

学 校 编 码 : 10384

分类号 _____ 密级 _____

学 号: 20520061151936

UDC _

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

天然产物Hyacinthacine A₂和Hyacinthacine
A₃
的不对称合成研究

Studies on Asymmetric Synthesis of
Hyacinthacine A₂ and Hyacinthacine A₃

刘 文 君

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: 2008年11月

论文答辩时间: 2008年12月

学位授予日期: 2008年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2008年11月

天然产物Hyacinthacine A₂和Hyacinthacine A₃的不对称合成研究

刘文君

指导教师 黄培强教授

厦门大学

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

中文摘要.....	I
英文摘要.....	IV
缩略语一览表.....	VII
第一章 引言.....	1
第二章 天然产物 Hyacinthacine _{A2} 和 Hyacinthacine A ₃ 的不 对称合成研究.....	6
第一节 文献回顾.....	7
第二节 合成计划.....	17
第三节 结果与讨论.....	19
第四节 小结.....	31
第五节 实验部分.....	33
第三章 Cytosporone B 类单羟基衍生物的合成.....	49
第一节 文献回顾.....	50
第二节 合成计划.....	52
第三节 结果与讨论.....	53
第四节 小结.....	55
第五节 实验部分.....	57

致谢

Contents

Abstract (in Chinese)	I
Abstracts (in English)	IV
List of Abbreviations	VII
Chapter 1. Preface	1
Chapter 2. Studies on the Asymmetric Synthesis of Hyacinthacine A₂ and Hyacinthacine A₃	6
1. Literature Review	7
2. Synthetic Plan	17
3. Results and Discussion	19
4. Conclusion	31
5. Experimental Section	33
Chapter 3. Synthesis of Cytosporone B Analogues with One Hydroxyl Group	49
1. Literature Review	50
2. Synthetic Plan	52
3. Results and Discussion	53
4. Conclusion	55
5. Experimental Section	57
Acknowledgments	

摘要

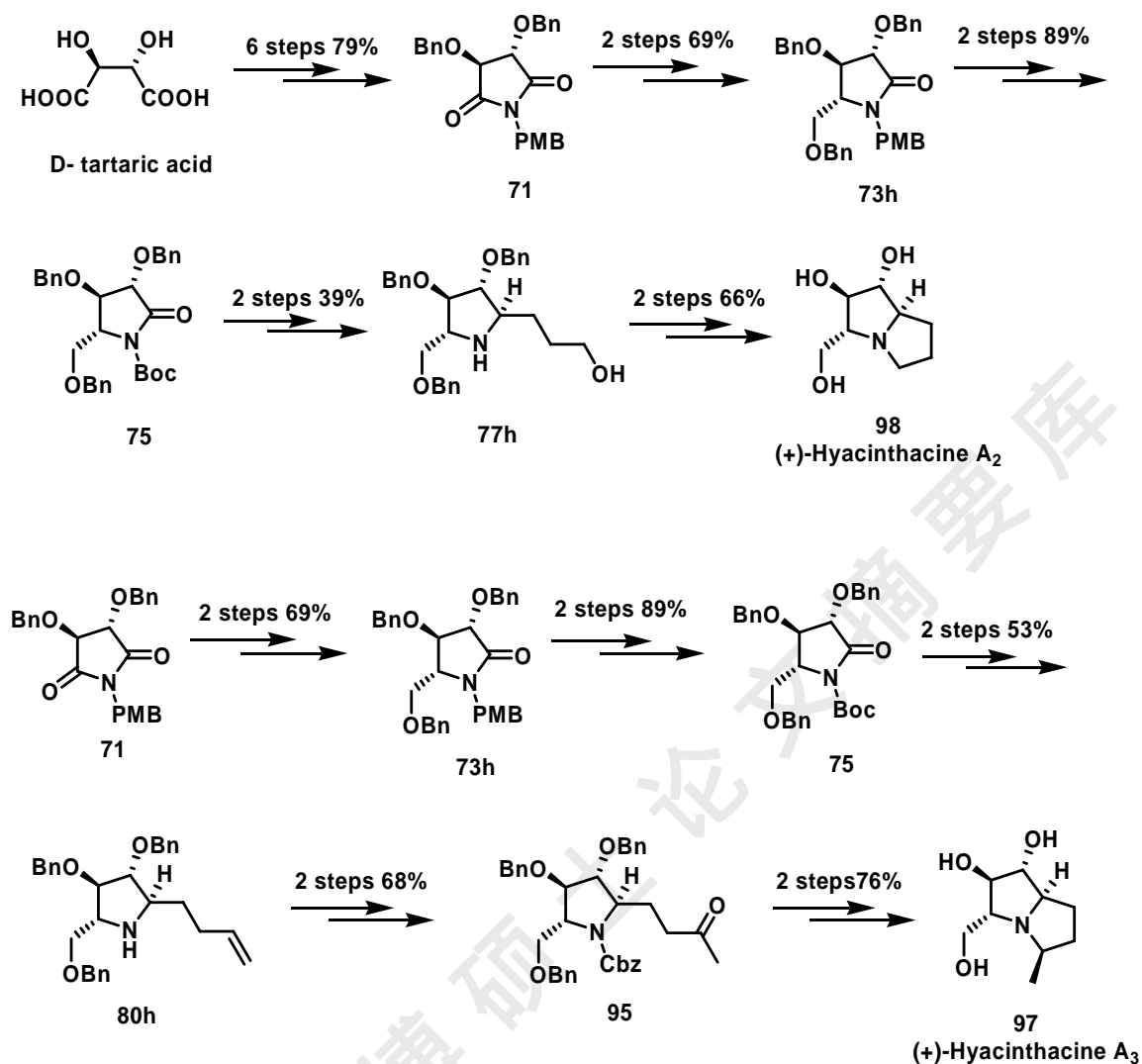
自然界中存在许多含吡咯环的生物碱，它们中大多都具有重要的生理活性，在医药生化等方面具有广阔的应用前景，而多羟基吡咯西里啉类生物碱由于其特殊的结构和生理药理性质，引起了人们的广泛的研究兴趣。

本论文拓展了手性合成砌块 3, 4-二羟基戊二酰亚胺的多用性，将其应用到吡咯西里啉类天然产物 hyacinthacine A₂ 和 hyacinthacine A₃ 的全合成中。

一、 Hyacinthacine A₂ 和 Hyacinthacine A₃ 的不对称合成研究

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。

本论文的工作之一就是完成了对 hyacinthacine A₂ 和 hyacinthacine A₃ 的不对称合成研究。从 D-酒石酸出发，通过对已知方法的改进，高产率的合成了重要的合成砌块 **71**。以 SmI₂ 作为媒介，化合物 **71** 与氯甲基苄基醚在 C-5 (C-2) 位发生加成，紧接着还原除去羟基，立体选择性的和成了重要的中间体 **73h** (6: 1)。通过更换其氮原子的保护基，我们可以通过格氏加成还原反应在 C-2 位引入所需的侧链，并且具有较好的立体选择性 (7.3: 1 和 8: 1)。最后通过环合、去保护，合成了 (+)-hyacinthacine A₂ 和 (+)-hyacinthacine A₃。分别经历了 15 步和 17 步反应，总产率分别为 13% 和 8%。建立了合成 hyacinthacines 系列化合物的通用的方法。



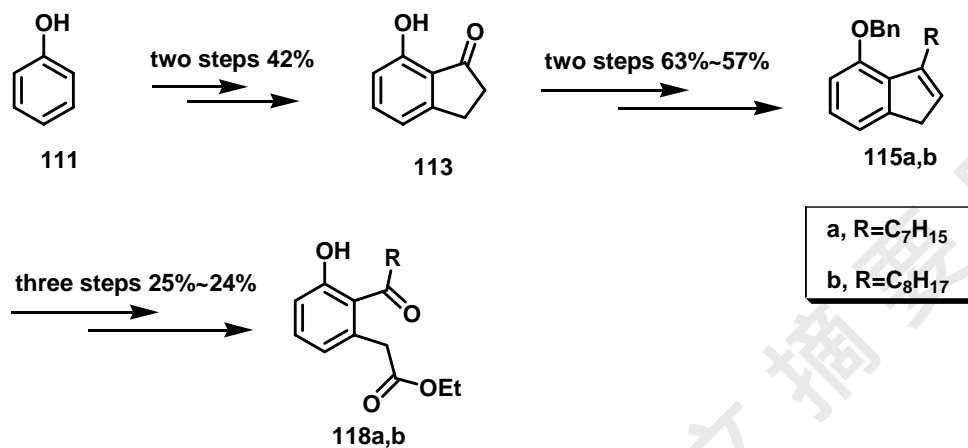
二、Cytosporone B类单羟基衍生物的合成

恶性肿瘤已逐步成为超过心脑血管疾病的头号杀手，极大地危害着人类健康。当前，针对各类靶点的抗肿瘤药物研发进展迅速。从最初的细胞毒作用逐渐发展到作为抗肿瘤药物靶点抑制剂的有机小分子化合物，始终是抗肿瘤药物的研究热点。

研究表明分离自海洋内生真菌 HTF3 的聚八酮化合物 cytosporone B，具有较好的抗肿瘤和细胞毒活性，有潜在的药用价值。本论文的目的在于有机合成制备 cytosporone B 类单羟基系列衍生物，供厦门大学生命科学学院进行抗肿瘤作用的构效关系研究，并用于开展高活性衍生物的急性毒性和动物体内抗肿瘤活性实验。本论文工作取得了以下成果：

从苯酚出发经一已知的三步两瓶反应合成得到了 7-羟基-1-茛酮 **113**，通过将

其与不同的格氏试剂加成，引入不同的碳链。最后通过 $K_2Cr_2O_7$ 氧化断键、酯化、脱保护得到目标分子 **118a** 和 **118b**。本合成经六步反应，以 5%~6% 的总产率合成了目标分子 **118a** 和 **118b**。发展了一条新的多样性导向的合成路线，为其它单羟基类衍生物的合成奠定了基础。



关键词： 不对称合成; Hyacinthacine; 还原烷基化; 还原一环化; Wacker 氧化; Cytosporone B。

Abstracts

Pyrrolizidine alkaloids occur widespread in nature and many of them possess a variety of important biological activities. Due to their interesting structural features and pharmacological properties, much effort has been directed towards the stereoselective synthesis of these natural products.

In this dissertation, the *D-O,O'*-dibenzyltartaimide-based synthetic methodology, developed from our laboratory, was improved and used for the total synthesis of hyacinthacine **A₂** and hyacinthacine **A₃**. The main results and observations from these studies are listed as follows:

Part I Studies on the Asymmetric Synthesis of Hyacinthacine **A₂ and Hyacinthacine **A₃**.**

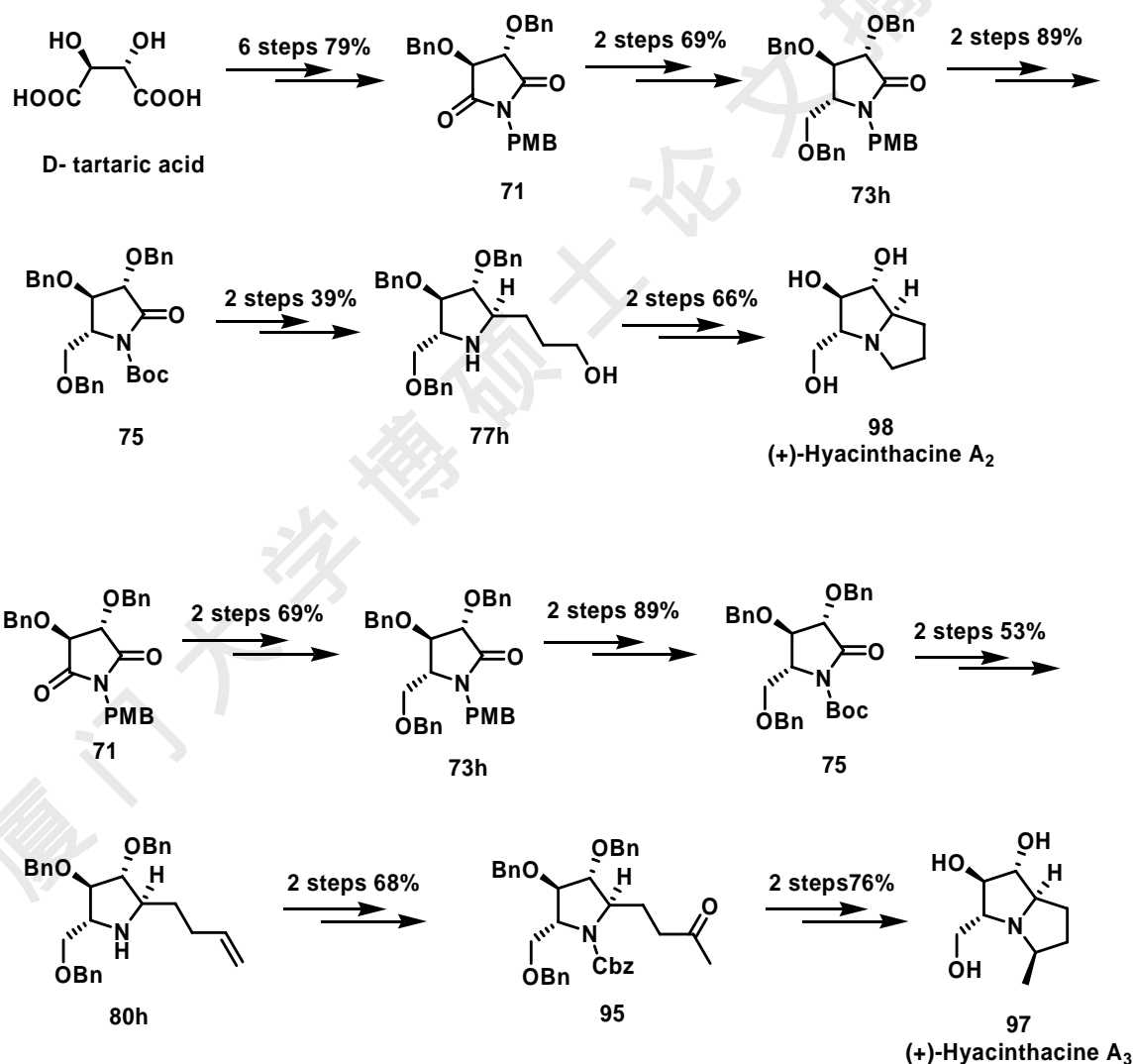
Polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids are naturally occurring compounds with a substantial interest as inhibitors of glycosidases and glycosyltransferases. Like other polyhydroxylated alkaloids, they may lead to potential therapeutic drugs against diabetes II, cancer and viral infections including HIV. Among the polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids, those possessing a hydroxymethyl substituent at C-3 are relatively rare in nature. Hyacinthacines are this kind of compounds, which have been recently isolated from the bulbs of *Muscari armeniacum* (Hyacinthaceae) and demonstrated to be good inhibitors against rat intestinal lactase, rat epididymis α -l-fucosidase, and amyloglucosidase from *Aspergillus niger*. Consequently, these compounds became attractive synthetic targets and their high potential for therapeutic applications has prompted many efforts for devising general strategies for accessing them and their congeners.

One aim of this thesis is to accomplish the asymmetric synthesis of hyacinthacine **A₂** and hyacinthacine **A₃**, exploring a new strategy for the synthesis of hyacinthacines. The requisite *D-O,O'*-dibenzyltartarimide **71** was prepared from *D*-tartaric acid by modification of a known method, which allows using cheaper reagents and affords higher yields. For the introduction of the benzyloxymethyl group, we also investigated a variant featuring cesarium diiodide-mediated benzyloxymethylation. The subsequent reductive dehydroxylation led to *trans*-diastereomer **73h** in a ratio of 6:1

from **71**.

After changing the *N*-protection group to -Boc, we introduced the TBS-protected propanol group. And then a second reductive dehydroxylation followed, which afforded, in one-pot, the reductive dehydroxylation/ *N*-deprotection anti product as main product **77h** (7.3:1). Finally hyacinthacine **A₂** was obtained via two steps with a total yield of 16%.

A 1-butene group was introduced to **73h** in the synthesis of hyacinthacine **A₃**. **80h** was obtained via the same procedure mentioned before in a ratio of 8:1. The following oxidation and reductive-cyclization afforded hyacinthacine **A₃** with a total yield of 15%.

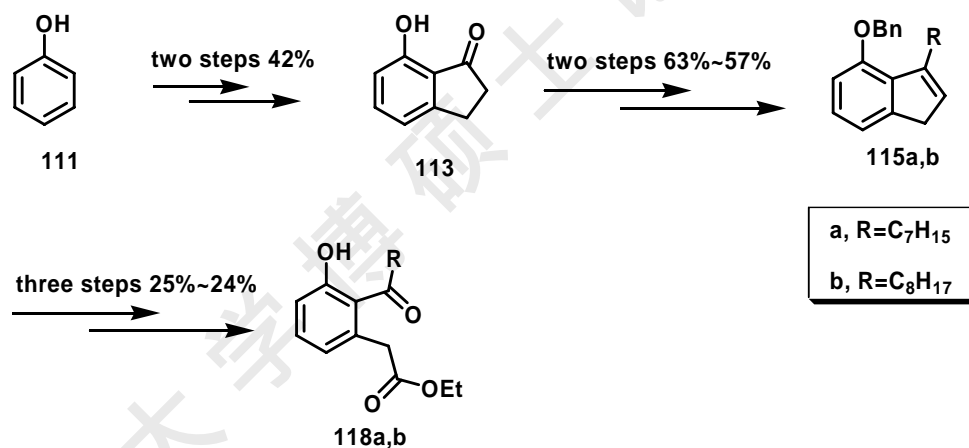


Part II Synthesis of Cytosporone B Analogues with One Hydroxyl Group

Malignant tumor disease threatens human life and health seriously. In the near future, it would become the number one killer followed by cardio-cerebral vascular diseases. Recently, researches on antitumor drugs have achieved much progress. Among them, small organic molecule drugs are receiving more and more attention.

Cytosporone B, a polyketides compound which was isolated from endophytic fungi *dothiorella sp.* (HTF3), exhibited great antifungal and cytotoxin activities with the potential of pharmaceutical value. In this dissertation, the synthesis of cytosporone B analogues with one hydroxyl group were investigated. The main results are listed as follows:

Starting from phenol, 7-hydroxy-2,3-dihydroinden-1-one **113** was synthesized in a known three steps-two ports reaction. Treated with different Grignard reagents, compound **113** was converted to *1H*-indene **115** with different carbon chains on C-3. The following oxidation, esterification and deprotection gave the target molecule **118a** and **118b** in total yield of 5% and 6%. This approach is cheap and flexible, and is suitable for the synthesis of other compounds with similar structures.



Keywords: Asymmetric synthesis; Hyacinthacine; Reductive alkylation; Reductive-cyclization; Wacker's Oxidation; Cytosporone B

缩略语简表

Bn	Benzyl/苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl/叔丁氧羰基
Bz	Benzoyl/苯甲酰基
CAN	Ceric ammonium/硝酸铈铵
Cbz (Z)	Benzylloxycarbonyl/苄氧羰基
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic/间氯过氧苯甲酸
DIBAL (DIBALH)	Diisobutylaluminum/二异丁基铝氢
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
LiHMDS	Lithium hexamethyldisilylamide/ 六甲基二硅基氨基锂
MOM	Methoxymethyl/甲氧基甲基
Py (pyr)	Pyridine/吡啶
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
THF	Tetrahydrofuran/四氢呋喃
TMS	Trimethylsilyl/三甲基硅基

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。构成生命体系的生物大分子大多数主要构件都以单一构型存在，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它作用的受体之间进行相互作用。不同的构型产生不同的作用。例如 *L*-型氨基酸、*D*-糖类，人体都会吸收并利用，而其对映体则不能被吸收。因此手性药物通过跟它的受体以手性方式相互作用药物的手性不同，则药理作用不同，甚至相反^[1]。

L-多巴(*L*-dopa)是治疗帕金森病的药物，但真正有治疗活性的化合物是 *L*-多巴胺(*L*-dopamine)。由于多巴胺不能跨越血脑屏障进入作用部位，须服用前药(prodrug)多巴，再由体内的酶将多巴催化脱羧而释放出具有药物活性的多巴胺。体内的脱羧酶的作用是专一性的，仅对多巴的左旋对映体发生脱羧作用。因此必须服用对映体纯的左旋体。如果服用消旋体的话，右旋体会聚积在体内，不会被体内的酶代谢，从而可能对人体的健康造成危害。

在 20 世纪 60 年代，镇静药沙利度胺(thalidomide，又名“反应停”)是以两个对映体的混合物(消旋体)用作缓解妊娠反应药物的。后来发现，在欧洲服用过此药的孕妇中有不少产下海豚状畸形儿，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。这是两个对映体具有定性上不同的药理或生理活性的突出例子。

这些事实表明，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。对制药企业而言，生产手性药物可以节省资源，减少废料排放，降低对环境的污染。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 年的政策中规定：对于含有手性因素的药物倾向于发展单一对映体产品，对于申请新的外消旋药物，则要求对两个对映体都必须提供详细的生理活性和毒理数据，而不得作为相同物质对待。

在手性药物中，来自天然产物或由天然产物衍生的手性药物占到很大的比

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.

廈門大學博碩士論文摘要庫