

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 20520061151932

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

**InCl₃ 催化炔丙醇、1,3-二羰基化合物和伯胺一锅
法合成多取代吡咯以及 β-L-2'-脱氧胸腺嘧啶核
苷与 C₂₄, C₂₄H₁₂ 富勒烯的前体 C₂₄H₃₀ 的合成**

**InCl₃ Catalyzed One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyrroles
from Propargylic Alcohols, 1,3-Dicarbonyl Compounds and
Primary Amines and Synthesis of 2'-Deoxy-β-L-thymidine and
C₂₄H₃₀ as Precursor to C₂₄, C₂₄H₁₂ Fullerene**

黄 磊

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 7 月

学位授予日期: 2009 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2009 年 7 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

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

中文摘要	I
英文摘要	III
第一章 InCl₃ 催化的炔丙醇、1,3-二羰基化合物和伯胺一锅法合成多取代吡咯	
略	1
第一节 文献回顾	1
一、各种天然产物中的取代吡咯环	1
二、多取代吡咯的合成	2
第二节 InCl₃ 催化的炔丙醇、1,3-二羰基化合物和伯胺一锅法合成多取代吡咯	16
第三节 实验部分	21
第四节 参考文献	32
第二章 β-L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷的合成	34
第一节 文献回顾	35
一、β-L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷合成	35
二、碱基与糖类化合物亲核取代合成核苷的方法	43
第二节 以 2-脱氧-L-核糖为原料合成 β-L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷	49
第三节 实验部分	55
第四节 参考文献	66
第三章 C₂₄, C₂₄H₁₂ 富勒烯的前体 C₂₄H₃₀ 的合成	69
第一节 文献回顾 富勒烯及其小分子的化学合成研究进展	69
第二节 C₂₄, C₂₄H₁₂ 富勒烯的前体 C₂₄H₃₀ 的合成	74
第三节 实验部分	81
第四节 参考文献	85
攻读硕士学位期间发表的论文	87
致谢	88

Contents

Abstract (in Chinese)	I
Abstract (In English)	III
Chapter 1. InCl₃ Catalyzed One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyrroles from Propargylic Alcohols, 1,3-Dicarbonyl Compounds and Primary Amines	1
1.1. Review	1
1.1.1. Substituted Pyrroles in Natural Products	1
1.1.2. Synthesis of Highly Substituted Pyrroles	2
1.2. InCl₃ Catalyzed One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyrroles from Propargylic Alcohols, 1,3-Dicarbonyl Compounds and Primary Amines	16
1.3. Experimental Section	21
1.4. References	32
Chapter 2. Synthesis of 2'-Deoxy-β-L-thymidine	34
1.1. Review	35
1.1.1. Synthesis of 2'-Deoxy-β-L-thymidine	35
1.1.2. Synthesis of Nucleosides by Nucleophilic Substitution of Bases with Sugars	43
1.2. Synthesis of 2'-Deoxy-β-L-thymidine from 2-Deoxy-L-Ribose	49
1.3. Experimental Section	55
1.4. References	66
Chapter 3. Synthesis of C₂₄H₃₀ as Precursor to C₂₄, C₂₄H₁₂ Fullerene	69
1.1. Review: Chemical Synthesis of Fullerene and Its Small Molecules	69
1.2. Synthesis of C₂₄H₃₀ as Precursor to C₂₄, C₂₄H₁₂ Fullerene	74
1.3. Experimental Section	81
1.4. References	85
Published Paper	87
Acknowledgements	88

摘要

一、 InCl_3 催化的炔丙醇、1,3-二羰基化合物和伯胺一锅法合成多取代吡咯

吡咯广泛存在于各种天然产物和各种生物活性物质中，并已应用于制药领域的合成。即使在非天然的有机小分子中，吡咯也作为一个重要的结构单元出现在各种有机合成的中间体之中。因此，吡咯环的合成一直是有机化学家感兴趣的课题。我们成功发展了一种快速有效的三氯化铟催化的炔丙醇、1,3-二羰基化合物和伯胺一锅法合成多取代吡咯的新方法。该方法经连续的取代/胺化/成环过程，中间体无需分离，一锅法即可得到五取代吡咯环产物。反应条件温和，适用于多种类型取代基的吡咯环合成，反应所用金属催化剂便宜易得，对环境友好，可作为多种吡咯合成方法的又一重要补充。

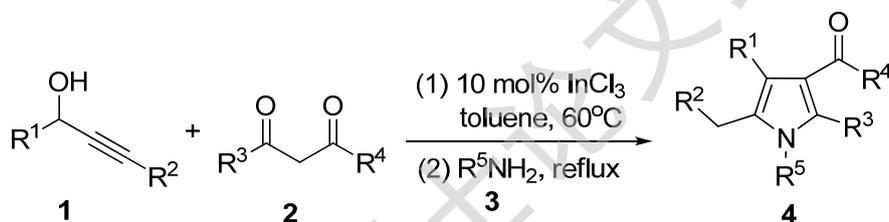
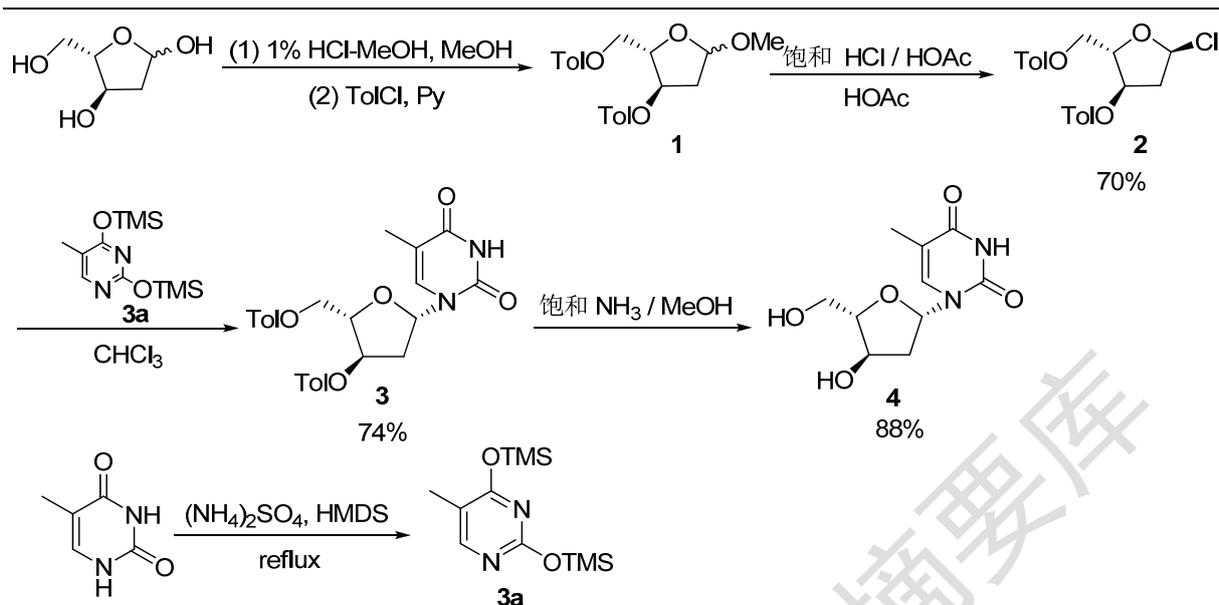


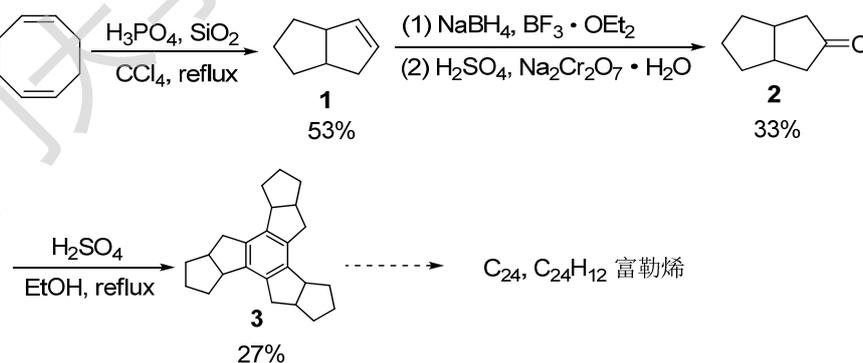
图1 InCl_3 催化的炔丙醇、1,3-二羰基化合物和伯胺一锅法合成多取代吡咯

二、 β -L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷的合成

近年来，核苷类似物成为发展最快的抗病毒药物。已经上市的治疗慢性病毒性肝炎的新药——替比夫定，其成分就是 β -L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷。因此，能够大规模廉价地合成 β -L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷具有重要的经济价值。我们从 2-脱氧-L-核糖出发，经过四步反应，以 45% 的总收率得到了 β -L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷。反应条件温和，所用到的试剂对环境污染小、价格低廉，反应中每一步产物的分离只需简单重结晶、蒸馏等，这种合成方法能够适应大规模工业生产的要求。

图 2 β -L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷的合成三、 C_{24} , $\text{C}_{24}\text{H}_{12}$ 富勒烯的前体 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$ 的合成

自上个世纪 90 年代以来，富勒烯的研究激发了众多科学家的兴趣，相关的研究涉及到多个学科。对于小分子 C_{24} , $\text{C}_{24}\text{H}_{12}$ 富勒烯，其最稳定结构通过理论计算已经得到了确定，但尚未有实验合成的报道。目前，许多文献报道了通过化学合成平面状富勒烯前体之后，再通过物理方法合成笼状富勒烯的成功例子。我们以 1,5-环辛二烯为原料，通过分子内环化、硼氢化氧化和三聚脱水缩合三步反应合成了平面状前体化合物 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$ ，为激光或 FVP 法等物理方法合成笼状 C_{24} , $\text{C}_{24}\text{H}_{12}$ 富勒烯提供了可能。

图 3 前体化合物 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$ 的合成

关键词：多取代吡咯， β -L-2'-脱氧胸腺嘧啶核苷，富勒烯前体， $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$

Abstracts

1. InCl_3 Catalyzed One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyrroles from Propargylic Alcohols, 1,3-Dicarbonyl Compounds and Primary Amines

Pyrrole was widely found in various natural products and many bioactive materials, and had been applied to the synthesis of the pharmaceutical area. Pyrrole, as an important structure unit, was shown in many organic synthesis intermediates even in non-natural small organic molecules. Therefore the synthesis of pyrrole had attracted the interest of organic chemists. We developed a new and efficient method for one-pot Synthesis of highly substituted pyrroles from propargylic alcohols, 1,3-dicarbonyl compounds and primary amines catalyzed by indium chloride. The method involved successive propargylation / amination / cycloisomerization tandem reactions, and no need of isolation of intermediates, and finally got the five-substituted pyrroles in one-pot. Reactions were carried on mild conditions, and the method applied to many kinds of synthesis of substituted pyrroles. The metal catalyst used in the reaction was available in cheap, environmental friendly. The method could be a complement to the synthesis methodology of pyrrole.

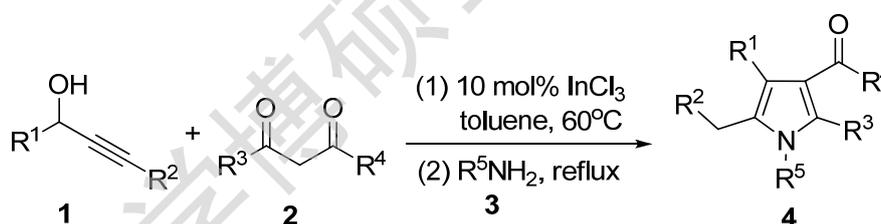


Figure 1 InCl_3 Catalyzed One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyrroles from Propargylic Alcohols, 1,3-Dicarbonyl Compounds and Primary Amines

2. Synthesis of 2'-Deoxy- β -L-thymidine

Recent years, nucleoside analogues had become the fastest developing anti-virus drugs. The new drug Telbivudine, to cure chronic viral hepatitis, which based on 2'-deoxy- β -L-thymidine as the active ingredient had gone on sale. So it had great economic values to synthesize 2'-deoxy- β -L-thymidine cheaply on a large scale. We synthesized 2'-deoxy- β -L-thymidine from 2-deoxy-L-arabinose in four steps, as 45% total yield. Reactions were carried on mild conditions, and the reagents involved had low pollution to the environment, and were very cheap. The isolations of every step required only recrystallization and distillation simply. The synthesis method meets the requirements of large scale industrial production.

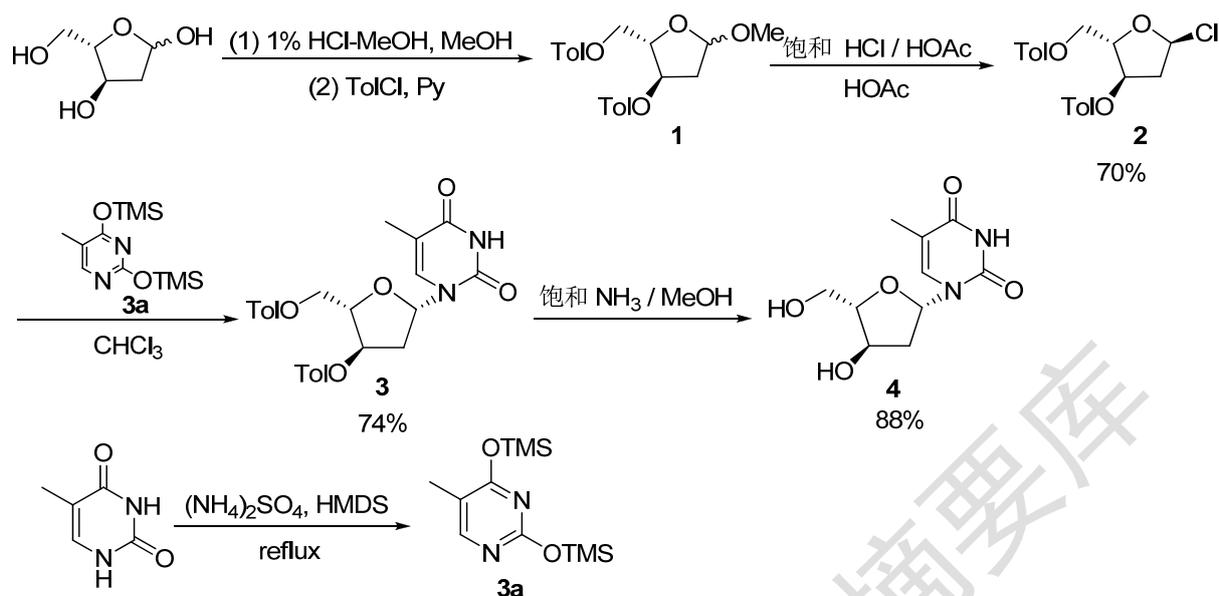


Figure 2 The synthesis of 2'-Deoxy- β -L-thymidine

3. Synthesis of $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$ as Precursor to C_{24} , $\text{C}_{24}\text{H}_{12}$ Fullerene

Since 1990s, the researches on fullerene had aroused a lot of interest of many scientists. Relative researches involved a surprising number of scientific subjects. For the small molecule C_{24} , $\text{C}_{24}\text{H}_{12}$ fullerene, the most stabilize structure had been confirmed by theoretical calculations, but no experimental synthesis had been reported yet. Up to now, many successful examples had been reported, which were the chemical synthesis of a planar precursor followed by the physical synthesis of the cage fullerene. We here reported the synthesis planar precursor $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$, using 1,5-cyclooctadiene as starting material, which included three steps of intramolecular cycloaddition, hydroboration-oxidation and tri-polymerization-dehydration. The synthesis of $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$ afforded the possibility of physical synthesis of cage C_{24} , $\text{C}_{24}\text{H}_{12}$ fullerene by laser or FVP.

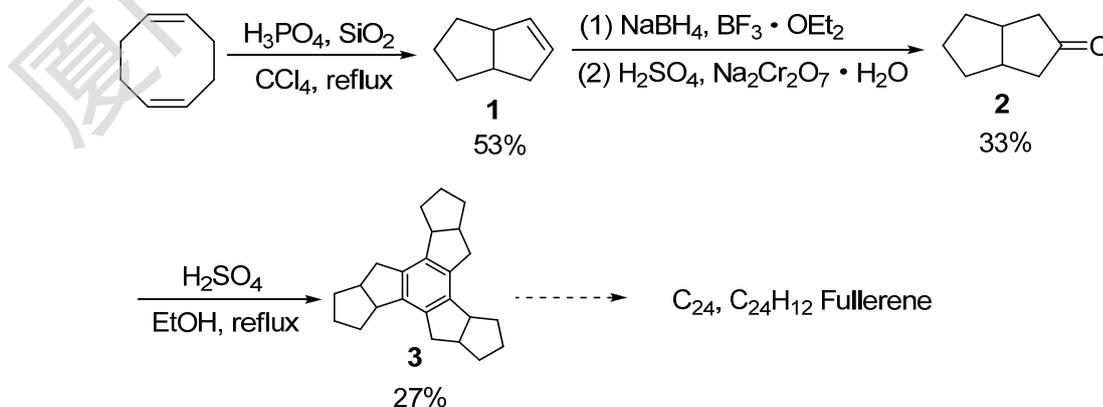


Figure 3 The synthesis of precursor $\text{C}_{24}\text{H}_{30}$

Keywords: Highly Substituted Pyrroles, 2'-Deoxy- β -L-thymidine, Precursor to Fullerene, $C_{24}H_{30}$

厦门大学博硕士学位论文摘要库

第一章 InCl_3 催化的炔丙醇、1,3-二羰基化合物和伯胺一锅法合成多取代吡咯

第一节 文献回顾

一、各种天然产物中的取代吡咯环

作为含氮的五元杂环，吡咯环是一种有机结构中的重要单元，多取代的吡咯广泛存在于各种天然物中。

在生物体中，胆色素原(porphobilinogen)是迄今为止人们所知道的最重要的天然存在的单吡咯环化合物，通过各种专门酶的作用，卟吩胆色素原能转变成为卟啉(porphyrins)，卟啉再进一步转变为叶绿素、血红素和维生素 B_{12} 等^[1]。而叶绿素、血红素等大分子也能降解为小分子的取代吡咯^[2]。因此，多取代的吡咯在基础的新陈代谢中起着重要的作用；类胆红素(Bilirubinoids)是有色化合物，存在于脊椎动物、某些无脊椎动物、甚至藻类中，由卟啉生物氧化得到。最重要的是橘黄色的胆红素(bilirubin)^[3]，含有两个取代的吡咯环，它存在于胆汁和结石中，是红细胞中的血色素所制造的色素。

一些抗生素也含有取代吡咯环，最简单的例子就是硝吡咯菌素(pyrrolnitrin)^[4]，由绿脓杆菌产生的含氮杂环类抗真菌抗生素，主要用于皮肤真菌感染的治疗；藤黄绿脓菌素(Pyoluteorin)^[5]，对引起多种农作物病害的病原真菌、细菌具有显著的抑制或杀灭作用；从海草Thalassia表面分离出细菌代谢产物中获得五溴化合物Pentabromopseudilin^[6]，是一个活性比青霉素更强的抗生素，并具抗肿瘤活性。

许多已经上市的药物的关键成分就是多取代吡咯衍生物，如佐美酸(zomepirac)^[7]和酮咯酸(Ketorolac)^[8]，都含有苯甲酰和乙酸取代基，与吗啡硫酸盐相同，可缓解术后疼痛，还具有抗炎的作用；阿伐他汀(atorvastatin)^[9]为五取代含两个手性羟基侧链的吡咯环，是3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂，通过抑制HMG-CoA还原酶合成，从而抑制体内胆固醇合成，使血清总胆固醇水平下降，血清甘油三酯水平也有一定程度降低。

而在海洋生物体中，许多被分离出的天然吡咯环生物碱被证明具有明显的生物活性：海洋中的被囊类动物中提取的Lukianol A^[10]，对抑制人类表皮的癌细胞显示出活性；从海洋原始生物中提取的Lamellarins^[11]具有很强的抑制HIV-1整合酶的活性；从海绵中提取的生物碱halitulin^[12]对肿瘤细胞系具有极强的毒性。

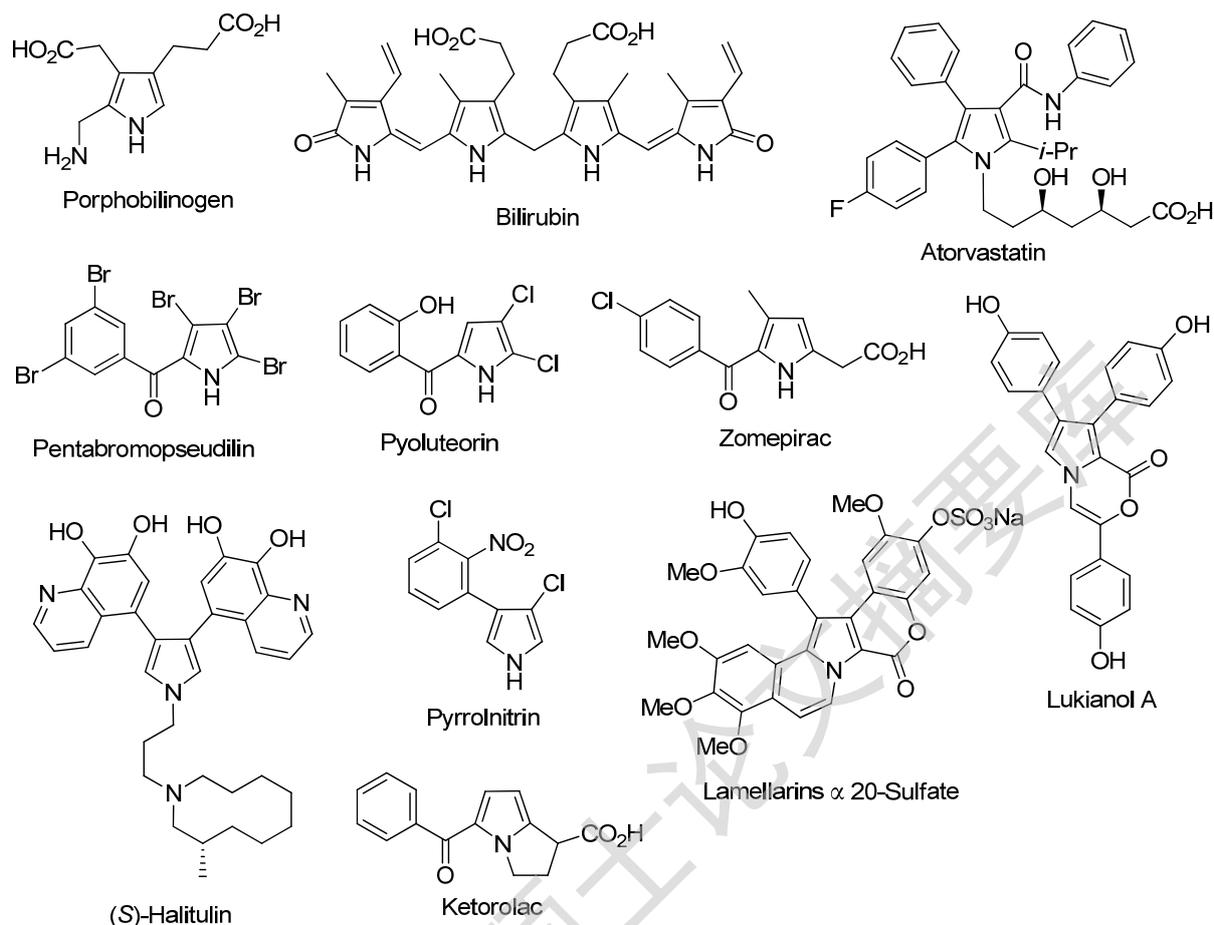


图1.1 含取代吡咯环的各种天然物

二、多取代吡咯的合成

除了作为天然产物的重要结构单元外，还可以作为有机化合物的中间体发生许多反应，例如吡咯环上的酸碱反应、吡咯环上碳原子的亲电反应、氮原子的亲核反应、吡咯环上的环加成反应、吡咯环的开环反应等等。因此，吡咯环的合成一直是有机化学家感兴趣的课题，并取得了丰富的成果。下面我们就简单回顾一下从非环状前体环化合成多取代吡咯的代表性方法。

1. Knorr 合成法

Knorr^[13]由 β -二羰基化合物与 α -氨基酮缩合，合成了 3-羰基的取代吡咯，至此以后大量的吡咯通过此方法大规模地合成。许多其它的吡咯，尤其是用于卟啉合成中的吡咯，也是利用这一方法制备的，只不过改变不同的取代基而已。

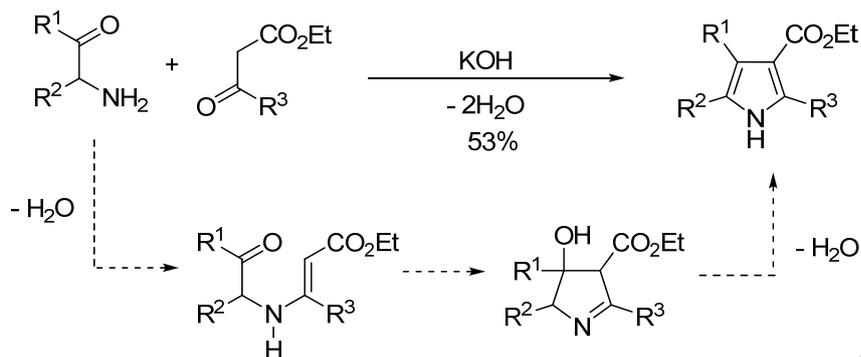
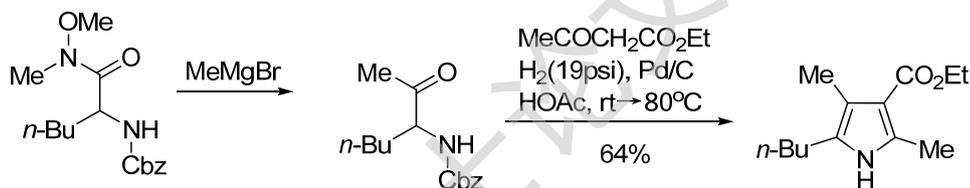


图 1.2 Knorr 反应

Knorr 反应存在 α -氨基酮游离状态下容易自身缩合这一缺点，因此，通常的改进方法是将 α -氨基酮改变为 α -氨基保护的 weinreb 酰胺^[14]，防止其自身缩合，反应完后还原脱去保护。

图 1.3 α -氨基保护的 weinreb 酰胺改进的 Knorr 反应

另一种避免 α -氨基酮缩合的办法是用 α -肟基酮^[15]来替换，在 β -二羰基化合物和 α -肟基酮同时存在的情况下，还原 α -肟基（例如用 Zn/HOAc）为氨基，使氨基立即和 β -二羰基化合物反应。另外 Knorr 反应另一个缺点是 β -二羰基化合物若是 α,β -不对称二酮的话与 α -氨基酮缩合容易产生异构体。

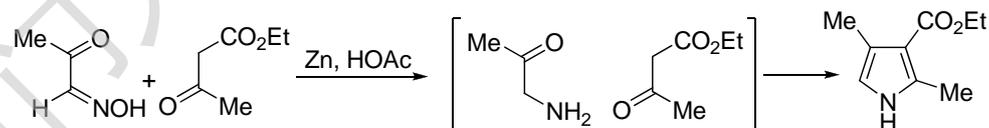


图 1.4 还原肟基改进的 Knorr 反应

2. Paal-Knorr 合成法

同样是两组分的环化反应，与 Knorr 反应不同，Paal-Knorr^[16]用 1,4-二羰基化合物与氨或伯胺在酸催化下反应，氮原子对两个羰基进行连续亲核加成，生成 2,5-二取代吡咯。反应过程中先生成分子内环状的氮杂半缩醛后脱水生成亚胺，最后再脱水生成吡咯。

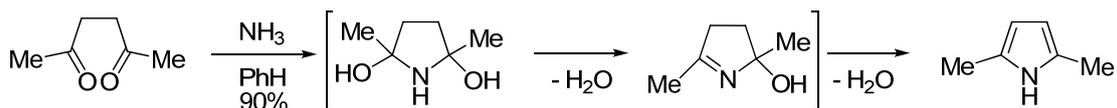


图 1.5 Paal-Knorr 反应

Paal-Knorr 反应存在的问题是环化所需的反应条件比较剧烈（如反应中需加入沸腾的乙酸来延长反应时间）以及对于不对称的 1,4-二羰基化合物较难获得最终的吡咯产物。Minetto 等人^[17]通过微波加热解决了上述的问题。

3. Hantzsch 合成法

Hantzsch 合成法^[18]是三组分的环化缩合反应，氨或伯胺与 β -二羰基化合物形成 β -烯胺烯丙酸酯后，然后通过烯胺的烯键进攻卤代羰基化合物的卤素后形成 5-取代吡咯，或者氨基直接进攻卤代羰基化合物的卤素后形成 4-取代吡咯。实验表明，主要是生成 5-取代吡咯。

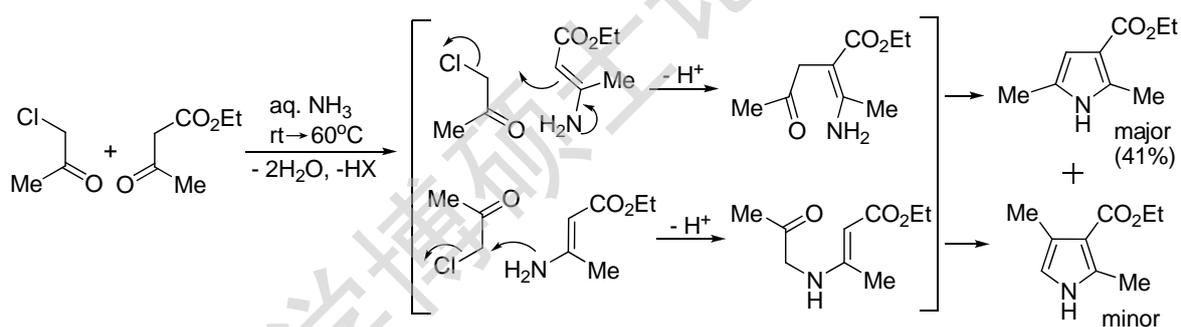


图 1.6 Hantzsch 合成法

4. 通过异脒衍生物合成

van Leusen 合成法：van Leusen 等人^[19]用对甲苯磺酰基甲基异脒(TosMIC)在碱作用下，形成稳定的阴离子，然后通过 Michael 加成与 α, β -不饱和羰基化合物反应，随后在异脒碳上闭环，转移质子，然后消去对甲苯亚磺酸盐，得到 3*H*-吡咯，最后互变异构成芳香体系，在 C2 和 C5 位没取代基，最终结构是生成 2,5-无取代-3,4-二取代吡咯。

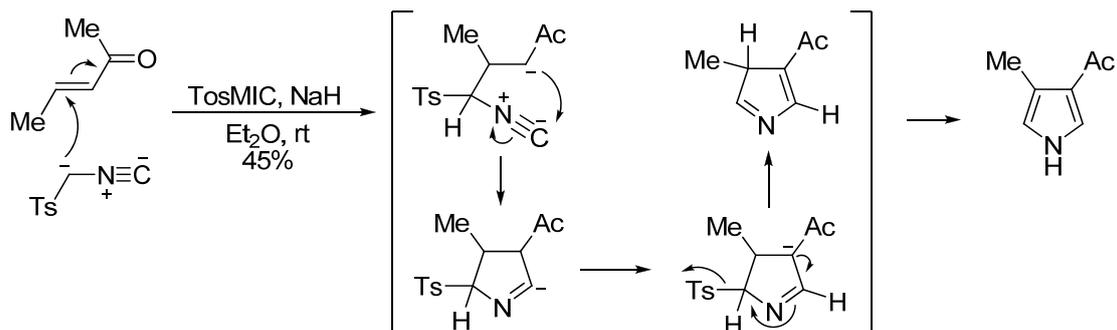


图 1.7 van Leusen 合成法

Barton-Zard 合成法：类似的，Barton 和 Zard^[20]改用 β -异腈基乙酸酯与 α, β -不饱和硝基化合物在碱作用下发生 Michael 加成反应，进而环化脱去 HNO_2 得到 5-无取代的吡咯。

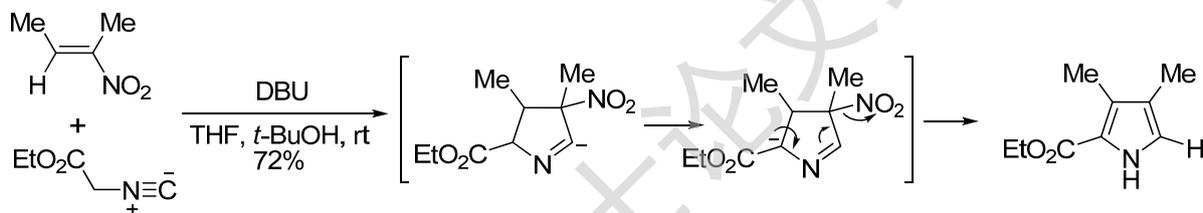
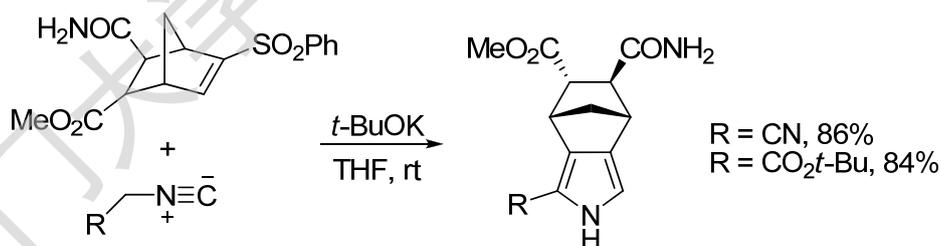


图 1.8 Barton-Zard 合成法

Abel 等人^[21]用 α, β -不饱和砷代替 α, β -不饱和硝基化合物与 β -异腈基乙酸酯或 β -异腈基乙腈反应，反应脱去砷基得到高产率的 2,3,4-取代吡咯。

图 1.9 α, β -不饱和砷改进的 Barton-Zard 合成法

Kamijo 等人^[22]将氧化亚铜络合物与异腈 α 位络合后形成偶极的氮杂联烯，然后与带吸电子基团的炔基化合物偶极环加成，最后异构化成取代吡咯。

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