

学校编号: 10384

分类号: \_\_\_\_\_ 密级\_\_\_\_\_

学号: 20520060153229

UDC\_\_\_\_\_

廈門大學

博 士 学 位 论 文

**Sarain A 双氮三环十一烷核心结构的不对称合成研究**

**Studies toward the Asymmetric Total Synthesis  
of Sarain A: A Diastereoselective Construction of the  
Diazatricyclic core**

杨 瑞 峰

指导教师: 黄培强 教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2010 年 7 月

论文答辩日期: 2010 年 8 月

学位授予日期: 2010 年 9 月

答辩委员会主席: 赵玉芬 院士

评 阅 人: 蒋腊生 教授

2010 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(黄培强)课题(组)的研究成果,获得(黄培强)课题(组)经费或实验室的资助,在(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):

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.....	I
缩略语简表.....	VII
第一章 引 言.....	1
第二章 Sarains A-C的研究背景.....	4
第一节 Sarains A-C的分离与鉴定.....	4
第二节 生物活性.....	5
第三节 生源合成.....	6
第四节 Sarain A的合成研究.....	8
参考文献.....	27
第三章 Sarain A双氮三环十一烷核心结构的合成探索.....	31
第一节 合成计划.....	31
第二节 结果与讨论.....	32
第三节 Sarain A双氮三环十一烷核心结构 161 的构筑.....	55
第四节 结果与讨论.....	56
第五节 本章小结.....	72
第六节 实验部分.....	73
参考文献.....	106
第四章 松叶蜂性信息素的不对称全合成.....	111
第一节 前言.....	111
第二节 文献回顾.....	112
第三节 合成计划.....	114
第四节 结果与讨论.....	116
第五节 本章小结.....	120
第六节 实验部分.....	121

参考文献.....	130
第五章 结论及论文发表情况.....	131
致谢	

厦门大学博硕士论文摘要库

## Contents

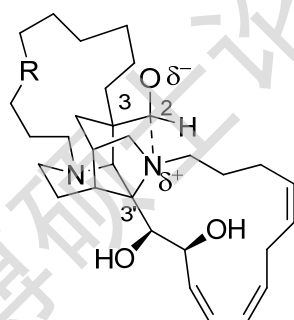
<b>Abstract (in Chinese)</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract (in English)</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbreviation</b> .....	<b>VII</b>
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapter 2 Background of the Research for Sarains A-C</b> .....	<b>4</b>
2.1 Isolation and Structure Determination .....	4
2.2 Biological activity .....	5
2.3 Biosynthesis .....	6
2.4 Studies towards the Synthesis of Sarain A .....	8
References.....	27
<b>Chapter 3 Studies towards the Asymmetric Total Synthesis of Sarain A:     Diastereoselective Construction of the Diazatricyclic core</b> .....	<b>31</b>
3.1 Strategy of the Research.....	31
3.2 Results and Discussion.....	32
3.3 The Diastereoselective Construction of the Diazatricyclic core <b>161</b> of sarain A .....	55
3.4 Results and Discussion .....	56
3.5 Conclusions of this Chapter .....	72
3.6 Experimental Section of this Chapter .....	73
References.....	106
<b>Chapter 4 The Asymmetry Total Synthesis of Sex Pheromone of Pine Sawfly ..</b>	<b>111</b>
4.1 Background of the Research .....	111
4.2 Review of the Reported Methods.....	112
4.3 Strategy of the Research.....	115
4.4 Results and Discussion.....	116
4.5 Conclusions of this Chapter .....	120
4.6 Experimental Section of this Chapter .....	121

References.....	130
<b>Chapter 5 Conclusions and Publications .....</b>	<b>131</b>
<b>Acknowledgements</b>	

厦门大学博硕士学位论文摘要库

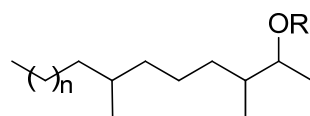
## 摘要

地中海中一种名为“*Reniera sarai*”海绵组织富含含有结构独特的海洋生物碱，其中最受关注的 sarains A-C 是由 Cimino 小组于1986年后相继分离提取出的，并对它们做了全面的鉴定。该类生物碱是由一个非常独特的具有双氮三环十一烷核心结构及两侧连结着两个大环所组成，其中14元环特别复杂—含有两个手性相邻醇及三个烯键。该类生物碱共含有7个手性中心，其中在 C-3和 C-3’为季碳手性中心，由于存在着 C-2位醛基与 N-1位叔胺的邻近相互作用，这种作用受到 pH 值及溶剂的影响，导致了对这类生物碱的纯化与结构确证复杂化。Sarains A-C 具有抗菌、杀虫及抗癌活性。正是基于 sarains A-C 独特与复杂的结构以及构筑手性中心的困难，完成对它们的全合成是一项巨大的挑战。直到2006年，Overman 小组经历了十几年努力，以总共46步反应实现了 sarain A 的首次不对称全合成。



sarain A : R = CH<sub>2</sub>  
 sarain B : R = (Z)-CH=CH  
 sarain C : R = (Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>

松叶蜂类害虫是我国重要森林害虫，近年来更加猖獗。现在研究所用的松叶蜂性信息素多数是从国外进口，对我国的人工合成提出了迫切的要求。



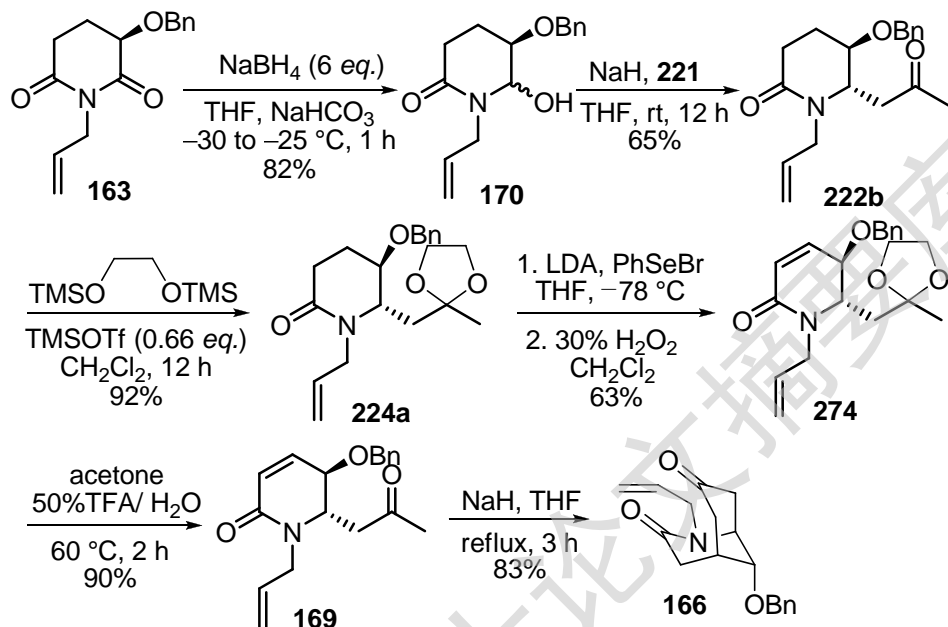
n = 2, 4, 6  
 R = COCH<sub>3</sub>, COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

鉴于以上二者的重要性，本论文的目的是：1、以廉价的 D-谷氨酸为手性源，建立一条简洁、高效、通用的 sarains A-C 双氮三环十一烷核心结构的不对称合成路线；2、从(S)-苹果酸出发合成 10 个光学活性松叶蜂性信息素。通过实验我们取得了以下结果：

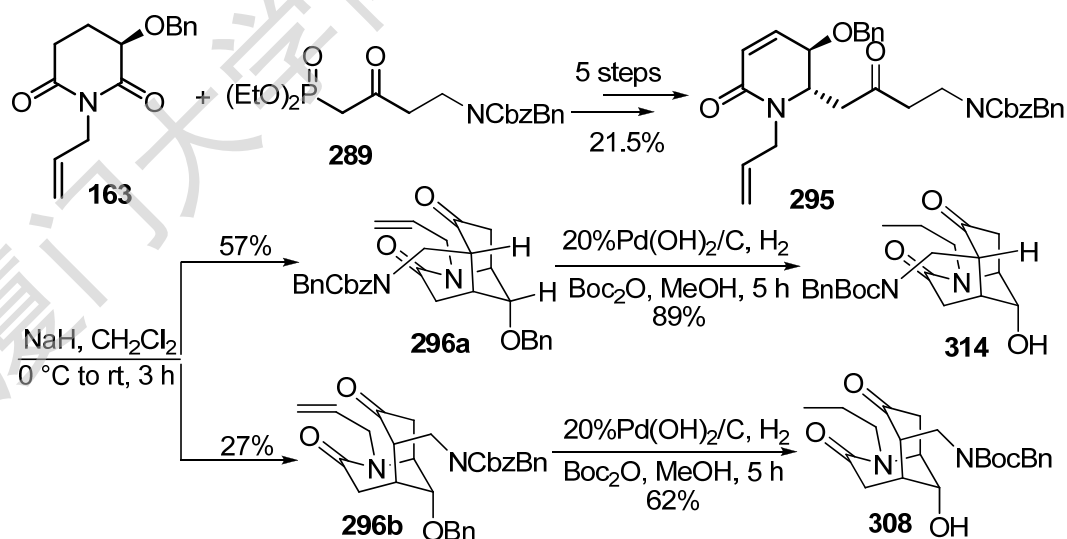
一、从手性合成子 **163** 出发经过 6 步反应，以 23%的总产率实现了二环结

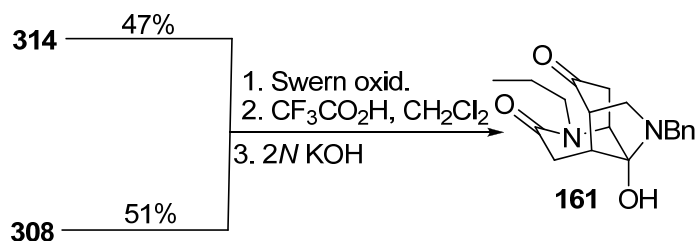


构 **166** 的不对称合成。关键步骤：1. 经串联的 HWE 反应与分子内 Micheal 加成反应在 **170** 的 C-6 位引入反式 2-丙酮基侧链；2. 碱促进下，合成砌块 **169** 的分子内 Micheal 加成。

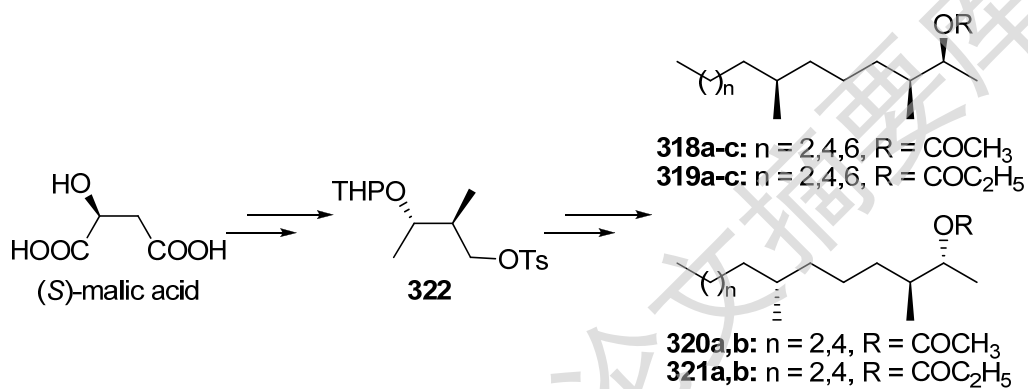


二、从手性合成子**163**出发, 经过5步反应合成关键中间体**295**, 它经分子内Micheal加成反应、氢化脱除Cbz和Bn、氧化-脱Boc-关环三步连做, 以7%总收率合成了 sarain A 双氮三环十一烷核心结构**161**。





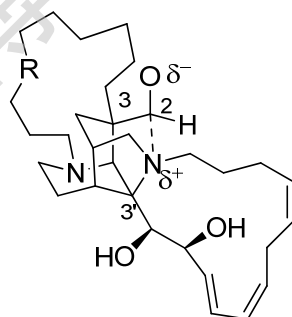
三、从(S)-苹果酸出发合成松叶蜂性信息素片断 **322**，然后用于 10 个光学活性松叶蜂性信息素分子的合成。



关键字：不对称合成，sarains A-C，双氮三环十一烷，串联反应，HWE 反应，分子内 Micheal 加成，松叶蜂性信息素

## Abstract

The Mediterranean sponge *Reniera sarai* is a rich source of structurally unique alkaloids. The most remarkable of these, sarains A–C, were isolated by Cimino and co-workers in 1986 and fully characterized three years later. These alkaloids contain a unique diazatricycloundecane core, which is flanked by two macrocyclic rings. Of these large rings, the 14-membered ring is especially intricate, with both vicinal diol and skipped triene functionalities. Sarains A–C possess a total of seven stereocenters, including two quaternary carbon atoms at C-3 and C-3'. In addition, the spatial proximity of the tertiary amine N-1 atom and aldehyde functional group in 1–3 results in a proximity interaction, which is sensitive to the pH and solvent environment. This interaction significantly complicates both the purification and characterization of these alkaloids. Sarains A–C display antibacterial, insecticidal, and antitumor activities. The intriguing structural features make sarains A–C attractive and challenging synthetic targets. Not until 2006 has the first asymmetric total synthesis of sarain A been accomplished by Overman's group, which involved a 46-step synthesis.

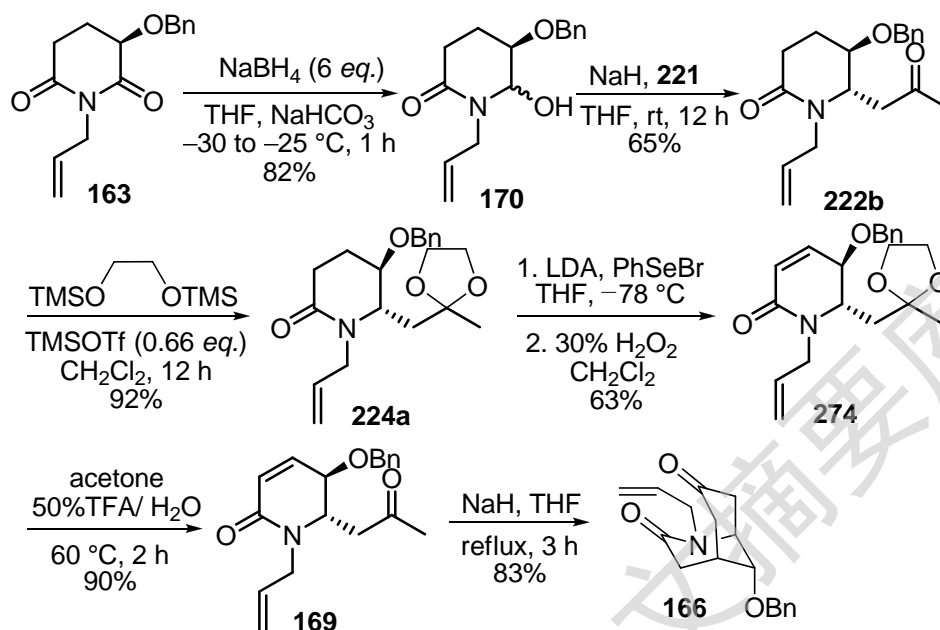


sarain A : R = CH<sub>2</sub>  
 sarain B : R = (Z)-CH=CH  
 sarain C : R = (Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>

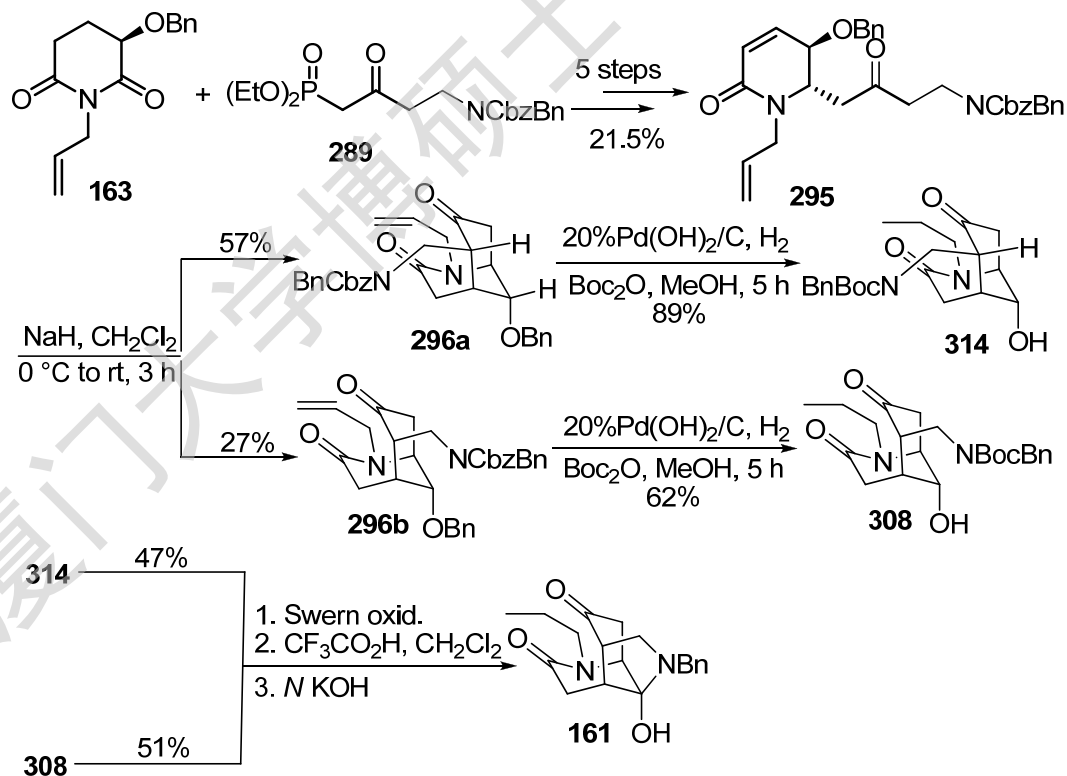
In view of the importance of the above two themes, the purposes of this paper are to develop: 1. a concise, efficient synthesis of Diazatricyclic for sarain A; 2. to undertake the total synthesis of sex pheromone of pine sawflies from (*S*)-malic acid. The main results and observations from these studies are listed as follows:

1. Starting from the building block **163**, the bicyclic system **166** was synthesized. There are two key procedures for the synthesis of **166**: First, To introduce 2-oxo-propyl group at C-6 position of intermediate **170**, a tandem HWE-aza-Michael reaction was

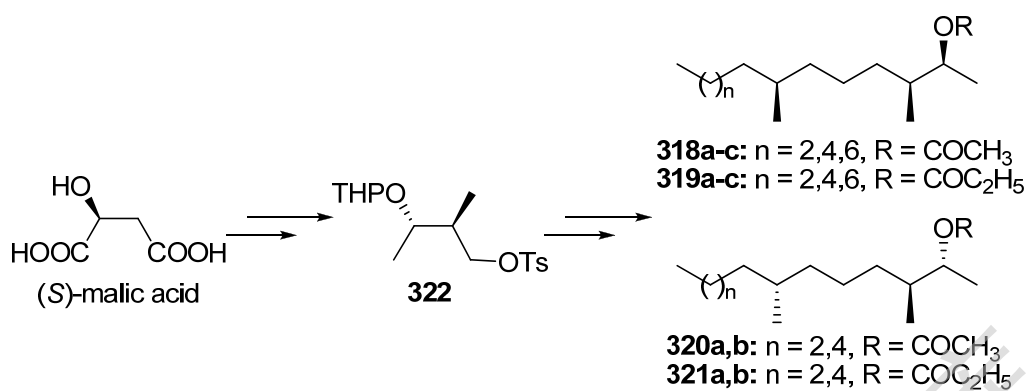
used.; Second, The base-promoted intramolecular Michael addition of compound **169**.



2. Starting from the building block **163**, the Diazatricyclic core **161** was synthesized.



3. The total synthesis of 10 optical isomers of sex pheromone of pine sawflies were achieved from (*S*)-malic acid .



Key words: Asymmetric synthesis, sarains A-C, diazatricyclic core, a tandem HWE-Michael reaction, intramolecular Michael reaction, sex pheromone of pine sawflies.

## 缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
Allyl	propylene / 烯丙基
Ar	aryl / 芳基
Bn	benzyl / 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl / 叔丁氧羰基
Bz	Benzoyl / 苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl / 苄氧羰基
Cy	cyclopentadienyl / cyclopentadienyl
<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
<i>o</i> -DCB	<i>o</i> -dichlorobenzene / 邻二氯苯
DEAD	diethyl azodicarboxylate / 偶氮二甲酸二乙酯
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran / 3,4-二氢吡喃
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基氢化铝
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 / 二甲基亚砜
HMDS	Hexamethyldisilazane / 六甲基二硅胺
HMPA	hexmethylphosphoric triamide / 六甲基磷酰胺
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid / 邻碘酰基苯甲酸
Imid	imidazole / 咪唑
LDA	lithium isopropylamide / 二异丙基氨基锂

LHMDS	bis(trimethylsilyl)amine lithium / 六甲基二硅基氨基锂
MsCl	Mesyl chloride / 甲磺酰氯
naph.	naphthalene / 萘
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide / <i>N</i> -甲基吗啉- <i>N</i> -氧化物
Ph	phenyl / 苯基
PTSA ( <i>p</i> -TsOH)	<i>p</i> -toluenesulfonic acid / 对甲苯磺酸
Py (pyr)	pyridine / 吡啶
RCM	ring-closing metathesis / 闭环复分解反应
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
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
THP	3,4-Dihydro-2H-pyran / 四氢吡喃
TIPS	Triisopropylsilyl / 三异丙基硅基
TIPSOTf	Triisopropylsilyl triflate / 三异丙基硅基三氟甲磺酸酯
TMS	trimethylsilyl / 三甲基硅基
TMSOTf	Trimethylsilyl triflate / 三氟甲磺酸三甲基硅酯
TPAP	Tetrabutylammonium Perruthenate / Pr <sub>4</sub> NRuO <sub>4</sub> / 过钌酸四丁基铵
Ts	Tosyl / 对甲苯磺酰基
TsCl	<i>p</i> -toluene sulfonyl chloride / 对甲苯磺酰氯

## 第一章 引言

海洋是孕育生命的适宜环境，海洋生物种类繁多，约占地球上生物种类的80%。人类使用海洋生物作为食物和药物有悠久的历史。在我国，早在“神农本草经”里就描述了海藻、文蛤和牡蛎的医药用途。明朝李时珍的《本草纲目》里已记载了近百种海洋生物的性味、功能和药用价值。20世纪30年代出现了以海洋生物为基础的制剂，如鱼肝油、海藻胶和藻酸等。

海洋是一个巨大的资源宝库，海洋环境和陆地环境的巨大差异导致海洋生物有独特的代谢方式和生化过程，从而使其产生多种多样的、结构新颖的化合物。迄今从海洋生物中已发现了大量的结构独特，有强的和特异药理活性的生物碱新化合物<sup>[1]</sup>。研究表明：从“*Haliclona tulearensis*”海绵中提取的生物碱 haliclorensin 6<sup>[2]</sup>，对P-388白血病具有一定的细胞毒性 ( $LD_{50} = 0.1 \text{ mg/mL}$ )。红藻海人草 (*Digenea Simples*) 中分离得到的海人草酸 ( $\alpha$ -kainic acid) 是一种中枢神经研究用的生物试剂<sup>[3]</sup>；从“*renosclerabrasil iensis*”海绵体中分离出的四环烷基哌啶生物碱 haliclonaclamine E<sup>[4]</sup>，对人体L929,B16 和U138 癌细胞有细胞毒性作用。从“*Reniera sarai*”海绵组织中提取出的 sarains A-C<sup>[5]</sup>是具有抗菌、杀虫及抗癌活性的大环生物碱 (图 1.1)。

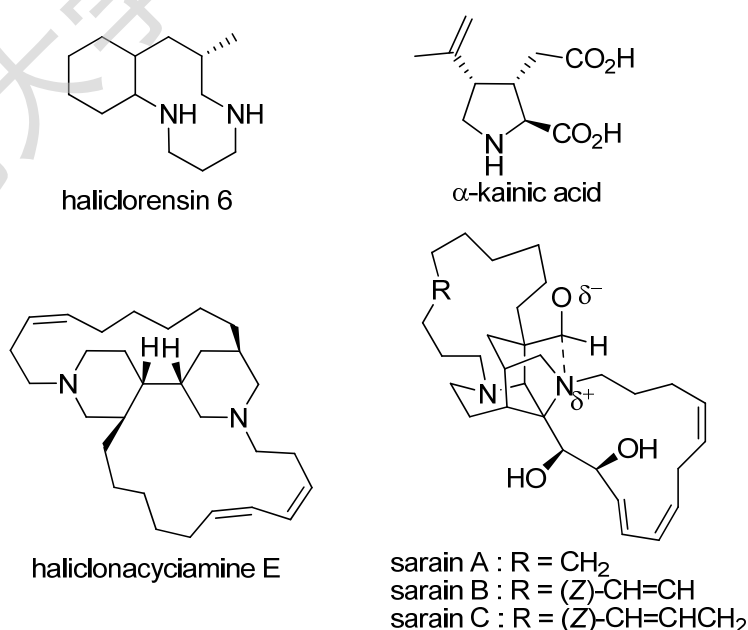


图 1.1



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](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库