

学校编号: 10384

分类号: 密级

学号: 20520141151552 UDC

厦 门 大 学

硕士学位论文

(±)-Polycitorol A 的全合成研究

Total Synthesis of (±)-polycitorol A

王艳荣

指导教师姓名: 黄培强 教授

郑啸 副教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2017年5月

论文答辩时间: 2017年5月

学位授予日期: 2017年6月

答辩委员会主席: 徐海超 教授

评 阅 人: 洪然、李守非

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(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。)

声明人(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 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：

年 月 日

目录

摘要	I
Abstract	II
缩略语简表	IV
第一章引言	1
第二章 (±)-Polycitorol A的全合成研究.....	6
第一节 研究背景	6
第二节 文献回顾	9
第三节 研究计划	26
第四节 结果与讨论	27
第五节 本章小结	51
第六节 实验部分	54
参考文献	71
论文发表情况	74
致谢	75

Contents

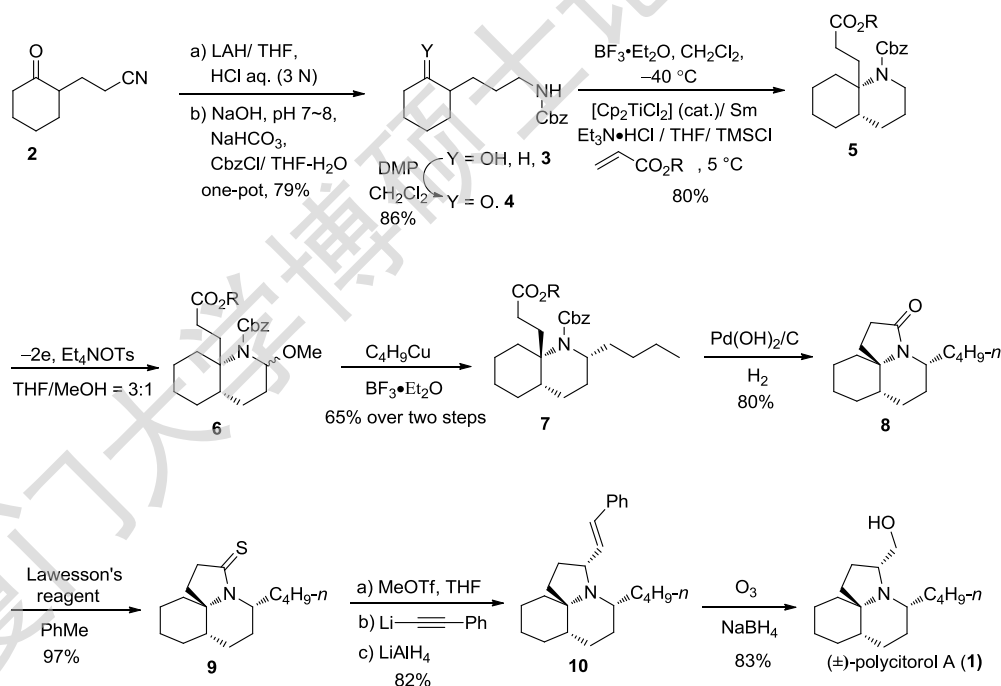
Abstract (in Chinese)	I
Abstract (in English)	II
Abbreviation	IV
Charpter 1 Preface	1
Charpter 2 Total Synthesis of (\pm)-polycitorol A	6
2.1 Background	6
2.2 Review of the Reported Methods	9
2.3 Research Plan.....	26
2.4 Results and Discussion	27
2.5 Conclusions.....	51
2.6 Experimental Section	54
References.....	71
List of Publications	74
Acknowledgements	75

摘要

Polycitorols 类生物碱是 2005 年由 Tanaka 小组从一种叫 Polycitoridae 的海洋海鞘类生物体中分离得到。Polycitorols 独特的化学结构及潜在的生物活性引起了许多研究小组的浓厚兴趣。本论文围绕(±)-polycitorol A 的全合成开展研究。

本论文的主要目标是：将实验室最新发展的一氯二茂钛催化的仲酰胺、醛与活泼烯烃的三组分串联自由基偶联反应方法，应用于天然产物生物碱(±)-polycitorol A 的全合成中构筑氮杂季碳中心；应用氨基甲酸酯的阳极氧化反应，简便构筑 C-2 正丁基侧链。论文取得结果如下：

从 2-氧代环己烷丙腈 **2** 出发，经过 9 步反应以 18.7% 的总产率完成了生物碱(±)-polycitorol A 的全合成。其关键步骤为： Cp_2TiCl 催化的分子内的酮基酰胺与活泼烯烃的串联自由基偶联反应、氨基甲酸酯的阳极氧化反应。



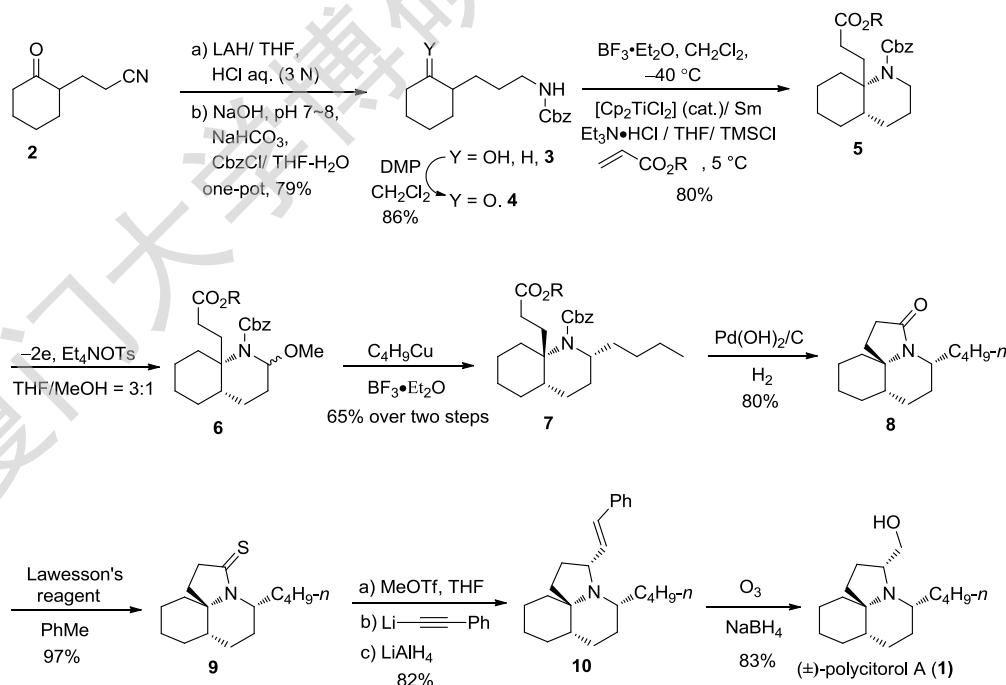
关键词：全合成 一氯二茂钛 自由基 阳极氧化 (±)-polycitorol A

Abstract

The polycitorols alkaloid was isolated by Tanaka and co-workers from a marine ascidian of the family *Polycitoridae* in 2005. Due to its promising biological activity and challenging structure, this molecule has attracted the attention of many research groups.

Focused on the total synthesis of (\pm)-polycitorol A, this thesis contains two parts: (1) Utilizing the titanocene monochloride catalyzed three-component reactions of amides, aldehydes and activated alkenes to construct the aza-quaternary center, containing three-cyclic core of (\pm)-polycitorol A. (2) Utilizing anodic oxidation of carbamate to construct the C-2*n*-butyl side chain. The main results of these studies are listed as follows.

Starting from the 2-oxocyclohexyl propanenitrile **2**, (\pm)-polycitorol A was synthesized in 9 steps with an overall yield of 18.7%. The key steps were titanocene monochloride catalyzed radical coupling reactions of keto-amide and activated alkenes, and the anodic oxidation of the carbamate.



Key words: total synthesis titanocene monochloride radical anodic oxidation (\pm)-polycitorol A

厦门大学博硕士学位论文摘要库

缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
ACCN	1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitrile) / 1,1'-偶氮二环己腈
Allyl	propylene / 烯丙基
aq.	水溶液
Ar	aryl / 芳基
Atm	atmosphere / 大气压
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane / 9-硼双环[3.3.1]壬烷
Bn	benzyl / 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl / 叔丁氧羰基
Cbz	benzyloxycarbonyl / 苄氧羰基
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene / 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一烯
DCC	dicyclohexylcarbodiimide / 二环己基碳二亚胺
DCE	1,2-dichloroethane / 1,2-二氯乙烷
DCM	dichloromethane / 二氯甲烷
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基氢化铝
DIPEA	diisopropylethylamine / 二异丙基乙基胺
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine / 4- <i>N,N</i> -二甲氨基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide / <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(<i>1H</i>)-pyrimidone / <i>N,N</i> -二甲基丙 烯基脲
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲基亚砜
DPPA	diphenylphosphoryl azide / 叠氮磷酸二苯酯
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine / 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶
EtOAc	ethyl acetate / 乙酸乙酯
ESI	electrospray ionization / 电喷雾电离
2-F-Py	2-fluoropyridine / 2-氟吡啶
Hex	hexyl / 环己基

HMDS	hexamethyldisilazane / 六甲基二硅胺
HRMS	high-resolution mass spectroscopy / 高分辨质谱
Imid	imidazole / 咪唑
IR	infrared / 红外
LAH	lithium aluminum hydride / 氢化铝锂
LDA	lithium diisopropylamide / 二异丙基氨基锂
LDBB	lithium 4,4'- <i>t</i> -butylbiphenylide / 4,4'-叔丁基联苯化锂
LHMDS	bis(trimethylsilyl)amine lithium / 六甲基二硅基氨基锂
MS	mass spectroscopy / 质谱
Ms	methanesulfonyl / 甲磺酰基
Mp	melting point / 熔点
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine oxide / <i>N</i> -甲基吗啉氧化物
NMR	nuclear magnetic resonance / 核磁共振
NOE	nuclear Overhauser effect / 核 Overhauser 效应
PCC	pyridinium chlorochromate / 氯铬酸吡啶盐
PE	petroleum ether / 石油醚
Ph	phenyl / 苯基
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl / 对甲氧基苄基
PPA	polyphosphoric acid / 多聚磷酸
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate / 对甲苯磺酸吡啶鎓
Py	pyridine / 吡啶
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化铵
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl / 叔丁基二苯基硅基
TBS (TBDMS)	<i>t</i> -butyldimethylsilyl / 叔丁基二甲基硅基
TEA	triethylamine / 三乙胺
TFAA	trifluoroacetic anhydride / 三氟乙酸酐
Tf	trifluoromethanesulfonyl / 三氟甲烷磺酰基
Tf ₂ O	trifluoromethanesulfonic anhydride / 三氟甲烷磺酸酐
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃

TMEDA	tetramethylethylenediamine / 四甲基乙二胺
TMS	trimethylsilyl/ 三甲基硅基
TMDS	1,1,3,3-tetramethyldisiloxane/ 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷
TMSOTf	trimethylsilyl triflate / 三氟甲磺酸三甲基硅酯
TIPSOTf	triisopropylsilyl triflate / 三异丙基硅基三氟甲磺酸酯
TPAP	tetra-n-propylammonium perruthenate / 过钌酸四正丙基铵
TBAF	tetrabutylammonium fluoride/ 四丁基氟化铵
Ts	tosyl / 对甲苯磺酰基

第一章 引言

有机合成是人们认识自然的一种手段,也是人们改造自然和创造全新物质世界的一个重要工具^[1]。有机合成不仅用于确定天然产物的结构,而且可以用于与目标物相关的新化学合成方法的创新。如今,天然产物的全合成不仅用于合成具有挑战性的复杂分子,更在于寻找有重要生物活性和药用前景的化合物^[2]。通过合成方法构筑和改造自然界存在的手性物质,研究其分子结构及药理作用无疑是对现代生物学和生命科学的一种重大贡献。

生物碱是指存在于自然界的一类除蛋白质、氨基酸、肽类及维生素 B 以外的含氮有机化合物,大多数具有复杂的环状结构及特殊的生物活性。在自然界中,*N*- α 位季碳结构单元广泛存在于天然产物中^[3],它们大多具有重要的生物活性和药物活性。例如,FR901483(**11**)是由日本 Fujisawa 制药公司从柱孢菌属代谢产物中分离得到^[4],具有阻断嘌呤的生物合成作用,是一种潜在的新型的高效免疫抑制剂;Cylindricine 类生物碱是 Blackman 小组^[5]在塔斯马尼亚岛东海岸从一种叫 *Clavelinacylindrica* 的海洋海鞘类生物体分离提取得到,Cylindricine C, D, E(**12-14**)是其中具有代表性的化合物,它们对一种 DNA 修复缺失的酵母菌株具有良好的生物活性。百部叶碱 stemofoline (**15**)是从蔓生百部(*Stemona japonica*)的茎和叶中提取得到,具有杀虫、驱虫和润肺止咳功效^[6]。Polycitorols (**1**)类生物碱是 2005 年由 Tanaka 小组从一种叫 *Polycitoridae* 的海洋海鞘类生物体中最新分离得到^[7],同时在 *Polycitoridae* 的海洋海鞘的生物体中还提取出了已知结构的 lepadiformine A (**17**)。Lepadiformine 类生物碱家族包含 lepadiformine A、B、C 三个成员,其中 Lepadiformine A 生物碱是 1994 年由 Biard 小组在突尼斯海岸的一种叫 *Clavelina lepadiformis* 海洋被囊类动物体分离提取得到,它们对鼻咽癌及非小细胞肺癌具有中度的体外细胞毒性。Lepadiformine B 和 C 是 2006 年由 Sauviat 小组在吉布提海岸的一种叫 *Clavelina moluccensis* 海洋被囊类动物体分离提取得到,它们表现出温和的心血管作用以及对肿瘤细胞的毒性作用^[8](图 1.1)。Polycitorols 类生物碱结构上具有一个 *N* 杂螺环的三环核心骨架,它们独特的化学结构以及潜在的生物活性,引起了许多研究小组的浓厚兴趣。

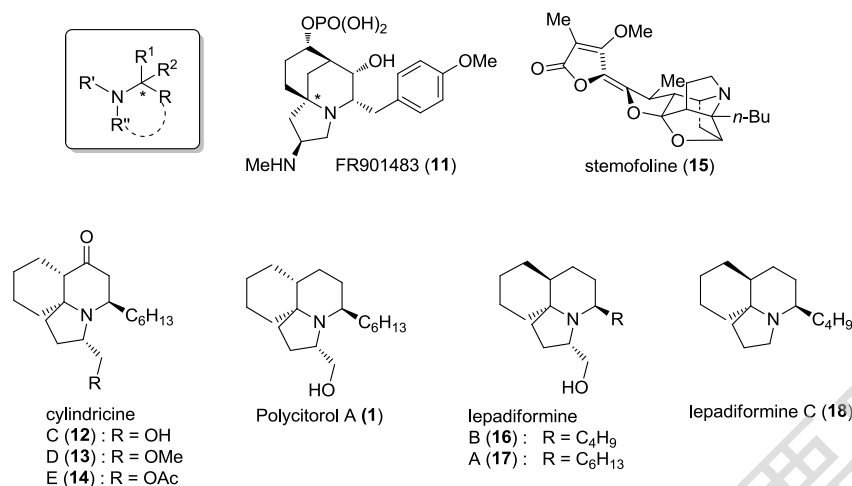


图 1.1

本实验室多年来一直致力于不对称合成方法学研究和天然产物的全合成研究，发展了一系列构筑 N - α 位 C - C 键的“步骤经济型”方法^[9]。而 N - α 位 C - C 键的形成是合成生物碱的关键。根据 N - α 位碳形成 C - C 键的成键方式和反应性大致可分为三类：基于（酰）亚胺鎓的碳正离子与亲核试剂的反应；基于酰胺 N - α 位碳负离子等效体与亲电试剂的反应；基于酰胺 N - α 位碳自由基与缺电子自由基捕获剂的偶联反应。近年来，本实验室在基于 N - α 位碳自由基的 C - C 键形成研究中，发展了在路易斯酸三氟化硼乙醚和二碘化钐促进下的一瓶 N -酰基- N,O 半缩醛与 α,β -不饱和化合物的交叉偶联反应^[10]，并成功应用于(+)-xenovenine，(+)-hyacinthacine A₃和(-)-uniflorine的合成中，该反应机理为路易斯酸作用下形成的亚胺鎓离子被二碘化钐单电子还原形成 N -酰基- N - α 位碳自由基，进而与 α,β -不饱和化合物偶联形成 C - C 键。因为硝酮具有类似的亚胺鎓离子的结构和性质，我们还同时发展了二碘化钐作用下的手性硝酮与醛、酮、酰氯的交叉偶联反应(图 1.2)。

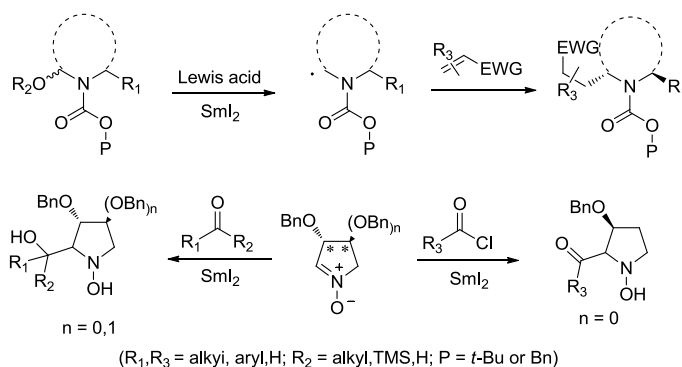


图 1.2

近几十年，过渡金属促进的自由基反应也得到了很大的发展。一氯二茂钛作

为单电子还原剂和偶联试剂^[11]已被广泛探讨并应用于有机合成方法学中。我们实验室也在前期工作的基础上开始发展了在二氯二茂钛/镁作用下催化氮杂半缩醛形成*N*- α 位碳自由基，进而与 α,β -不饱和化合物交叉偶联构筑*N*- α 位C-C键^[12]。近期，本实验室又发展了二氯二茂钛/钐这一温和的还原体系催化的仲酰胺、醛与活泼烯烃的三组分串联自由基偶联反应，建立了一种一次性串联形成C-N键和C-C键的高效新方法^[13] (图 1.3)。

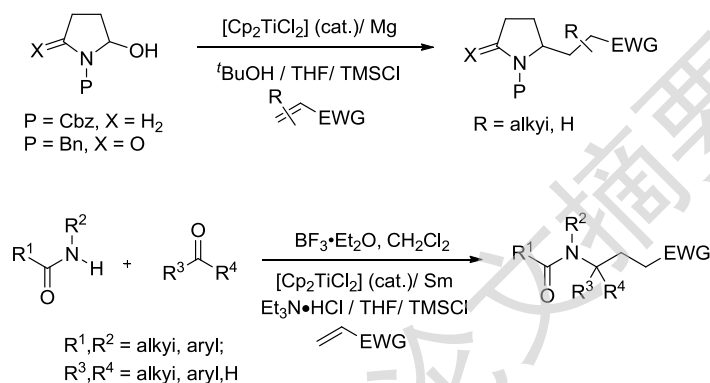


图 1.3

本论文的主要目标是将实验室最新发展的二氯二茂钛/钐这一温和的还原体系催化的仲酰胺、醛与活泼烯烃的三组分串联自由基偶联反应方法，应用于天然产物生物碱(±)-polycitorol A 的全合成中构筑氮杂季碳中心；应用氨基甲酸酯的阳极氧化反应，简便构筑 C-2 正丁基侧链(图 1.4)。目前只有 Kim 小组在 2014 年首次完成了 Polycitorol A 不对称全合成，并指出这类生物碱的结构需要修正^[14]，其繁琐的过程降低了整体的反应效率。我们课题组以 9 步 18.7% 的总产率完成了(±)-polycitorol A 的全合成，是目前最短的合成路线。

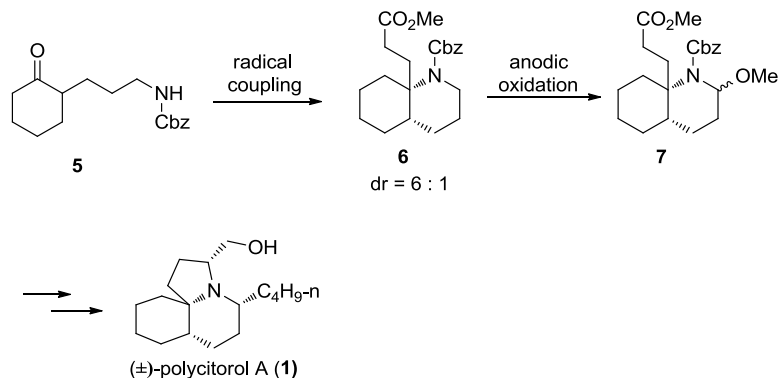


图 1.4

参考文献

1. 现代有机合成化学——选择性有机合成反应和复杂有机分子合成设计. 吴毓林, 姚祝军编著. 北京: 科学出版社, 2001.
2. 有机合成. 黄培强, 靳立人, 陈安齐编著. 北京: 高等教育出版社, 2004.
3. For selected reviews, see: (a) Weinreb, S. M. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 59-65. (b) Clive, D. L. J.; Yu, M.-L.; Wang, J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S.-Z. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4483-4514. (c) Weinreb, S. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531-2549. (d) Dake, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467-3492.
4. Sakamoto, K.; Tsujii, E.; Abe, F.; Nakanishi, T.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Izumi, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 37-44.
5. (a) Blackman, A. J.; Li, C.; Hockless, D. C. R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8645-8656. (b) Li, C.; Blackman, A. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1355-1361. (c) Li, C.; Blackman, A. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 955-965.
6. For isolation of stemofoline alkaloids, see: (a) Irie, H.; Masaki, N.; Ohno, K.; Osaki, K.; Taga, T.; Uyeo, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1066-1066. (b) Lin, H. W.; Xu, R. S. *Acta Chim. Sinica* **1991**, *49*, 1034-1037. (c) Sekine, T.; Ikegami, F.; Fukasawa, N.; Kashiwagi, Y.; Aizawa, T.; Fujii, Y.; Ruangrungsi, N.; Murakoshi, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 391-393. (d) Jiwajinda, S.; Hirai, N.; Watanabe, K.; Santisopasri, V.; Chuengsamarnyart, N.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 693-695. (e) Sastraruji, T.; Jatisatienr, A.; Pyne, S. G.; Ung, A. T.; Lie, W.; Williams, M. C. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1763-1767 (f) Tang, C.-P.; Chen, T.; Velten, R.; Jeschke, P.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Geibel, S.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 112-116. (g) Sastraruji, T.; Chaoyong, S.; Jatisatienr, A.; Pyne, S. G.; Ung, A. T.; Lie, W. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 60-64.
7. Issa, H. H.; Tanaka, J.; Rachmat, R.; Setiawan, A.; Trianto, A.; Higa, T. *Mar. Drugs* **2005**, *3*, 78-83.
8. (a) Biard, J. F.; Guyot, S.; Roussakis, C.; Verbist, J. F.; Vercauteren, J.; Weber, J. F.; Boukef, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2691-2694. (b) Juge, M.; Grimaud, N.;

- Biard, J.-F.; Sauviat, M.-P.; Nabil, M.; Verbist, J.-F.; Petit, J.-Y. *Toxicon* **2001**, *39*, 1231-1237.
9. (a) Chen, J.; Huang, P.-Q.; Queneau, Y. *J. Chem. Org.* **2009**, *74*, 7457-7463. (b) Dai, C.-F.; Cheng, F.; Xu, H.-C.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *J. Comb. Chem.* **2006**, *9*, 386-394. (c) Luo, J.-M.; Dai, C.-F.; Lin, S.-Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 328-335. (d) Lin, G.-J.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1545-1547. (e) Liu, L.-X.; Ruan, Y.-P.; Guo, Z.-Q.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6001-6009. (f) Huang, P.-Q.; Guo, Z.-Q.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1435-1438. (g) Xiao, K.-J.; Liu, L.-X.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1181-1184. (h) Huang, P.-Q.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Synlett* **2003**, *11*, 1163-1167. (i) Wei, B.-G.; Chen, C.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 190-198. (j) Yang, R.-F.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10319-10322.
10. (a) Xiang, Y.-G.; Wang, X.-W.; Zheng, X.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2009**, 7045-7047. (b) Wu, S.-F.; Zheng, X.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2967-2975. (c) Wu, S.-F.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1653-1660.
11. (a) Birmingham, J. M.; Fischer, A. K.; Wilkinson, G. *Naturwissenschaften* **1955**, *42*, 96-99. (b) Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organometal. Chem.* **1973**, *47*, 375-377. (c) Nelsen, T. R.; Tufariello, J. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3159-3160. (d) Gansaeuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071.
12. Zheng, X.; Dai, X.-J.; Yuan, H.-Q.; Ye, C.-X.; Ma, J.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3494-3498.
13. Zheng, X.; He, J.; Li, H.-H.; Wang, A.; Dai, X.-J.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13739-13742.
14. In, J.; Lee, S.; Kwon, Y.; Kim, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17433-17442.

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