

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 20520071151007

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

三氯化铁催化下, 微波辐射条件下“一锅”法合成多取代噁
唑的研究和香料叶醇、2-脱氧-L-葡萄糖的合成

One-Pot Synthesis of Polysubstituted Oxazoles by the Catalysis of
FeCl₃ under MW and Synthesis of Leaf Alcohol and
2-Deoxy-L-glucose

续文文

指导教师姓名: 詹庄平 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7月

学位授予日期: 2010年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2010年 月

三氯化铁催化下, 微波辐射条件下“一锅”法合成多取代噁唑的研究和香料叶醇、2-脱氧-L-葡萄糖的合成

续文文 指导教师 詹庄平 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 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.....	1
CONTENTS.....	2
摘 要.....	3
ABSTRACT.....	5
第一章 三氯化铁催化下，微波辐射“一锅”法由乙酸炔丙酯和酰胺合成多取代噁唑.....	- 1 -
第一节 噁唑衍生物在天然产物及有机合成中的应用.....	- 1 -
第二节 文献回顾——多取代噁唑的合成.....	- 3 -
第三节 本研究的意义.....	- 16 -
第四节 结果与讨论.....	- 17 -
第五节 实验部分.....	- 22 -
第六节 参考文献.....	- 28 -
第二章 叶醇的制备.....	- 31 -
第一节 绪论.....	- 31 -
第二节 本实验的创新之处.....	- 46 -
第三节 结果与讨论.....	- 48 -
第四节 实验步骤.....	- 55 -
第五节 参考文献.....	- 57 -
第三章 2-脱氧-L-葡萄糖的制备.....	- 60 -
第一节 概述.....	- 60 -
第二节 文献回顾.....	- 61 -
第三节 结果与讨论.....	- 64 -
第四节 实验部分.....	- 70 -
第五节 参考文献.....	- 72 -
已发表文章.....	- 73 -
致 谢.....	- 85 -

Contents

Contents (in Chinese)	1
Contents (in English)	2
ABSTRACT (in Chinese)	3
ABSTRACT(in English)	5
Chapter 1 “One-pot” Synthesis of Substituted Oxazoles from Propargylic Acetates and Amides by the Catalysis of FeCl₃ under MW	-1-
1. Applications of Oxazole derivatives in Natural Products and Organic Synthesis	-1-
2. Review: Synthesis of Substituted Oxazoles	-3-
3. The Significance of This Study	-16-
4. Results and Discussion	-17-
5. Experimental Section	-22-
6. References	-28-
Chapter 2 Synthesis of Leaf Alcohol	-31-
1. Preface	-31-
2. The Innovation of the research	-46-
3. Results and Discussion	-48-
4. Experimental Section	-55-
5. References	-57-
Chapter 3 Synthesis of 2-Deoxy-L-glucose	-60-
1. Overview	-60-
2. Review	-61-
3. Results and Discussion	-64-
4. Experimental Section	-70-
5. References	-72-
Paper Published	-73-
Acknowledgements	-85-

摘要

一、含噁唑环类化合物广泛存在于天然产物和药物中，其合成方法备受关注。我们成功地发展了一种快速而有效的三氯化铁催化的微波条件下由炔丙酯与酰胺合成多取代噁唑的方法(见图 1)。该方法中我们用单一的三氯化铁催化剂催化了两个不同的反应，即先催化取代反应生成取代产物，中间体无需分离，再催化环化异构反应“一锅”内生成目标产物多取代噁唑，并且应用了“绿色”的热源，反应时间短，操作简便，产率较令人满意，且底物应用范围较广。因而这一方法不失为合成多取代噁唑的方法的补充。

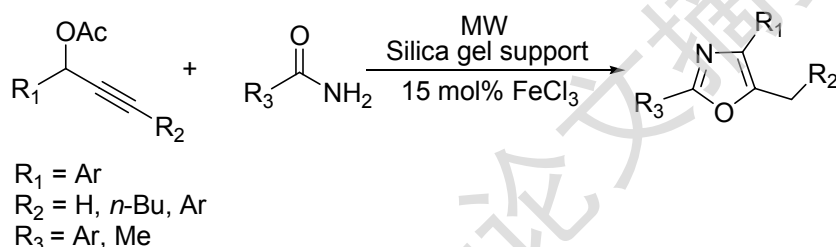


图 1 三氯化铁催化的微波条件下由炔丙酯与酰胺合成多取代噁唑

二、叶醇在日用化工、食品化工、生物防治等方面都有广大应用，且用量较大，预计到 2012 年叶醇及酯类用量将超过 1800 吨。然而，天然叶醇及其衍生物只占市场供应量的极小部分。

我们以天然三聚乙醛为原料，经五步合成出了叶醇（见图 2），总产率约 17%，所得产品中顺反比大于 20: 1。

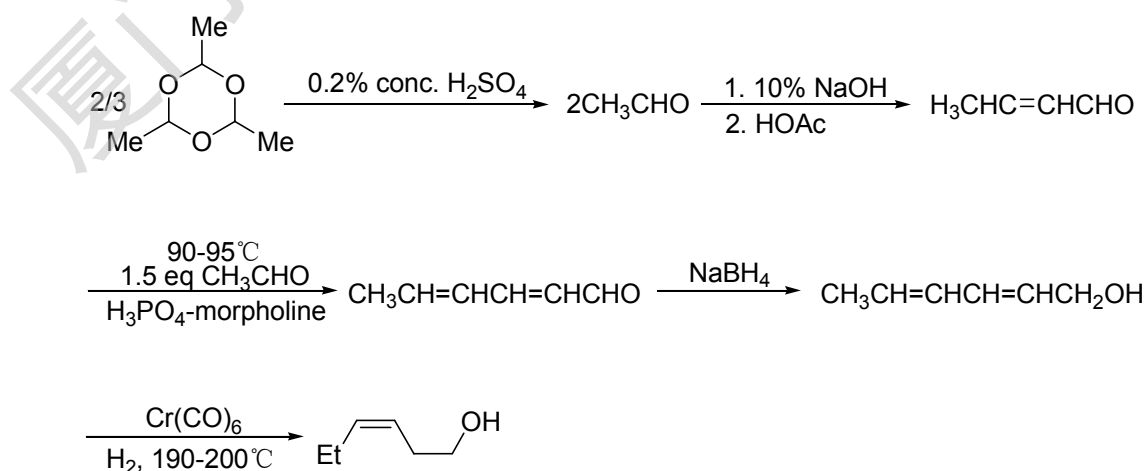


图 2 由三聚乙醛五步合成叶醇

三、尽管稀有糖在自然界中含量极少，但是却在膳食、保健、医药等领域发挥着非常重要的功能。稀有糖的合成尤其是工业化合成，一直是近些年来研究热点。

我们由 L-阿拉伯糖为原料，经五步以 18.5% 的总产率合成出了 2-脱氧-L-葡萄糖（见图 3）为 2-脱氧-L-葡萄糖的工业化生产奠定了基础。

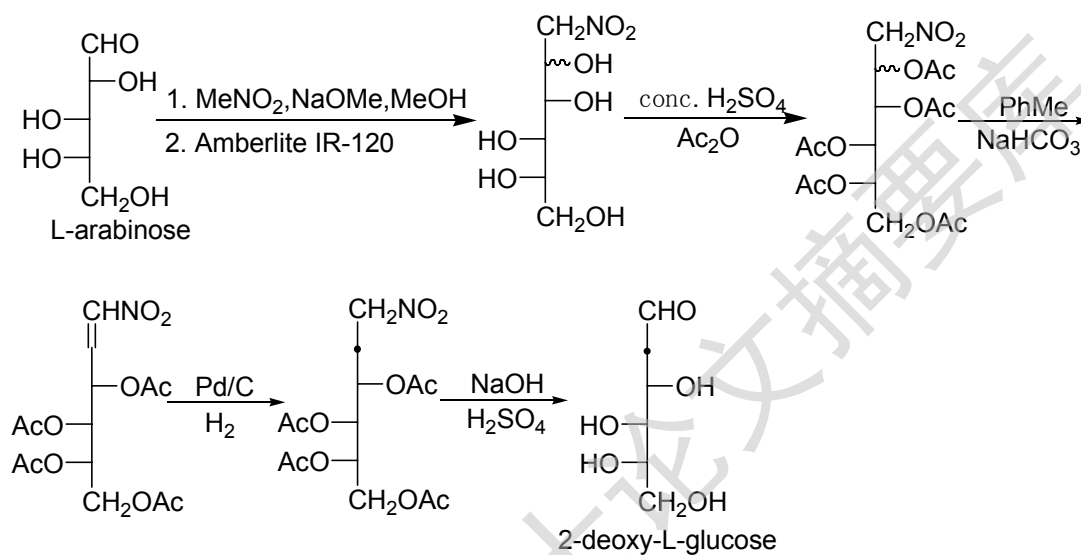


图 3 以 L-阿拉伯糖为原料五步合成 2-脱氧-L-葡萄糖

关键词: 噁唑，炔丙酯，酰胺，微波，叶醇，2-脱氧-L-葡萄糖

ABSTRACT

The synthesis of oxazole-containing compounds has always been an area of intensive research by synthetic chemists due to their wide presence in a variety of natural products and pharmaceuticals. We succeeded in developing a rapid and efficient iron trichloride-catalyzed approach to substituted oxazoles starting from propargylic acetates and amides under microwave irradiation (see Figure 1). Iron trichloride serving as a bifunctional catalyst, conducted two processes that are fundamentally different in nature, that is propargylation followed by cycloisomerization, in a single reaction sequence. "Green" sources of heat, short reaction times, satisfied yields, operational simplicity and the broader substrate range of applications are some of the relevant advantages that make this method an alternative to conventional chemical synthesis.

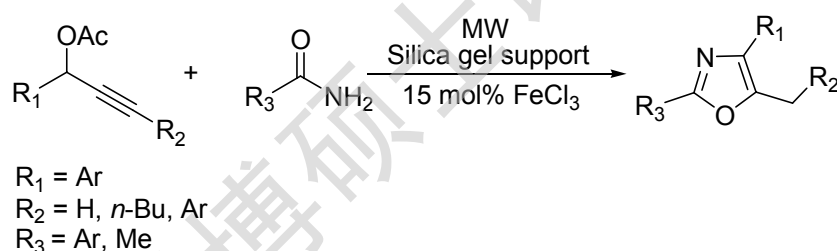


Figure 1 Iron trichloride-catalyzed approach to substituted oxazoles starting from propargylic acetates and amides under microwave irradiation

Leaf alcohol has broad applications in daily chemical, food chemical, biological control and so on. It is expected that the consumption of leaf alcohol and esters will exceed 1800 tons. However, the natural leaf alcohol and its derivatives accounted for only a very small part of the market supply.

Leaf alcohol was synthesized for five steps starting from natural paraldehyde (see figure 2). The total yield was approximately 17%, and the *Z/E* of the product exceed 20: 1.

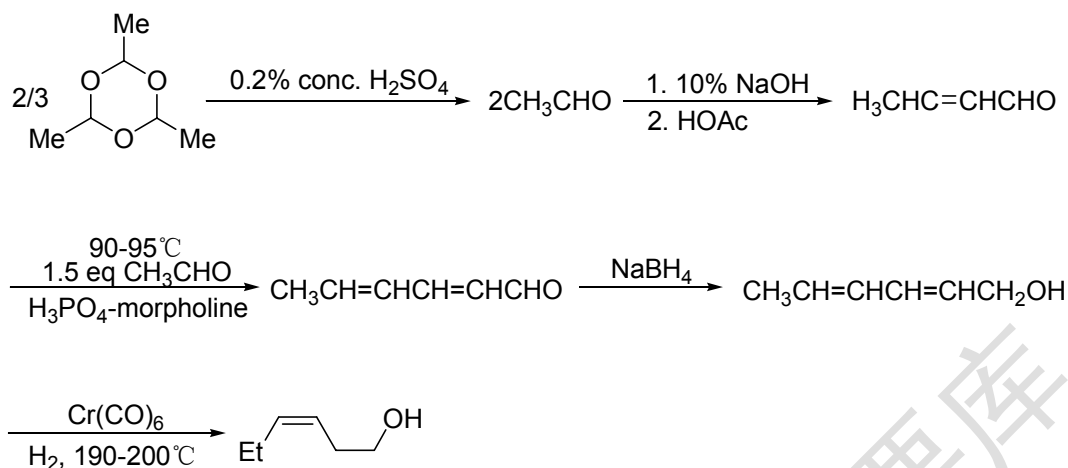


Figure 2 Leaf alcohol was synthesized for five steps starting from natural paraldehyde

Although rare sugar content is extremely low in nature, it plays a very important role in the field of diet, health, medicine and so on. Synthesis of rare sugars, especially the industrialized synthesis, has been a research focus in recent years.

2-deoxy-L-glucose was synthesized in a yield of 18.5% for five steps from L-arabinose (see figure 3). Our research Laid the foundation for the industrialized synthesis of 2-deoxy-L-glucose.

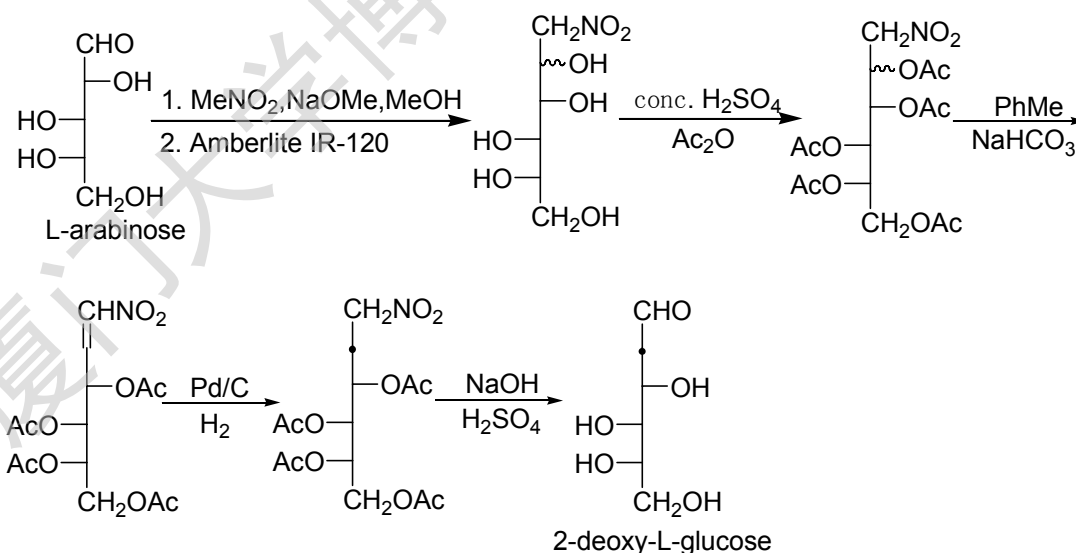


Figure 3 2-deoxy-L-glucose was synthesized for five steps starting from L-arabinose

Keywords: Oxazole, Propargylic acetate, Amid, Microwave, Leaf alcohol, 2-Deoxy-L-glucose

第一章 三氯化铁催化下，微波辐射“一锅”法由乙酸酐丙酯和酰胺合成多取代噁唑

第一节 噁唑衍生物在天然产物及有机合成中的应用

1,3-噁唑（见图 1-1），也叫噁唑，在自然界中并无其单体存在，大部分是以 2,4-二取代的方式存在于复杂的天然产物中。大量的含噁唑环的天然产物是从海洋无脊椎动物和微生物中分离的，并且其中大部分都有生物活性^[1]。科学研究发现 2,4-二取代噁唑是由 acylserine 前体通过酶催化的环化脱氢-氧化而来^[2]。

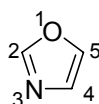


图 1-1 1,3-噁唑及其编号

噁唑类化合物在抗菌药、抗病毒药和镇痛药方面非常有用^[3]。例如 diazonamide A（见图 1-2），是从海鞘的二级代谢物 *Diazona chinensis* 中分离得到的一种高活性物质^[4]，表现出很好的抗菌和抗癌活性，有关它的化学合成方法已被报道^[5]。又例如 sulfomycins（硫霉素）是 Egawa 等^[6]首次从 *Streptomyces viridochromogenes* 中分离出的，它可以强烈地抑制革兰氏阳性菌的活性。其中的主要成分之一 sulfomycin I（见图 1-2）的结构首次被 Abe 等^[7]于 1988 年鉴定。

由于噁唑类化合物的重要性，很多化学工作者对其合成做了大量的工作，并发展了各种各样的合成方法。下面从中间体以及原料的角度介绍一下合成噁唑类化合物的方法。

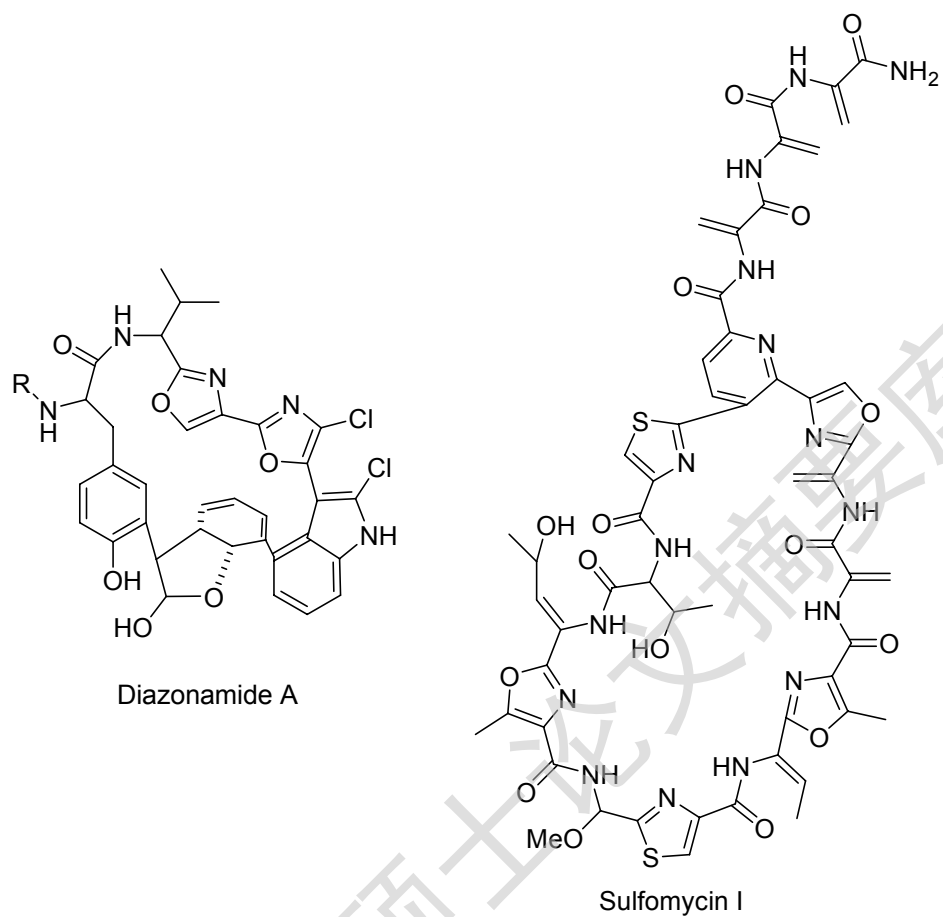


图 1-2 具有生物活性的噁唑衍生物

第二节 文献回顾——多取代噁唑的合成

2.1 α -酰胺基酮环化脱氢反应合成多取代噁唑

α -酰胺基酮环化脱氢反应也叫 Robison-Gabriel 反应^[8]。

1993 年, Wipf 等^[9]报道了先将 β -羟基酰胺用 Dess-Martin 试剂^[10]氧化得到 α -酰胺基酮中间体, 再用 $\text{Ph}_3\text{P/I}_2/\text{NEt}_3$ 环化合成多取代噁唑 (见图 1-3)。该法条件温和, 操作简便, 原料 β -羟基取代的酰胺类化合物广泛存在, 易于获得, 所以该方法在合成上具有很大的实用价值。

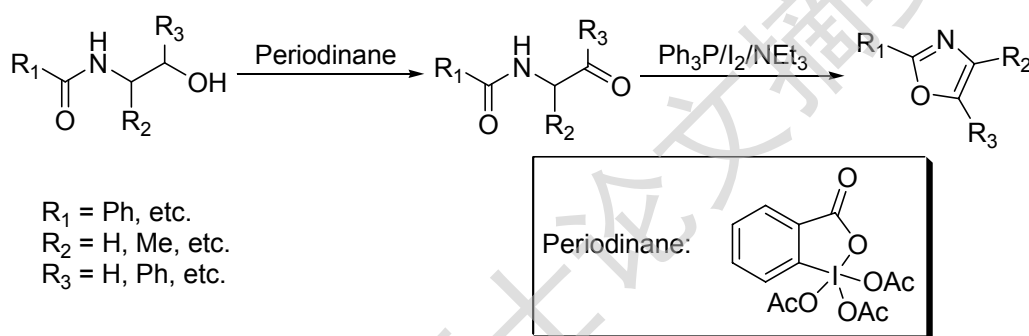


图 1-3 β -羟基酰胺先氧化再环合生成多取代噁唑

1999 年, Brain 等^[11]报道了由 α -酰胺基酮在 Burgess 试剂存在下, 微波辐射条件下生成多取代噁唑的方法 (见图 1-4)。该方法反应快、热源“绿色”、产率高且避免了一些副产物的生成。

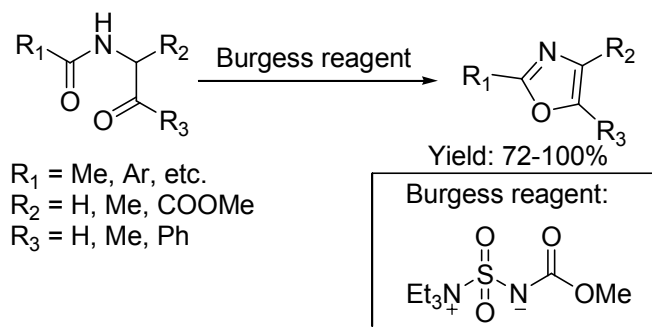
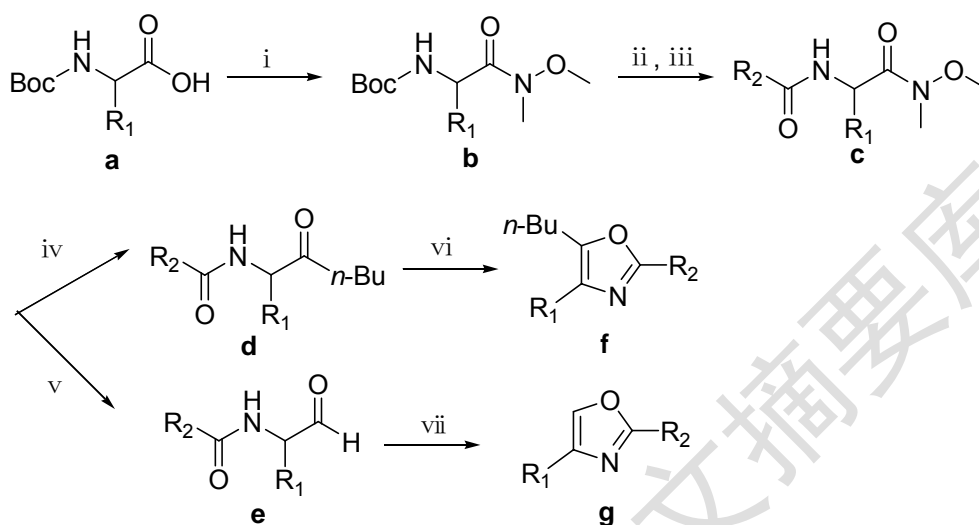


图 1-4 α -酰胺基酮在 Burgess 试剂存在下, 微波辐射条件下生成多取代噁唑

2002 年, Morwick 等^[12]报道了合成 2,4-二取代噁唑和 2,4-二取代-5-正丁基噁唑的方法 (见图 1-5)。该方法以 α -氨基酸为原料, 先由 Boc 保护的氨基酸 **a** 经四步反应合成 α -

酰胺基醛 **e** 或 α -酰胺基酮 **d**，再环合生成 2,4-二取代噁唑 **g** 或 2,4-二取代-5-正丁基噁唑 **f**。



(i) carbonyldiimidazole, *N*-methyl-*O*-methylhydroxylamine hydrochloride, CH_2Cl_2 ;
 (ii) HCl, ether; (iii) R_2 acid chloride, TEA, CH_2Cl_2 or R_2 acid, carbonyldiimidazole, pyridine, CH_2Cl_2 ; (iv) *n*-BuLi, THF; (v) LAH, THF; (vi) PPh_3 , MeCN, hexachloroethane + pyridine; (vii) PPh_3 , MeCN, I_2 + Et_3N or hexachloroethane + Et_3N or hexachloroethane + pyridine.

$\text{R}_1 = \text{H, Me, } i\text{-Bu, Bn, Ph, BnOCH}_2, \text{ChxCH}_2$
 $\text{R}_2 = \text{Ph, Bn, 2-pyridinyl, 4-pyridinyl, 2-thiophenyl}$

图 1-5 以 α -氨基酸为原料合成 2,4-二取代噁唑和 2,4-二取代-5-正丁基噁唑

2005 年，Tepe 等^[13]由噁唑酮和芳香化合物先发生 Friedel-Crafts 反应生成 α -酰胺基酮， α -酰胺基酮再发生 Robison-Gabriel 反应环化脱氢生成 2,4,5-三取代噁唑（见图 1-6）。

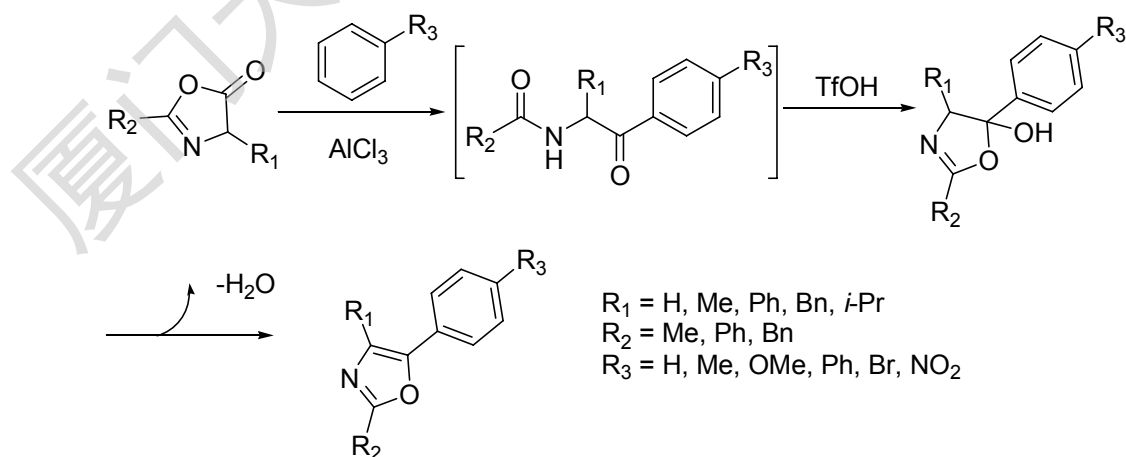


图 1-6 由噁唑酮经过 Friedel-Crafts/Robison-Gabriel 反应合成 2,4,5-三取代噁唑

用 Hantzsch 条件^[14]构建噁唑环的方法合成多取代噁唑，用 α -卤代酮与酰胺反应“一

锅法”通过 α -酰胺基酮中间体合成噁唑(见图 1-7)。Kelly 等^[15]曾用这种方法合成 dimethyl sulfomycinamate (sulfomycin I 的甲醇解产物, 结构见图 1-8)。

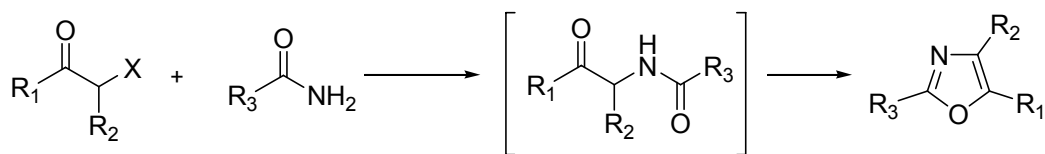


图 1-7 利用 Hantzsch 条件用 α -卤代酮与酰胺合成多取代噁唑

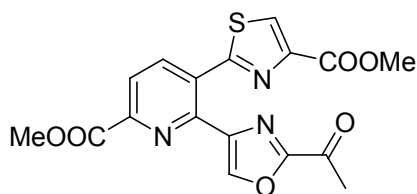


图 1-8 dimethyl sulfomycinamate

这种方法可以很方便的在一个噁唑环的 4-位引入一个新的噁唑环, 例如 Panek 等^[16]曾用这种方法合成 Ulapualide A (见图 1-9)。

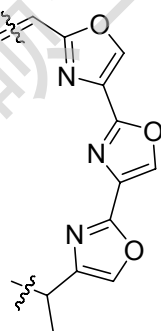


图 1-9 Ulapualide A 片段

2.2 N-炔丙基酰胺环化异构合成多取代噁唑

2001 年, Cacchi 等^[17]用炔丙基酰胺 **a** 和碘代芳香烃在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ 以及 $\text{NaOBu-}t$ 的存在下反应合成 2,4-二取代噁唑 **b**, 但有些底物在所述条件下也会生成少量二取代噁唑 **c** (见图 1-10)。

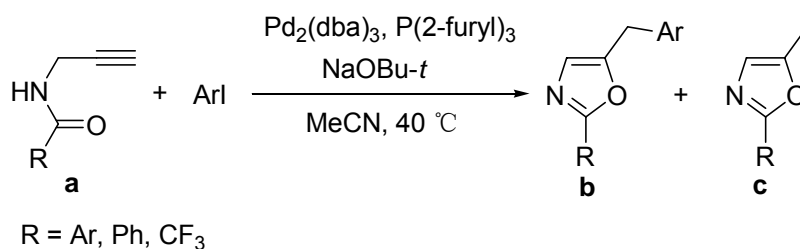
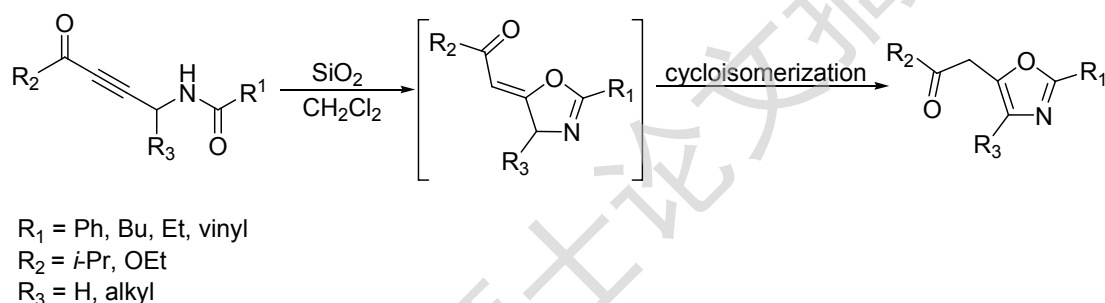
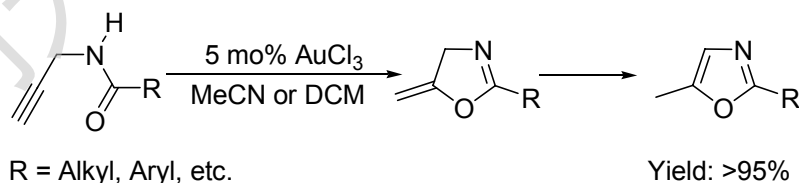


图 1-10 由炔丙基酰胺和碘代芳香烃合成 2,4-二取代噁唑

2004 年, Wipf 等^[18]报道了炔丙基酰胺通过发生异构化来合成多取代噁唑 (见图 1-11)。该方法用 SiO_2 做催化剂, 条件温和, 产率较高, 而且可以合成多取代的噁唑环衍生物。

图 1-11 SiO_2 做催化剂炔丙基酰胺发生异构化来合成多取代噁唑

2004 年, Hashmi 等^[19]也报道了利用炔丙基酰胺来合成噁唑类化合物的方法 (见图 1-12)。该方法使用三氯化金做催化剂, 促使反应发生环异构化, 最终构建出噁唑环。使用该实验条件, 大部分底物都能很好的进行, 而且产率很高, 甚至可以定量进行。

图 1-12 AuCl_3 催化炔丙基酰胺环化异构合成二取代噁唑

2004 年, Nishibayashi 和 Uemura 等^[20]报道了末端炔的炔丙醇与酰胺两组分在金属钉的配合物和三氯化金双金属催化下发生串联反应, 直接合成多取代噁唑 (见图 1-13)。该方法简化了中间过程的分离纯化步骤, 通过依次改变反应体系的催化环境“一锅”内得到目标产物。由于炔丙醇与酰胺都是简便易得的原料, 因此由它们一步合成噁唑环具有很大的实际意义。

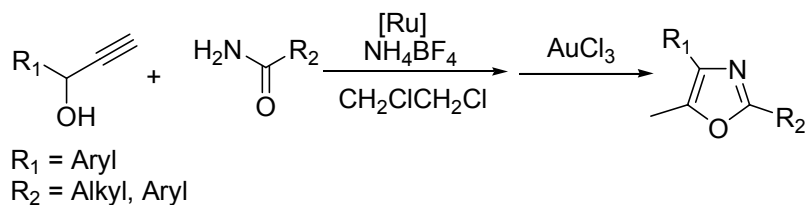
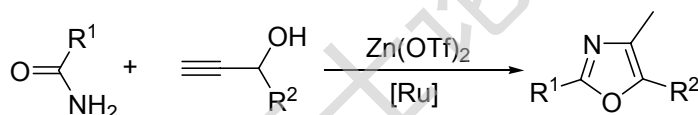


图 1-13 钌配合物和三氯化金催化末端炔的炔丙醇与酰胺合成多取代噁唑

2006 年, Liu 等^[21]报道了炔丙醇在 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 催化下与酰胺反应合成多取代噁唑的方法 (见图 1-14)。对由简单的原料“一锅法”合成多取代噁唑是一个很好的发展, 但是如表 1-1 所示, 该反应必须向反应体系中加入辅助的金属催化剂 $\text{TpRuPPh}_3(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PF}_6$, 反应效果才最佳, 该催化剂昂贵且制备较为复杂, 另外本反应只适用于末端炔的炔丙醇, 限制了底物的范围。

表 1-1 催化剂对该反应效果的影响



Entry	Catalyst	Conditions	Yield (%)
1	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	100°C , 22 h	28
2	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ /[TpRu] ^a	100°C , 5 h	95
3	[TpRu] ^a	130°C , 20 h	N.R.

^a [TpRu] = $\text{TpRuPPh}_3(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PF}_6$

图 1-14 炔丙醇在 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 催化下与酰胺合成多取代噁唑

2006 年, Merkul 等^[22]报道了一种三组分“一锅”合成多取代噁唑的方法 (见图 1-15)。该方法以酰氯和炔丙基胺为原料, 以钯和铜的化合物为双催化剂, 将反应物巧妙地搭配, 简化了中间的分离步骤, “一锅”内直接得到了目标产物。酰氯与炔丙基胺首先在三乙胺的作用下进行了取代反应生成 *N*-炔丙基酰胺, *N*-炔丙基酰胺再与酰氯实现了一个 Sonogashira 偶联反应, 然后环化得到目标产物多取代噁唑。

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.