ruthenium (II) mit  $\alpha$ -aminosäure-anionen[J]. *Chem Ber*, 1990, 123(4): 767-778.
- [46] YAMAGUCHI M, SHIRAISHI T, HIRAMA M. Asymmetric Michael addition of malonate anions to prochiral acceptors catalyzed by *L*-proline rubidium salt[J]. *J Org Chem*, 1996, 61(10): 3520-3530.
- [47] STARMANS W A J, WALGERS R W A, THIJS L, et al. Azetidine based ligands in boron catalyzed asymmetric Diels-Alder reactions[J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(19): 4991-5004.
- [48] CARMONA D, LAHOZ F J, GARCÍA-ORDUÑA P, et al. Half-sandwich complexes of osmium(II) with *L*- $\alpha$ -amino carboxylate ligands as asymmetric transfer hydrogenation catalysts. on the origin of the enantioselectivity[J]. *Organometallics*, 2012, 31(8): 3333-3345.
- [49] JOHNSON R L, RAJAKUMAR G, YU K L, et al. Synthesis of Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> analogs modified at the prolyl residue and evaluation of their effects on the receptor binding activity of the central dopamine receptor agonist, ADTN[J]. *J Med Chem*, 1986, 29(10): 2104-2107.
- [50] SHUMAN R T, ROTHENBERGER R B, CAMPBELL C S, et al. Structure-activity study of tripeptide thrombin inhibitors using  $\alpha$ -alkyl amino acids and other conformationally constrained amino acid substitutions[J]. *J Med Chem*, 1995, 38(22): 4446-4453.
- [51] JAIN R, SUNDRAM A, LOPEZ S, et al.  $\alpha$ -Substituted hydroxamic acids as novel bacterial deformylase inhibitor-based antibacterial agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(23): 4223-4228.
- [52] DONKOR I O, KORUKONDA R, HUANG T L, et al. Peptidyl aldehyde inhibitors of calpain incorporating P2-proline mimetics[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(5): 783-784.
- [53] HAMADA Y, SHIOIRI T. New methods and reagents in organic synthesis. 63. Synthesis of mugineic acid through direct *C*-acylation using diphenyl phosphorazidate (DPPA)[J]. *J Org Chem*, 1986, 51(26): 5489-5490.
- [54] MATSUURA F, HAMADA Y, SHIOIRI T. Total synthesis of mugineic acid. Efficient use of the phenyl group as the carboxyl synthon[J]. *Tetrahedron*, 1993, 49(36): 8211-8222.
- [55] SINGH S, CROSSLEY G, GHOSAL S, et al. A short practical synthesis of 2-deoxymugineic acid[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(9): 1419-1421.
- [56] NAMBA K, MURATA Y, HORIKAWA M, et al. A practical synthesis of the phytosiderophore 2'-deoxymugineic acid: a key to the mechanistic study of iron acquisition by graminaceous plants[J].

- [Angew Chem Int Ed](#), 2007, 46(37): 7060-7063.
- [57] KARIMI F, LÅNGSTRÖM B. Synthesis of 3-[(2*S*)-azetidin-2-ylmethoxy]-5-[11C]-methylpyridine, an analogue of A-85380, via a stille coupling[J]. *J Label Compd Radiopharm*, 2002, 45(5): 423-434.
- [58] BRENNER E, BALDWIN R M, TAMAGNAN G. Synthesis of a new precursor to the nicotinic receptor tracer 5-IA-85380 precursor using trimethylsilyl iodide as deblocking agent[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(18): 3607-3610.
- [59] 刘钰霞, 刘宁, 杨远友, 等. 一种烟碱乙酰胆碱受体 (nAChRs) 显像前体化合物的合成与 <sup>125</sup>I 标记研究[J]. *核技术*, 2006, 29(8): 592-596.
- LIU Y X, LIU N, YANG Y Y, et al. Synthesis and <sup>125</sup>I labeling of a precursor for imaging nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Nucl Tech*, 2006, 29(8): 592-596.
- [60] CANT A A, CHAMPION S, BHALLA R, et al. Nickel-mediated radioiodination of aryl and heteroaryl bromides: rapid synthesis of tracers for SPECT imaging[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52(30): 7829-7832.
- [61] KIMURA H, UEDA M, KAWASHIMA H, et al. Synthesis and biological evaluation of Tc-99m-cyclopentadienyltricarbonyl-technetium-labeled A-85380: an imaging probe for single-photon emission computed tomography investigation of nicotinic acetylcholine receptors in the brain[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(11): 2245-2252.
- [62] MORI D, KIMURA H, KAWASHIMA H, et al. Development of 99mTc radiolabeled A85380 derivatives targeting cerebral nicotinic acetylcholine receptor: novel radiopharmaceutical ligand 99mTc-A-YN-IDA-C4[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(18): 4200-4210.
- [63] SIPPY K B, ANDERSON D J, BUNNELLE W H, et al. Preparation and characterization of *N*-(3-pyridinyl) spirocyclic diamines as ligands for nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(6): 1682-1685.
- [64] SEEBACH D, VETTIGER T, MÜLLER H M, et al. Stereoselective hydroxyalkylations of (*S*)-2-azetidincarboxylic acid[J]. *Liebigs Ann Der Chem*, 1990, 1990(7): 687-695.
- [65] KIM Y B, CHOI E H, KEUM G, et al. An efficient synthesis of morpholin-2-one derivatives using glycolaldehyde dimer by the Ugi multicomponent reaction[J]. *Org Lett*, 2001, 3(26): 4149-4152.
- [66] ZARETSKY S, ADACHI S, ROTSTEIN B H, et al. Stereocontrolled disruption of the Ugi reaction toward the production of chiral piperazinones: substrate scope and process development[J]. *J Org Chem*, 2014, 79(21): 9948-9957.
- [67] ASAD N, SAMARAKOON T B, ZANG Q, et al. Rapid, scalable assembly of stereochemically rich, mono- and bicyclic acyl sultams[J]. *Org Lett*, 2014, 16(1): 82-85.
- [68] ZHONG S, WANDLER A E E, SCHEPERS U, et al. Synthesis of new diketopiperazines, thiolation to thiodiketopiperazines, and examination of their ROS-generating properties[J]. *Eur J Org Chem*, 2015, 2015(31): 6858-6871.
- [69] SAMALA S, SINGH G, KUMAR R, et al. Metal-free decarboxylative cyclization/ring expansion: construction of five-, six-, and seven-membered heterocycles from 2-alkynyl benzaldehydes and cyclic amino acids[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54(33): 9564-9567.
- [70] TANAKA K I, YOSHIFUJI S, NITTA Y. A new synthesis of optically active 2-methoxycarbonyl-4-azetidinone from *L*-azetidine-2-carboxylic acid: utility of ruthenium tetroxide oxidation[J]. *Heterocycles*, 1986, 24(9): 2539-2543.
- [71] SHIBASAKI T, SAKURAI W, HASEGAWA A, et al. Substrate selectivities of proline hydroxylases[J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(28): 5227-5230.
- [72] MAETANI M, ZOLLER J, MELILLO B, et al. Synthesis of a bicyclic azetidine with *in vivo* antimalarial activity enabled by stereospecific, directed C(sp<sup>3</sup>)-H arylation[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(32): 11300-11306.
- [73] SHANG M, FEU K S, VANTOUROUT J C, et al. Modular, stereocontrolled C( $\beta$ )-H/C( $\alpha$ )-C activation of alkyl carboxylic acids[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(18): 8721-8727.
- [74] STEWARD F C, POLLARD J K, PATCHETT A A, et al. The effects of selected nitrogen compounds on the growth of plant tissue cultures[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1958, 28: 308-317.
- [75] FOWDEN L. Amino-acid analogues and the growth of seedlings[J]. *J Exp Bot*, 1963, 14(3): 387-398.
- [76] FOWDEN L, RICHMOND M H. Replacement of proline by azetidine-2-carboxylic acid during biosynthesis of protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1963, 71: 459-461.
- [77] SCHLEGEL R, THRUM H. Flavomycoin, ein neues antifungales polyenantibiotikum[J]. *Experientia*, 1968, 24(1): 11-12.
- [78] TRISTRAM H, THURSTON C F. Control of proline biosynthesis by proline and proline analogues[J]. *Nature*, 1966, 212(5057): 74-75.
- [79] CUMMINGS D J, CHAPMAN V A, DE LONG S S, et al. Induced structural defects in T-even bacteriophage[J]. *J Virol*, 1967, 1(1): 193-204.
- [80] HAN L J, ZHAO W Y, LI A J, et al. Antifungal activity of *L*-azetidine-2-carboxylic acid isolated from *Disporopsis aspera* rhizomes against *Podosphaera xanthii*[J]. *Pest Manag Sci*, 2022, 78(5): 1946-1952.
- [81] KIM J S, KIM J C, LEE S, et al. Biological activity of *L*-2-azetidincarboxylic acid, isolated from *Polygonatum odoratum* var. *pluriflorum*, against several algae[J]. *Aquat Bot*, 2006, 85(1): 1-6.
- [82] KUBYSHKIN V, RUBINI M. Proline analogues[J]. *Chem Rev*, 2024, 124(13): 8130-8232.
- [83] BAUM B J, JOHNSON L S, FRANZBLAU C, et al. Incorporation of *L*-azetidine-2-carboxylic acid into hemoglobin in rabbit reticulocytes *in vitro*[J]. *J Biol Chem*, 1975, 250(4): 1464-1471.
- [84] UITTO J, PROCKOP D J. Incorporation of proline analogs into procollagen assay for replacement of imino acids by *cis*-4-hydroxy-*l*-proline and *cis*-4-fluoro-*l*-proline[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1977, 181(1): 293-299.
- [85] TROXLER R F, BROWN A S. Metabolism of *L*-azetidine-2-carboxylic acid in the alga *Cyanidium caldarium*[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Nucleic Acids Protein Synth*, 1974, 366(3): 341-349.
- [86] LI S Y, WANG S Q, TIAN B R, et al. Enhancement of tumor immunogenicity by the introduction of non-proteinogenic amino acid azetidine-2-carboxylic acid[J]. *Oncol Immunology*, 2022, 11(1): e2097460.
- [87] RODGERS K J, WANG H J, FU S L, et al. Biosynthetic incorporation of oxidized amino acids into proteins and their cellular proteolysis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32(8): 766-775.
- [88] VARGAS-RODRIGUEZ O, BAKHTINA M, MCGOWAN D, et al. Human *trans*-editing enzyme displays tRNA acceptor-stem specificity and relaxed amino acid selectivity[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(48): 16180-16190.

- [89] RUBIO GOMEZ M A, IBBA M. Aminoacyl-tRNA synthetases[J]. *Rna*, 2020, 26(8): 910-936.
- [90] NORRIS R D, FOWDEN L. Substrate discrimination by prolyl-tRNA synthetase from various higher plants[J]. *Phytochemistry*, 1972, 11(10): 2921-2935.
- [91] LEE J, JOSHI N, PASINI R, et al. Inhibition of *Arabidopsis* growth by the allelopathic compound azetidine-2-carboxylate is due to the low amino acid specificity of cytosolic prolyl-tRNA synthetase[J]. *Plant J*, 2016, 88(2): 236-246.
- [92] BEUNING P J, MUSIER-FORSYTH K. Species-specific differences in amino acid editing by class II prolyl-tRNA synthetase[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(33): 30779-30785.
- [93] MORGAN A A, RUBENSTEIN E. Proline: the distribution, frequency, positioning, and common functional roles of proline and polyproline sequences in the human proteome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53785.
- [94] BAEZA J L, GERONA-NAVARRO G, PÉREZ DE VEGA M J, et al. Azetidine-derived amino acids versus proline derivatives. alternative trends in reverse turn induction[J]. *J Org Chem*, 2008, 73(5): 1704-1715.
- [95] ZAGARI A, NÉMETHY G, SCHERAGA H A. The effect of the *L*-azetidine-2-carboxylic acid residue on protein conformation. I. Conformations of the residue and of dipeptides[J]. *Biopolymers*, 1990, 30(9-10): 951-959.
- [96] ZAGARI A, NÉMETHY G, HERAGA H A. The effect of the *L*-azetidine-2-carboxylic acid residue on protein conformation. II. Homopolymers and copolymers[J]. *Biopolymers*, 1990, 30(9-10): 961-966.
- [97] ZAGARI A, PALMER K A, GIBSON K D, et al. The effect of the *L*-azetidine-2-carboxylic acid residue on protein conformation. IV. Local substitutions in the collagen triple helix[J]. *Biopolymers*, 1994, 34(1): 51-60.
- [98] OZAWA K, HEADLAM M J, MOURADOV D, et al. Translational incorporation of *L*-3,4-dihydroxyphenylalanine into proteins[J]. *FEBS J*, 2005, 272(12): 3162-3171.
- [99] PÉREZ-GARCÍA A, ROMERO D, FERNÁNDEZ-ORTUÑO D, et al. The powdery mildew fungus *Podosphaera fusca* (synonym *Podosphaera xanthii*), a constant threat to cucurbits[J]. *Mol Plant Pathol*, 2009, 10(2): 153-160.
- [100] RUR M, RÄMERT B, HÖKEBERG M, et al. Screening of alternative products for integrated pest management of cucurbit powdery mildew in Sweden[J]. *Eur J Plant Pathol*, 2018, 150(1): 127-138.
- [101] 吴文君, 张继文, 刘伟. 一种黄精提取物防治植物白粉病的方法: CN 111972442B[P]. 2021-09-14.
- WU W J, ZHANG J W, LIU W. Method for controlling plant powdery mildew using polygonatum extract: CN 111972442B[P]. 2021-09-14.
- [102] HAGMANN W K, DELASZLO S E, KAMENECKA T, et al. Substituted amidine derivatives as inhibitors of cell adhesion, US2003092746 [P/OL].
- [103] JACOBSON M D, WEIL M, RAFF M C. Programmed cell death in animal development[J]. *Cell*, 1997, 88(3): 347-354.
- [104] CHU W H, ZHANG J, ZENG C B, et al. *N*-benzylisatin sulfonamide analogues as potent caspase-3 inhibitors: synthesis, *in vitro* activity, and molecular modeling studies[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(24): 7637-7647.
- [105] DEATON D N, HASSELL A M, MCFADYEN R B, et al. Novel and potent cyclic cyanamide-based cathepsin K inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(7): 1815-1819.
- [106] MESSERLI F H, BANGALORE S. Angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular events, including the risk of myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2017, 135(22): 2085-2087.
- [107] CONDON M E, PETRILLO E W Jr, RYONO D E, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: importance of the amide carbonyl of mercaptoacyl amino acids for hydrogen bonding to the enzyme[J]. *J Med Chem*, 1982, 25(3): 250-258.
- [108] BANNON A W, DECKER M W, HOLLADAY M W, et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Science*, 1998, 279(5347): 77-81.
- [109] WELLS T N C, HOOFT VAN HUIJSDUIJNEN R, Van VOORHIS W C. Malaria medicines: a glass half full?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(6): 424-442.
- [110] 陶银平, 赵国平. 放射增敏剂在肿瘤治疗中的应用[J]. 2019(9): 715-720.
- TAO Y P, ZHAO G P. Application of radiosensitizer in tumor treatment[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2019(9): 715-720.
- [111] STRATFORD I J, WALLING J M, SILVER A R. The differential cytotoxicity of RSU 1069: cell survival studies indicating interaction with DNA as a possible mode of action[J]. *Br J Cancer*, 1986, 53(3): 339-344.
- [112] SUTO M J, STIER M A, WERBEL L M, et al. A new class of analog of the bifunctional radiosensitizer. *alpha*-(1-aziridinylmethyl)-2-nitro-1*H*-imidazole-1-ethanol (RSU 1069): the cycloalkylaziridines[J]. *J Med Chem*, 1991, 34(8): 2484-2488.

(责任编辑: 唐 静)