

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 32620141150574

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

过渡金属 Lewis 酸催化三组分不对称 Mannich 反应

Transition-metal Lewis Acid Catalyzed Three-Component

Asymmetric Mannich Reaction

冯利鹤

指导教师姓名: 龚 磊 副教授

Eric Meggers 教授

张现忠 教授

专业名称: 转化医学

论文提交日期: 2017 年 月

论文答辩时间: 2017 年 月

学位授予日期: 2017 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2017 年 5 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()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()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):

年 月 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 年 月 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（签名）：

年 月 日

摘要	i
Abstract	ii
第一章 绪论	1
1.1 Mannich 反应在生物活性分子合成中的应用	1
1.1.1 在抗疟疾药物分子合成中的应用	1
1.1.2 在抗肿瘤药物分子合成中的应用	3
1.1.3 在抗微生物试剂分子合成中的应用	6
1.1.4 在消炎药物分子合成中的应用	7
1.1.5 在抗痉挛药物分子合成中的应用	8
1.2 金属 Lewis 酸催化不对称 Mannich 反应	9
1.2.1 烯醇类化合物参与的不对称 Mannich 反应	10
1.2.2 α -酮酯类化合物参与的不对称 Mannich 反应	12
1.2.3 羟基酮类化合物参与的不对称 Mannich 反应	13
1.2.4 1,3-二羰基化合物参与的不对称 Mannich 反应	15
1.2.5 甘氨酸席夫碱类化合物参与的不对称 Mannich 反应	18
1.2.6 酯等价物参与的不对称 Mannich 反应	20
1.2.7 α 位带有辅助基的酮参与的不对称 Mannich 反应	22
1.3 本章小结	25
1.4 参考文献	26
第二章 铈中心手性 Lewis 酸催化三组分不对称 Mannich 反应	33
2.1 前言	33
2.2 研究思路	35
2.3 初步实验	36
2.4 反应条件优化	39
2.5 底物拓展	40
2.6 机理推测	42
2.7 产物转化	46
2.7.1 产物绝对构型确认	46
2.7.2 产物转化	48
2.8 本章小结	49
2.9 实验部分	50
2.10 参考文献	116
第三章 “一锅法” 反应构建季碳手性中心	119
3.1 前言	119
3.2 研究思路	122
3.3 反应条件优化	123
3.4 本章小结	127

3.5 实验部分	128
3.6 参考文献	133
第四章 论文总结和工作展望	135
4.1 论文总结	135
4.2 工作展望	136
附录一 硕士期间发表的学术论文	139
附录二 缩略语和符号简表	140
致谢	143

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Content

Abstract in Chinese	i
Abstract in English	ii
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Applications of Mannich Reaction in Bioactive Molecule Synthesis	1
1.1.1 Applications in Synthesis of Antimalarial Molecules	1
1.1.2 Applications in Synthesis of Antitumour Molecules	3
1.1.3 Applications in Synthesis of Antimicrobial Molecules	6
1.1.4 Applications in Synthesis of Anti-inflammatory Molecules	7
1.1.5 Applications in Synthesis of Anticonvulsant Molecules	8
1.2 Metal Lewis Acid Catalyzed Asymmetric Mannich Reaction	9
1.2.1 Enolate Compounds as Donors in Asymmetric Mannich Reaction	10
1.2.2 α -Keto Esters as Donors in Asymmetric Mannich Reaction	12
1.2.3 Hydroxyketones as Donors in Asymmetric Mannich Reaction	13
1.2.4 1,3-Dicarbonyl Compounds as Donors in Asymmetric Mannich Reaction	15
1.2.5 Glycinate Schiff Base as Donors in Asymmetric Mannich Reaction	18
1.2.6 Ester Equivalent as Donors in Asymmetric Mannich Reaction	20
1.2.7 α -Auxiliary Ketone as Donors in Asymmetric Mannich Reaction	22
1.3 Conclusions	25
1.4 References	26
Chapter 2 Three-Component Asymmetric Mannich Reaction Catalyzed by a Lewis Acid with Rhodium-Centered Chirality	33
2.1 Introduction	33
2.2 Research Proposal	35
2.3 Initial Experiments	36
2.4 Optimization of Reaction Conditions	39
2.5 Expansion of the Substrate Scope	40
2.6 Proposed Mechanism	42
2.7 Transformations of the Mannich Products	46
2.7.1 Absolute Configuration Assignment of Products	46
2.7.2 Transformations of the Mannich Products	48
2.8 Conclusions	49
2.9 Experimental Section	50
2.10 References	116
Chapter 3 One-Pot Method Multicomponent Reaction for Construction of the Quaternary Stereocenter	119

3.1 Introduction	119
3.2 Research Proposal	122
3.3 Optimization of Reaction Conditions	123
3.4 Conclusions	127
3.5 Experimental Section	128
3.6 References	133
Chapter 4 Summary and Outlook	135
4.1 Summary	135
4.2 Outlook	136
Appendix 1 List of Publications	139
Appendix 2 List of Abbreviations and Symbols	140
Acknowledgements	143

摘要

不对称 Mannich 反应是高效构建碳碳键、碳氮键的重要反应之一，它在合成手性 β -氨基羰基化合物、 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基醇等一系列含氮化合物中有着广泛的应用，其产物 β -氨基羰基化合物是合成许多生物活性药物和天然产物的重要中间体。

第一章为绪论部分。简要介绍了 Mannich 反应在抗疟疾药物、抗肿瘤药物、抗微生物试剂、消炎药物和抗痉挛药物合成方面的应用。Mannich 侧链的存在可以增加药物分子的溶解性进而可以提高其生物利用度，而 Mannich 反应为分子中引入氨基烷基取代基提供了一种方便快捷的方法。此外，对金属催化不对称 Mannich 反应的研究现状进行了简述。

第二章将手性在金属铈 Lewis 酸催化剂成功地用于 *N*-酰基吡唑、一级胺或二级胺和醛的直接不对称 Mannich 反应。该反应具有操作简单、反应条件温和与底物范围广等优势，并且在催化剂当量低至 0.5 mol% 时，产物的对映选择性也都在 90% 以上。而且产物当中吡唑部分是一个容易离去的基团，因此可以将产物转化成各种不同手性的 β -氨基羰基化合物。与传统过渡金属 Lewis 酸催化不对称 Mannich 反应相比，铈中心手性 Lewis 酸催化剂表现出更加优越的催化效果。此部分工作证明了这种手性在金属配合物适合于发展不对称多组分反应。这也是继手性胺、Brønsted 酸、Brønsted 碱和手性过渡金属催化剂之后，首次将八面体手性配合物催化剂用于直接三组分不对称 Mannich 反应。

第三章将手性在金属铈 Lewis 酸催化剂应用于直接三组分不对称 Mannich 反应构建单一季碳手性中心。虽然能够顺利地得到具有单一季碳手性中心的产物，且对映选择性较好 (93% ee)，但是反应产率较低 (43% yield)。实验结果表明这种方法是可行的，需要找到合适的催化条件来获得高产率的理想产物。

第四章是论文工作总结与展望。

关键词： 不对称催化；过渡金属 Lewis 酸；Mannich 反应

Abstract

Asymmetric Mannich reaction is one of the most powerful C-C/C-N bond-forming reactions for the construction of nitrogen-containing compounds, such as β -amino carbonyl compounds, α -amino acids, β -amino acids, γ -amino alcohols. And the resulting optically enriched β -amino carbonyl compounds are valuable intermediates in the preparation of many drugs and natural products with useful biological properties.

In Chapter 1, firstly, the role of Mannich reaction in the construction of antimalarial, antitumor, antimicrobial, antitubercular, anti-inflammatory and anticonvulsant molecules is discussed. The presence of Mannich side chain increases the solubility and hence the bioavailability of the drug molecule and Mannich reaction provides a suitable method to introduce aminoalkyl substituent into a molecule. Secondly, metal-catalyzed methods for direct catalytic enantioselective Mannich reactions are described.

In Chapter 2, a highly efficient direct asymmetric three-component Mannich reaction of an *N*-acylpyrazole, an aldehyde and a primary or secondary amine, was enabled by a rhodium-based Lewis-acid catalysts with metal-centered chirality. The methodology has the advantages of simplified operation, mild reaction and broad reaction scope, and it features a high catalytic efficiency with low catalyst loadings of typically not more than 0.5 mol%, provides > 90% ee. *N*-acylpyrazoles are excellent building blocks by conversions into several useful chiral β -amino carbonyl building blocks with retention of absolute configuration. Compared with traditional transition metal Lewis acid catalyst, the chiral-at-metal rhodium catalyst shows a higher catalytic capacity. And this work showed that this class of chiral-at-metal complexes is applicable for developing asymmetric multicomponent reactions. We have shown the first examples of the octahedral chiral complex Lewis-acid catalyzed direct three-component asymmetric Mannich reaction after chiral amine catalysts, Brønsted acid catalysts and Brønsted base catalysts.

In Chapter 3, the rhodium-based Lewis-acid catalysts with metal-centered

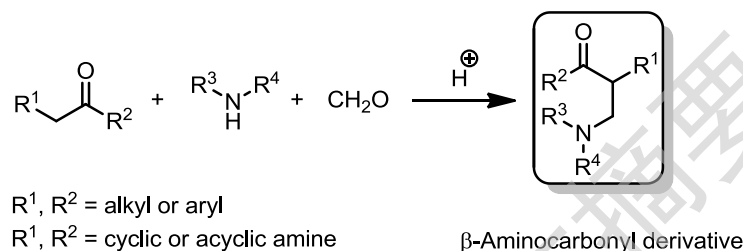
chirality is used for construction of a single quaternary stereocenter in a simple molecular scaffold in the direct three-component asymmetric Mannich reaction. Unfortunately, we got the product with lower yield (43%), even better enantioselectivity (93% ee). The result has shows that it is feasible to construction of a single quaternary stereocenter compound via direct three-component asymmetric Mannich reaction and the most important thing is to find the appropriate catalysis conditions to improve the yield .

In Chapter 4, the summary and outlook are presented.

Key words: asymmetric catalysis; transition metal Lewis acid; Mannich reaction

第一章 绪论

Mannich 反应是构建 C-C 键的重要反应,也是获取 β -氨基羰基化合物最为高效的途径。其产物在天然产物和活性药物分子骨架中广泛存在。此外,由于反应中构建多个化学键的高效性及反应底物的普适性, Mannich 反应为新型生物活性分子及药物的开发和修饰提供了有效手段^[1]。



式 1.1 Mannich 反应

Scheme 1.1 Mannich reaction.

然而,经典 Mannich 反应也有其局限性,例如缺乏选择性、存在竞争性羟醛缩合反应等。为了克服这些缺陷,人们通常使用预制备的亚胺、烯醇化合物作为底物,使用合适的催化剂和催化条件等^[2]。此外,手性辅助剂和手性催化剂也常用于该反应从而实现不对称催化 Mannich 反应^[3]。

1.1 Mannich 反应在生物活性分子合成中的应用

Mannich 反应和类 Mannich 反应经常被用来制备各种各样的分子,其应用领域从生物活性骨架分子的制备到材料科学。现主要将 Mannich 反应在一些重要生物活性分子合成中的应用做简要介绍。

1.1.1 在抗疟疾药物分子合成中的应用

疟疾是世界范围内传播最为广泛的传染病之一,虽然有效的抗疟疾药物氯奎宁已经存在,但是抗药性是其最大的缺点。疟疾仍然广泛存在于发展中国家,因此开发新型廉价抗疟疾药物以应对多重抗药性恶性疟原虫是重要的研究方向^[4]。

1997 年, Koteck 报道了一种基于曼氏碱(1-1 和 1-2)氯奎宁类似物的合成,并且测试了它们对于多重抗药性恶性疟原虫菌株的活性,发现这些曼氏碱的抗疟

疾活性比阿莫地喹、氯奎宁和双喹啉的抗疟疾活性强（图 1.1）^[4]。

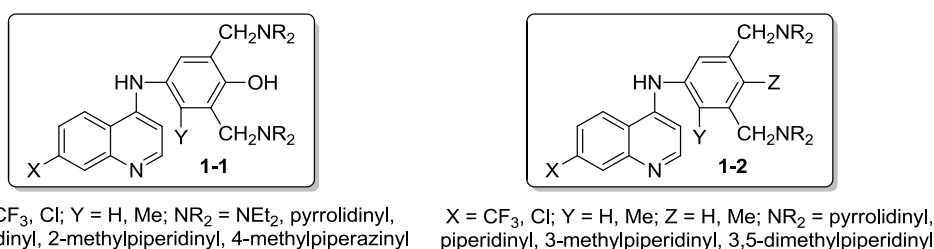
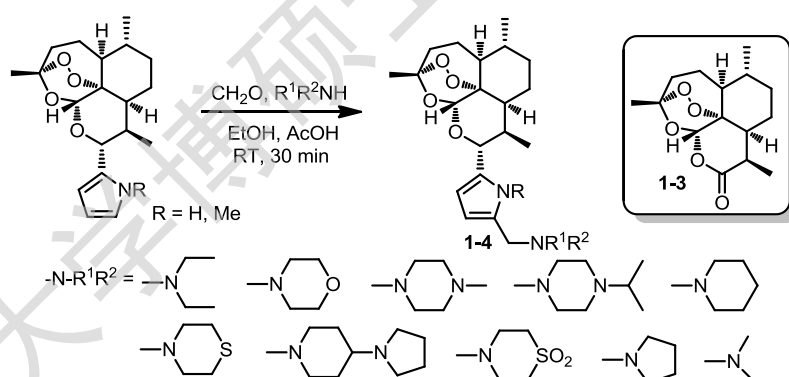


图 1.1 喹啉双 Mannich 碱

Figure 1.1 Quinoline di-Mannich bases.

青蒿素 **1-3** 是一种被广泛应用的高效抗疟疾药物，但是其在水和油中溶解性较差使其实用性受到了一定的限制。并且，青蒿素和它的半合成类似物，如二氢青蒿素、青蒿素甲醚、青蒿素乙醚和青蒿琥酯钠等，很容易从血液中移除从而导致寄生虫的复活^[5]。此外，由于在寄生酸性食物泡中的累积作用，青蒿素上修饰的氨基是可以加强其药物活性。例如，Pacorel 报道了青蒿素衍生物 **1-4** 的合成，Mannich 侧链的引入增加了药物溶解性从而提高了其生物利用度（式 1.2）^[5]。

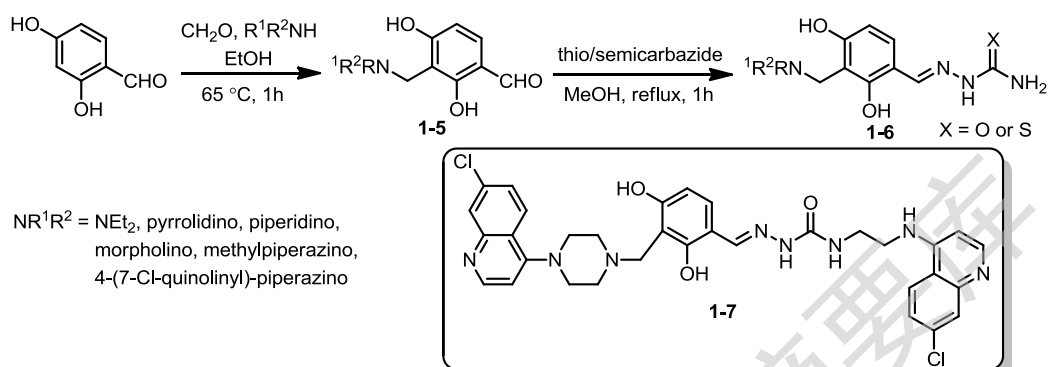


式 1.2 青蒿素类似物 C-10Mannich 反应

Scheme 1.2 Mannich reaction of artemisinin C-10 analogues.

半胱氨酸蛋白酶对于血红蛋白的水解是一种至关重要的酶，而疟疾感染可以通过抑制半胱氨酸蛋白酶的生成得到控制^[6]。由于脱氨基作用后 α,β -不饱和酮的释放使酚类曼氏碱具有很高的生物活性，并且 α,β -不饱和酮对硫醇具有很强的亲和力，因此其可以选择性地抑制半胱氨酸蛋白酶的生成。Chipeleme 通过 Mannich 反应合成了酚类的曼氏碱 **1-5**，此曼氏碱可以转化成相应的半卡巴腓 **1-6** 和氨基喹啉半卡巴腓衍生物（式 1.3）^[6]。而且 4-氨基喹啉半卡巴腓可以有效地抑制恶

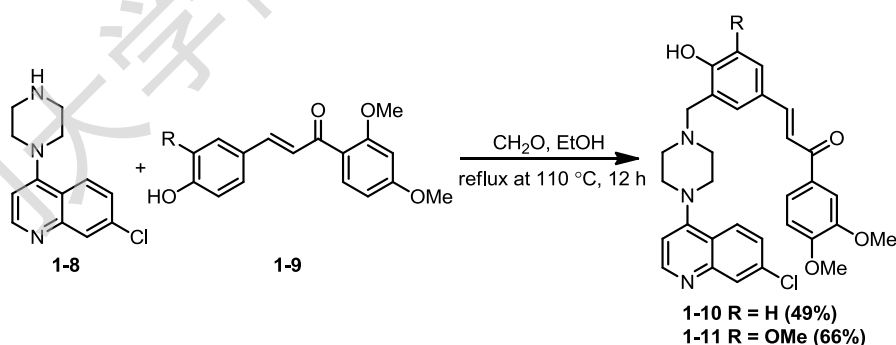
性疟原虫中半胱氨酸蛋白酶的生成，双喹啉半卡巴腓 **1-7** 对于恶性疟原虫中氯奎宁抗性菌株具有很好的抗疟疾活性。



式 1.3 喹啉半卡巴腓的合成

Scheme 1.3 Synthesis of quinoline semicarbazone.

一个生物活性骨架分子能否转化成药物的决定性因素包括此骨架分子的吸收、分散、新陈代谢和排泄性质 (ADME) [7]。因此，早期关于 ADME 性质的指标能够很好的识别用于治疗疾病的药物分子。鉴于此，Guantai 通过用哌嗪基替代现有分子中的苯三唑合成了一种新的抗疟疾化合物，目标分子 **1-10** 和 **1-11** 通过哌嗪衍生物 **1-8**、甲醛和查耳酮 **1-9** 在乙醇中发生 Mannich 反应而获得，并且发现 **1-10** 和 **1-11** 是抗恶性疟原虫中活性最高的药物类似物 (式 1.4) [7]。



式 1.4 抗疟疾混合化合物的合成

Scheme 1.4 Synthesis of antimalarial hybrid compounds by Mannich reaction.

1.1.2 在抗肿瘤药物分子合成中的应用

高抗药性肿瘤细胞限制了癌症化疗的成功率。一种蒽环霉素化学治疗试剂的使用引起了肿瘤细胞的多重抗药性。蒽环霉素合成类似物曼氏碱 **1-12** 对于多重

抗药性肿瘤细胞具有很强的抗药活性^[8a]。氨基烷基曼氏碱支链的存在对于水溶性抗肿瘤试剂 **1-13** 是至关重要的^[8b]。相对于常规的抗癌药物依托泊苷和加替沙星，Mannich 衍生物 **1-14** 表现出了极好的抗癌活性^[8c]。乙酰苯 Mannich 衍生物 **1-15** 对于 Jurkat 细胞系表现出了很好的活性^[8d]。

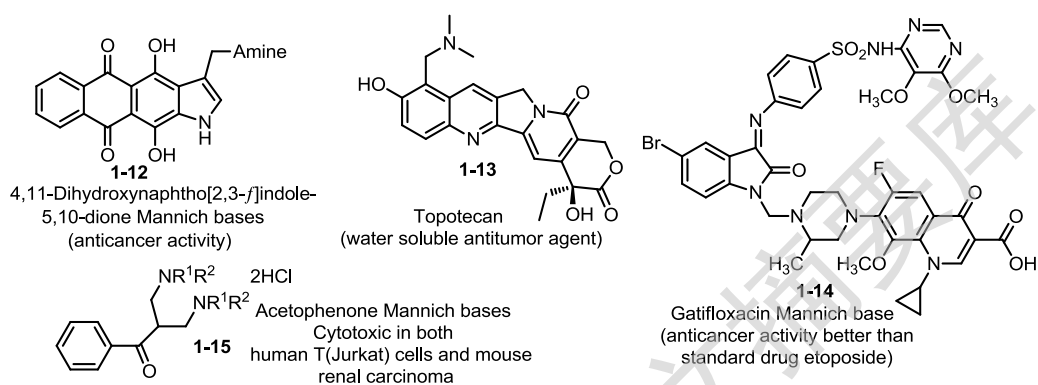
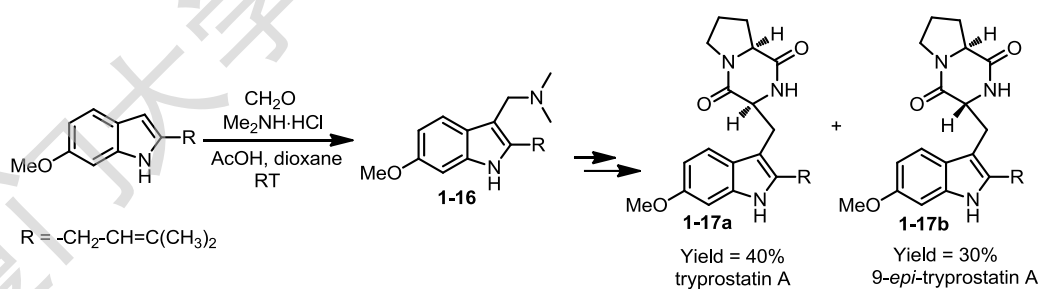


图 1.2 抗肿瘤 Mannich 衍生物

Figure 1.2 Antitumour Mannich derivatives.

抗有丝分裂试剂在治疗多重抗药性肿瘤方面扮演着重要的角色，从自然源获得的 tryprostatin A 和 tryprostatin B 都具有抗有丝分裂功能。Yamakawa 使用 Mannich 反应合成了 tryprostatin A 和 tryprostatin B。但是此反应的选择性较差(式 1.5) ^[8e]。

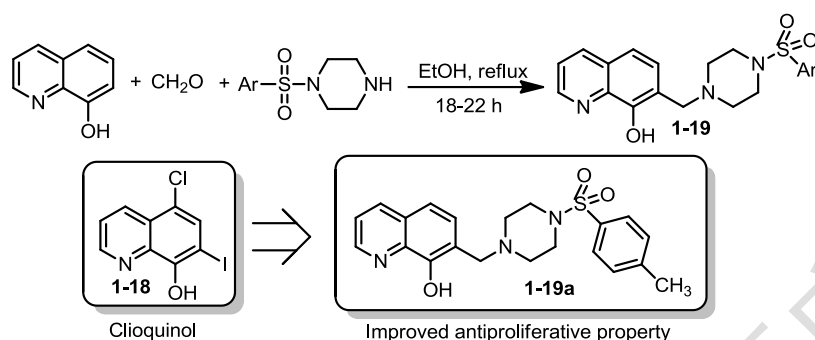


式 1.5 Mannich 反应合成 tryprostatin

Scheme 1.5 Tryprostatin synthesis by Mannich reaction.

氯碘喹啉 **1-18** 是一种 8-羟基喹啉衍生物，其具有抗生素、抗阿尔茨海默症和中等的抗恶性细胞增生等性质。Shaw 研究了 8-羟基喹啉衍生物曼氏碱 **1-19** 作为抗癌试剂的结构活性关系 (SAR)。SAR 研究揭示了 8-羟基喹啉中心的存在对于药物活性的重要性，而曼氏碱衍生物 **1-19a** 被发现对于 HeLa 和 BT483 细胞都

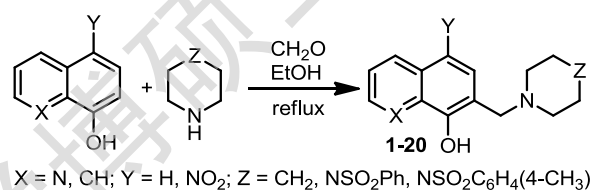
具有很高的活性（式 1.6）^[9]。



式 1.6 氯碘喹啉 Mannich 衍生物 I

Scheme 1.6 Clioquinol Mannich derivatives-I.

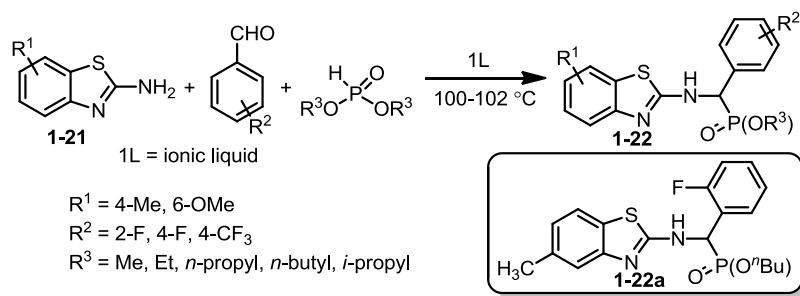
过氧化氢、单线态氧和羟基自由基等活性氧（ROS）在决定细胞增殖和死亡方面扮演着重要的角色。低水平的 ROS 诱导细胞增殖，中等水平的 ROS 阻碍细胞增长，过量的 ROS 导致细胞死亡^[10]。Chen 等报道了氯碘喹啉 Mannich 衍生物 1-20 的合成并且证实了其可以引发 ROS 的生成和指示细胞毒素（式 1.7）^[10]。



式 1.7 氯碘喹啉 Mannich 衍生物 II

Scheme 1.7 Clioquinol Mannich derivatives-II.

氨基磷酸酯是一种非常有前景的具有抗菌性、抗恶性细胞增殖和抗肿瘤性质的有机化合物。Jin 等使用 Mannich 型反应将取代的苯并噻唑 1-21，取代的苯甲醛和二烷基亚磷酸在离子液体中反应合成了 α -氨基磷酸酯^[11]。Mannich 反应也为 α -氨基磷酸酯 1-22 的生成提供了一种清洁、原子经济性的方法，而且苯并噻吩取代 α -氨基磷酸酯 1-22a 对 PC3 细胞系表现出了很高的活性（式 1.8）^[11]。



式 1.8 α -氨基磷酸酯 Mannich 碱

Scheme 1.8 α -Aminophosphonate Mannich bases.

1.1.3 在抗微生物试剂分子合成中的应用

为了应对近年来数量不断增长的多重抗药性菌株, 开发新的抗微生物试剂是十分必要的^[12]。在细菌上的多重机理操作使得它们能够广泛地抵抗大部分的抗细菌药物, 因此, 就需要开发新一代的抗生素来规避这些抗药机理。Mannich 反应在制备各种各样的抗微生物分子方面表现出了巨大的优势。Lóránd 研究了非取代 Mannich 酮 **1-23** 的抗细菌特性^[13]。因为 Mannich 侧链的存在增加了非取代 Mannich 酮的水溶性, 所以 Mannich 衍生物更容易被运输到需要其发挥作用的部位。曼氏碱衍生物 **1-24** 比文献报道的药物磺胺胍活性更高^[14]。曼氏碱衍生物 **1-25** 可以抑制牛科病毒性腹泻病毒在 MDBK CODA 细胞中的生长。Karthikeyan 报道了生物活性曼氏碱衍生物 **1-26** 的合成^[15], 且此曼氏碱衍生物表现出了很好的抗细菌性和抗真菌性。

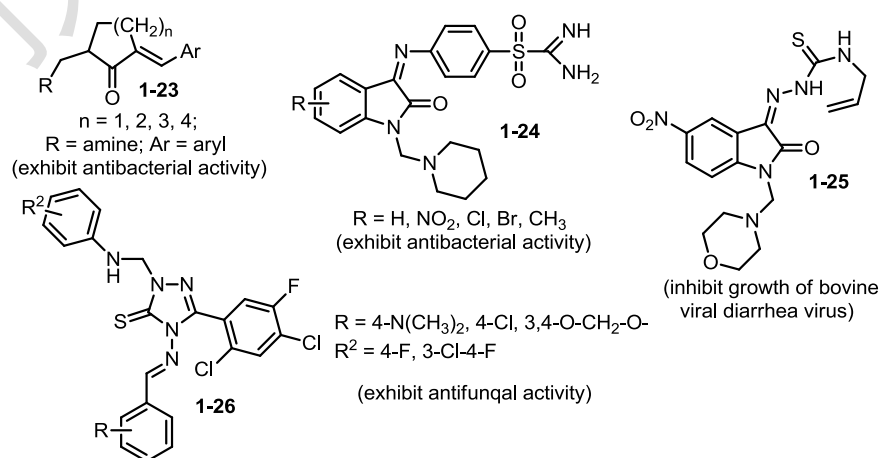


图 1.3 抗微生物试剂

Figure 1.3 Representative list of antimicrobial agents.

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.

厦门大学博硕士学位论文摘要库