

学校编码: 10384
学号: 191200425042

分类号 _____ 密级 _____
UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

酰胺氮 α 位碳自由基的形成及其方法学研究
及天然产物Hyacinthacine A₂和
Hyacinthacine A₃ 的不对称合成研究

Studies on Generation and Methodology of α -Acyamino-
Carbon Radicals and Asymmetry Total Synthesis of
Hyacinthacine A₂ and Hyacinthacine A₃

邱 实

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: 2009 年 4 月

论文答辩时间: 2009 年 4 月

学位授予日期: 2009 年 月

答辩委员会主席: 张洪奎 教 授
评 阅 人: 何旭敏 副教授
王爱娥 副教授

2009 年 4 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 2028 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

目 录

摘 要	I
Abstracts	III
缩略语简表	V
第一章 引言	1
第二章 吡咯烷酮氮 α 位碳自由基合成子的形成及其方法学研究	4
第一节 文献回顾	4
第二节 结果与讨论	13
第三节 本章小结	21
第四节 实验部分	22
参考文献	
第三章 天然产物 Hyacinthacine A ₂ 和 Hyacinthacine A ₃ 的不对称合成研究	31
第一节 文献回顾	33
第二节 合成计划	44
第三节 结果与讨论	46
第四节 本章小结	59
第五节 实验部分	60
参考文献	
致 谢	77

Contents

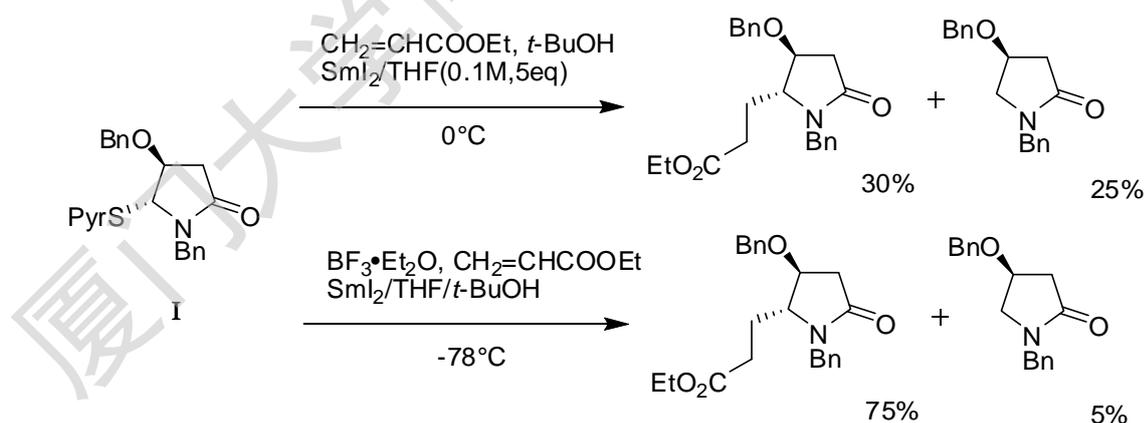
Abstracts (In Chinese)	I
Abstracts (In English)	III
List of Abbreviation	V
Chapter 1 Preface	1
Chapter 2 Studies on Generation and Methodology of α-Acylamino-Carbon radicals of Chiral Pyrrolidinone	4
Section One Review of the Reported Methods	4
Section Two Results and discussion	13
Section Three Conclusion of this Chapter	21
Section Four Experimental section	22
Chapter 3 Studies on the Asymmetric Synthesis of Hyacinthacine A₂ and Hyacinthacine A₃	31
Section One Review of the Reported Methods	33
Section Two Synthetic Proposal	44
Section Three Results and discussion	46
Section Four Conclusion of this Chapter	59
Section Five Experimental section	60
Acknowledgments	77

摘要

自然界中存在许多含吡咯环的生物碱，它们中大多都具有重要的生理活性，在医药生化等方面具有广阔的应用前景，而多羟基吡咯西里啉类生物碱由于其特殊的结构和生理药理性质，引起了人们的广泛的研究兴趣。多羟基吡咯西里啉类生物碱广泛的存在于自然界中，并且对糖苷酶和糖苷转移酶有显著的抑制作用。近年，科学家们发现由麝香兰和野风信子分离得到的 hyacinthacine 类化合物具有极好的生物活性，对老鼠肠内乳糖分解酶、老鼠副睾岩藻糖苷酶和 *Arpergillus niger* 淀粉葡萄糖苷酶都有较好的抑制作用。因此，hyacinthacines 系列化合物的不对称合成也成为研究的热点。

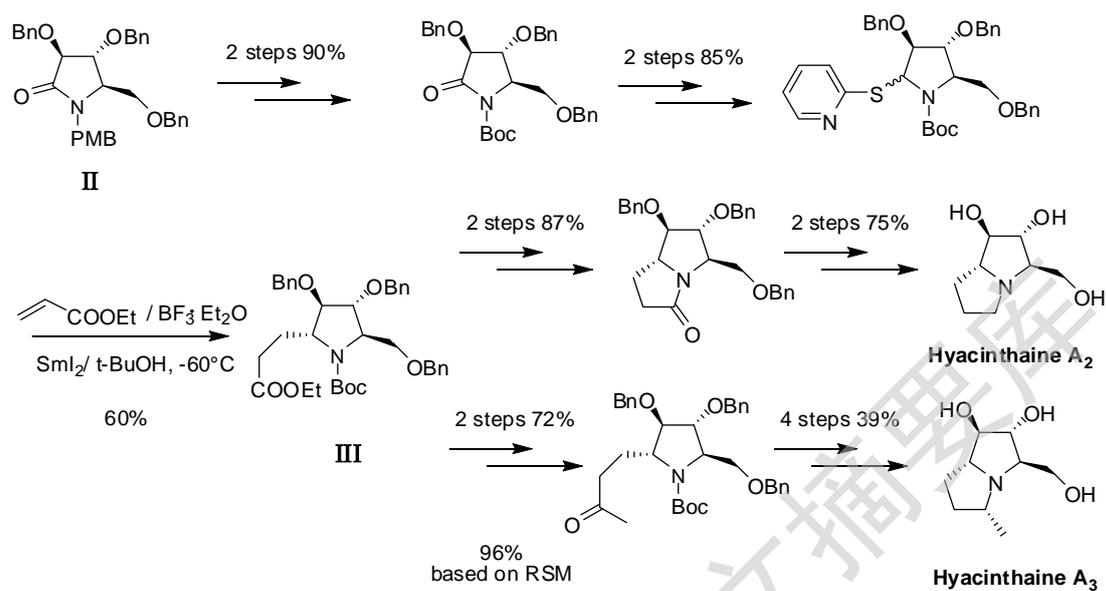
本论文研究了手性吡咯烷酮氮 α 位碳自由基合成子的方法学，即探索其形成、反应性以及以此为基础的 C-C 键形成反应，进而发展其在吡咯里西啉类生物碱 Hyacinthacine A₂ 和 Hyacinthacine A₃ 不对称合成中的应用。取得的结果如下：

一、以手性吡啉硫醚化合物 **I** 为研究对象发现其在二碘化钐的作用下产生氮 α 位碳自由基并与丙烯酸乙酯的偶联反应，以及其在 Lewis 酸和二碘化钐的共同作用下产生氮 α 位碳自由基并与 α, β -不饱和化合物的偶联反应。并推测了反应可能经历的反应历程。



二、从 D-酒石酸出发合成了重要的合成砌块 **II**，通过更换其氮原子的保护基，引入吡啉硫取代基，并利用上述方法在 C-2 位引入所需的侧链得到关键中间体 **III**，反应具有较好的立体选择性（未检测到异构体）。最后通过环合、去保护，合成了(+)-hyacinthacine A₂ 和(+)-hyacinthacine A₃。分别经历了 9 步和 11 步反应，总产率分别为 30%(from **II**)和 12.9%(from **II**)。建立了合成 hyacinthacines 系列化

化合物的通用的方法。



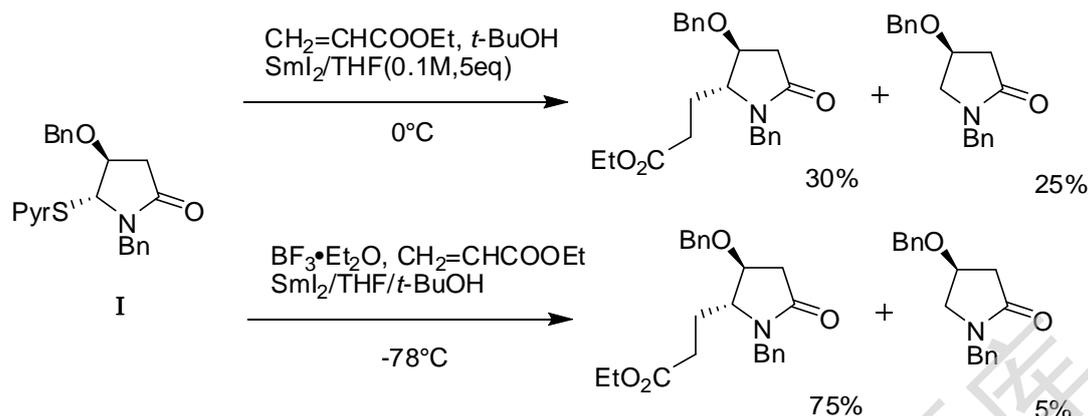
关键词：酰胺氮 α 位碳自由基；吡咯烷酮； α, β -不饱和化合物；吡咯里西啶；Hyacinthacine；不对称合成

Abstracts

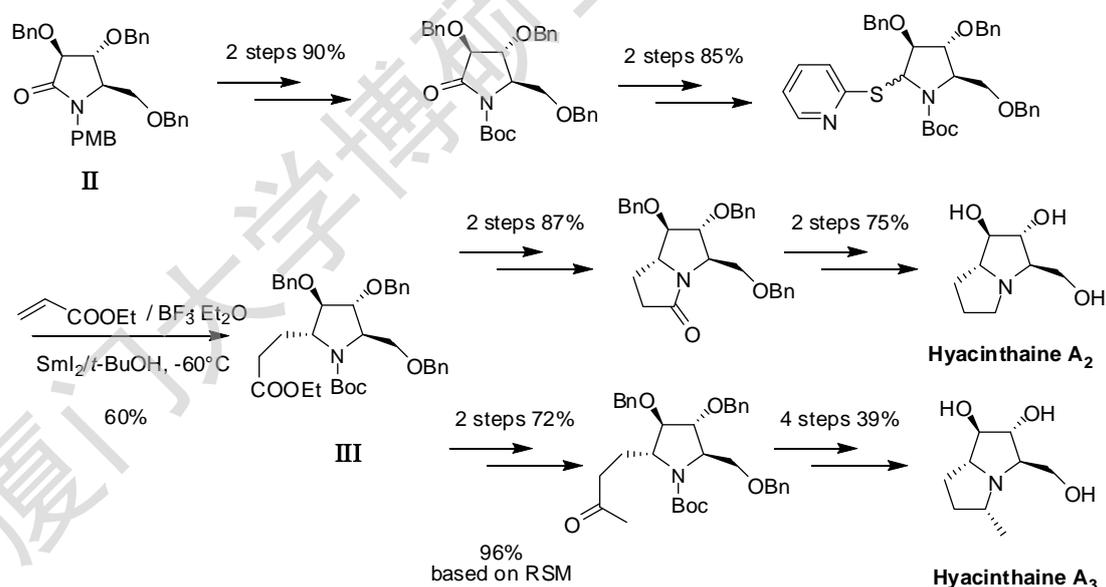
Pyrrolizidine alkaloids occur widespread in nature and many of them exhibited a variety of important biological activities. Due to their interesting structural features and pharmacological properties, much effort has focused on the stereoselective synthesis of these natural products. Polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids, a kind of very important natural products with a substantial interest as inhibitors of glycosidases and glycosyltransferases, may lead to potential therapeutic drugs against diabetes II, cancer and viral infections including HIV. Among the polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids, C-3 hydroxymethyl substituent's are relatively rare in nature. Hyacinthacines belong to this kind of compounds, which have been isolated from the bulbs of *Muscari armeniacum* (Hyacinthaceae) recently and demonstrated to be good inhibitors against rat intestinal lactase, rat epididymis α -l-fucosidase, and amyloglucosidase from *Arpergillus niger*. Consequently, the novel structures and the high potential for therapeutic applications of these compounds have prompted many efforts for asymmetric synthesis.

The development of synthetic methodology based on cheap and easily available (S)-malic acid is the major research theme in our group. In this thesis we will focus on the development of novel chiral pyrrolidinone α -acylamino-carbon radicals, including their generation, reactivities and reaction with α , β -unsaturated compounds, as well as the application in the asymmetric synthesis of indolizidine alkaloids, Hyacinthacine A₂ and Hyacinthacine A₃. We have obtained the following results:

1. The α -acylamino-carbon radicals was generated from *N*, *O*-diprotected 2-pyrrolidinyl sulfide **I** by Samarium diiodide or Lewis acid and Samarium diiodide. Then the radical coupling reaction with α , β -unsaturated compounds were investigated.



2. The synthetic intermediate **II** was prepared from D-tartaric acid by modification of the known method, which allows using cheaper reagents and affords higher yields. After changing the *N*-protection group to –Boc, and the pyrrolidinyl sulfide, we obtained the key intermediate **III** using the novel radical synthetic methodology with the high stereoselectivity. Finally, after deprotection and cyclization it afforded hyacinthacine **A₂** in 30% yield (from **II**), and hyacinthacine **A₃** in 12.9% yield (from **II**).



Keywords: α -acylamino-carbon radical; pyrrolidone; α , β -unsaturated compounds; Hyacinthacine; Asymmetric synthesis.

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	cericammomium nitrate / 硝酸铈铵
Cbz (Z)	benzyloxycarbonyl / 苄氧羰基
CDI	carbonyl diimidazole / 羰基二咪唑
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide / 二环己基碳二亚胺
DCU	<i>N, N'</i> -dicyclohexylurea / 二环己基脲
DEAD	diethyl azodicarboxylate / 偶氮二甲酸二乙酯
DIBAL	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基铝氢
DIEA	diisopropylethylamine / 二异丙基乙基氨
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
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲基亚砷
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide / 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl
HOBt	1-hydroxybenzotriazole / 1-羟基苯并三氮唑
Imid	imidazole / 咪唑
LAH	lithium aluminum hydride / 氢化锂铝
LDA	lithium isopropylamide / 二异丙基氨基锂
MOM	methoxymethyl / 甲氧基甲基
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine / <i>N</i> -甲基吗啉
Ph	phenyl / 苯基
PMB	(MPM) <i>p</i> -methoxybenzyl / 对甲氧基苄基

PTSA	(<i>p</i> -TsOH) <i>p</i> -toluenesulfonic acid / 对甲苯磺酸
Py	(pyr) pyridine / 吡啶
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化铵
TBS	(TBDMS) <i>t</i> -butyldimethylsilyl / 叔丁基二甲基硅基
TEA	triethylamine / 三乙胺
TFA	trifluoroacetic acid / 三氟乙酸
TfOH	trifluoromethanesulfonyl acid / 三氟甲磺酸
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
TMS	trimethylsilyl / 三甲基硅基
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl or Tosyl / 对甲苯磺酰基

第一章 引言

手性是自然界的基本属性，正如 Louis Paster 所言：宇宙是不对称的。但手性起源却是长期困扰人类的重大问题之一。例如，为什么生命体中的有机化合物绝大多数具有单一手性？为什么天然的氨基酸是左旋的，而天然糖类则是右旋的？自然界赋予大多数具有生物活性的天然化合物以特定手性的方式与特定的受体进行相互作用；手性药物与靶点受体之间的相互作用也是如此，药物的手性不同，则药理作用不同，甚至相反^[1]。20 世纪 60 年代，由镇静药沙利度胺 (thalidomide, 又名“反应停”)引起的海豚状畸形儿成为震惊国际医药界的悲惨事件。随后的研究表明：沙利度胺的两个对映体中只有(*R*)-对映体具有缓解妊娠反应作用，而(*S*)-对映体是一种强力致畸剂，在妊娠第 1~2 个月内服用会导致胎儿畸形。这是对映体具有不同的药理或生理活性的突出例子。

事实表明单一对映体药物的研制和生产在临床上非常重要。在药理学上，服用单一对映体的手性药物可减少剂量和代谢负担，提高剂量的幅度并拓宽用途，单一对映体的手性药物可减少与其他药物的相互作用，提高活性并减少剂量，提高专一性并降低由某对映体引起的可能的副作用。因此，近年来许多国家的药政部门对手性药物的开发、专利申请及注册开始做出相应的规定。美国食品与药物管理局(FDA)在 1992 年的政策中就已做出了相关规定，而我国近年来也对手性药物的研究和开发做出了相应的规定。通过天然产物的提取分离或是不对称合成是获取手性药物的有效途径，例如：奎宁、紫杉醇、喜树碱、青蒿素、长春西汀、石杉碱甲和许多通过发酵产生的药物如红霉素、青霉素等。然而，许多具有显著药用价值的光学活性的天然产物单纯依靠从自然界中获取是远不能满足科学研究与医药应用的需求的。为了解决这一问题，人们迫切需要通过不对称合成的手段来大量获取手性化合物。因此，建立高效和高立体选择性的不对称合成方法是当今有机合成研究的重点之一，也是现代药物合成的重要发展方向之一。

吡咯烷生物碱广义的讲是含有吡咯烷环的生物碱，包括单环的吡咯烷类生物碱，如蚁王标记素；骈环的吡咯里西啶类生物碱，如倒千里光裂碱；骈环的吲哚里西啶类生物碱，如 Castanospermine；以及桥环的托品酮类生物碱。蚁王标记素是一潜在的血管扩张药物^[2]；倒千里光裂碱^[3]具有细胞毒性；Castanospermine 具有抗病毒活性^[4]。与吡咯里西啶结构相关的吡咯里西啶酮 Pyrrolam A 是 1990

年从 *Streptomyces Olivaceus* 细菌分离^[5]得到的化合物，具有在低浓度（5 μ g）时就能够破坏鱼的受精卵，导致其水肿而死亡的活性（图 1.1）。

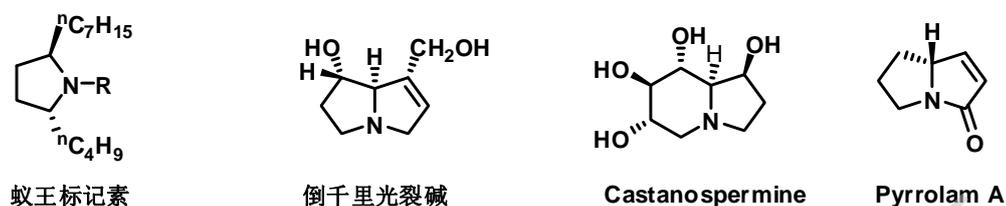


图 1.1

高立体选择性的碳碳键形成是不对称有机合成化学的核心命题，在吡咯烷生物碱的不对称合成中，氮 α 位的活化并立体选择地形成新的碳碳键更是合成这类化合物的关键所在。本实验室多年来致力于基于吡咯烷（酮）体系不对称合成方法学研究和天然产物的全合成研究，成功地建立了苹果酰亚胺，酒石酸酰亚胺等多个手性合成砌块，已成功运用到诸多天然产物和药物的不对称合成当中^[6]。

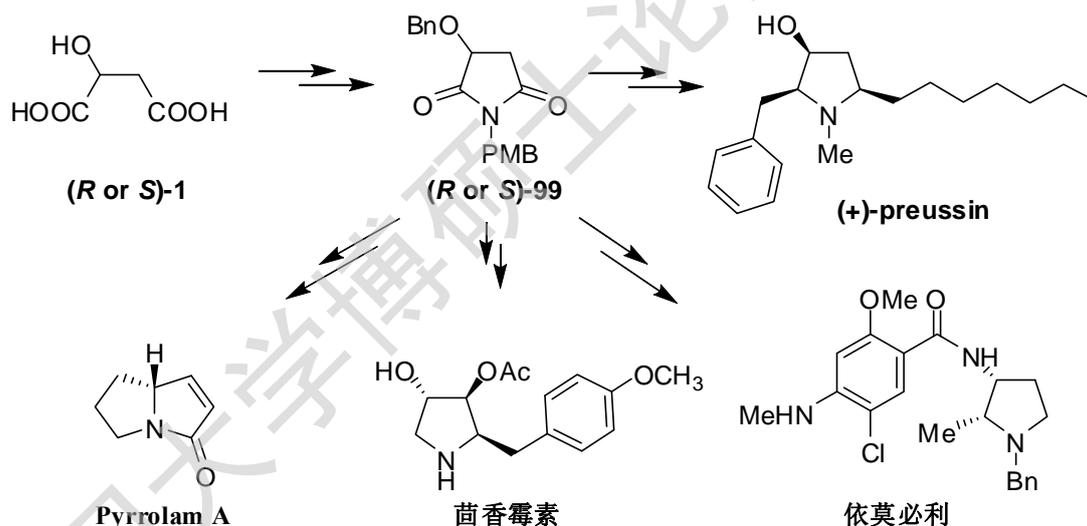


图 1.2

本论文的目标

本论文在本实验室工作的基础上进一步拓展新的合成方法，拟进行以下两部分的工作：

1. 研究吡咯烷酮吡啶硫醚结构化合物 **1-1** 在 SmI_2 的作用下形成氮 α -位碳自由基中间体并进而与 α, β -不饱和化合物的反应，并分析其反应机理(图 1.3)。

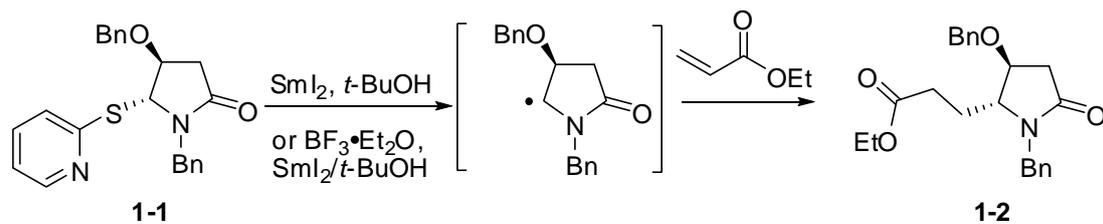


图 1.3

2. 从保护的手性砌块戊二酰亚胺 **1-3** 出发利用方法学的研究成果实现天然产物 hyacinthacine A_2 和 hyacinthacine A_3 的不对称合成 (图 1.4)。

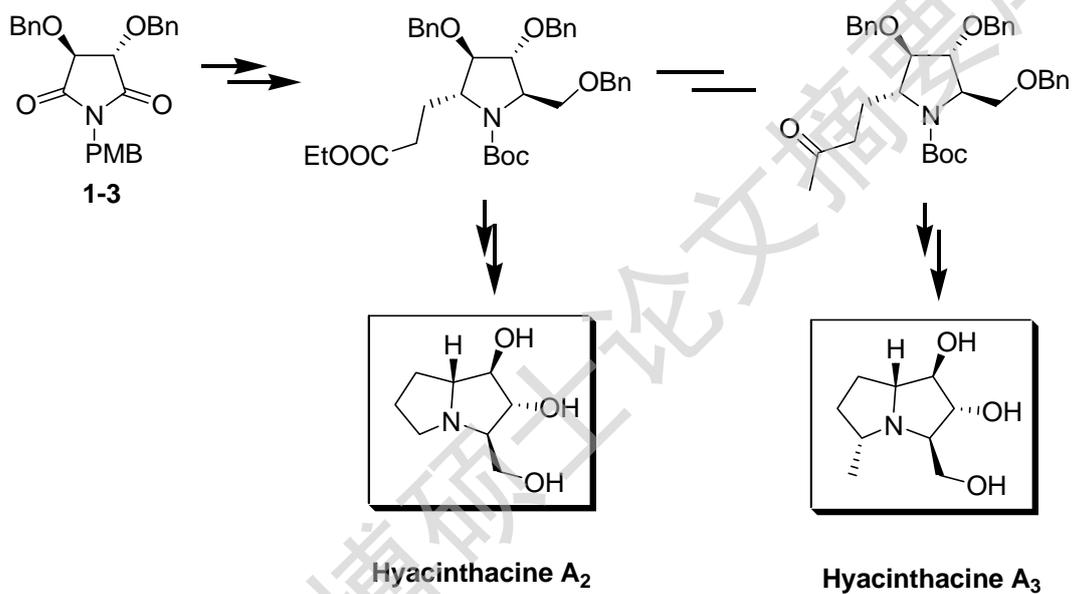


图 1.4

第二章 吡咯烷酮氮 α 位碳自由基合成子的形成及其方法学研究

第一节 文献回顾

1. 本实验室工作回顾

实验室近年来围绕吡咯烷(酮)体系氮 α 位的碳-碳键形成进行了诸多探索。在吡咯烷体系中,采用吡啶硫醚取代的底物 **2-1** 与亲电试剂在二碘化钐作用下,通过类似 Babier 反应方式,与醛、酮的“一瓶”反应可高立体选择性地 在氮 α 位形成反式的碳-碳键,得到羟烷基化产物 **2-2**^[7] (图 2.1.1)。

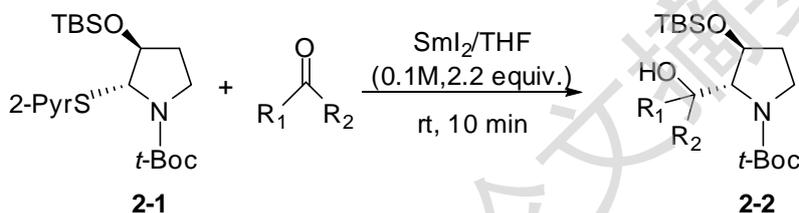


图 2.1.1

该反应可能机理(图 2.1.2),早期猜测可能是底物 **2-1** 在二碘化钐作用下首先生成自由基中间体 **A** 后并进一步还原得到形成碳负离子 **B**,进而与醛酮发生加成反应;但也存在另一种可能,吡啶硫醚先在二碘化钐作用下生成自由基中间体 **A**,而醛酮在二碘化钐作用下生成自由基负离子 **C**,进而发生偶联反应,得到羟烷基化产物 **2-2**。

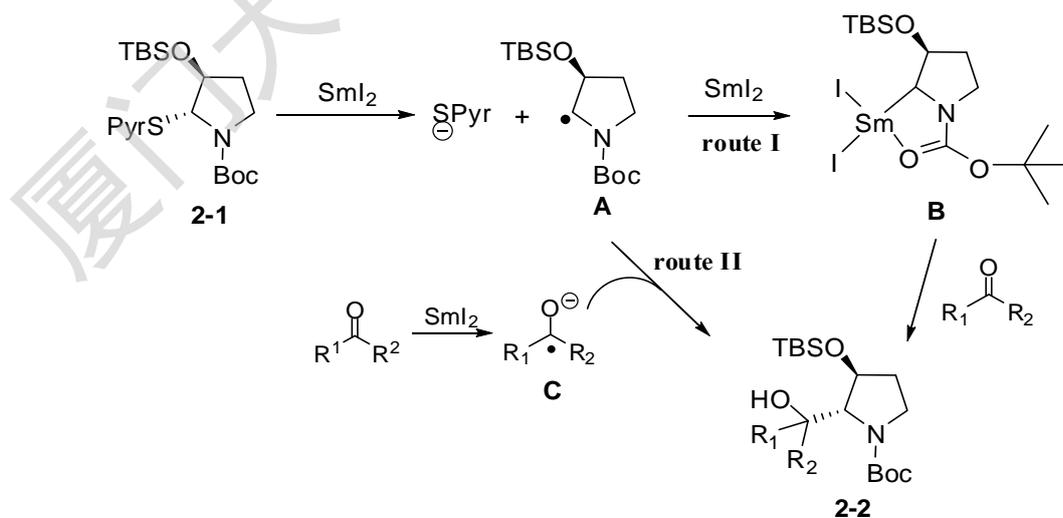


图 2.1.2

结合反应主要副产物为还原产物，及其反应条件，即使两种机理并存，我们认为此反应主要还是通过碳负离子机理进行的。而基于合成子的应用意义的考虑，显然吡咯烷酮结构对于构造分子更加有利，所以我们希望能够将此方法拓展至吡咯烷酮体系。

而由于吡咯烷酮体系中羰基的存在，而其 α 位氢的酸性强于氮 α 位的氢，使得反应过程中氮 α 位碳负离子形成后极易被交换至羰基 α 位。这一点在早期实验室研究中已经得到了证明：利用苯硫醚化合物 **2-3** 在萘-锂作用下还原锂化生成碳氧双负离子，再与亲电试剂反应，结果碳负离子发生了迁移，在羰基的 α 位立体选择性地形成了新的碳-碳键^[8](图 2.1.3)。这也说明此类基于碳负离子的方法很难拓展至吡咯烷酮体系，而我们在前期研究中也证实了这一点(图 2.1.4)。

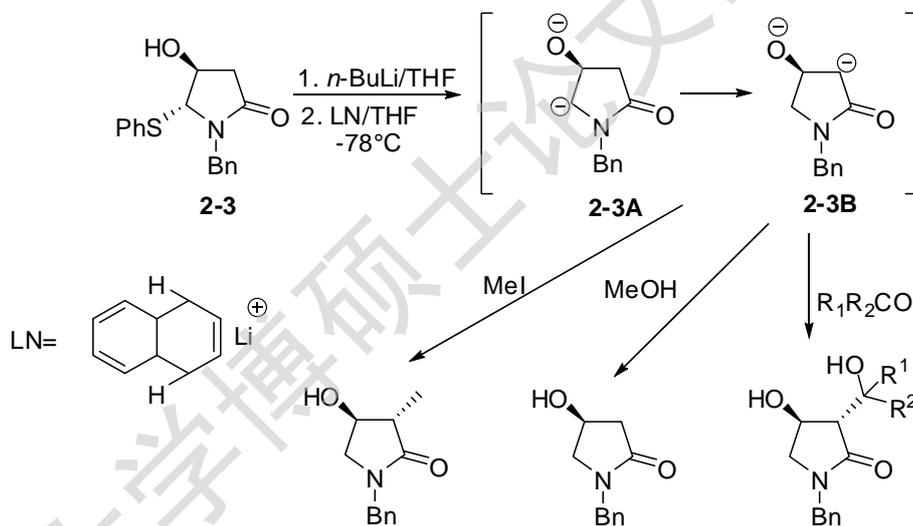


图 2.1.3

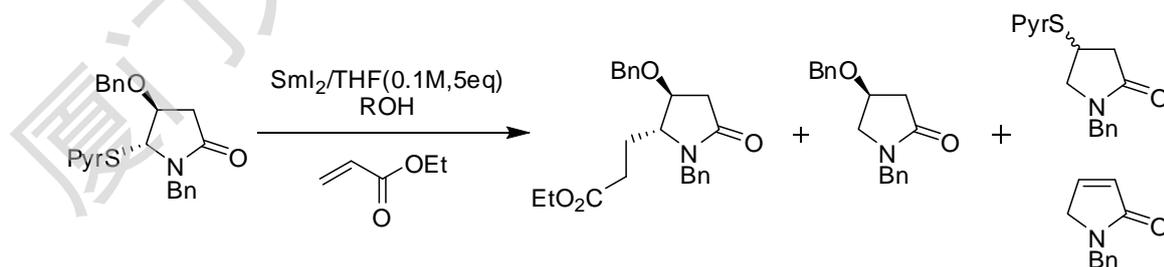


图 2.1.4

基于以上考虑，我们利用 SmI_2 单电子还原剂的特性，尝试在吡咯烷酮体系中通过控制反应停留在自由基中间体，并进而形成碳碳键。

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