

学校编号: 10384

分类号: _____ 密级_____

学号: 20520141151555

_____ UDC _____

廈門大學

硕士学位论文

天然产物 Verrupyrroloindoline 的不对称全
合成研究及 Loline 生物碱的高效合成探索

Asymmetric Total Synthesis of Verrupyrroloindoline and the
Exploration of Efficient Synthesis of Loline Alkaloid

杨志萍

指导教师姓名: 叶剑良 副教授

黄培强 教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2017 年 8 月

论文答辩时间: 2017 年 8 月

学位授予日期: 2017 年 9 月

答辩委员会主席: 张延东 副教授

评 阅 人: 朱纯银 教授

程旭 副教授

2017 年 8 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(化学化工学院 **黄培强**)课题(组)的研究成果,获得(化学化工学院 **黄培强**)课题(组)经费或实验室的资助,在(化学化工学院 **黄培强**)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

本人声明该学位论文不存在剽窃、抄袭等学术不端行为,并愿意承担因学术不端行为所带来的一切后果和法律责任。

声明人 (签名):

指导教师 (签名):

2017 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 20 4 年 1 月 1 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：

2017 年 7 月

目录

摘要.....	I
Abstract.....	III
缩略语简表.....	VI
第一章 引言.....	1
第二章 Verrupyrroloindoline 的不对称全合成研究.....	6
第一节 研究背景.....	6
第二节 文献回顾.....	7
第三节 研究计划.....	17
第四节 结果与讨论.....	18
第五节 本章小结.....	34
第六节 实验部分.....	35
第三章 Loline 生物碱的高效合成探索.....	50
第一节 研究背景.....	50
第二节 文献回顾.....	52
第三节 研究计划.....	55
第四节 结果与讨论.....	56
第五节 本章小结.....	73
第六节 实验部分.....	74
第四章 结论.....	86
致谢.....	88
论文发表情况:	90

Contents

Abstract (in Chinese)	I
Abstract (in English)	III
Abbreviation	VI
Charpter 1 Preface	1
Charpter 2 asymmetric synthesis of verrupyrroloindoline	6
2.1 Research background	6
2.2 Review of the Reported Methods	7
2.3 Research plan	17
2.4 Results and Discussion	18
2.5 Conclusions.....	34
2.6 Experimental Section	35
Charpter 3 The exploration of efficient synthesis of loline alkaloid ...	50
2.1 Research background	50
2.2 Review of the Reported Methods	52
2.3 Research plan.....	55
2.4 Results and Discussion	56
2.5 Conclusions.....	73
2.6 Experimental Section	74
Charpter 4 Conclusions	86
Acknowledgements	88
List of Publications	90

摘要

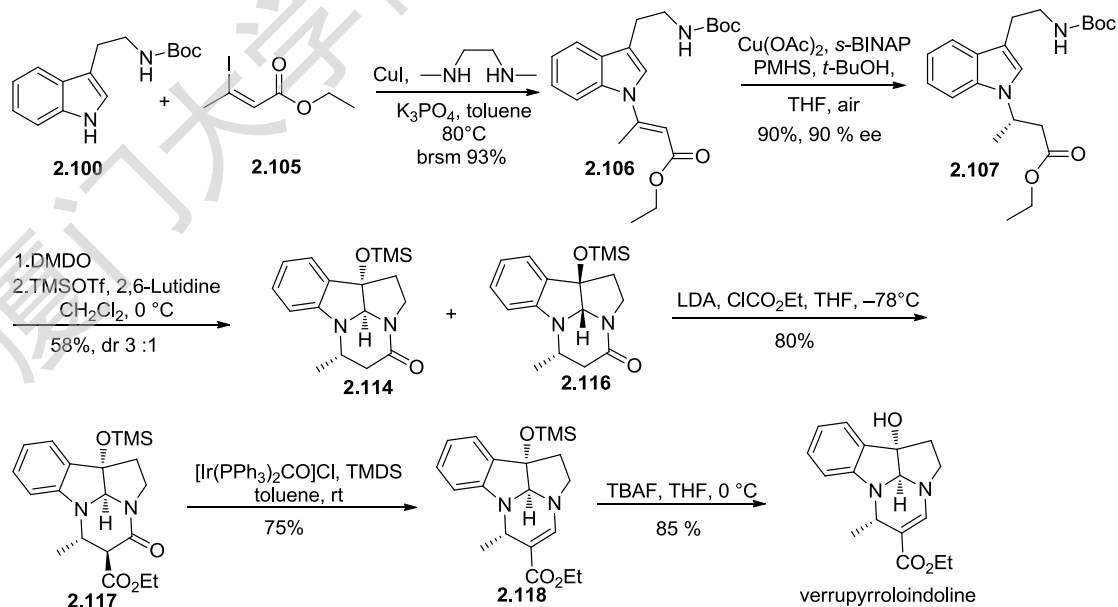
天然产物全合成是有机化学中最为活跃、最具原动力的研究方向之一。发展高效、高选择性合成方法以减少合成步骤、降低成本和提高合成效率是当前有机合成的主要目标之一。

酰胺作为稳定的合成中间体被广泛应用于有机合成和药物化学。因此，发展通用、化学选择性的酰胺直接转化的方法十分重要。同时，课题组发展了 DMDO 引发的吲哚氧化、环氧开环环化、酰胺化一锅串联反应构建喹啉啉酮，该方法具有步骤经济性、原子经济性和无保护基合成的优点。

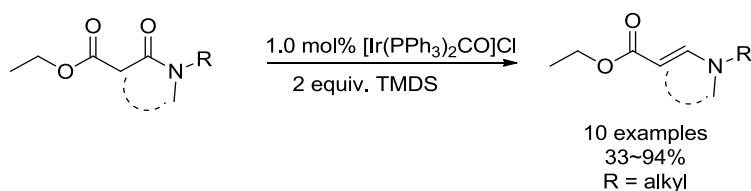
本论文结合两种高效的合成方法完成了 verrupyrroloindoline 的不对称全合成研究及发展了铈催化硅烷还原 α -酯基叔酰胺叔酰胺为重要合成中间体烯胺酯方法；另外，基于环状烯醇硅醚出发的插烯 Mannich 反应对 loline 类生物碱的高效合成进行了探索。具体结果如下：

本论文通过对上述课题的研究，取得以下结果：

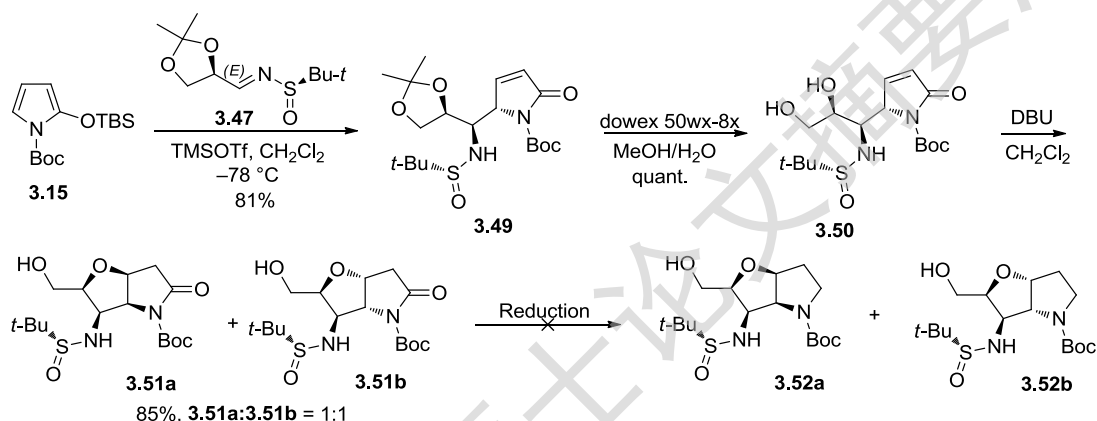
一、从商品化的 *N*-Boc 色胺出发，以 DMDO 引发的吲哚双键环氧化开环并串联发生分子内环化反应和铈催化还原叔酰胺为烯胺酯为关键步骤，最终以 6 步 18.5% 的总产率完成 verrupyrroloindoline 的不对称全合成。



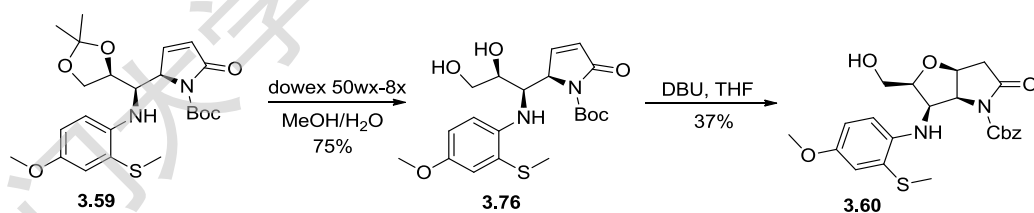
二、发展了一种铈催化硅烷还原 α -酯基叔酰胺为重要合成中间体烯胺酯的方法。



三、从商品化的烯醇硅醚 **3.15** 出发，通过 TMSOTf 促进的其与叔丁基亚磺酰亚胺 **3.47** 的插烯 Mannich 反应、脱除缩酮保护和分子内氧杂 1,4-加成反应 3 步得到含四个所需手性中心和 C2-C7 氧桥环结构的化合物 **3.51a**。遗憾的是，在还原酰亚胺羰基遇到了困难，没有完成 loline 家族生物碱的合成。



同时，对文献报道的不对称插烯 Mannich 反应合成具有三个所需的连续手性中心的化合物 **3.59**，对其脱缩酮保护及分子内氧杂 1,4-加成反应进行了探索，以合成关键中间体 **3.60**，但是未能提高反应产率。



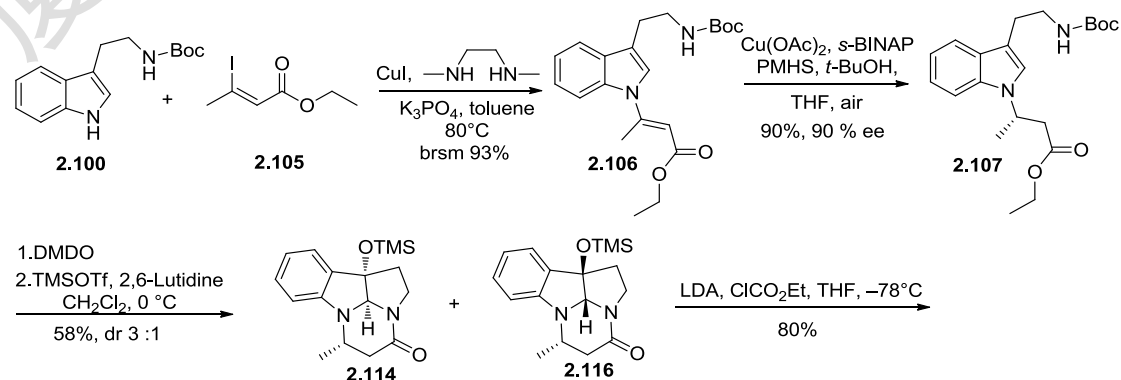
关键词：verrupyrroloindoline，不对称合成，铱催化还原，插烯 Mannich 反应，loline 生物碱

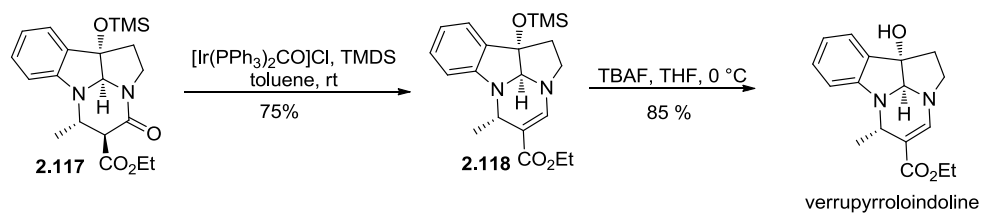
Abstract

The total synthesis of natural products is a principal driving force for new chemical and biological discovery. Total synthesis projects often require a variety of reactions and intermittent tedious purifications, thus, which push the synthetic chemist to develop and perform highly efficient and selective synthetic methods aiming at designing and executing an efficient synthesis.

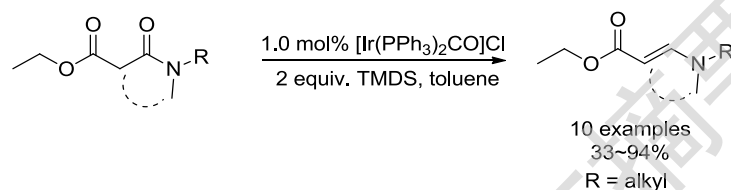
Amides are stable synthetic intermediates and widely used in organic synthesis and medicinal chemistry. Direct, versatile and chemoselective transformation of amides is highly demanding. Herein the direct reduction of α -ester *tert*-amides to give enaminoesters through Ir-catalysed hydrosilylation was achieved. In addition, a one-pot cascade strategy including indole epoxidation-epoxide ring-opening cyclization-lactamization reaction sequence, and the use of a nitro group as a latent amino group for the construction of the quinazolinone ring has been developed. Based on the two efficient protocols the asymmetric concise synthesis of verrupyrroloindoline has been achieved. In addition, the efficient synthesis of loline alkaloid and their derivatives based on vinylogous Mannich reaction also was explored. The main results from these studies are listed as follows:

1. Starting from commercial Boc-tryptamine, featuring one-pot cascade indole epoxidation-epoxide ring-opening cyclization and Ir-catalysed reduction of α -ester amides to enaminoesters, the first asymmetric synthesis of verrupyrroloindoline has been accomplished in six steps with an overall yield of 18.5%.

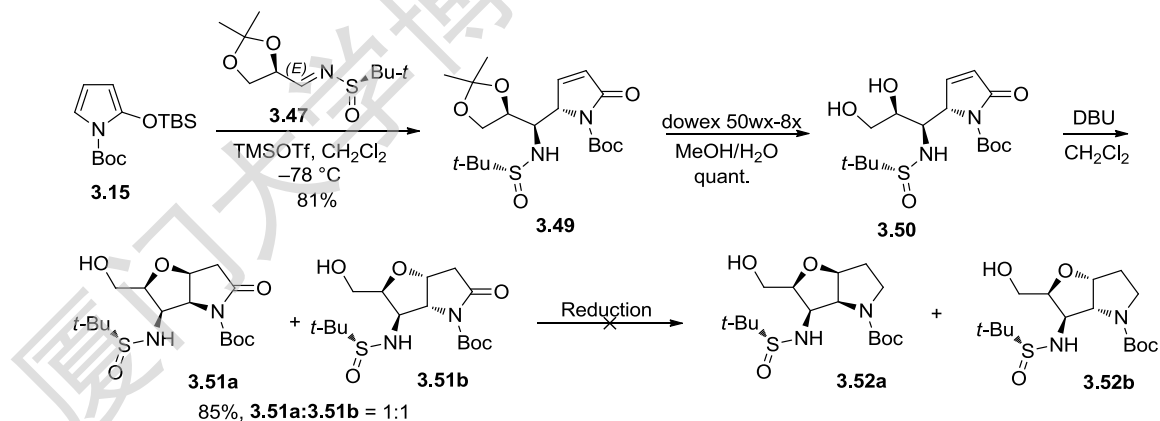




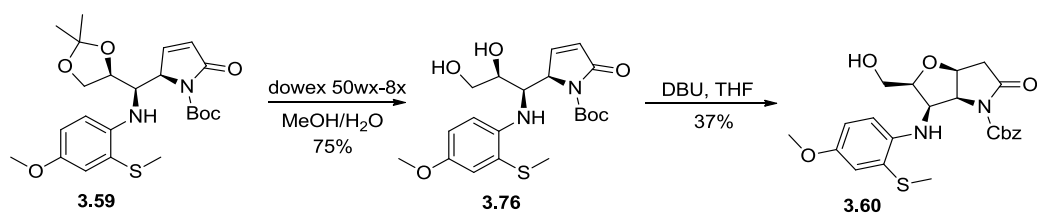
2. A mild, Ir-catalysed method for the direct reduction of α -ester *tert*-amides to give enaminoesters which are important synthetic intermediates has been developed.



3. A new attempt toward the efficient synthesis of the challenging loline alkaloids was conducted. The approach featured by a 3 steps construction of the key four contiguous stereogenic centers and 2,7-oxygen (ether) bridge through a vinylogous Mannich reaction (VMR), the deprotection of acetal and oxa-Michael reaction. Unfortunately, the following carbonyl reduction in the key intermediate **3.52a** has not been accomplished.



In addition, the imide **3.59** possessing 3 right chiral centers was prepared following the Casiraghi's procedures. The acetal deprotection product was provided in 75% yield, however, it was failed to improve the yield of the next oxa-Michael reaction to construct 2, 7-oxygen (ether) bridge skeleton.



Key words: verrupyrroloindoline, asymmetric synthesis, Ir-catalysed hydrosilylation, vinylorous Mannich reaction, loline alkaloids

厦门大学博硕士论文摘要库

缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
Ar	aryl / 芳基
Bn	benzyl / 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl / 叔丁氧羰基
CAN	ammoniumcericnitrate / 硝酸铈铵
Cbz	benzyloxycarbonyl / 苄氧羰基
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid / 间氯过氧化苯甲酸
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene / 1,8-二氮双环[5.4.0]十一烯
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene / 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯
DCE	1,2-dichloroethane / 1,2-二氯乙烷
DEA	2,2'-iminodiethanol / 二乙醇胺
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基氢化铝
DIPEA	ethyldiisopropylamine / <i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine / 4- <i>N,N</i> -二甲氨基吡啶
DMDO	3,3-dimethyldioxirane / 二甲基过氧化酮
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide / <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMP	Dess-Martin periodinane / Dess-Martin 高价碘化合物
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲基亚砷
Dowex 50wx	Dowex® / 离子交换树脂
EDC•HCl	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride / 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
HOBt•H ₂ O	1-Hydroxybenzotriazole hydrate / 1-羟基苯并三唑一水物

KHMDS	bis(trimethylsilyl)amide potassium / 六甲基二硅基氨基钾
LAH	lithium aluminum hydride / 氢化铝锂
LDA	lithium isopropylamide / 二异丙基氨基锂
LHMDS	bis(trimethylsilyl)amine lithium / 六甲基二硅基氨基锂
Ms	methylmethanedisulfonyl / 甲烷磺酰基
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether / 甲基叔丁基醚
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide / <i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide / <i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide / <i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide / <i>N</i> -甲基吗啉- <i>N</i> -氧化物
PCC	pyridinium chlorochromate / 氯铬酸吡啶鎓盐
Ph	phenyl / 苯基
PIFA	phenyliodonium bis(trifluoroacetate) / [双(三氟乙酰氧基)碘]苯
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl / 对甲氧基苄基
PMHS	poly(methylhydrosiloxane) / 聚甲基氢硅氧烷
PPTS	pyridinium 4-toluenesulfonate / 对甲苯磺酸吡啶盐
Py (pyr.)	pyridine / 吡啶
Red-Al	sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride solution / 双(2-甲氧乙氧基)氢化铝钠溶液
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化铵
TBAI	tetrabutylammonium iodide / 四丁基碘化铵
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl / 叔丁基二甲基硅基
TBSCl	<i>t</i> -butyldimethylsilyl chloride / 叔丁基二甲基氯硅烷
TBSOTf	<i>t</i> -butylmethylsilyl triflate / 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
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
TMDS	1,1,3,3-tetramethyldisiloxane / 四甲基二硅氧烷
TMS	trimethylsilyl / 三甲基硅基
TMSOTf	trimethylsilyl triflate / 三氟甲磺酸三甲基硅基
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate(VII) / 四丙基高钨酸铵
TBSOP	<i>N</i> -Boc-2- <i>tert</i> -(butyldimethylsilyloxy) pyrrole / 吡咯烯醇硅醚
Ts	4-toluene sulfonyl / 对甲苯磺酰基
VMR	Vinylorous Mannich Reaction / 插烯 Mannich 反应
VMAR	Vinylorous Mukaiyama-Aldol Reaction / 插烯 Mukaiyama-Aldol 反应

第一章 引言

天然产物作为动物、植物、微生物和海洋生物的次级代谢产物，具有维持生理、自身防御和种群繁衍的功能，许多药物来自天然产物^[1]。但天然产物在自然界往往来源有限，满足不了后续活性、药理研究的需求，因此天然产物全合成一直是有机化学和药物研究领域最为重要的研究内容之一，也是对人类健康事业贡献最为直接的学科之一^[2]。但是天然产物全合成是一项难度大、耗资多、周期长、见效慢的工作，这促使合成化学家发展高效、高选择性合成方法以减少合成步骤、降低成本和提高合成效率。这两者的互相促进，即高效、高选择性合成方法应用于天然产物合成以及天然产物合成过程中意外发现的新反应，也是促进有机化学发展的重要驱动力。

其中 Trost 教授提出的原子经济性和 Wender 教授所提的步骤经济性是合成效率的两个重要指标。原子经济性指的是化学反应时原料分子中原子的利用率，引导人们在有机合成设计中如何经济的利用原子，避免保护基或离去基团，这样设计的合成方法就不会有废物产生，提高了合成效率^[3]。另外，在全合成中减少反应步骤意味着合成效率的提高，而“一瓶”反应是缩短反应步骤的一种有效途径。“一瓶”反应，即在一瓶内完成原来需要多步的合成，且具有简单操作、高效、原子经济性等特点，可以快速的合成大量具有多种结构多样性和复杂性的化合物，最大限度的减少后处理和分离纯化操作^[4]。

酰胺作为稳定的合成中间体被广泛应用于有机合成和药物化学。因此，发展通用、化学选择性的酰胺直接转化的方法十分重要^[5]。本实验室近年来发展了多种步骤经济性的酰胺直接转化方法，如卤原子促进的烯醇硅醚与活化酰胺的反应，叔酰胺的还原烷基化等，并成功地应用于(+)-methoxystemofoline、(-)-Cassine 等天然产物的全合成中^[6]（图 1.1）；课题组欧伟实现了铈/铜双金属催化，端炔与叔酰胺的还原烷基化反应，实现酰胺活化碳碳键形成由化学计量向金属催化方向的转变^[6b]。

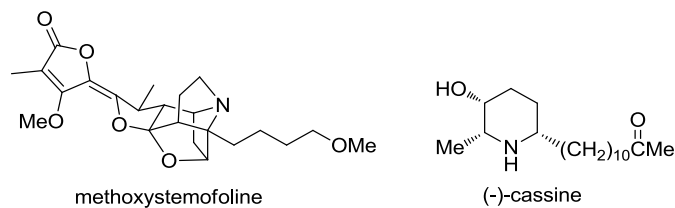


图 1.1

课题组发展了 DMDO 引发的吲哚氧化、环氧开环环化、酰胺化一锅串联反应构建喹唑啉酮，该方法具有步骤经济性、原子经济性和无保护基合成的优点，并成功的应用于天然产物 chaetominine 和 asperlicins E 家族化合物的高效合成^[6a,7] (图 1.2)。

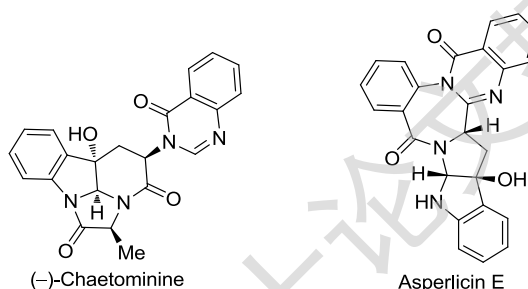


图 1.2

海鸡冠科软珊瑚属以富含活性次生代谢产物而闻名^[8]。2016 年，严鹏程和 Gustafson 教授报道了从 1.2 千克的海鸡冠科湿软珊瑚-*Sinularia verruca van Ofwegen* 分离出来含量仅有 1.5 毫克的一种新型 3-羟基吡咯二氢吲哚生物碱 verrupyrroloindoline。由于含量稀少，verrupyrroloindoline 的生理学和药理学活性也还有待研究，它的绝对构型还未确定，全合成还未见报道。本论文计划基于 DMDO 环氧化串联环化反应构建 3-羟基吡咯二氢吲哚骨架并通过铈催化硅烷还原 α -酯基叔酰胺为烯胺酯的方法，高效简洁地完成生物碱 verrupyrroloindoline 的不对称全合成。(图 1.3)

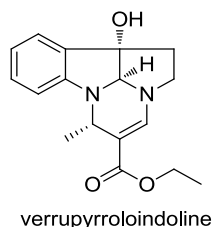


图 1.3

另外，天然产物是生物界为自身生存与种群繁衍而产生，并非生来为人类治病服务的，加上人类疾病变化多端，导致大多数天然产物不能直接成为药物。因

此,在天然产物母核结构的基础上进行修饰和优化,是现在寻找新的先导天然药物和合成药物的重要思路和途径^[9]。

Loline 生物碱是具有生物保护活性,能够保护植物抵御马蝇幼虫、细菌以及真菌等侵害的功能,但对哺乳类动物几乎无毒,是一种潜在的环境友好的天然农药^[10]。另外,药理研究发现该类化合物具有抗肿瘤活性以及松弛肌肉、激动多巴胺受体 D₂ 的作用^[11]。Loline 生物碱具有 1-氨基吡咯里西啶和一个独特的 C2 与 C7 位的氧桥环组成的紧凑的杂三环结构,环上有 4 个连续的手性中心。研究也表明作为少有的对人体毒性低的吡咯里西啶生物碱是由于其独特的刚性结构所致,使得 loline 有望成为潜在的药物先导化合物^[12],但相关工作有待展开。这可能是由于 loline 结构看似简单,但其合成具有相当大的挑战性所致^[13]。

由杂环烯醇硅醚出发的插烯 Mannich 反应是构建含杂环结构天然产物的一种高效简便的方法^[14]。本实验室近年来一直致力于呋喃烯醇硅醚^[15]、吡咯烯醇硅醚与叔丁基亚磺酰亚胺的插烯 Mannich 反应研究,并用于 *N*-Bus-norloline 骨架、(+)-absoulone 和 pandamarilactonines 等天然产物的合成中^[16]。(图 1.4)

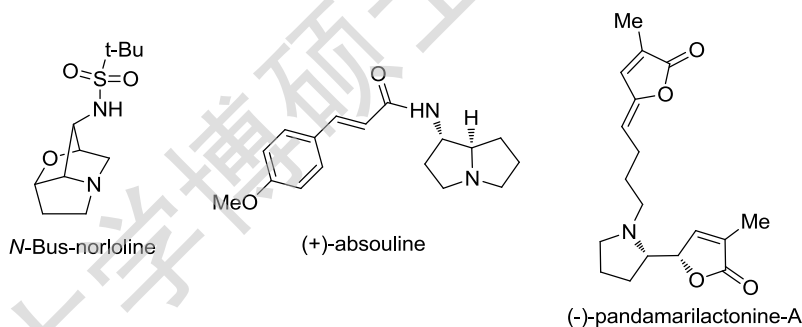


图 1.4

本论文计划对课题组报道的合成(+)-*N*-acetylnorloline 和 *N*-Bus-norloline 的路线进行改进,减少保护基的使用,引入正确的手性中心,缩短路线步骤,发展一条通用简洁高效的生物碱 loline 的不对称全合成路线,并应用在类 loline 生物碱的多样性合成中,为之后生理学和药理学活性的研究奠定基础。(图 1.5)

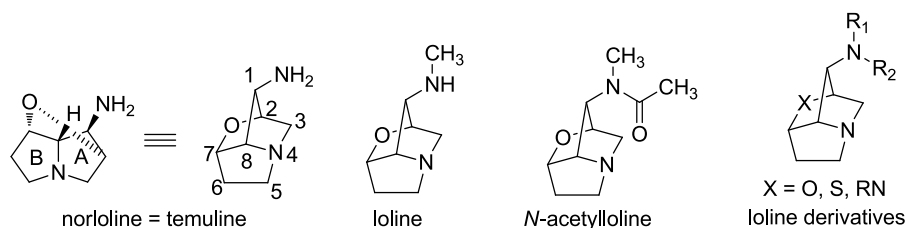


图 1.5

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