学校编码：10384　　分类号____密级____
学号：20520131151589　　UDC____

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

Periconiasin A 的全合成研究

Synthetic Study towards Periconiasin A

曾志雄

指导教师姓名：张延东 副教授
专 业 名 称：有 机 化 学
论文提交日期：2016 年　　月
论文答辩时间：2016 年　　月
学位授予日期：2016 年　　月

答辩委员会主席：_____
评　　阅　　人：_____
评　　阅　　人：_____

2016 年　月

厦门大学博硕士论文摘要库

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）：

2016 年　　月　　日

厦门大学博硕士论文摘要库

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）：

2016 年　　月　　日

厦门大学博硕士论文摘要库

摘要

具有生理活性的天然产物不仅是药物学家研究的对象，而且一直以来都备受有机合成化学家的关注。数据统计，1981 年初至 2014 年底这 34 年间，所有新批准的药物中有 46%药物来源与天然产物有关，而抗肿瘤药物的比例更是高达 57%，可见天然产物对于新药研发具有重大意义。本论文以高效的策略对具有良好生理活性的杂合天然产物 Periconiasin A 进行不对称全合成研究。

细胞松弛素类化合物 Periconiasin A 是 2013 年由中国医学科学院药物研究所戴均贵研究员等人从刺果番荔枝内生菌 *Periconia* sp. F-31 的次级代谢产物中分离得到的一种杂合天然产物。本文中的杂合天然产物是指由两种或更多不同的基本代谢单元（如氨基酸、萜类、聚酮、糖类等）组成的天然产物。

细胞松弛素 Periconiasin A 是由一个聚酮单元和氨基酸片段杂合而成的天然产物。该分子具有新颖的 9/6/5 三环体系，是第一个具有这种环系的细胞松弛素，其中 6/5 并环为异吲哚酮结构。并且 Periconiasin A 对 HCT-8 和 BGC-823 有良好的细胞毒性。在其全合成研究中，基于杂合天然产物的特性，我们设计了汇聚式的合成路线，从 L-亮氨酸出发构建内酰胺片段，从 L-天冬氨酸出发构建手性多烯片段，然后实现了两个片段的杂合，接着通过分子内的 Diels-Alder 反应同时构建了 6 元环和 9 元环，最终实现了杂合天然产物 Periconiasin A 的全合成。基于我们合成路线的优势，从不同氨基酸出发构建内酰胺片段，有望完成 Periconiasin A 多种类似物的合成。这种多样性合成将为新药的发现提供更多的机会。

关键词：杂合天然产物，Periconiasin A，全合成，Suzuki 偶联反应，Diels-Alder 反应

厦门大学博硕士论文摘要库

Synthetic Study towards Periconiasin A

Zeng Zhixiong Organic Chemistry

Supervised by Prof. Zhang Yandong

Abstract

Biologically active natural products attract the attention not only pharmacologists but also from synthetic organic chemists. It was showed that 46% of all newly approved drugs between 1981 and 2014 are related to natural products. Furthermore, as high as 57% of new antitumor drugs in the same period are natural products or their derivatives. It means natural products are a significant resource for new drug research and development. In this thesis, we study the asymmetric total synthesis of periconiasin A, a hybrid natural product with good biological activity.

As a new kind of cytochalasin, periconiasin A was isolated from the endophytic fungus *Periconia* sp. F-31，which isolated from annona muricata, in 2013 by Prof. Jungui Dai and coworkers (Chinese Academy of Medical Sciences). The term “hybrid natural product” used in this thesis designates the natural products composed of two or more different fundamental metabolic units, such as amino acids, carbohydrates, polyketides and terpenes.

Periconiasin A could be considered as a hybrid natural product of a polyketide and an amino acid. It contains an unprecedented 9/6/5 tricyclic ring system and it was first time the cytochalasin bearing such structural feature had ever been discoverd. Furthermore, periconiasin A shows significant cytotoxicity against human HCT-8 BGC-823 cancer cells.

In synthetic study towards Periconiasin A, we designed a convergent synthetic strategy based on the concept of hybrid natural product. Lactam

厦门大学博硕士论文摘要库

fragament was prepared from L-leucine. The left fragment, a chiral polyketide was constructed with L-aspartic acid as the starting material. Combination of the two fragments by aldol reaction, followed by intramolecular Diels-Alder reaction afforded a six membered ring together with a nine membered ring. The total synthesis of the natural product periconiasin A was finally accomplished. Taking advantage of our synthetic route, hopefully, we could synthesize diverse analogues of periconiasin A with a variety of amino acids. The diversity ortiented synthesis of the target molecule will promote the investigation towards pharmaceutical applications.

Key words: hybrid nature product, Periconiasin A, total synthesis, Suzuki coupling reaction, Diels-Alder reaction

厦门大学博硕士论文摘要库

常用有机化学名称缩写

Ac	acetyl / 乙酰基
Allyl	propylene / 烯丙基
Ar	aryl / 芳基
Bn	benzyl / 苄基
Boc	t-butoxycarbonyl/叔丁氧羰基
BTAF	benzyltrimethylammonium fluoride/苄基三甲基氟化铵
n-Bu	*n*-butyl / 正丁基
t-Bu	*t*-butyl / 叔丁基
Bz	benzoyl / 苯甲酰基
m-CPBA	*m*-chloroperoxybenzoic acid / 间氯过氧化苯甲酸
DCC	dicyclohexylcarbodiimide/ 二环己基碳二亚胺
DCM	dichloromethane / 二氯甲烷
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基氢化铝
DMAP	4-*N*,*N*-dimethylaminopyridine / 4-*N*,*N*-二甲氨基吡啶
DMDO	dimethyl dioxirane/ 二甲基二氧杂环丙烷
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide / *N*,*N*-二甲基甲酰胺
DMP	Dess-Martin periodinane / Dess-Martin 氧化剂
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲基亚砜
EA	ethyl acetate / 乙酸乙酯
ESI	electrospray ionization / 电喷雾离子化
Et	ethyl / 乙基
HMPA	hexamethylphosphoric triamide / 六甲基膦酰胺

厦门大学博硕士论文摘要库

Imid	imidazole / 咪唑
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide / 双（三甲基硅烷基）氨基锂
LDA	lithium disopropylamide / 二异丙基氨基锂
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide / 双（三甲基硅烷基）氨基锂
Me	methyl / 甲基
MOM	methoxymethyl / 甲氧基甲基
NCS	N-chlorosuccinimide / N-氯代丁二酰亚胺
OTf	triflate / 三氟甲磺酰基
PCC	Pyridinium chlorochromate / 氯铬酸吡啶鎓盐
PE	petroleum ether / 石油醚
Ph	phenyl / 苯基
i-Pr	*i*-propyl / 异丙基
Py (pyr)	pyridine / 吡啶
RCM	ring closing metathesis / 关环复分解反应
rt	Room temperature / 室温
SM	starting material / 原料
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化胺
TBDPS	*t*-butyldiphenylsilyl / 叔丁基二苯基硅基
TBS	*t*-butyldimethylsilyl / 叔丁基二甲基硅基
TBSOTf	*t*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate / 叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯
TEA	triethylamine / 三乙胺
TFA	trifluoroacetic acid / 三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride / 三氟乙酸酐

厦门大学博硕士论文摘要库

THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
TLC	thin layer chromatography / 薄层色谱
TMS	trimethylsilyl / 三甲基硅基
Ts	*p*-toluene sulfonyl / 对甲苯磺酰基

厦门大学博硕士论文摘要库

目录

摘要.....I
Abstract II
常用有机化学名称缩写.....IV
第一章 引言 1
1.1 Periconiasin A 研究背景 2
1.2 Periconiasin A 的分离和生理活性.....3
1.3 Periconiasin A 的结构特点.....5
1.4 Periconiasin A 的生源合成.....6
1.5 细胞松弛素的全合成研究进展.....7
1.5.1 Cytochalasin B 和 L-696,474 的全合成.....7
1.5.2 Cytochalasin H 的全合成.....10
1.5.3 (-)-aspochalasin B 的全合成 11
1.5.4 Zygosporin E 的全合成.....13
1.5.5 Periconiasin A-E 的全合成 15
第二章 **Periconiasin A** 的全合成研究 17
2.1 Periconiasin A 的逆合成分析.....17
2.2 Periconiasin A 的合成进展.....19
2.2.1 五元内酰胺化合物的合成.....19
2.2.2 从双烯端开始合成三烯醛.....20
2.2.3 RCM 反应构建 Z 式双键.....21
2.2.4 Wittig 类型反应构建共轭双烯.....23
2.2.5 通过 Aldol 反应杂合内酰胺和醛.....32
2.2.6 分子内 Diels-Alder 反应构建 9/6/5 三环体系 32
2.2.7 Suzuki 偶联反应构建共轭二烯 34
2.2.8 Baylis-Hillman 类型反应构建β–羟基酰胺的研究 40
2.2.9 Diels-Alder 反应的探究.....43
2.2.10 Periconiasin A 的全合成.....48
第三章 总结和展望 50
第四章 实验过程和数据 51
参考文献 69
附图..... 73
硕士期间发表的论文 97
致谢..... 98

厦门大学博硕士论文摘要库

CONTENTS

Abstract in Chinese I
Abstract in English II
Abbreviations IV
Chapter 1 Introduction 1
1.1 Research Background 2
1.2 Isolation and Bioactivity of Periconiasin A 3
1.3 Structure of Periconiasin A 5
1.4 Biosynthesis of Periconiasin A 6
1.5 Review on Total Synthesis of Cytochalasins 7
1.5.1 Total Synthesis of Cytochalasin B and L-696,474 7
1.5.2 Total Synthesis of Cytochalasin H 10
1.5.3 Total Synthesis of (-)-aspochalasin B 11
1.5.4 Total Synthesis of Zygosporin E 13
1.5.4 Total Synthesis of Periconiasin A-E 15
Chapter 2 Synthetic Study towards Periconiasin A 17
2.1 Retrosynthetic Analysis of Periconiasin A 17
2.2 Progress in Synthesis Periconiasin A 19
2.2.1 Synthesis of the Five-Membered Lactam 19
2.2.2 Study on the Construction of Triene 20
2.2.3 Construction of the Z Double Bond by RCM Reaction 21
2.2.4 Study on the Construction of the Diene by Wittig Reaction 23
2.2.5 Couping of the Lactam and the Aldehyde by Aldol Reaction 32
2.2.6 Study on the Construction of the 9/6/5 Tricycle by Diels-Alder Reaction 32
2.2.7 Study on the Construction of the Diene by Suzuki Reaction 34
2.2.8 Study on the Baylis-Hillman Type Reaction 40
2.2.9 Study on the Construction of the Tricyclic Ring System by Diels-Alder Reaction 43
2.2.10 Total Synthesis of Periconiasin A 48
Chapter 3 Conclusion and outlook 50
Chapter 4 Experimental Section 51
References 69
Figures 73
Publications 97
Acknowledgements 98

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 引言

有机化学是化学科学中与人们生活联系最为紧密的二级学科，有机反应是有机化学的基础，而有机合成是有机化学的重点研究领域，有机合成贯穿于染料工业、塑料工业、橡胶合成工业和制药工业等一系列与人们生活息息相关的行业[1]。以制药行业来看，1981-2014 年新批准的 1562 个药物中有 52%是有机合成药物[2]，并且有 46%的药物直接来源于天然产物或其类似物[2]。由此可见，有机合成极大地推动了现代制药行业的发展；而具有生理活性的天然产物及其类似物又是新药最为主要的来源之一。

以天然产物为先导的药物研发，是发展新药的重要途径。虽然地球上拥有丰富的生物资源，其可提供非常多样的天然产物，如糖类、萜类、生物碱、抗生素、大环内脂类等。但是许多高生理活性天然产物在自然界中分布极少、分离困难，比如稀有的海洋天然产物。通过生物合成是获取足够天然产物的方法之一[3-5]；但更为重要的方法是有机合成化学家通过化学合成手段获得天然产物，即通过全合成手段。全合成通过发展简洁高效可大规模合成天然产物的方法[6]，不仅为生理活性的研究提供足够的天然产物及类似物，同时为药物的工业化生产奠定基础。

复杂天然产物全合成的历史可追溯到 19 世纪，1890 年，Fischer 首次完成了(+)-葡萄糖的全合成，并且实现立体化学控制；到了 20 世纪全合成得到的迅猛的发展[7]，有机化学家 Woodward 实现了许多复杂天然产物首次全合成如，奎宁[8]、马钱子碱[9; 10]、利血平[11-13]等， 他将全合成带入艺术的殿堂；另一位有机合成大师 Corey 系统地建立了逆合成分析的方法；而 Danishefsky、Evans、Kishi、Nicolaou 等合成大师为全合成和合成方法学做出了巨大贡献。进入新世纪，全合成迎来了新的挑战，从环境友好和可持续发展的要求出发，化学家们提出绿色化学的概念，并对有机合成提出了更高的要求：较高的原子经济性、步骤经济性和氧化还原经济性等。这要求合成化学，不仅仅完成天然产物全合成，同时要发展新的合成方法来实现高效、简洁的合成策略。

我们课题组长期致力于方法学导向的天然产物全合成研究，对多种具有良好生理活性的天然产物进行全合成，包括萜类、生物碱、杂合天然产物等。实现了(−)-Jiadifenolide[14]，(+)-Fusarisetin A[15]等天然产物全合成及其类似物的合成，

厦门大学博硕士论文摘要库

并对部分化合物的生理活性进行测试，对生理活性做出评价，为其以后药物研究进行初步探索。基于我们一直以来的发展理念，我们选取杂合天然产物 Periconiasin A 作为全合成目标。其杂合天然产物的结构特点，更加有利于多样性合成。如图 1 所示，我们希望高效地实现 Periconiasin A 的不对称全合成，再从不同的氨基酸出发，以相同的策略快速实现具有天然产物骨架的多种类似物的合成。

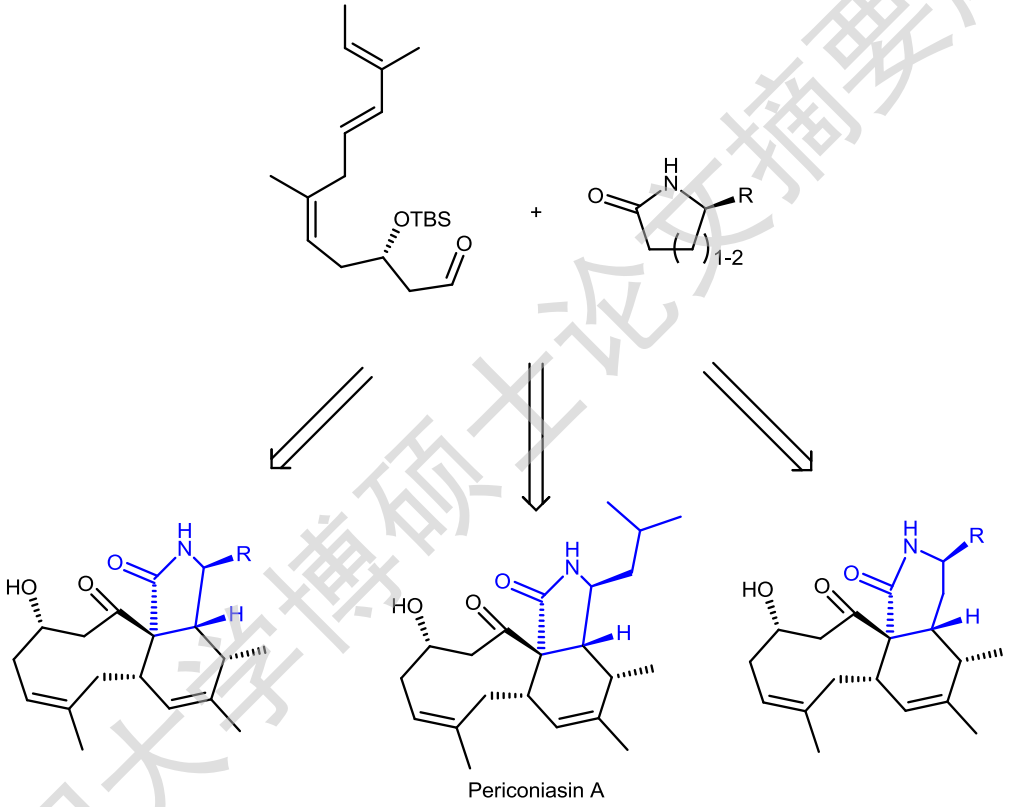

图 **1** Periconiasin A 及其类似物的合成策略

1.1 Periconiasin A 研究背景

癌症是极大危害人类生命健康的慢性疾病，给家庭和社会带来沉重的经济负担。随着我国卫生事业的发展完善和医疗技术水平的不断提高，某些疾病得到明显控制，但是随着人口年龄结构变化，环境污染以及饮食生活习惯的改变，癌症的发病率和死亡率呈明显上升趋势。据统计，2000 年我国癌症发病人数为 180~200 万，死亡人数为 140~150 万[16]，而 2008 年我国癌症病人死亡人数达

厦门大学博硕士论文摘要库

到 196 万[17]；从世界范围看，2000 年全球新发癌症病例 1010 万，死亡人数 620 万[18]，而 2008 年全球癌症病人死亡人数为 756 万[17]。2002~2011 年期间，我国癌症导致的死亡第一位的是肺癌，随后依次为肝癌、胃癌、食管癌及结直肠癌[19]。肺癌一直高居癌症死亡的榜首，吸烟和环境污染是导致肺癌的两个主要因素。

如果癌症能在早期就被诊断出来，理论上通过手术切除肿瘤就可以治愈癌症。但是癌症早期多无明显症状，即便有症状也常无特征性，往往只有当癌症到了中晚期，患者才出现特征性症状。这时癌细胞往往已经发生转移，只能采用放射性治疗和化学治疗。化学治疗是用能够杀死癌细胞的药物治疗癌症。癌细胞的生长不受正常生理机制调节，它能够快速生长，分裂，并有远端转移能力。抗癌药物通常是干扰癌细胞的分裂直接杀死癌细胞，或者抑制其转移扩散。目前人类已经开发了许多治疗癌症的药物，其中最为著名是紫杉醇[20]，它能促进微管聚合和稳定微管[21]，从而干扰细胞的正常分裂。然而许多抗癌药物的特异性差，杀死癌细胞的同时会杀死正常的细胞。因此寻找高效的、特异性的、毒副作用小的抗癌药物一直是科学家重点研究的领域。

以天然产物为先导的药物研发是寻找抗癌药物的主要途径之一，而全合成是获得足够天然产物及其类似物的重要方式。尤其多样性合成策略，能够提供一大批具有天然产物优势骨架的新化合物，这样将大大提高药物研发成功的机会。在癌症日益危害人类健康，对家庭和社会带来严重的心理、经济负担的严峻形势下，预防、早期诊断癌症和寻找治疗癌症的药物都具有重大的意义。

1.2 Periconiasin A 的分离和生理活性

细胞松弛素是一类真菌次生代谢产物，它的主要生理活性是结合在细胞内微丝末端，阻抑肌动蛋白在该部位的聚合，破坏微丝的网格结构，并阻止细胞的运动。因为细胞松弛素可以影响细胞的进程，所以此类化合物普遍对细胞具有较高的毒性，这意味着细胞松弛素可以成为一系列潜在候选药物，特别是抗癌药物[22]。1966 年 Aldridge 等人在筛选抗癌药物的时，从长蠕孢属中首次分离得到两个细胞松弛素 cytochalasan A、B[23; 24]。据统计，已经有超过 100 种细胞松弛素被发现，通常能产生细胞松弛素的真菌有壳二孢属，曲霉属真菌，毛壳菌属，轮层菌属，炭团菌属，青霉菌属，茎点霉属，炭角菌属和接柄孢属等[25]。这些细胞松弛

厦门大学博硕士论文摘要库

素通常具有广泛的生理活性，如抗肿瘤、抗菌、抗病毒等。

细胞松弛素通常由一个高度取代的全氢异吲哚酮核心骨架，并上一个 11~16 元环的大环组成。大环包括纯碳环、内酯或者环状碳酸酯等结构。而异吲哚酮的氮原子来源氨基酸前体，如苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、色氨酸或者丙氨酸[22]。由于大环骨架的多变及氨基酸种类不同，导致了细胞松弛素的结构多样性。

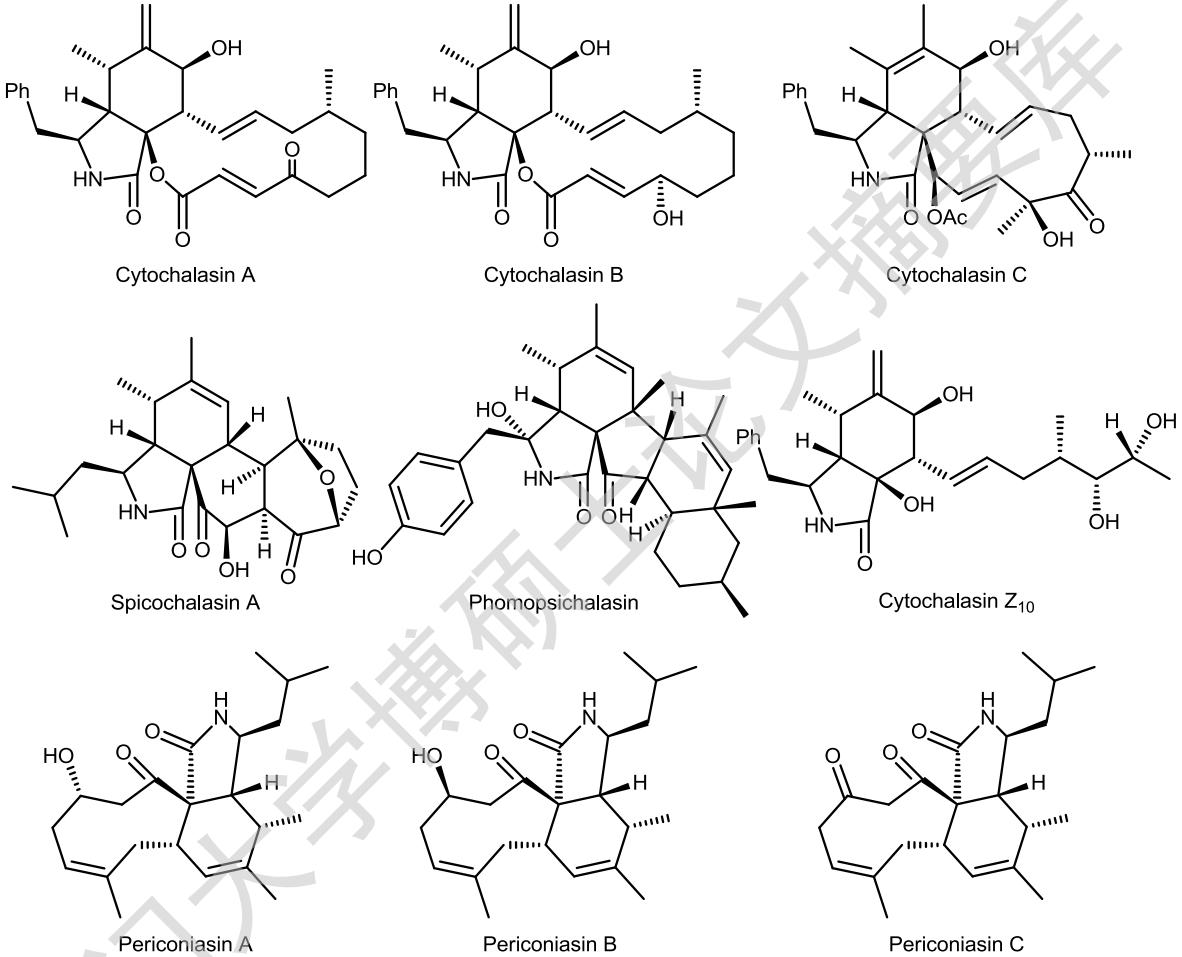

图 **2** 部分细胞松弛素的结构

Periconiasin A 是 2013 年由中国医学科学院药物研究所戴均贵研究员等人从刺果番荔枝的内生菌 *Periconia* sp. F-31 的次级代谢产物中分离得到的一种杂合天然产物[26; 27]。本文中的杂合天然产物是指由两种或更多不同的基本代谢单元（如氨基酸、萜类、聚酮、糖类等）组成的天然产物[28]。同时分离出来的还有 Periconiasin B、Periconiasin C。对五种人类癌症细胞进行体外细胞毒性测试表明，Periconiasin A 选择性对人结肠癌细胞 HCT-8 和胃癌细胞 BGC-823 表现出

厦门大学博硕士论文摘要库

显著的细胞毒性，IC_{50}分别为 0.9 和 2.1μM；另外 Periconiasin B 选择性对人结肠癌细胞 HCT-8, 肝癌细胞 Bel-7402 和胃癌细胞 BGC-823 表现出良好的细胞毒性，IC_{50}分别为 0.8，5.1 和 9.4μM。鉴于 Periconiasin A 和 B 对结肠癌细胞的高细胞毒性，它们有可能发展为治疗结肠癌的药物。

2015 年戴均贵等人又报道分离出三个 Periconiasin A 的家族天然产物 Periconiasins D、E 和 F[29]（图 **3**），其中 D 具有 5/6/6/5/5 五环体系，而 E、F 具有 5/6/6/5 四环体系。然而这三个天然产物基本没有生理活性，除了 Periconiasin F 具有较低的抗艾滋病毒的活性，IC_{50}为 29.2 μM。这一结果一定程度上说明 Periconiasin A 中的 9 元环对其生理活性至关重要，而由 9 元环转化而来的 5/6 并环可能降低了该类化合物的生理活性。

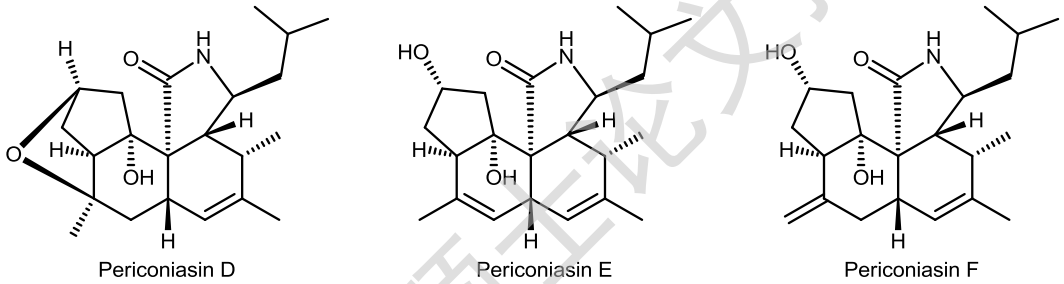

图 **3** Periconiasin A 家族天然产物

虽然 Periconiasins D、E 和 F 不具有良好的生理活性，但是对合成化学家来说，其多环结构及可能的生源合成途径同样具有吸引力。我们期望在实现 Periconiasin A 的全合成基础之上，继而完成这三个结构新颖的细胞松弛素的合成。

1.3 Periconiasin A 的结构特点

Periconiasin A（图 **4**）具有细胞松弛素特有三环体系，由一个聚酮单元和氨基酸衍生物杂合而成。它的结构和绝对立体构型经大量光谱分析和单晶衍射分析确证。具有如下的结构特点：

1）核心骨架是一个 9/6/5 三环体系，不同于传统细胞松弛素的 11~16 元大环，是第一个拥有 9 元中环的细胞松弛素；

2）6/5 并环上有 5 个连续的手性中心，氮原子来源于亮氨酸；

厦门大学博硕士论文摘要库

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.

厦门大学博硕士论文摘要库