

学校编号: 10384

分类号: _____ 密级 _____

学 号: 20520110153693

UDC _____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

基于仲酰胺活化的碳碳键形成方法及生
物碱 Cylindricine D 的不对称全合成研究

Studies on the C-C Bond Formation Methods Based on
the Activation of Secondary Amides and the Asymmetric
Total Synthesis of Cylindricine D

黄应红

指导教师姓名: 黄培强 教 授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2016 年 12 月

论文答辩时间: 2016 年 11 月

学位授予日期: 2016 年 12 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: 匡学功、李昂、洪然

2016 年 11 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)

2016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.本论文所涉及的部分研究成果已申请专利，部分研究成果尚未公开发表，因此本论文全文需保密 年，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

3.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：

2016 年 月 日

目 录

摘要	I
ABSTRACT	V
缩略语简表	X
第一章 引 言	1
第二章 酰胺的烷基化反应研究进展	10
第一节 酰胺的直接烷基化	11
第二节 酰胺的间接烷基化	15
第三节 酰胺活化烷基化	17
第四节 本章小结	27
参考文献	28
第三章 仲酰胺与非活化烯烃的偶联反应研究	33
第一节 文献回顾	34
第二节 研究计划	40
第三节 结果与讨论	41
第四节 本章小结	66
第五节 实验部分	68
参考文献	103
第四章 仲酰胺与烯烃串联还原关环反应研究	108
第一节 研究计划	109
第二节 结果与讨论	110
第三节 本章小结	117
第四节 实验部分	118
参考文献	131
第五章 仲酰胺与烯烃直接合成四氢喹啉和喹啉反应研究	133

第一节 文献回顾	134
第二节 研究计划	141
第三节 结果与讨论	142
第四节 本章小结	148
第五节 实验部分	149
参考文献	162
第六章 仲酰胺与芳香化合物的偶联反应研究	164
第一节 文献回顾	165
第二节 研究计划	171
第三节 结果与讨论	172
第四节 本章小结	179
第五节 实验部分	180
参考文献	193
第七章 仲酰胺的直接还原烷基化反应研究	197
第一节 文献回顾	198
第二节 研究计划	201
第三节 结果与讨论	202
第四节 本章小结	210
第五节 实验部分	211
参考文献	229
第八章 生物碱 <i>Cylindricine D</i> 的不对称合成研究	231
第一节 文献回顾	232
第二节 研究计划	246
第三节 结果与讨论	247
第四节 本章小结	256
第五节 实验部分	258
参考文献	264
结论	267

论文发表情况	270
致谢	272

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Contents

ABSTRACT (in Chinese)	I
ABSTRACT (in English)	V
List of Abbreviation	X
Chapter 1 Preface	1
Chapter 2 Research Background of Amide Transformations in C-C Bond Formation	10
2.1 Direct Alkylation of Amides.....	11
2.2 Indirect Alkylation of Amides	15
2.3 Alkylation of Amides Based on Amide Activation	17
2.4 Conclusions of This Chapter	27
References	28
Chapter 3 Studies on the Direct Coupling of Secondary Amides with Alkenes	33
3.1 Review of the Reported Methods	34
3.2 Research Plan	40
3.3 Results and Discussion	41
3.4 Conclusions of This Chapter	66
3.5 Experimental Section	68
References	103
Chapter 4 Studies on the Direct Transformation of Secondary Amides and Alkenes to Pyrrolidines and Piperidines	108
4.1 Research Plan	109
4.2 Results and Discussion	110
4.3 Conclusions of This Chapter	117
4.4 Experimental Section	118
References	131

Chapter 5 Studies on the Direct Transformation of Secondary Amides and Alkenes to Tetrahydroquinolines and Quinolines	133
5.1 Review of the Reported Methods	134
5.2 Research Plan	141
5.3 Results and Discussion	142
5.4 Conclusions of This Chapter	148
5.5 Experimental Section	149
References	162
Chapter 6 Studies on the Direct Coupling of Secondary Amides with Arenes	164
6.1 Review of the Reported Methods	165
6.2 Research Plan	171
6.3 Results and Discussion	172
6.4 Conclusions of This Chapter	179
6.5 Experimental Section	180
References	193
Chapter 7 Studies on the Direct Reductive Alkylation of Secondary Amides	197
7.1 Review of the Reported Methods	198
7.2 Research Plan	201
7.3 Results and Discussion	202
7.4 Conclusions of This Chapter	210
7.5 Experimental Section	211
References	229
Chapter 8 Asymmetric Synthesis of (+)-Cylindricine Alkaloids	231
8.1 Review of the Reported Methods	232
8.2 Research Plan	246
8.3 Results and Discussion	247
8.4 Conclusions of This Chapter	256
8.5 Experimental Section	258

References	264
Conclusions	267
Publications	270
Acknowledgements	272

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘 要

有机合成方法学和天然产物全合成是有机化学的两个重要分支,直接推动并促进有机化学及药物研发等相关学科领域的发展。

本论文包含两方面的工作,一是发展基于仲酰胺活化形成 C-C 键方法学的研究,二是拓展叔酰胺-酮双烷基化构筑 *N*-杂季碳的方法学应用到 *Cylindricine* 类生物碱的不对称合成研究。

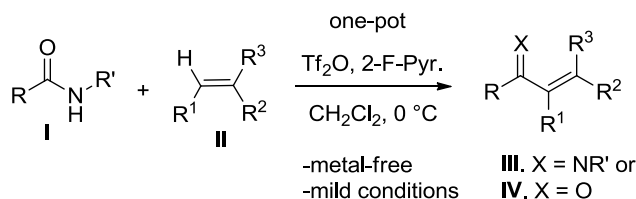
酰胺是一类重要的有机合成和药物合成中间体,也构成了蛋白质的主要结构特征。此外,酰胺基常用作胺的保护基、C-H 活化反应的活化定位基团。然而,酰胺高度稳定,羰基的反应活性非常低。因此,发展具有步骤经济性和普适性的酰胺直接形成 C-C 键的转化方法,是一兼具挑战性和重要意义的课题。

Cylindricine 类生物碱是 Blackman 小组于 1993 至 1995 期间,在塔斯马尼亚岛东海岸从一种叫 *Clavelina cylindrica* 的海洋海鞘类生物体分离提取得到,它们对一种 DNA 修复缺失的酵母菌株具有良好的生物活性。这些生物碱都具有一个 *N* 杂季碳螺环的三环核心骨架,对它们的合成一直是有机合成化学家关注的课题。

在本课题组发展的基于三氟甲磺酸酐(Tf_2O)活化酰胺直接转化并形成 C-C 键的方法学研究基础上,本学位论文进一步发展具有步骤经济性和普适性的酰胺与弱亲核试剂形成 C-C 键的转化方法学研究及应用。通过本论文的工作,主要取得了以下结果:

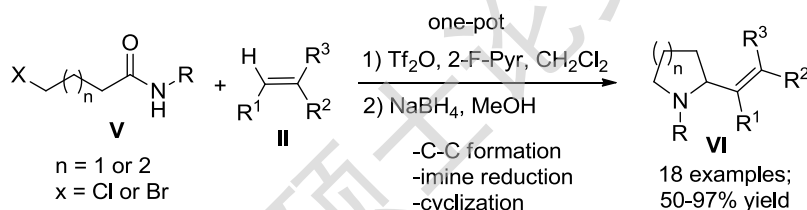
一、发展了温和的无金属参与的仲酰胺与烯烃的分子间偶联反应(第三章)

基于酰胺活化,发展了无金属参与下仲酰胺与非活化烯烃的分子间交叉偶联反应,实现了弱亲电性仲酰胺 **I** 与弱亲核性烯烃 **II** 在“一瓶”反应中直接形成 α,β -不饱和酮 **III** 或 α,β -不饱和亚胺 **IV**, 并且对可能的反应机理进行了探索,这是仲酰胺与烯烃交叉偶联的首例报道。该方法具有反应条件温和、效率高、操作简便、良好的官能团容忍性和化学选择性等优点。此部分主要工作发表于 *Nature* 子刊: *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 28801。



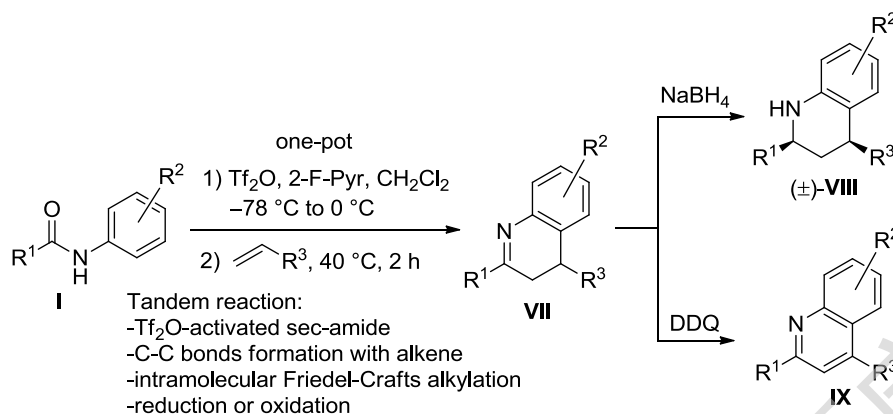
二、发展了仲酰胺与烯烃串联还原环化反应一步合成 α -烯基取代吡咯和哌啶的方法(第四章)

基于酰胺活化, 发展了分子内含有卤素的仲酰胺与烯烃直接还原烯基化方法。仲酰胺 **V** 经 Tf_2O 活化后与烯烃反应先形成亚胺, 串联亚胺的还原与卤素的关环反应, 实现了仲酰胺 **V** 向 α -烯基取代哌啶和吡咯 **VI** 的直接转化, 并应用于天然产物 *caulophyllumine B*、*coniceine* 的快速合成。在该方法中, 采用温和的烯烃做亲核试剂, 实现了“一瓶”酰胺活化、C-C 键形成、还原和关环串联 4 步反应, 符合步骤经济性原则。此部分工作正在整理投稿中。



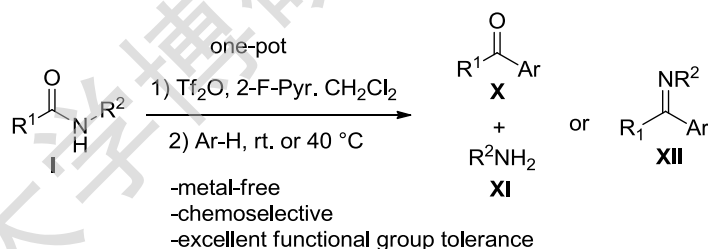
三、发展了仲酰胺与烯烃串联付-克烷基化环化反应一步合成四氢喹啉和喹啉的方法(第五章)

基于酰胺活化, 发展了仲酰胺与烯烃反应一步合成四氢喹啉和喹啉的方法。该方法“一瓶”串联仲酰胺 **I** 活化与烯烃反应形成 C-C 键、阳离子的付-克烷基化环化反应和亚胺 **VII** 的还原, 符合步骤经济性原则, 相当于 *N*-芳基仲酰胺 **I** 与烯烃的形式上[4+2]环加成反应, 从而实现 *N*-芳基仲酰胺 **I** 到四氢喹啉 **VIII** 和喹啉 **IX** 的一步转化, 为含该结构活性天然产物和药物的合成奠定了良好基础。此部分工作正在整理投稿中。



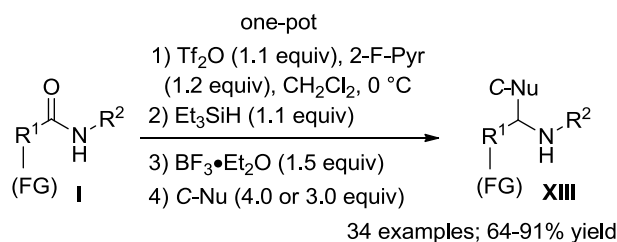
四、发展了无金属参与的仲酰胺与芳香化合物的偶联反应合成芳香酮和亚胺的方法(第六章)

基于酰胺活化,发展了仲酰胺与芳香化合物分子间反应合成芳香酮和芳香亚胺的方法。该方法中,仲酰胺 **I** 经 Tf_2O 活化后,与芳香亲核试剂反应可以直接合成芳香亚胺 **XII**,而经水解后得到相应的芳香酮 **X** 和胺 **XI**。芳香酮是在有机合成中占有极其重要地位的一类多用途的化合物。而该方法可以较好地实现普通仲酰胺 **I** 到酮 **X** 的直接转化,且该方法具有很好的官能团容忍性和化学选择性。此部分工作投稿于 *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9020–9027。



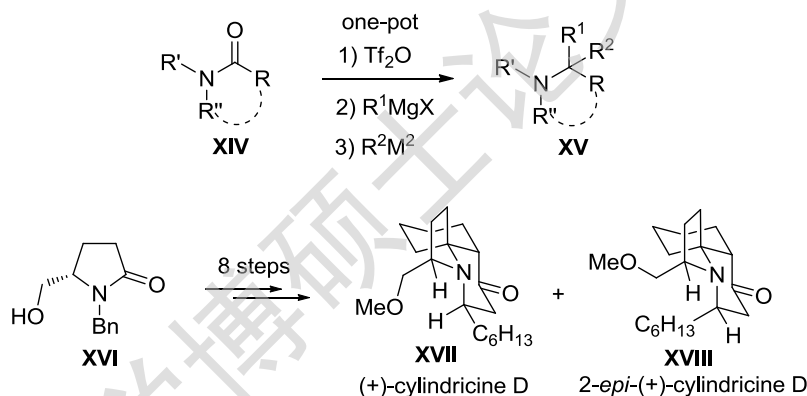
五、发展了具有化学选择性的仲酰胺直接还原烷基化一步合成 α -取代仲胺的方法(第七章)

基于酰胺活化,发展了具有化学选择性的仲酰胺直接还原烷基化方法,使仲酰胺 **I** 在“一瓶反应”中先后与还原剂 Et_3SiH 和有机金属试剂反应,成功在仲酰胺羰基碳上引入一个取代基,从而实现由仲酰胺 **I** 一步合成 α -取代仲胺 **XIII**。考虑到 α -取代胺类化合物的广泛生物活性,该方法可应用于含氮活性分子和药物分子的合成。此部分工作发表于 *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2861–2868。



六、叔酰胺直接双烷基化反应一步构建 *N* 杂季碳在生物碱 **Cylindricine D** 的不对称合成中的应用(第八章)

Cylindricine 类生物碱具有 *N* 杂螺环的三环核心骨架，我们采用实验室发展的叔酰胺“一瓶”双烷基化反应快速的构建氮杂季碳和分子内 Michael 反应为关键反应快速构建 **Cylindricine** 类生物碱的核心骨架。从焦谷氨醇 **XVI** 出发经过 8 步以总产率 15.7% 完成了天然产物(+)-**Cylindricine D** 不对称合成。此部分工作正在整理投稿中。



关键词： 酰胺活化；碳-碳键形成；烯烃；还原烷基化；无金属；付-克酰基化；芳香化合物；喹啉；四氢喹啉；哌啶；吡咯；双烷基化；串联反应；一瓶反应；**Cylindricine**；生物碱

ABSTRACT

Organic synthetic methodology and total synthesis of natural products are two important branches of organic chemistry, which continue to promote the development of chemistry, drug R & D and relative fields.

This thesis contains two parts. **Part I**, based on the amide activation, developed methodologies for the transformations of secondary amides in C-C bond formation, and **part II**, study towards asymmetric synthesis of the cylindricine alkaloids using reductive bis-alkylation of tertiary amides developed by our laboratory.

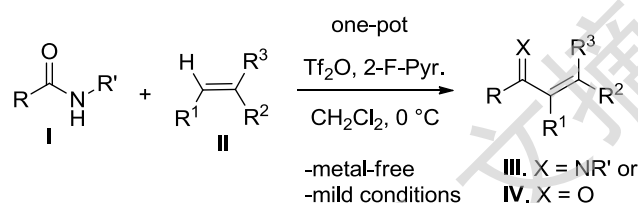
Amide is a kind of highly stable and easily available carboxylic acid derivative with a high oxidation state. These features make it not only a kind of important synthetic intermediate, also the main structure characteristic of the protein. In addition, amides also serve as protecting group of amine and powerful directing groups in C-H activation reactions. Nonetheless, it is textbook knowledge that the low reactivity of amides is a result of resonance stabilization. This stabilization reduces the susceptibility of amides towards nucleophilic attack. Consequently, the development of general and step-economical methods for the direct transformation of amides in C-C bond formation is both a highly desirable and a challenging objective.

The cylindricine alkaloids were isolated from the marine ascidian *Clavelina cylindrica* by Blackman et al. between 1993 and 1995. These structurally related compounds exhibit bioactivity against a DNA-repair-deficient yeast strain and also inhibit the growth of murine leukemia and human solidtumor cell lines. Their tricyclic ring system is comprised of a spirocyclic amine that makes them an attractive target for total synthesis.

On the basis of the research on the direct conversion of amides based on amide activation by trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf₂O) in our group, we further develop the step-economy and direct transformation of amides into other functional groups along with the C-C bond formation and its application in natural products synthesis. The main results and observations from these studies are listed as follows.

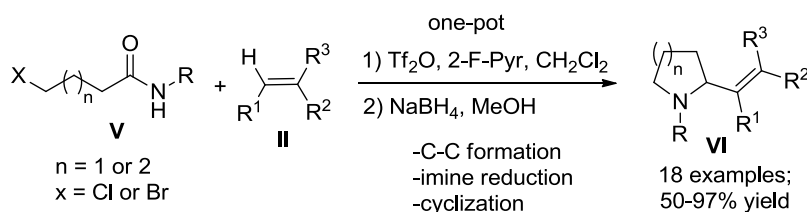
1. Developed a general method for metal-free C–H alkyliminylation and acylation of unactivated alkenes with secondary amides. (Chapter 3)

Based on amide activation, a metal-free intermolecular coupling reaction of secondary amides with unactivated alkenes has been developed. This method provides a direct and high-yielding access to α,β -unsaturated ketimines **III** and enones **IV** from two classes of readily available and stable starting materials. This one-pot reaction is characterized by its mild reaction conditions, excellent functional group tolerance and chemoselectivity. This work was published in *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 28801.



2. Developed a general method for the one-pot transformation of secondary amides with alkenes to α -alkenyl substituted pyrrolidines and piperidines (Chapter 4)

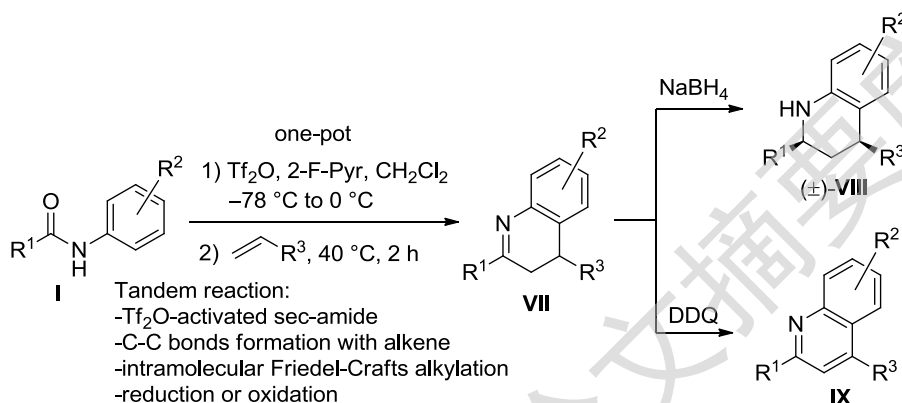
Based on amide activation, a direct alkenylation and reductive cyclization of secondary amides has been developed. First, the activated-secondary amides **I** react with alkenes to give imines, then the reductive cyclization of imines completing the transformation of secondary amide to α -alkenyl substituted pyrrolidines and piperidines **VI**. This reaction provides a new method for synthesis of α -alkenyl substituted pyrrolidines and piperidines. This versatile and mild method has been applied to the the synthesis of natural products caulophyllumine B and coniceine.



3. Developed a general method for the one-pot transformation of secondary amides with alkenes to tetrahydroquinoline and quinoline (Chapter 5)

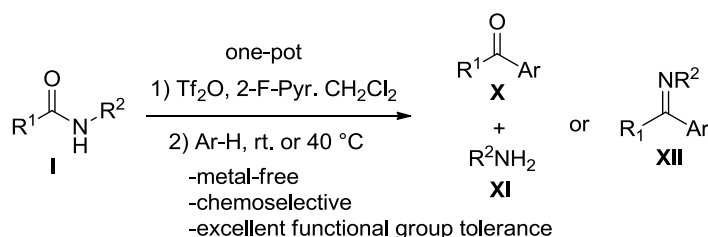
Based on amide activation, a one-pot alkenylation, Friedel-Crafts alkylation and reductive/ or oxidation of *N*-aryl secondary amides has been developed. The

dihydroquinoline intermediates **VII** formation by a formal [4+2] cycloaddition of secondary amides **I** with alkenes, which could be reduced or oxidized to tetrahydroquinoline **XIII** and quinoline **IX**, respectively. This versatile and mild method will find application in the synthesis of bioactive quinoline derivatives and medicinal agents.



4. Developed a general method for the metal-free intermolecular coupling of secondary amides with arenes (Chapter 6)

Based on amide activation, a direct transformation of secondary amides **I** into aromatic ketimines **XII** and aromatic ketones **X** with C–C bond formation is described, which can also be used for *N*-deacylation of secondary amides. The method displayed excellent functional group tolerance and chemoselectivity. Considering many aromatic ketimines and aromatic ketones are either bioactive compounds or pivotal building blocks, the present method will find applications in the synthesis natural products and medicinal agents. This work was published in *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9020–9027.



5. Developed a general and chemoselective method for the transformation of secondary amides to α -substituted secondary amines (Chapter 7)

Based on amide activation, a general and chemoselective reductive

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts 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.