

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 200520061151944

UDC\_\_\_\_\_

厦门大学

硕士学位论文

过渡金属催化下一锅法合成多取代呋喃和噁唑的研究以及由 L-阿拉伯糖为原料合成 L-来苏糖的研究

Transition Metal-Catalyzed One-Pot Reactions for the  
Synthesis of Polysubstituted Furans and Oxazoles and  
Synthesis of L-lyxose from L- arabinose

赵苏艳

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: 2009 年 7 月

论文答辩日期: 2009 年 月

学位授予日期: 2009 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2009 年 月

过渡金属催化下一锅法合成多取代呋喃和噁唑的研究以及由 L-阿拉伯糖为原料合成 L-来苏糖的研究  
赵苏艳  
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

## 目 录

目 录 .....	I
摘 要 .....	I
Abstract .....	III
第一章 引 言 .....	1
第二章 三氟甲磺酸银催化下, 由炔丙酯衍生物一锅法合成多取代噁唑的研究 .....	5
第一节 文献回顾 多取代噁唑及其衍生物的合成 .....	5
第二节 三氟甲磺酸银催化下, 炔丙酯一锅法合成多取代噁唑 .....	12
第三节 实验部分 .....	18
第四节 参考文献 .....	30
第三章 三氟甲磺酸铜催化下, 由炔丙醇衍生物一锅法合成多取代呋喃的研究 .....	32
第一节 文献回顾 多取代呋喃及其衍生物的合成 .....	32
第二节 三氟甲磺酸铜催化下, 炔丙醇化合物一锅法合成多代呋喃 .....	48
第三节 实验部分 .....	55
第四节 参考文献 .....	69
第四章 由L-阿拉伯糖多步合成L-来苏糖的探索 .....	75
第一节 文献回顾 L-来苏糖的合成 .....	75
第二节 由L-阿拉伯糖多步合成L-来苏糖的探索 .....	81
第三节 实验部分 .....	87
第四节 参考文献 .....	92
已发表文章 .....	94
致 谢 .....	95

**CONTENTS**

<b>Abstract (In Chinese)</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract (In English)</b> .....	<b>III</b>
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapter 2 One-Pot Synthesis of Polysubstituted Oxazols from Propargylic Acetates Catalyzed by AgOTf</b> .....	<b>5</b>
1.Review: Synthesis of Polysubstituted Oxazols .....	<b>5</b>
2.AgOTf–Catalyzed Synthesis of Polysubstituted Oxazols from Propargylic Acetates.....	<b>12</b>
3. Experimental Section.....	<b>18</b>
4. References.....	<b>30</b>
<b>Chapter 3 One-Pot Synthesis of Polysubstituted Furans from Propargylic Alcohols Catalyzed by Cu(OTf)<sub>2</sub></b> .....	<b>32</b>
1.Review: Formation of Polysubstituted Furans.....	<b>32</b>
2.Cu(OTf) <sub>2</sub> –Catalyzed Synthesis of Polysubstituted Furans from Propargylic Alcohols .....	<b>48</b>
3.Experimental Section.....	<b>54</b>
4.References.....	<b>68</b>
<b>Chapter 4 Synthesis of L-lyxose from L- arabinose</b> .....	<b>74</b>
1. Review: Synthesis of L-lyxose.....	<b>74</b>
2. Synthesis of L-lyxose from L- arabinose.....	<b>80</b>
3. Experimental Section.....	<b>86</b>
4. References.....	<b>91</b>
<b>Papers Published</b> .....	<b>93</b>
<b>Acknowledgements</b> .....	<b>94</b>

## 摘要

噁唑类化合物是一类具有生物活性的五元杂环化合物。自然界天然生成的噁唑杂环曾一度被认为极为稀少，直到上世纪 80 年代，人们在海洋生物中发现了大量含噁唑的天然活性化合物。科学研究发现，含噁唑环的天然产物是以肽链为基础的前驱化合物在生物酶作用下转化并修饰得到。由于噁唑是一类重要的杂环化合物，其合成方法越来越受到化学家的关注。

呋喃环衍生物广泛存在于天然产物和药物中，同样是一类具有广谱生物活性的重要杂环化合物，因此，含有呋喃环的化合物在许多领域都具有广泛的应用，有关呋喃合成的一些经典方法早已有很多报道。其合成方法一直以来也备受关注。

过渡金属催化在杂环化合物的合成中应用相当普遍。由于过渡金属具有很好的络合和活化  $\pi$  键尤其是炔键的能力，在合成杂环化合物的过程中越来越广泛受到化学家们的重视。近年来刚发展的由过渡金属催化的串联反应，由于它的原子经济性好，产率高，而且对于一些具有特定结构的底物显示出一定的化学选择性，因此在杂环化合物的催化合成中越来越受到青睐。

虽然在过去诸多合成方法中，许多过渡金属催化剂已被逐渐用于催化杂环的合成，如钯、钌、银、金，甚至汞的络合物等，但这些都是使用昂贵的贵金属催化剂，而且很多时候需要比较复杂的原料，条件苛刻，不利于大规模应用。因此从简单易得的原料出发合成呋喃和噁唑，并在金属催化反应中寻找和使用单一的催化剂，选择性的催化这些反应，发展出实验条件温和、无需分离中间体、操作简便、后处理过程简单、产品易于分离和对环境友好的串联反应，已成为一个富有前景性和挑战性的研究领域。

在这里，我们创新性的发展了一种有效的以单金属催化剂合成呋喃和噁唑化合物的方法，一锅法串联反应合成了重要杂环化合物呋喃和噁唑。本论文的方法不需要中止反应改变催化剂，无需分离中间体，反应条件温和，操作和后处理简便。真正实现了一锅法串联反应合成多取代的呋喃和噁唑化合物。

L-来苏糖是一类稀有的五碳糖，因天然存在极少而比较昂贵。L-来苏糖目前主要由化学合成方法得到，比如由半乳糖 Ruff 降解，由高碘酸选择性氧化降解，

还有由其异构体多步保护和去保护得到，然而它们步骤相对繁琐。基于本实验室从事糖类化合物合成的经验，我们以廉价的 L-阿拉伯糖为起始原料，经六步反应，以 16% 的收率制得 L-来苏糖，步骤相对较为简单。

**关键词：** 噁唑 呋喃 过渡金属催化 串联反应 L-来苏糖

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## Abstract

Oxazoles are a variety of natural products which have lots of biological activities. Naturally occurring oxazoles were considered rare until the late 1980s when a number of unprecedented natural products were isolated, which are mainly from marine organisms. These oxazoles are derived from enzymatic post-translational modifications of peptide based precursors. Due to their fascinating structures and interest in their biological activities, oxazole-containing natural products have attracted the attention of many research groups who pursue their total syntheses.

Furans are a structural component of a vast number of biologically active natural and unnatural compounds. Synthesis of them has been the objective of research for over a century, and a variety of well-established classical methods are now available in the literature.

Transition-metal-catalyzed reactions are so popular that transition-metal-catalyzed tandem reactions have emerged as a useful tool for the synthesis of heterocyclic compounds because of the intriguing selectivity, atom economy, and exceptional ability to activate  $\pi$  systems, especially alkynes, towards intermolecular and intramolecular nucleophilic attack.

Among a variety of new synthetic transformations, transition metal catalyzed reactions are the most attractive methodologies. But in the past methods, the preparation of furans needs advanced starting material, and needs noble metal as catalyst, for example, several transition metal compounds such as Ruthenium, Gold, Rhodium, have been developed to catalyze these reactions. However, they are not environmentally friendly, and such specific and high cost of the catalysts make a barrier, so it couldn't apply in large scale. Therefore, development of a general, efficient, cheap, and commercially available catalyst for synthesis of heterocyclic compounds which is also developed from simple readily available starting materials remains an important objective.



Herein, we describe an efficient transition-metal-catalyzed tandem reaction for the synthesis of heterocycles such as furans and oxazoles. The success of the method depended on the use of  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  and  $\text{AgOTf}$  as catalyst only. Our reaction compares favorably with the reported method in terms of both the product yields and operational simplicity. Our method uses only a catalytic amount of catalyst, requiring no stop during the middle of the reaction. Here one pot synthesis of furans and oxazoles has come true really.

L-Lyxose, believed to be a rare sugar in nature, is very expensive due to its scarcity and it can be obtained only by chemical synthetic methods. For example from L-galactonic acid by the Ruff degradation periodate oxidation of D-galactol and deprotection. However, these methods are too elaborate and laborious, so they are not suitable for mass production of this rare sugar. Here, we describe a simple method for the production of L-lyxose from the cheaper L- arabinose in six steps.

**Key words:** Oxazols; Furans; Transition Metal Catalysis; Tandem reaction; L-lyxose

## 第一章 引言

自从 1828 年德国化学家 Wohler 用氰铵酸合成尿素以来,在近两百年里,有机化学得到了蓬勃发展,有机合成不仅是人们认识自然界的一种手段,更是人们改造自然和创造全新物质世界的专门学科。

杂环化学一直是有机化学最活跃的研究领域之一<sup>[1]</sup>,其中五元杂环化合物广泛存在于自然界,与生物学有关的重要化合物多数为五元杂环化合物,例如核酸、某些维生素、抗生素、激素、色素和生物碱等。呋喃和噁唑是五元杂环的典型代表。呋喃环衍生物广泛存在于天然产物和药物中,是一类具有广谱生物活性的重要杂环化合物<sup>[2]</sup>;噁唑环的天然产物是以肽链为基础的前驱化合物在生物酶作用下转化并修饰得到,噁唑也是一类具有良好生物活性的物质<sup>[2]</sup>。随着有机合成的发展,关于五元杂环化合物的合成研究也越来越重要<sup>[3]</sup>。

我们知道,在合成新物质的化学过程中,许多复杂目标有机分子的合成经常需要多步完成,需要涉及繁琐的分离和提纯。从经济和环保角度看,有必要精简实验步骤、最大化地避免中间体的分离与提纯,这种策略体现在“原位”的一锅合成法中。“一锅法”即通常所说的串联反应,串联反应因无需分离提纯中间体,所有复杂连续的反应可以用最少的工作量完成。

近年来,串联反应在有机合成中得到了快速的推广,已经逐步成功地应用于杂环化合物的合成<sup>[4]</sup>。特别是在构建天然产物分子中间体的过程中,它更能发挥其独到的优点。与一些传统的方法比较,串联反应一般无需分离中体,简化了操作,有助于避免副产物的产生和原料的损失,产率较高。

在杂环化合物的合成中,金属催化是应用最普遍的方法之一。由于过渡金属具有很好的络合和活化 $\pi$ 键尤其是炔键的能力,可以使分子内和分子外的亲核取代和环化反应很容易的进行,因而在合成杂环化合物的过程中得到化学家们广泛的重视和应用<sup>[5]</sup>。近年来刚发展的由过渡金属催化的串联反应,由于它的原子经济性好,产率高,而且对于一些具有特定结构的底物显示出一定的化学选择性,因此在杂环化合物的催化合成中受到广泛重视<sup>[6]</sup>,同时满足了人们对高效和原子经济性的合成方法的要求。在过去合成杂环的方法中,很多时候需要结构复杂的

原料，而且需要使用昂贵的贵金属催化剂<sup>[7-10]</sup>，条件苛刻，不利于大规模应用。因此在金属催化反应中，发展一种通用有效、成本低廉的单一催化剂来催化合成杂环就显得尤为重要。同时继续发展实验条件温和、无需分离中间体，操作简便，后处理过程简单、产品易于分离和对环境友好的串联反应，更是成为一个富有前景性和挑战性的研究领域。

我们实验室最近发展了一系列亲核取代环化反应<sup>[11]</sup>，并致力于重要杂环化合物的合成研究。本论文在本实验室亲核取代环化的基础上，由过渡金属催化一锅法合成了重要杂环化合物咪唑和噁唑。与已报道的方法相比，本论文的方法不需要中止反应改变催化剂，无需分离中间体，反应条件温和，操作简便，真正实现了一锅法串联反应合成多取代的咪唑和噁唑化合物。

糖类化合物是独立于杂环化合物外的另一热门研究领域。其中稀有糖是指自然界稀有的单糖及稀有的单糖衍生物，稀有糖在自然界的分布非常稀少，但由于这些单糖具有一些特殊的物理化学性质，所以获得了广泛的关注和科学技术界的热捧。L-来苏糖作为其中一类稀有的五碳糖，也因天然存在较少而比较昂贵。目前L-来苏糖主要由化学合成方法得到，比如由半乳糖 Ruff 降解，由高碘酸选择性氧化降解，还有由其异构体多步保护和去保护得到，然而它们步骤相对繁琐。本论文在L-来苏糖的化学合成方面进行了尝试，创新性的发展了以廉价的L-阿拉伯糖经六步反应合成L-来苏糖的方法，可以作为以往多步法化学合成L-来苏糖的不错补充。

## 本论文的研究目标

本论文的具体研究目标如下：

- 一、以炔丙酯类化合物和苯甲酰胺为原料，以单金属催化剂三氟甲磺酸银催化，一锅法合成了多取代噁唑杂环。

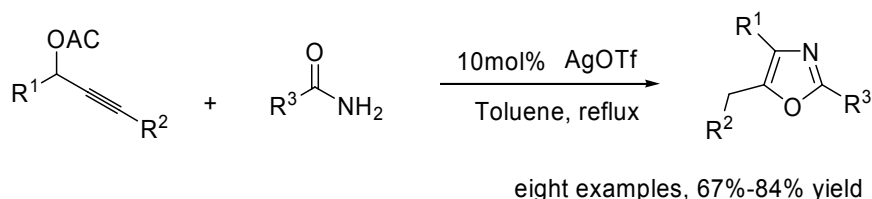


图 1 三氟甲磺酸银催化，一锅法合成多取代噁唑

二、三氟甲磺酸铜为催化剂下，以炔丙醇类化合物与 1,3-二羰基化合物为起始原料，一锅法合成了一系列多取代呋喃环化合物。

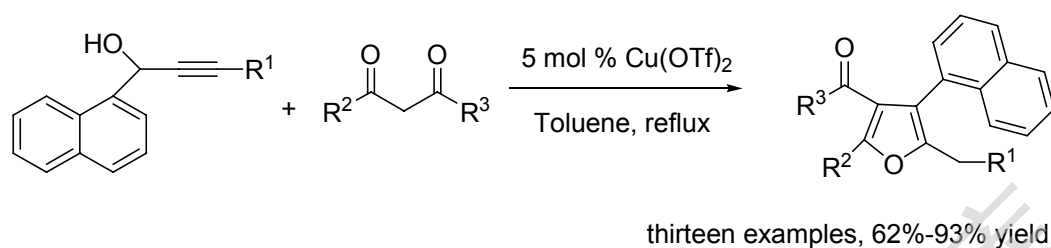


图 2 三氟甲磺酸铜催化，一锅法合成多取代呋喃

三、对自然界稀有糖 L-来苏糖的化学合成方法进行了探索，以廉价的 L-阿拉伯糖为原料创新性的发展了一条合成路线，六步法合成了 L-来苏糖。总产率 16%。

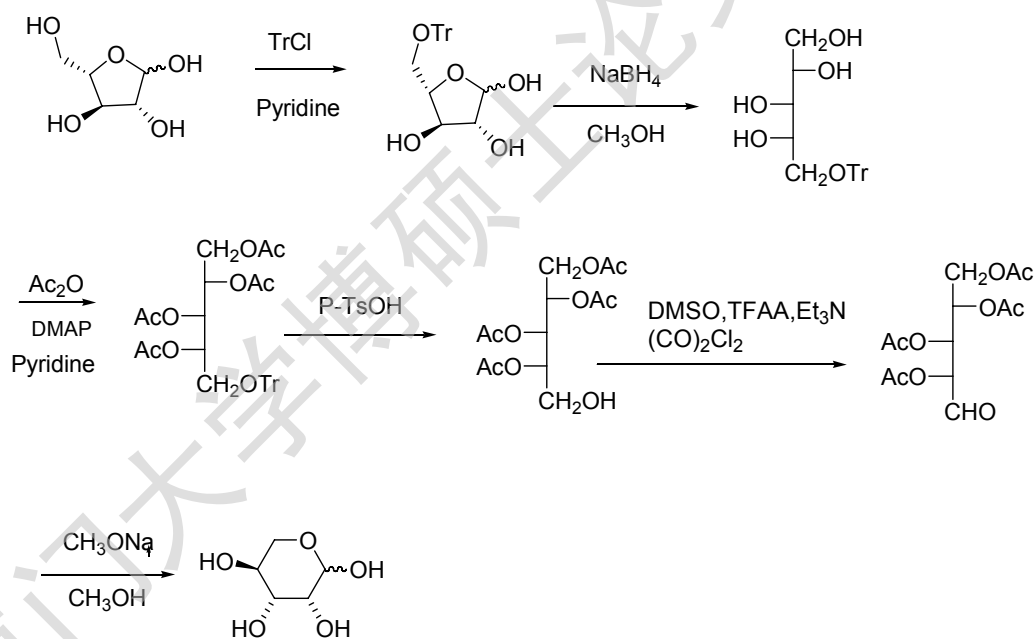


图 3 L-阿拉伯糖为原料六步法合成 L-来苏糖

## 参 考 文 献

- [1] (a) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.  
(b) Shipman, M. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 1.  
(c) Vernin, G.; Parkanyi, C. *Chemistry of Heterocyclic Compounds in Flavours and Aromas*, G. Vernin, Ed., Ellis Horwood: Chichester, **1982**, 161.
- [2] (a) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115.  
(b) Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S.; *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389;
- [3] Michael, J. P.; G. Pattenden. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1.
- [4] (a) Ding, M.-W.; Liu, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 1.  
(b) William, S. J.; Raymond, S. B.; Vijaya, M. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8341.
- [5] (a) Beller, M.; Bolm, C. E.; *Transition Metals for Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.  
(b) Murahashi, S., Davies, S. G. *Transition Metal Catalysed Reactions*; Eds.; Blackwell Science: Oxford, **1999**.
- [6] (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.  
(b) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; et al. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.  
(c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.  
(d) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.  
(e) Zeni, G.; Larock, R. C. **2004**, *104*, 2285.
- [7] Trost, B. M.; Intosh, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7255.
- [8] Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925.
- [9] Liu Y, Song F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409.
- [10] Zhou, C. Y.; Chan, P. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325.
- [11] (a) Zhan, Z.-P.; Cai, X.-B.; Wang, S.-P.; et al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9838.  
(b) Zhan, Z.-P.; Wang, S.-P.; Cai, X.-B.; et al. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2097.  
(c) Zhan, Z.-P.; Yu, J.-L.; Liu, H.-J.; et al. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8298.  
(d) Zhan, Z.-P.; Yang, W.-Z.; Yang, R.-F.; et al. *Chem. Commun.* **2006**, 3352.

## 第二章 三氟甲磺酸银催化下，由炔丙酯衍生物一锅法合成多取代噁唑的研究

### 第一节 文献回顾 多取代噁唑及其衍生物的合成

#### 1. 噁唑衍生物在天然产物及有机合成中的应用

噁唑类化合物是一类重要的五元杂环化合物<sup>[1]</sup>，自然界天然生成的噁唑杂环曾一度被认为极为稀少，直到上世纪80年代，人们在海洋生物中发现了大量含噁唑的天然活性化合物<sup>[2]</sup>。科学研究发现，含噁唑环的天然产物在生物体内是由肽链为基础的前驱化合物经过生物酶转化并修饰得到<sup>[3]</sup>。噁唑类化合物是一类具有良好的生物活性的化合物，例如 diazonamide A (图 3.1)，这是从海鞘的二级代谢物 *Diazona chinensis* 中分离出来的一种高活性物质<sup>[4]</sup>，具有很好的抗菌和抗癌活性，有关它的化学合成方法已被报道<sup>[5]</sup>，又例如人们发现的抗生物活性物质 griseoviridin<sup>[6]</sup>，有关它的研究也逐渐引起了化学家的重视。

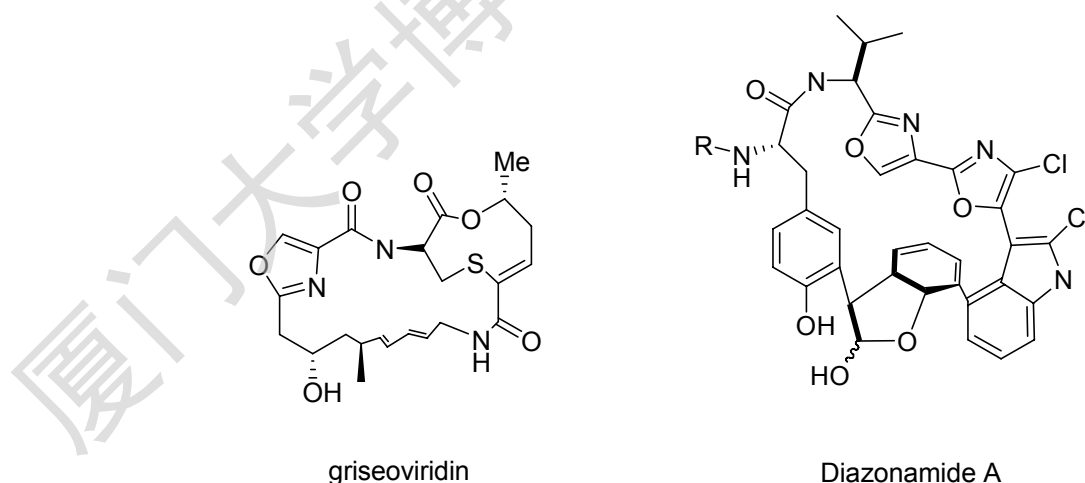


图 2.1 具有生物活性的噁唑衍生物

由于噁唑广泛的生物活性，很多化学工作者在其合成方面做了大量工作，并且发展了各种各样的合成方法。下面我们从原料的角度对其合成方法进行简要介绍。

## 2. 多取代噁唑及其衍生物的合成文献回顾

### 2.1 从 $\beta$ -羟基取代的酰胺合成多取代噁唑

1993年, Wipf<sup>[7]</sup>等报道了 $\beta$ -羟基取代的酰胺通过侧链氧化合成官能化的噁唑环。该方法使用高价碘做氧化剂, 条件温和, 操作简便。除此之外,  $\beta$ -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。

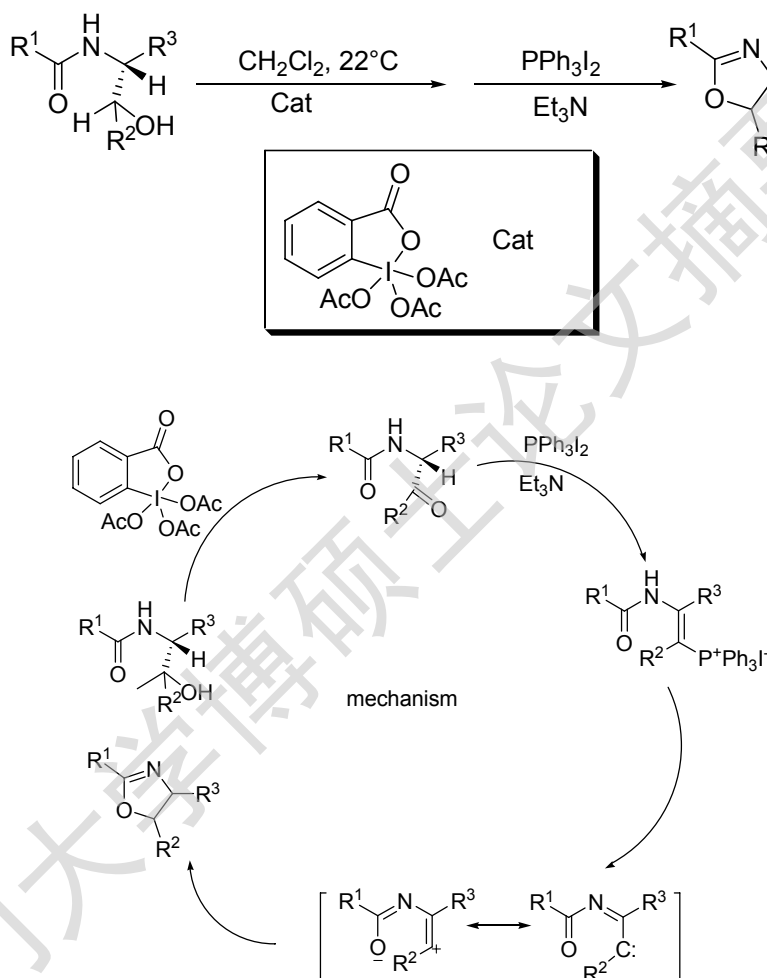


图 2.2  $\beta$ -羟基取代的酰胺合成噁唑环

### 2.2 以炔丙醇为原料合成多取代噁唑

2004年, Milton<sup>[8]</sup>报道了炔丙醇与酰胺两组分在金属钌的配合物和三氯化金双金属催化下发生串联反应, 直接合成噁唑类化合物。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最终得到目标产物。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实际的意义。

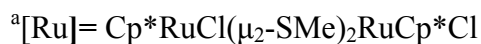
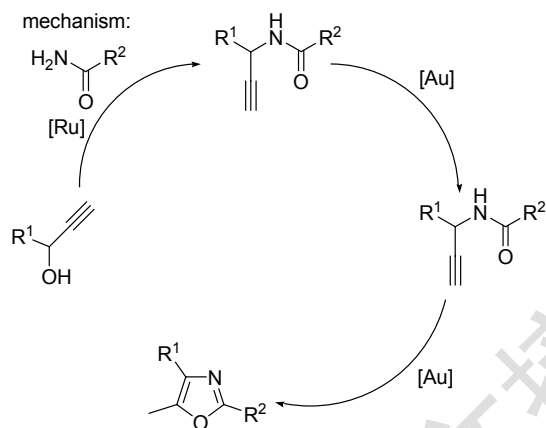
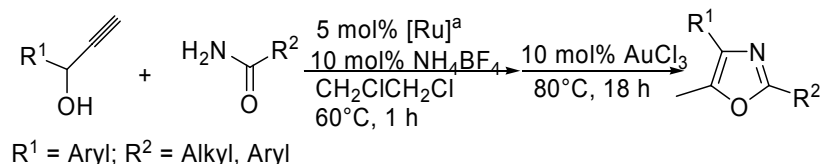


图 2.3 金属钌催化下炔丙醇与酰胺合成噁唑类化合物

2006 年, Kumar<sup>[9]</sup>报道了炔丙醇化合物在 Zn(OTf)<sub>2</sub> 催化下与酰胺反应合成噁唑环的方法。对由简单的原料一锅法合成噁唑环是一个很好的发展, 但是如下表所示, 该反应必须向反应体系中加入辅助的金属催化剂 TpRuPPh<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, 反应效果才最佳, 该催化剂昂贵且制备较为复杂, 另外本反应只讨论了炔末端取代基为氢的炔丙醇, 对炔末端为其他取代基的底物成为了一大限制。

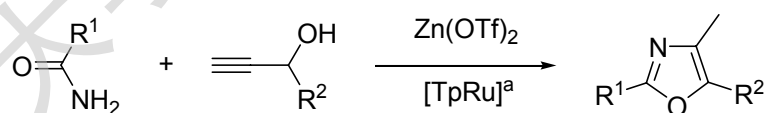


图 2.4 Zn(OTf)<sub>2</sub> 催化合成噁唑衍生物

Table 催化剂对该反应效果的影响

Entry	Catalyst	Conditions	Yield (%)
1	Zn(OTf) <sub>2</sub>	100°C, 22 h	28
2	Zn(OTf) <sub>2</sub> /[TpRu]	100°C, 5 h	95
3	[TpRu] <sup>a</sup>	130°C, 20 h	N.R

<sup>a</sup> [TpRu] = TpRuPPh<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>

### 2.3 以炔胺为原料合成多取代噁唑



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.

厦门大学博硕士学位论文摘要库