

学校编号: 10384

分类号: _____ 密级_____

学号: B200325014

UDC_____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

**5-烷基特特拉姆酸酯的不对称合成研究及
海洋天然产物 Belamide A 和 Palau'imide
的不对称全合成**

**Studies on the Asymmetric Synthesis of 5-Alkyl Tetramates
and the Asymmetric Total Synthesis of Marine Natural
Products: Belamide A and Palau'imide**

蓝 洪 桥

指 导 教 师: 黄培强 教授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论 文 提 交 日 期: 2007 年 1 月

论 文 答 辩 日 期: 2007 年 2 月

学 位 授 予 日 期: 2007 年 月

答 辩 委 员 会 主 席: 郭奇珍 教授

评 阅 人: _____

2007 年 1 月

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

兹提交的学位论文，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的其它个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

- 1、保密（ ），在 年解密后适用本授权书。
- 2、不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

目 录

摘 要	I
Abstract.....	VI
缩略语简表	XII
第一章 引 言	1
第二章 特特拉姆酸酯的存在与已报道的合成方法.....	5
第一节 特特拉姆酸酯的结构与分类.....	5
第二节 5-烷基特特拉姆酸（酯）的合成.....	10
第三节 本实验室工作回顾.....	20
第三章 特特拉姆酸酯 C-5 位不对称烷基化研究.....	28
第一节 合成计划.....	28
第二节 结果与讨论.....	29
第三节 本章小结.....	45
第四节 实验部分.....	46
第四章 天然产物 Belamide A 和 Palau'imide 的不对称全合成	70
第一部分 天然产物 Belamide A 的不对称全合成.....	70
第一节 文献回顾.....	70
第二节 合成计划.....	76
第三节 结果与讨论.....	77
第二部分 天然产物 Palau'imide 的全合成.....	88
第一节 合成计划.....	88
第二节 结果讨论.....	90
第三部分 本章小结	102
第四部分 实验部分	104
第五章 松叶蜂性信息素的全合成	131

第一节 文献回顾.....	131
第二节 合成计划.....	141
第三节 结果与讨论.....	142
第四节 本章小结.....	154
第五节 实验部分.....	156
第六章 协助指导硕士工作	176
第一节 α -硫辛酸的全合成.....	176
第二节 5-烷基特特拉姆酸酯的合成新方法初探	177
结 论.....	180
论文发表情况	184
致 谢	185

厦门大学博硕士论文摘要库

Contents

Abstract (in Chinese)	I
Abstract (in English)	VI
Abbreviation	XII
Chapter 1 Preface	1
Chapter 2 Review of Tetramic Acid and Tetramate	5
2.1 Tetramic Acid and Tetramate: Structure and Classify	5
2.2 Synthetic Routes to 5-Alkyl Tetramic Acid and Tetramate.....	10
2.3 Part of the previous work in our laboratory	20
Chapter 3 Asymmetric Synthesis of 5-Alkyl Tetramic Acid and Tetramate	28
3.1 Synthetic Plan	28
3.2 Results and Discussion	29
3.3 Conclusions of this chapter.....	45
3.4 Experimental Section of this chapter	46
Chapter 4 Asymmetric Total Synthesis of 5-Alkyl Tetramate Contained Marine Natural Products: Belamide A and Palau'imide	70
Part 1 Asymmetric Total Synthesis of Belamide A.....	70
4.1.1 Background.....	70
4.1.2 Synthetic Plan	76
4.1.3 Results and Discussion	77
Part 2 Asymmetric Total Synthesis of Palau'imide	88
4.2.1 Synthetic Plan	88
4.2.2 Results and Discussion	90
Part 3 Conclusions of this chapter	102
Part 4 Experimental Section of this chapter.....	104
Chapter 5 Total Synthesis of the Sex Pheromone of Pine Sawflies	131
5.1 Background	131
5.2 Synthetic Plan	141

5.3 Results and Discussion	142
5.4 Conclusions of this chapter	154
5.5 Experimental Section of this chapter	156
Chapter 6 Serverd as Research Assistant	176
6.1 Total synthesis of α -lipoic acid	176
6.2 The pilot study of the new synthetic method of 5-alkyl tetramate	177
Conclusions	180
Publications	184
Acknowledgements	185

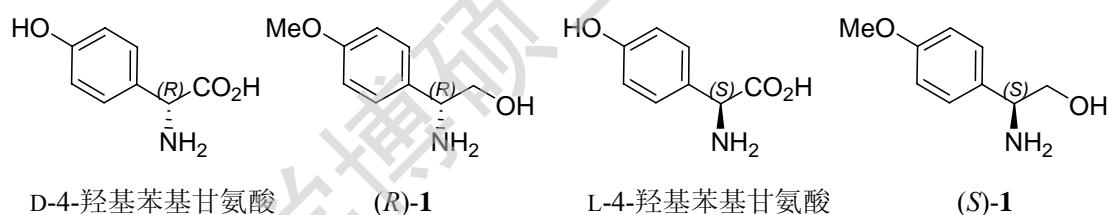
厦门大学博硕士学位论文摘要

摘要

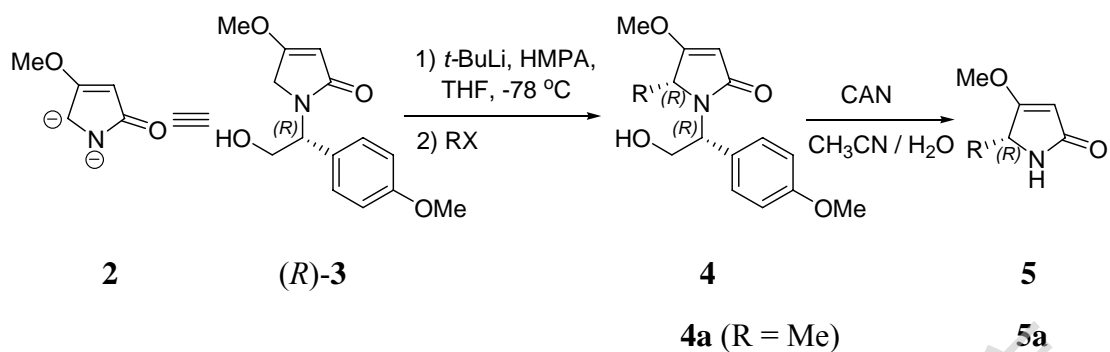
5-烷基特特拉姆酸酯类天然产物大多具有重要的生理活性，在医药及生化上具有潜在的应用前景。它们大多数由复杂的结构骨架和多个手性中心组成，对这类化合物的不对称合成是国际上关注的具有挑战性的课题。基于 α -氨基酸的方法是合成这类具有光学活性的5-烷基特特拉姆酸酯的主要途径，但是此过程伴随着手性中心的部分消旋化；此方法还需要使用不同的手性氨基酸作为初始原料来合成不同的C-5取代基特特拉姆酸酯，因而缺乏足够的灵活性。

近年来，本实验室开展了手性特特拉姆酸酯的N- α 位碳负离子形成及其不对称烷基化方法学的研究。在本实验室已有研究工作的基础上，本论文主要目的是完善特特拉姆酸酯不对称烷基化合成5-烷基特特拉姆酸酯的方法，进而发展其在5-烷基特特拉姆酸酯天然产物不对称合成中的应用。取得的主要结果如下：

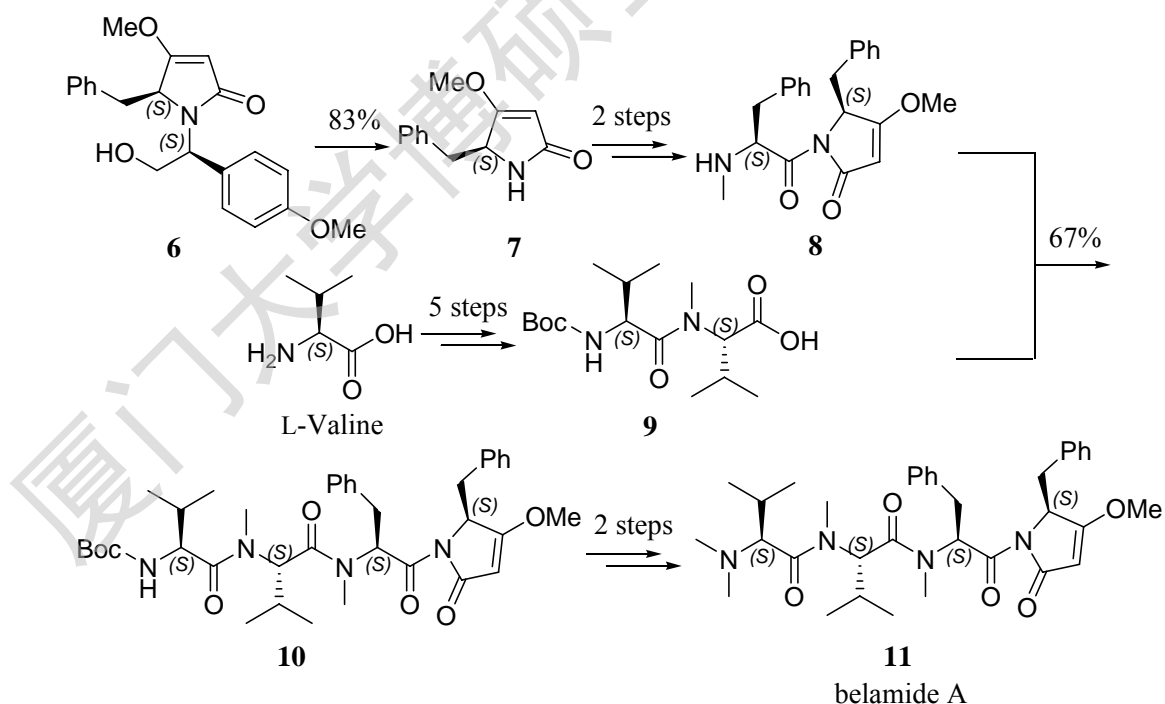
一、从D-4-羟基苯基甘氨酸出发合成了新型手性辅助剂4-甲氧基苯基甘氨酸(*R*)-**1**；从L-4-羟基苯基甘氨酸出发合成了新型手性辅助剂4-甲氧基苯基甘氨酸(*S*)-**1**。路线总长四步，总产率为83.8%，其 ee 值均大于99.5%。



二、以4-甲氧基苯基甘氨酸(*R*)-**1**为新型手性辅助剂合成特特拉姆酸酯碳负离子合成子**2**的等效体(*R*)-**3** (98.8% ee)；以4-甲氧基苯基甘氨酸(*S*)-**1**为手性辅助剂合成特特拉姆酸酯(*S*)-**3** (97.6% ee)。手性合成砌块(*R*)-**3**去质子化后与亲电试剂反应，以较好的产率(63~78%)和较高的非对映选择性(异构体比例为5.5:1~48.2:1)合成了5-烷基特特拉姆酸酯**4**，用硝酸铈铵氧化切除N-保护基团顺利得到N-未取代的5-烷基特特拉姆酸酯**5**。5-甲基特特拉姆酸酯**4a**的主要异构体手性辅助基团切除产物**5a**与文献对照比旋光度，确定其C-5位手性中心的绝对构型为*R*，成功地建立了特特拉姆酸酯(*R*)-**5**不对称烷基化的方法。

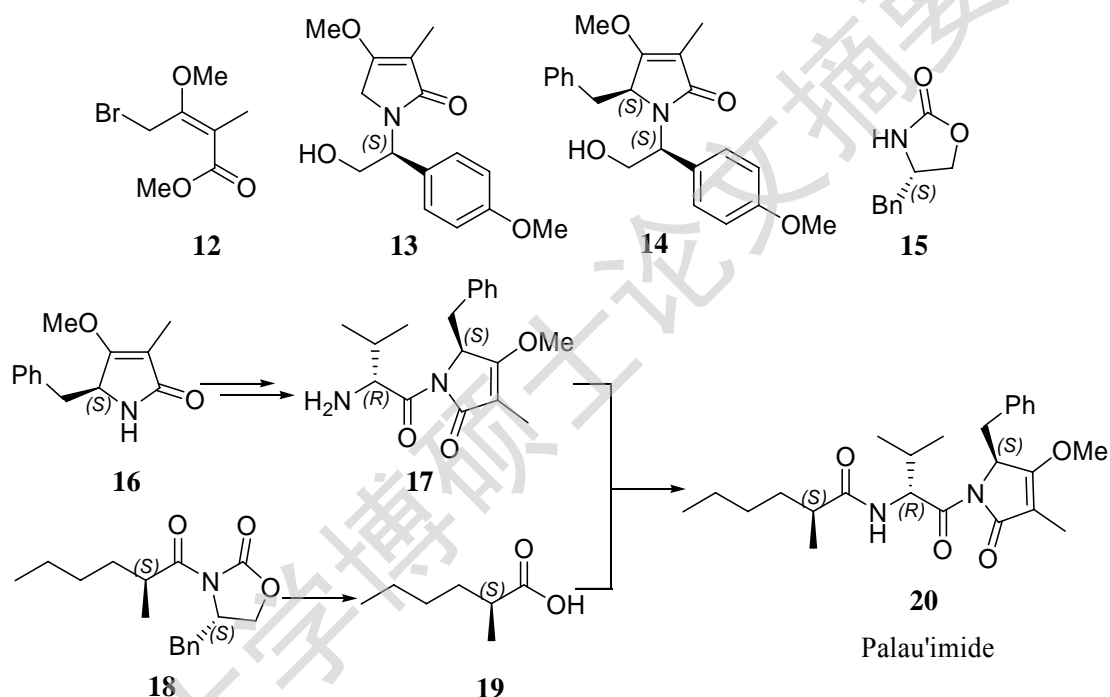


三、利用已建立手性特特拉姆酸酯不对称烷基化的方法由(S)-**3** 合成了 5-苄基特特拉姆酸酯 **6**，用硝酸铈铵切除 N-保护基团合成 5-苄基特特拉姆酸酯 **7** (>97.2% ee)。5-苄基特特拉姆酸酯 **7** 经 N-酰基化反应和去保护两步合成了 N-酰基特特拉姆酸酯 **8**。通过 N-酰基特特拉姆酸酯 **8** 与缬氨酸二肽 **9** 偶联得到 belamide A 前体化合物 **10**，前体化合物 **10** 经去保护和 N-二甲基化两步反应，完成了海洋天然产物特特拉姆酸酯 belamide A **11** 的首次不对称全合成。从 L-4-羟基苯基甘氨酸出发，路线总长 12 步，总收率 13.6%；从手性合成砌块(S)-**3** 出发，路线总长 7 步，总收率 24.9%。



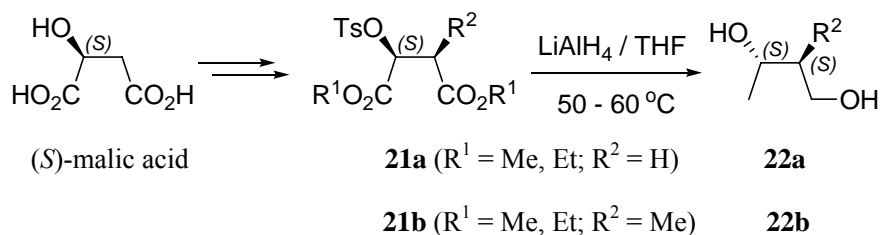
四、以 4-甲氧基苯基甘氨酸(S)-**1** 为手性辅助剂与 4-溴代烯醇醚酯 **12** 环化合成 3-甲基特特拉姆酸酯(S)-**13** (99.9% ee)。利用已建立手性特特拉姆酸酯不对称

烷基化的方法合成了 3-甲基-5-苄基特特拉姆酸酯 **14**，并通过单晶 X-射线衍射确定其绝对构型为(5*S*, 1'*S*)。 **14** 用硝酸铈铵切除 *N*-保护基团合成了 3-甲基-5-苄基特特拉姆酸酯 **16** (99.9% *ee*)。 3-甲基-5-苄基特特拉姆酸酯 **16** 经 *N*-酰基化和去保护两步合成了 *N*-酰基特特拉姆酸酯 **17**。 Evans 手性辅助剂 **15** 经三步合成了 (*S*)-2-甲基己酸 **19**。 *N*-酰基特特拉姆酸酯 **17** 与(*S*)-2-甲基己酸 **19** 偶联完成了海洋天然产物特特拉姆酸酯 Palau'imide **20** 的首次不对称全合成。从 L-4-羟基苯基甘氨酸出发，路线总长 10 步，总收率 19.1%；从手性合成砌块(*S*)-**13** 出发，路线总长 5 步，总收率 28.4%。

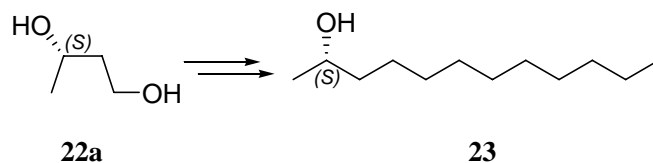


六、本论文的另一部分工作是松叶蜂性信息素的全合成。

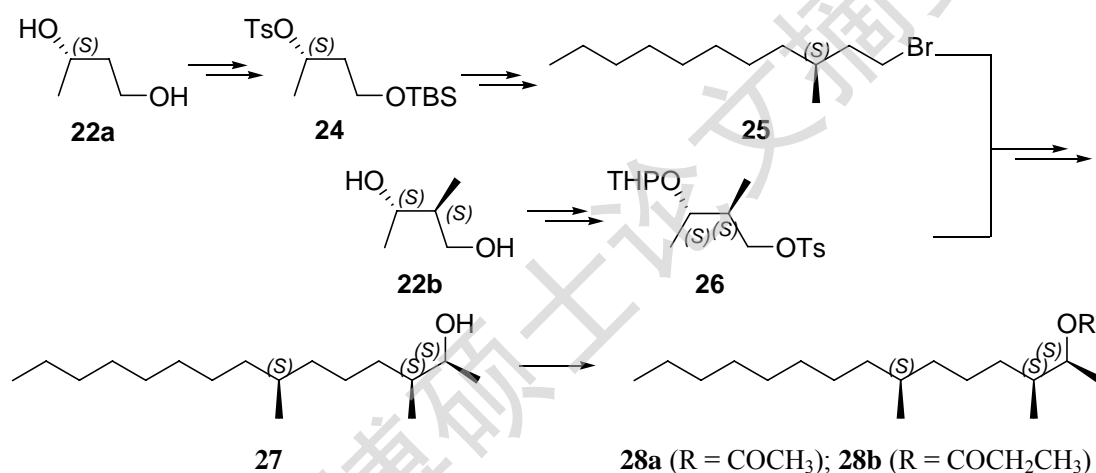
1、以(*S*)-苹果酸为手性源，苹果酸酯对甲苯磺酰化产物 **21** 经酯还原-环氧化-环氧开环的“一瓶”三步串联反应合成了重要合成砌块手性二醇 **22**，该串联反应具有高化学、区域和立体选择性。 **22a** 通过其旋光值与文献值的比较，确定其手性中心的绝对构型为(*S*)-构型。



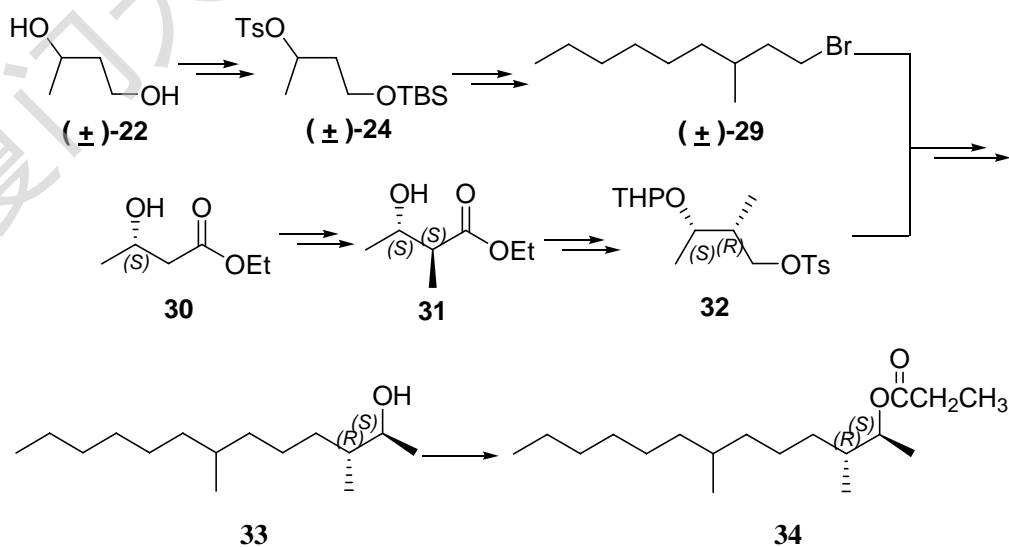
2、利用所建立合成手性二醇的方法，从(S)-1, 3-丁二醇 **22a** 出发完成了工蚁 *Crematogaster auberti* 的腺体分泌物(S)-十二-2-醇 **23** 的合成。



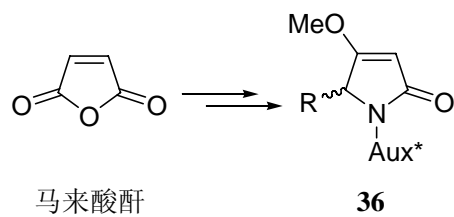
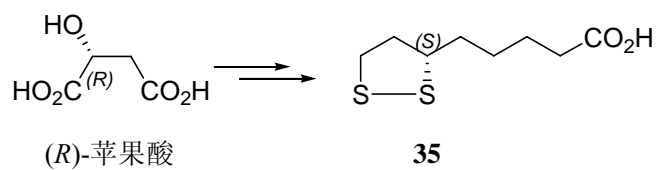
3、利用所建立合成手性二醇的方法，从手性二醇 **22** 出发完成了 *Neodiprion* 属松叶蜂性信息素(2*S*, 3*S*, 7*S*)-3, 7-二甲基-十五-2-醇乙酸酯 **28a** 和丙酸酯 **28b** 的全合成。



4、从外消旋 1, 3-丁二醇 **22** 和(S)-3-羟基丁酸乙酯 **30** 出发，完成了靖远松叶蜂性信息素(2*S*, 3*R*, 7*R* / *S*)-3, 7-二甲基-十三-2-醇丙酸酯 **34** 的全合成。



七、指导硕士生探索了 α -硫辛酸 **35** 的全合成新途径和合成 C-5 位取代特特拉姆酸酯 **36** 的新方法。



关键词：特特拉姆酸酯；手性辅助剂；性信息素；不对称合成

厦门大学博硕士学位论文摘要库

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