

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 20520081151678

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

炔丙醇的亲核取代反应和“一锅”法合成多取代吡咯的研究
以及 2,3-二甲基呋喃的合成

The Research of Nucleophilic Substitution of Propargylic Alcohols
and One-Pot Synthesis of Polysubstituted pyrroles and Synthesis of
2,3-Dimethylfuran

马瑞达

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: 2011 年 7 月

论文答辩日期: 2011 年 7 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2011 年 7 月

炔丙醇的亲核取代反应和“一锅”法合成多取代吡咯的研究以及 2,3-二甲基呋喃的合成

马瑞达
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

摘 要	I
ABSTRACT	III
第一章 蒙脱土催化炔丙醇的亲核取代反应	1
第一节 炔丙基衍生物在有机合成中的应用	1
第二节 文献回顾——炔丙醇（酯）的亲核取代反应	2
第三节 结果与讨论	10
第四节 实验部分	16
第五节 参考文献	23
第二章 三氯化铟催化下，一锅法合成多取代吡咯	25
第一节 吡咯衍生物在有机合成中的应用	25
第二节 文献回顾——多取代吡咯的合成	26
第三节 结果与讨论	40
第四节 实验部分	46
第五节 参考文献	55
第三章 2,3-二甲基咪喃的合成	58
第一节 文献回顾	58
第二节 结果与讨论	62
第三节 实验部分	65
第四节 参考文献	67
已发表文章	68
典型化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图	69
致 谢	88

Contents

ABSTRACT (in Chinese)	I
ABSTRACT (in English)	III
Chapter 1 Montmorillonite-catalyzed Nucleophilic Substitution Reaction of Propargylic Alcohols	1
1. Applications of Propargylic Derivatives in Organic Synthesis	1
2. Review: Nucleophilic Substitution Reaction of Propargylic Alcohols(Esters)	2
3. Results and Discussion	10
4. Experimental Section	16
5. References	23
Chapter 2 Indium(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyrroles	25
1. Applications of Pyrrole Derivatives in Organic Synthesis	25
2. Review:Synthesis of Substituted Pyrroles	26
3. Results and Discussion	40
4. Experimental Section	46
5. References	55
Charpter 3 Synthesis of 2,3-methylfuran	58
1. Review	58
2. Results and Discussion	62
3. Experimental Section	65
4. References	67
Paper Published	68
Acknowledgements	88

摘要

一、炔键可以作为很多基团的前体，在一定条件下转化成许多不同的官能团。因此，炔类化合物在有机合成占有重要地位。我们发展了一种蒙脱土催化的炔丙醇与各类亲核试剂进行取代反应的方法（图 1），其中亲核中心包括了 C, N, O, S。该方法中，我们使用了酸处理过的蒙脱土 K10 (H-K10 mont) 为催化剂，在无溶剂条件下，炔丙醇与亲核试剂进行反应，反应操作简单，产率令人满意。大部分反应副产物只有对环境友好的水，并且催化剂至少可以循环利用四次，这大大减少了反应的废物排放，符合“绿色化学”的概念。因而，该方法是一种“绿色”而有效的合成各类炔丙基衍生物的方法。

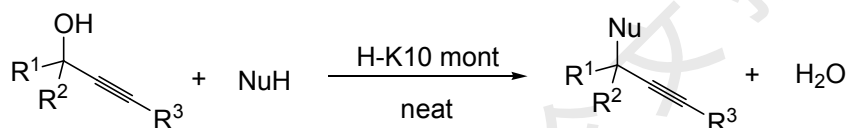


图 1 蒙脱土催化的炔丙醇的亲核取代反应

二、吡咯环这一结构存在于许多天然化合物中，并且吡咯及其衍生物在生物医药、农药、食品及材料等领域中有广泛地应用。我们发展了一种以炔丙酯、烯醇硅醚和胺为原料，在三氯化铟催化下，“一锅法”合成 1,2,3,5-四取代吡咯的方法（图 2）。该方法经过连续地取代/胺化/成环三个过程，中间体无需分离，“一锅”即可得四取代吡咯环产物。该方法底物适用范围较广，反应条件温和，无需无水无氧条件，操作简单，是一种具有现实意义与前景的吡咯合成途径。同时，这也是对现有合成吡咯的方法的有力补充。

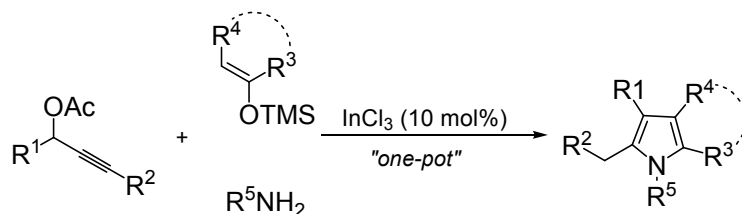


图 2 InCl₃ 催化下，“一锅法”合成多取代吡咯

三、2,3-二甲基咪喃是合成天然产物，抗生素，镇痛剂，信息素及一些含咪喃环化合物重要的中间体。

我们以巴豆醛及硝基乙烷为原料，经三步以 13.8% 的总产率合成了 2,3-二甲基呋喃（图 3），该路线简短可行，原料廉价易得，反应操作简单，对设备要求低，具有一定的工业化价值。

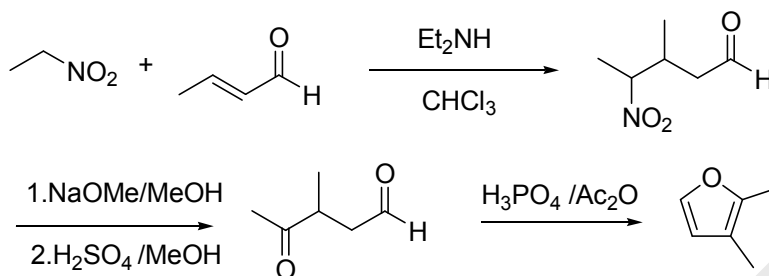


图 3 以巴豆醛和硝基乙烷为原料三步合成 2,3-二甲基呋喃

关键词: 炔丙醇，蒙脱土，亲核取代，炔丙酯，烯醇硅醚，吡咯，2,3-二甲基呋喃

ABSTRACT

The nucleophilic substitution of propargylic alcohols has turned into an important organic transformation, as it provides facile and expeditious routes to a wide range of propargylic products. We have developed a general and efficient H-K10 mont-catalyzed substitution reaction of propargylic alcohols with carbon- and heteroatom-centered nucleophiles such as allyltrimethylsilane, alcohols, aromatic compounds, thiols, and amides, leading to the construction of C-C, C-O, C-S, and C-N bonds. Besides the mild and solvent-free reaction conditions, the solid catalyst can be easily separated and reused for at least four times without any appreciable loss in its catalytic efficiency. These advantages show that this method meet the conception of “green chemistry” and has great potential for large-scale applications.

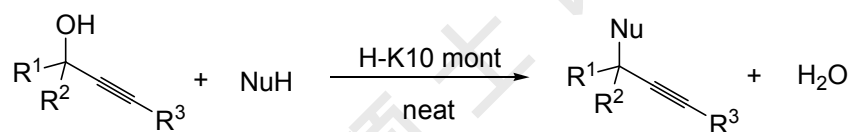


Figure 1 H-K10 mont-catalyzed Nucleophilic Substitution of Propargyl Alcohol

Pyrrole is an extremely important heterocyclic unit broadly found in naturally occurring and biologically active molecules and frequently used as building block in material science, pharmaceutical chemistry and organic synthesis. We have developed a general and highly efficient methodology for the synthesis of substituted pyrroles, in which the new rings are assembled by a Indium trichloride-catalyzed propargylic substitution and subsequent cycloisomerization of propargylic acetates, enoxysilanes, and primary amines. This novel transformation is performed in a one-pot model and a wide range of functionalities are well tolerated, providing a promising and practical route to various pyrrole-containing molecules. Also, this work represents a valuable complement to existing procedures for the synthesis of multisubstituted pyrroles.

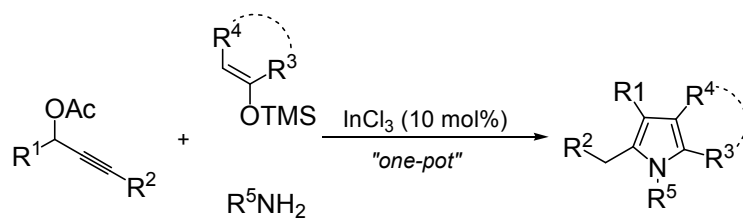


Figure 2 Indium Trichloride-catalyzed Synthesis of Highly Substituted Pyrroles

2,3-dimethylfuran is an important intermediate in the synthesis of natural products, antibiotics, analgesics, pheromones and other compounds containing the ring of furan. We synthesized 2,3-dimethylfuran by using crotonaldehyde and nitroethane as the starting materials, by three steps in 13.8% yield (**Figure 3**). The inexpensive starting materials and the moderate reaction condition made it having potential application in industry.

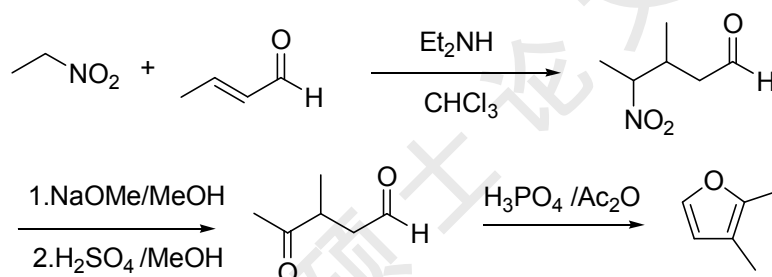


Figure 3 Synthesis of 2,3-Dimethylfuran

Keywords : Propargylic alcohol, Montmorillonite, Nucleophilic substitution , Pyrrole, Propargylic acetate, Indiumtrichloride, 2,3-Dimethylfuran

第一章 蒙脱土催化炔丙醇的亲核取代反应

第一节 炔丙基衍生物在有机合成中的应用

碳碳三键可以作为多种基团的前体，在一定条件下，转化形成多种有机合成上重要的官能团：可以催化加氢形成 Z/E 不同构型的碳碳双键或饱和的碳碳单键；可以在酸和 Hg^{2+} 存在下形成羰基；还可以特定条件下形成各式各样的环状化合物等。因此，炔丙基衍生物在有机合成中占有重要的地位，是合成天然产物的重要中间体。例如：*s*-DABO 对 HIV-1 的逆转录酶的原株有极强的抑制作用，它的一个重要中间体就是炔丙基衍生物^[1]；(R)- γ -Indomycinone 是多色霉素类抗生素中的一员，具有一定的抗癌作用，其中间体化合物 A 也是炔丙基衍生物（图 1-1）^[2]；胞毒抗体内酯鬼臼脂素 *Podophyllotoxin* 是具有抗肿瘤活性的天然化合物，Toste 等从简单易得的炔丙醇出发，通过傅克反应合成了炔丙基衍生物 B，而此衍生物正是合成鬼臼脂素 *Podophyllotoxin* 的一条路线中的关键中间体，通过一系列的转化，最终实现了鬼臼脂素 *Podophyllotoxin* 全合成^[3]（图 1-2）。

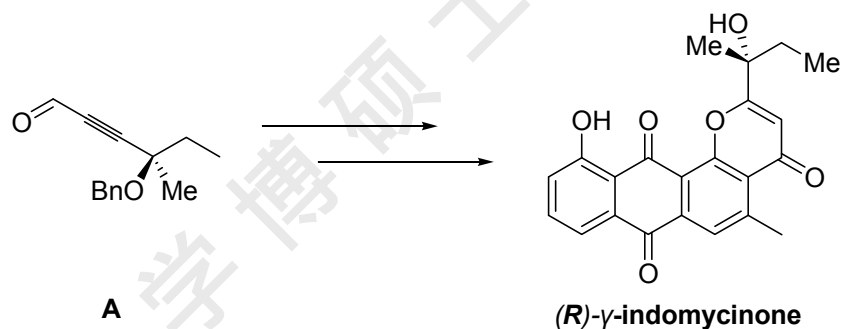


图 1-1 (R)- γ -Indomycinone 及其前体 A

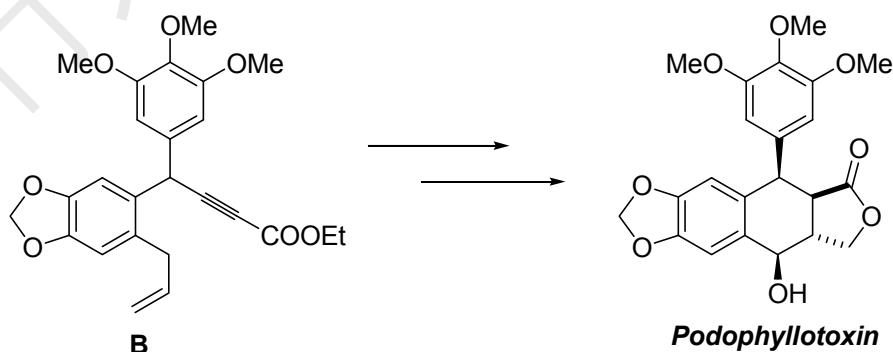


图 1-2 *Podophyllotoxin* 及其中间体 B

第二节 文献回顾——炔丙醇（酯）的亲核取代反应

对于含有炔类化合物的合成方法有多种，其中利用炔丙基醇（酯）类化合物的亲核取代反应引入各类官能团是合成炔衍生物的一种重要方法。近年来，已有一系列文献报道了相关的以 C, N, O, S 为中心的亲核试剂对炔丙醇（酯）类化合物的取代反应，下面进行简要的回顾。

2.1 等当量的炔丙醇及炔丙酯的亲核取代反应

在炔丙醇类化合物取代反应中，Nicholas 反应^[4]是已知应用最早、最广泛的经典方法。1972 年，Nicholas 等人在尝试用八羰基二钴 $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ 作为碳碳三键的保护基时，发现经六羰基二钴 $[\text{Co}_2(\text{CO})_6]$ 络合的三键化合物阳离子具有相当的稳定性。稳定化的炔丙基正离子可以很容易地与含各种亲核中心如：C, N, O, S 等亲核试剂以及芳香化合物反应。反应先用等当量的八羰基二钴与炔丙醇进行络合，然后在质子酸或路易斯酸的作用下开成稳定的炔丙位碳正离子，接着进行亲核反应，最后进行氧化脱除六羰基二钴形成最终产物（图 1-3）。

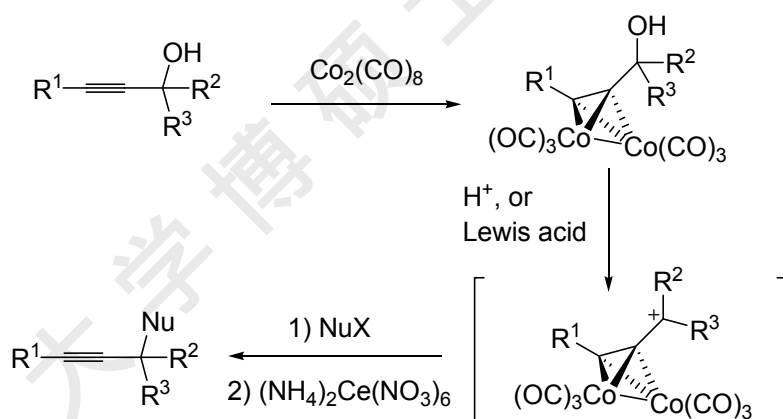


图 1-3 Nicholas Reaction 及其机理

Müller等人^[5]发现如果乙酸炔丙酯的 α 位含有邻取代的三羰基合铬时，在路易斯酸的催化下，也能够和C, N, O, S等亲核试剂发生反应（图1-4）。

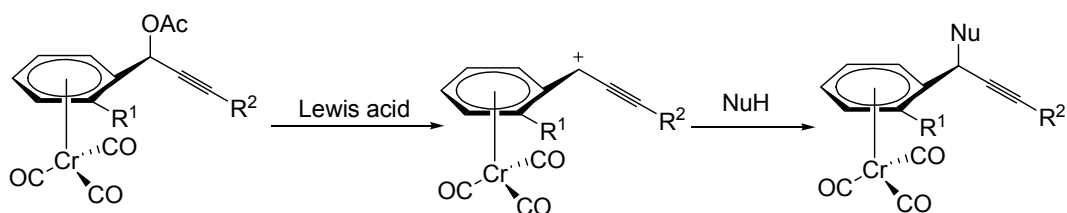


图 1-4 三羰基合铬取代的炔丙酯的亲核取代反应

2.2 过渡金属催化炔丙醇的亲核取代反应

钌催化剂一直以它高效、低催化量等优点在有机反应中占有重要地位。在炔丙醇的亲核取代反应的研究中, Hidai, Nishibayashi和Uemura 等人发现, 在钌催化剂存在下, 醇、硫醇、胺、二苯基磷酸酯都能作为亲核试剂, 形成不同的炔丙基化产物^{[6][7]}。即使酮^[8]、1,3-二羰基化合物^[9]和富电子的芳香环^[10]这样亲核性较差的试剂也能获得较好的结果。但是, 这些反应中的底物都仅限于末端炔丙醇(图 1-5)。反应是通过形成丙二烯的钌中间体进行的。机理见图 1-6。

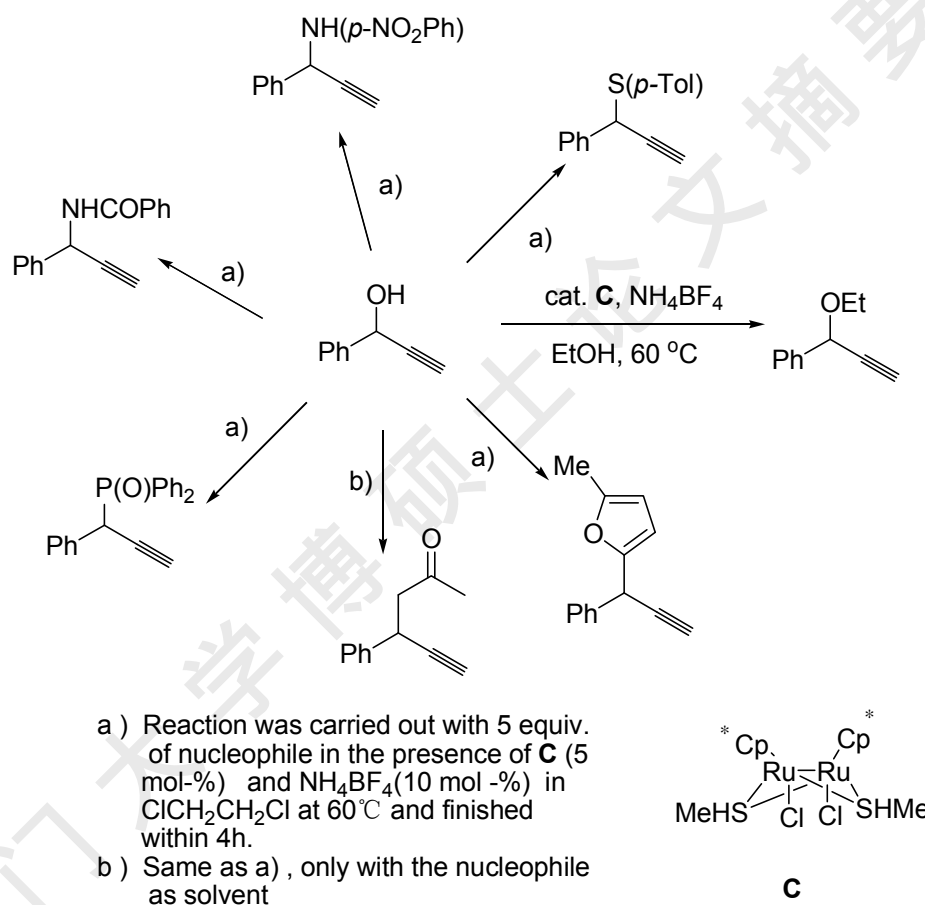


图 1-5 钌催化的末端炔丙醇的亲核取代反应

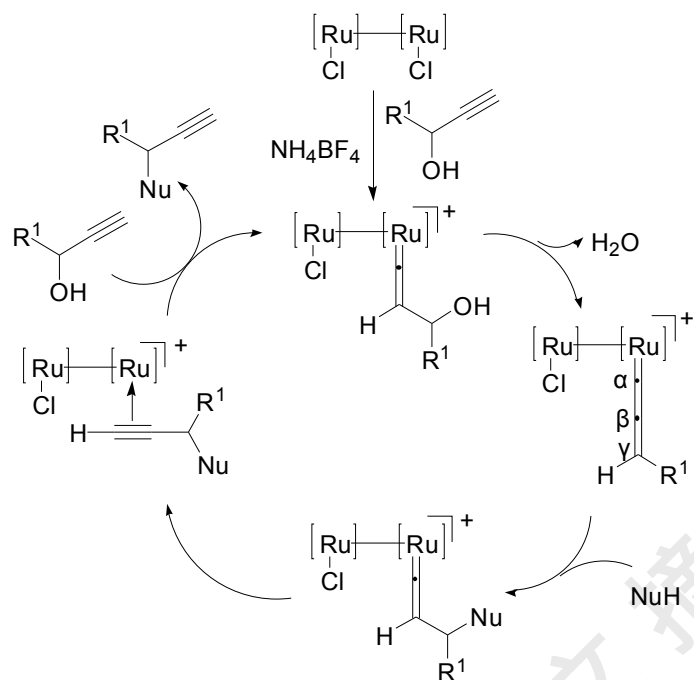


图 1-6 钌催化末端炔丙醇亲核取代反应的机理

Toste 小组^[11]用铼的高氧化态配合物 $[(\text{dppm})\text{Re}(\text{O})\text{Cl}_3]$ 作催化剂成功催化了炔丙醇和以氧为中心的亲核试剂的取代反应，反应条件温和，产率不错（图 1-7）。

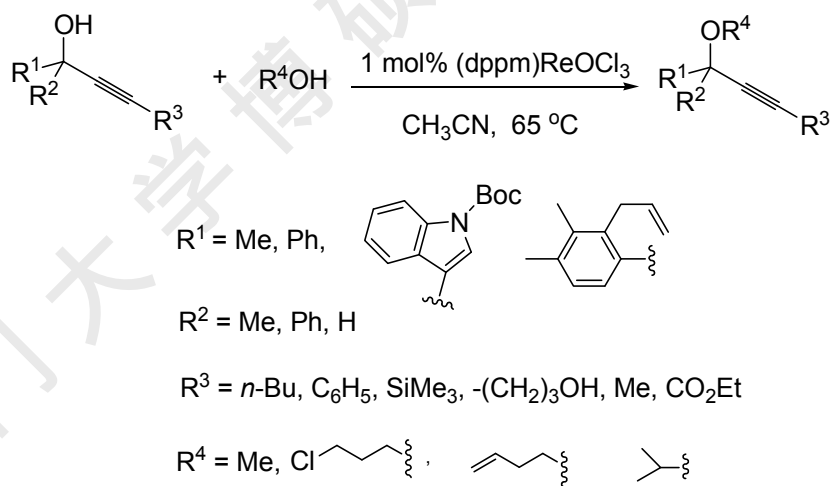


图 1-7 铼催化炔丙醇与以氧为中心的亲核试剂的取代反应

作者提出的反应机理如下：首先炔醇与催化剂作用失去一分子的 HCl ，再发生 $[3,3]$ 重排得到丙二烯醇过渡态，然后再与醇通过 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反应得到亲核取代产物（图 1-8）。

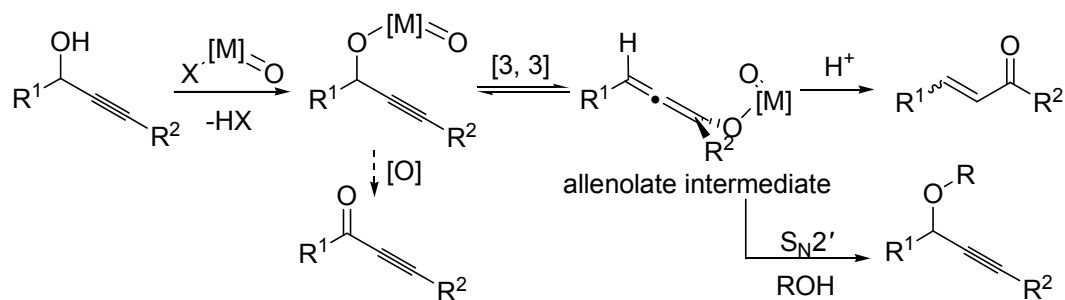


图 1-8 铈催化炔丙醇亲核取代反应的机理

Campagne 等^[12]报道了以 $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂的炔丙基醇类化合物的亲核取代反应，亲核试剂可以是烯丙基三甲基硅烷、醇、硫醇/酚及呋喃等。当亲核试剂为醇时，在 5 mol% 催化剂条件下，正丁醇得到预期的产物醚，而乙醇则无法得到取代产物，而是炔丙醇自身发生 Meyer-Schuster 重排得到了 α, β -不饱和酮。在以呋喃等较弱的亲核试剂进行反应时，其产率较低，对于烷基取代 ($\text{R}^1 = \text{alkyl}$ or $\text{R}^2 = \text{H}$) 炔丙醇，没有得到所预期产物 (图 1-9)。

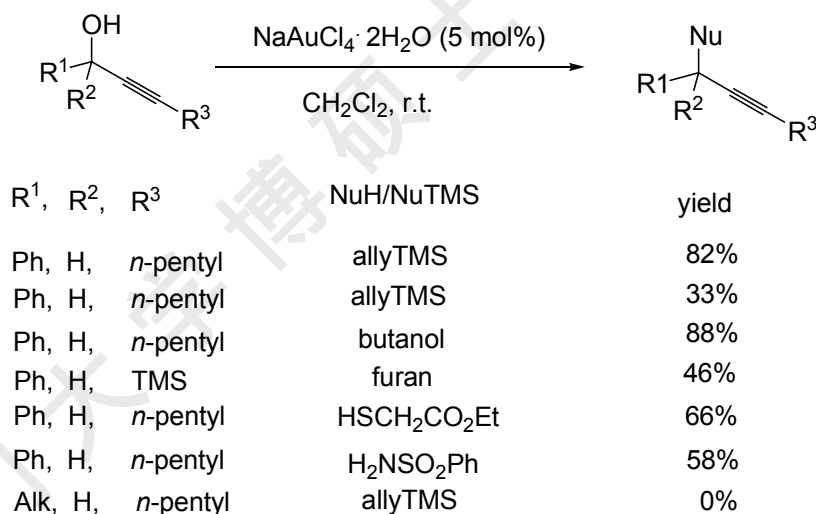


图 1-9 金催化的炔丙醇的亲核取代反应

Dyker 等人^[13]报道了三氯化金 (AuCl_3) 催化的炔丙醇与芳香化合物之间的傅-克反应。反应在室温下进行，根据两种底物的比例不同会有芳环单取代和双取代两种产物。作者还发现， $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 也可以促进该取代反应，然而必须使用化学当量甚至两倍于反应物的量 (图 1-10)。

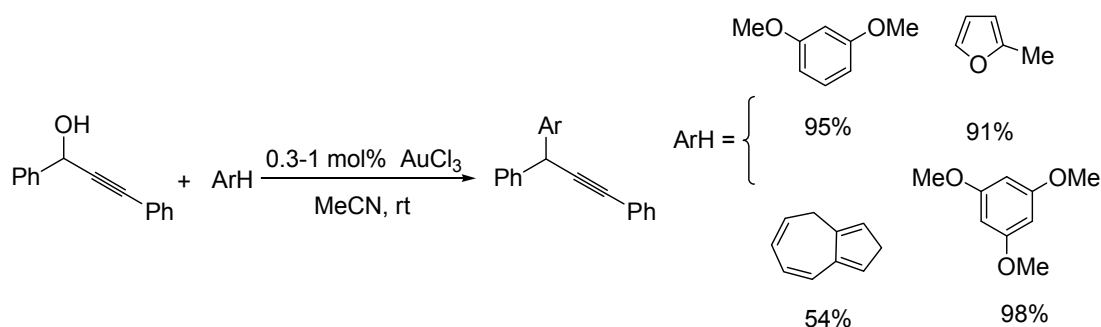


图 1-10 金催化炔丙醇与芳香化合物的傅-克反应

Matsunaga等人^[14]也报道了Bi(OTf)₃催化的磺酰胺或酰胺作为亲核试剂的炔丙醇的胺化反应。反应在添加KPF₆和CaSO₄后产率有所提高。其中Bi(OTf)₃起的主要作用是作为 π -酸活化三键同时作为路易斯酸活化羟基，从而使亲核反应顺利进行（图 1-11）。

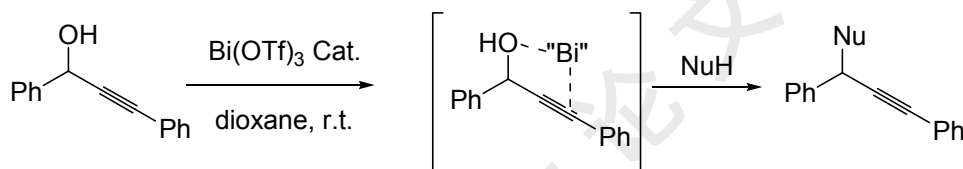


图 1-11 铋催化炔丙醇与磺酰胺或酰胺的亲核取代反应

2.3 过渡金属催化炔丙酯的亲核取代反应

Murahashi 等^[15]报道了1mol% CuCl 催化的炔丙酯生成炔丙胺的取代反应，但反应也仅限于末端炔丙醇，非末端炔丙醇即使是在较高温度下仍没有取代产物生成。作者推测的机理如下：反应通过形成的铜卡宾中间体进行（图 1-12）。

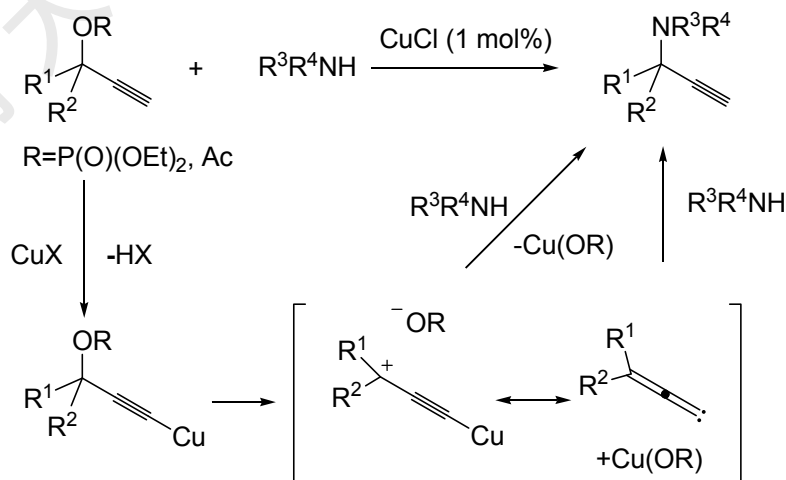


图 1-12 CuCl 催化末端炔丙酯与胺类化合物的取代反应

我们课题组^[16]也报道了 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化的炔丙酯和烯醇硅醚的亲核取代反应,无论是末端的炔丙酯,还是非末端的炔丙酯,都有较高的产率。该反应可能是通过炔丙基碳正离子的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 类型的反应,而非铜卡宾中间体。当炔丙位上取代基团为两个苯环 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$) 时,则会有连烯取代产物生成。对于烷基的炔丙酯,即使改变离去能力较强的磷酸酯取代基时,产率仍然较低(图 1-13)。

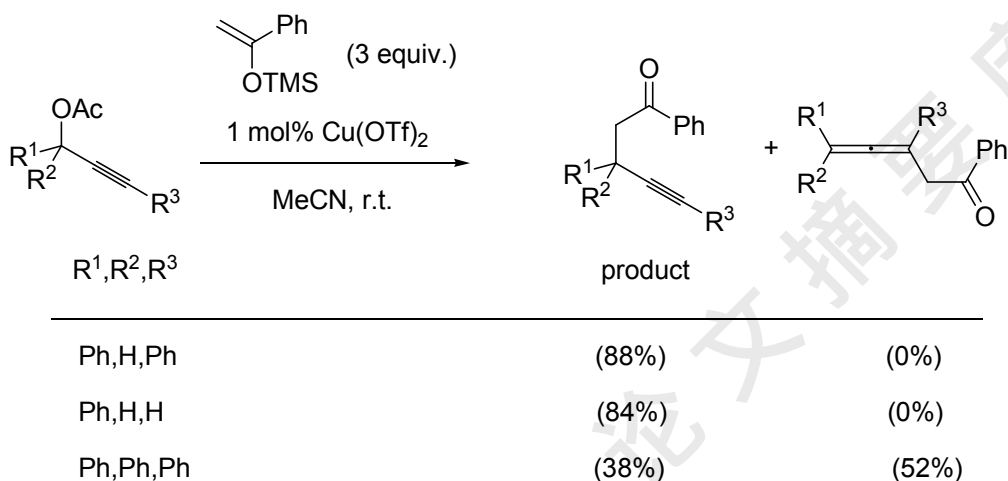


图 1-13 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化炔丙酯与烯醇硅醚的亲核取代反应

Evans和Lawler报道^[17]了Wilkinson催化剂 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 催化的炔丙酯的胺化反应,离去基为叔丁基碳酸酯,并且要添加三甲基氧磷才能使反应顺利进行。反应底物即使是烷基取代炔丙酯也能获得较好的结果,但是该方法仅仅适合于末端炔丙酯(图 1-14)。

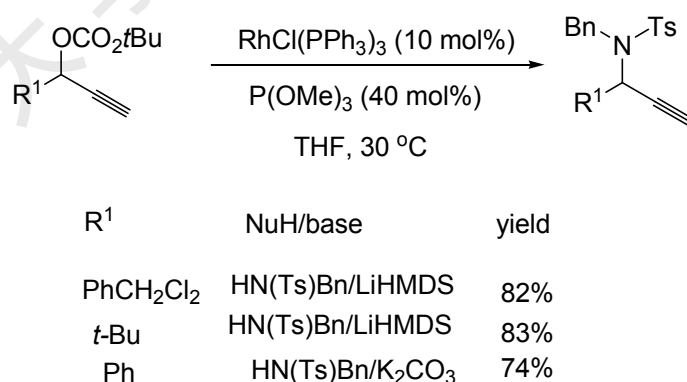


图 1-14 铑催化末端炔丙酯的胺化反应

Mahrwald等人^[18]报道了 TiCl_4 催化的炔丙酯的亲核取代反应,当醇作为亲核试剂时,可以直接以此醇作为溶剂,立体位阻大的醇也能以中等的产率得到预期产物。另外,苯

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