

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 200425040

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

光学活性丁内半缩醛的合成及在天然生物碱
合成中的应用

Synthesis of Optically Active Butyrolactols and Their
Applications in the Synthesis of Alkaloids

曾 静

指导教师姓名: 陈安齐 教 授

张洪奎 副教授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2007 年 9 月

论文答辩时间: 2007 年 9 月

学位授予日期: 2007 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2007 年 9 月

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他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

厦门大学博硕士学位论文摘要库

目 录

缩略语.....	I
摘 要.....	III
ABSTRACT.....	V
第一章 2,3-二羟基丁内半缩醛的合成.....	1
第一节 以 VC 为原料合成反式二羟基丁内半缩醛.....	3
第二节 以酒石酸为原料合成反式二羟基丁内半缩醛.....	7
第三节 本章小结.....	10
第二章 吲哚里西啶生物碱(+)-Lentiginosine 的合成.....	13
第一节 文献回顾.....	14
第二节 合成计划.....	22
第三节 半缩醛的格氏反应研究.....	23
第四节 (+)-Lentiginosine 的合成.....	26
第五节 本章小结.....	30
第三章 吡咯烷生物碱 DAB 1, 2- <i>epi</i> -DAB 1 及 (-)-Deacetylanisomycin 的合成研究.....	33
第一节 文献回顾.....	34
第二节 合成计划.....	46
第三节 结果与讨论.....	47
第四节 本章小结.....	51
第四章 结论.....	55
第五章 实验部分.....	59
致谢	

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Contents

Abbreviations.....	I
Abstract (in Chinese).....	III
Abstract (in English).....	V
Chapter 1 Synthesis of 2,3-Dihydroxybutyrolactols.....	1
1.1 Synthesis from Vitamim C.....	3
1.2 Synthesis from <i>D</i> - and <i>L</i> - Tartaric acid.....	7
1.3 Conclusions.....	10
Chapter 2 Total Synthesis of (+)-Lentiginosine.....	13
1.1 Review of Reported Methods.....	14
1.2 Synthetic Plan.....	22
1.3 Grignard Reaction of Dihydroxybutyrolactols.....	23
1.4 Total Synthesis of (+)-Lentiginosine.....	26
1.5 Conclusions.....	30
Chapter 3 Synthesis of DAB 1, 2- <i>epi</i> -DAB 1 and (-)-Deacetylanisomycin.....	33
1.1 Review of Reported Methods.....	34
1.2 Synthetic Plan.....	46
1.3 Results and Discussion.....	47
1.4 Conclusions.....	51
Chapter 4 Conclusions.....	55
Chapter 5 Experimental Section.....	59
Acknowledgments	

厦门大学博硕士学位论文摘要库

缩略语

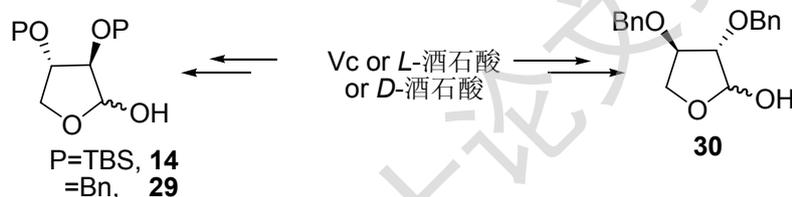
Ac	乙酰基	HMPA	六甲基磷酰三胺
Ar	芳基	KHMDS	六甲基二硅基胺钾
aq.	水溶液	<i>m</i> CPBA	间氯过氧苯甲酸
A.R.	分析纯	MOM	甲氧基甲基
atm	大气压	Ms	甲磺酰基
9-BBN	9-硼双环[3.3.1]壬烷	NMO	N-甲基吗啡啉-N-氧化物
Bn	苄基	PCC	氯铬酸吡啶盐
Boc	叔丁氧基羰基	PE	石油醚
<i>n</i> -Bu	正丁基	Ph	苯基
<i>t</i> -Bu	叔丁基	Piv	三甲基乙酰基/新戊酰基
Bz	苯甲酰基	PMB	对甲氧基苄基
CAN	硝酸铈铵	PPTS	对甲苯磺酸吡啶盐
cat.	催化量(剂)	<i>i</i> -Pr	异丙基
Cbz	苄氧羰基	py/pyr	吡啶
DBU	双环[4.3.0]-1,5-二氮-5-十一烯	TBAF	四丁基氟化铵
DCE	1,2-二氯乙烷	TBDPS	叔丁基二苯基硅基
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯	TBHP	过氧叔丁醇
DIBAL-H	二异丁基氢化铝	TBS/TBDMS	叔丁基二甲基硅基
DIPEA	二异丙基乙胺	TEA	三乙胺
DIPT	酒石酸二异丙酯	TES	三乙基硅基
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲胺基吡啶	Tf.	三氟甲磺酰基
DME	1,2-二甲氧基乙烷	TFA	三氟乙酸
DMP	Dess Martin 氧化剂	THF	四氢呋喃
DMSO	二甲亚砜	TLC	薄层层析
EDTA	乙二胺四乙酸	TMS	三甲基硅基
		Ts	对甲苯磺酰基

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘要

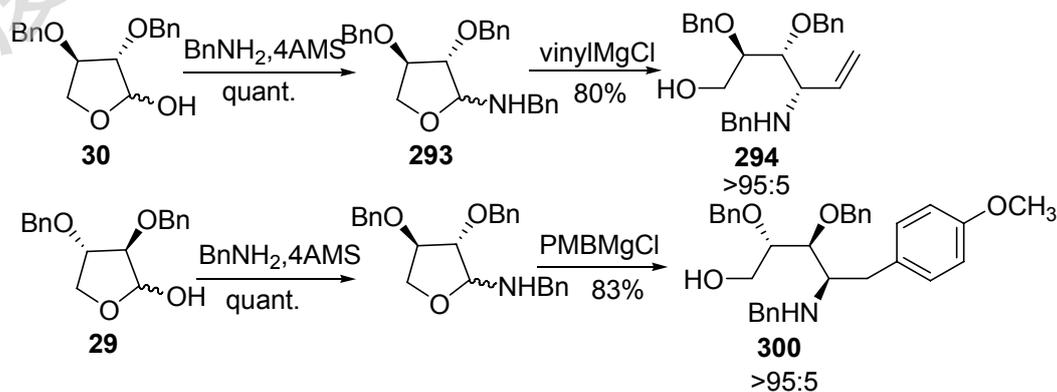
底物诱导即手性源法是合成手性分子的重要途径之一，从天然手性源出发，建立灵活多用的手性合成砌块(合成子)对天然产物的合成具有重要意义。生物碱是天然产物的重要组成部分，大多具有重要的生理活性，吸引了有机化学家们很大的合成兴趣。因此，本论文的目标是从天然手性源出发建立适当的手性合成砌块并将其运用于生物碱的合成中，取得了以下结果：

1. 分别以维生素 C、*L*-和 *D*-酒石酸为原料，经简洁的步骤高产率的得到 3 个保护的顺式二羟基丁内半缩醛类手性合成砌块 **14**、**29** 和 **30**。

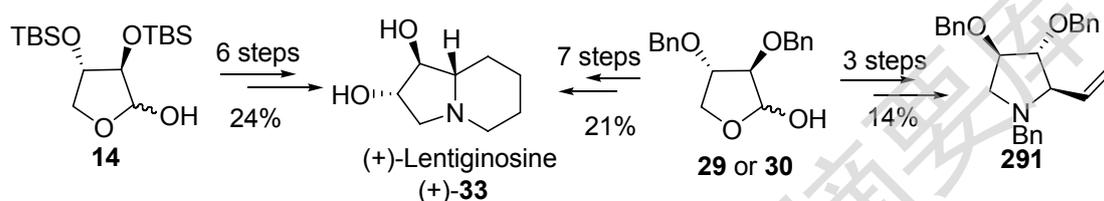


2. 探讨了保护的顺式二羟基丁内半缩醛与格氏试剂的加成反应，发现格氏试剂与保护的顺式双羟基丁内半缩醛加成可以很高的产率获得以顺式产物为主的二醇，顺式产物和反式产物的比例为 3.6-3.8:1，且温度对反应选择性没有明显影响。

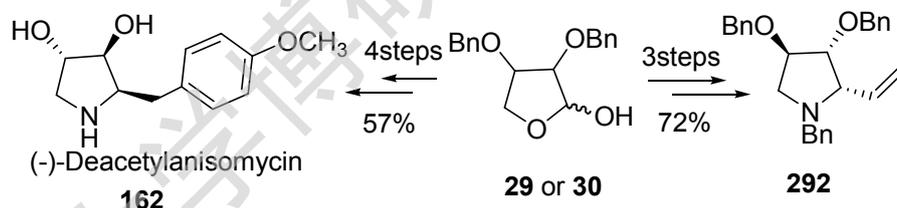
3. 发现保护的顺式二羟基丁内半缩醛 **29**、**30** 与苄胺形成的氮杂半缩醛与格氏试剂反应可以得到极好的顺式选择性(*syn:anti* >95:5)，从而开辟了一种高立体选择性的合成 γ -氨基醇类化合物和吡咯烷生物碱的新方法。



4. 利用反式二羟基丁内半缩醛的格氏反应策略, 分别从双 TBS 保护的双羟基丁内半缩醛 **14** 及从双苄基保护的二羟基丁内半缩醛 **29** 出发, 以 24% 和 21% 的总收率完成了天然吡咯里西啶生物碱(+)-Lentiginosine [(+)-**33**] 的合成。同样利用该策略, 从双苄基保护的二羟基丁内半缩醛 **30** 出发, 经三步以 14% 的产率得到合成 DAB 1 的关键中间体 **291**。



5. 利用氮杂半缩醛与格氏试剂加成的策略, 从双苄基保护的二羟基丁内半缩醛 **30** 出发, 经 3 步以 72% 的产率得到合成 2-*epi*-DAB 1 的关键中间体 **292**。同样利用该策略, 从双苄基保护的二羟基丁内半缩醛 **29** 出发, 经 4 步以 57% 的产率合成了吡咯烷生物碱(-)-Deacetylanisomycin **162**。

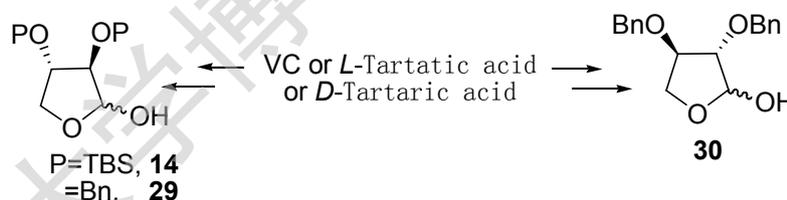


关键词: 手性合成砌块 维生素 C 酒石酸 丁内半缩醛
(+)-Lentiginosine DAB 1 2-*epi*-DAB 1 (-)-Deacetylanisomycin

ABSTRACT

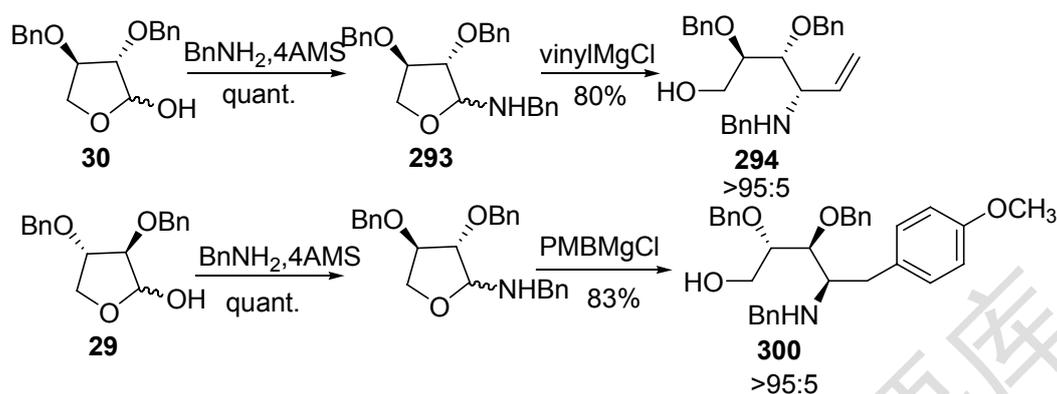
Chiron approach is one of the most important way to the synthesis of chiral molecules. Development of multifunctional chiral building blocks or synthons from the chiral pool has been proved to be a powerful strategy for the synthesis of natural products. Alkaloids occur widely in Nature and many of them possess a wide variety of important bioactivities. Therefore, their synthesis have attracted much attention of organic chemists and many synthetic approaches have been developed. The major aim of this thesis is to develop a convenient and practical route for the synthesis of optical active dihydroxy- γ -butyrolactols and use theme as multifunctional building blocks for the the asymmetric synthesis of alkaloids and other biologically active natural products. The main results achieved are listed as follows:

1. Concise and practical synthesis of the protected dihydroxy- γ -butyrolactols **14**, **29** and **30** have been achieved through concise steps and high yields from vitamin C, *L*- and *D*-tartaric acid as the cheap starting materials.

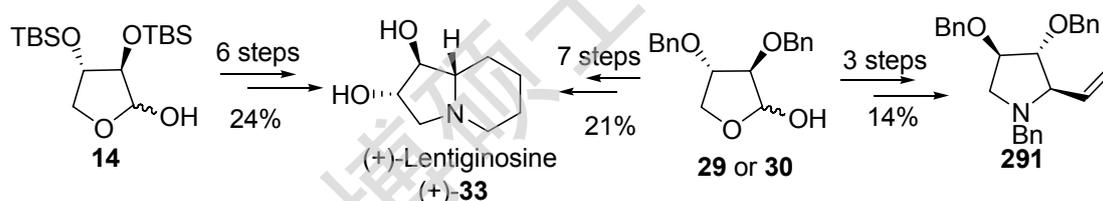


2. Detailed studies of the Grignard reaction of protected dihydroxy- γ -butyrolactols have revealed that the *syn*- product is obtained as the major isomer in ratios from 3.6-3.8:1 in high yields, and that the reaction temperature has little effect in stereoselectivity of the reaction.

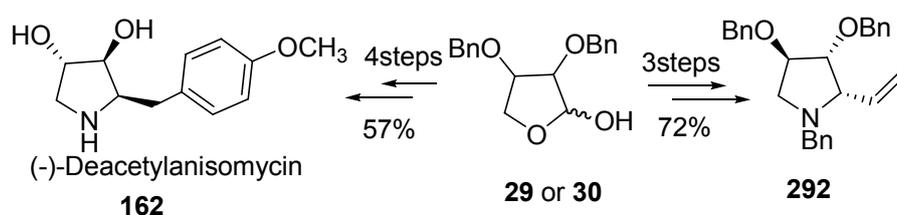
3. Detailed studies of the Grignard reaction of aminoglycoside obtained from dihydroxy- γ -butyrolactols and benzylamine have shown that the *syn*- product is produced in good yields with excellent diastereoselectivity (*syn:anti* >95:5), thus providing a new method for the synthesis of γ -aminoalcohol compounds with high diastereo selectivity.



4. Based on the strategy of the Grignard reaction of dihydroxy- γ -butyrolactols, (+)-Lentiginosine was synthesized from **14** and **29** in 6 and 7 steps in 24% and 21% overall yield respectively. This strategy also enabled an efficient synthesis of the key intermediate **291** for DAB 1 from **30** in 3 steps in 14% overall yield.



5. Application of the strategy of the Grignard reaction of aminoglycoside, (-)-Deacetylanisomycin was synthesized from **29** in 4 steps in 57% overall yield, and the synthesis of the key intermediate **292** for 2-*epi*-DAB 1 from **30** in 3 steps in 72% overall yield.



Keywords: chiral building blocks vitamin c tartaric acid butyrolactol (+)-Lentiginosine DAB 1 2-*epi*-DAB 1 (-)-Deacetylanisomycin

第一章 2,3-二羟基丁内半缩醛的合成

在有机合成化学发展的一百多年里, 开发和应用高效、便捷的方法来实现复杂天然产物以及具有重要生理活性化合物的合成一直是有机化学家追求的目标之一。一般而言, 合成手性分子的途径主要有: 试剂诱导法、底物诱导即手性源法、不对称催化法。在以上方法中, 利用适当的手性源合成光学活性的目标分子因其直观、高效、光学纯度高和原料易得仍是当今有机合成的一大热点。

由于天然产物的复杂性和多样性, 发展适用于某一结构类型的化合物的一种通用的合成方法无疑具有重要意义。而基于手性合成砌块(合成子)的方法则为此提供了一种重要的思路。手性合成砌块通常要容易制备, 要具有多个反应位点从而能灵活的运用于天然产物合成中。它相当于为天然产物和生物活性分子的合成提供了一个平台, 基于这一平台, 运用灵活的不对称合成方法可以高立体选择性的引入各种官能团, 从而合成一系列天然产物。

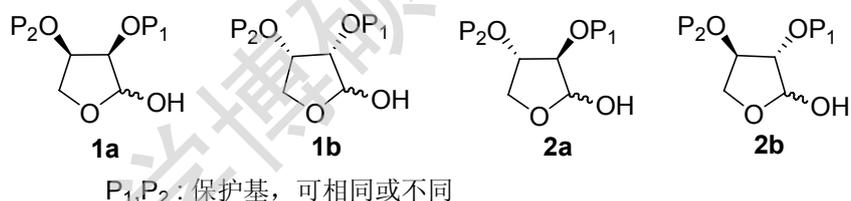


图 1.1

手性 2,3-二羟基丁内半缩醛是一类重要的手性合成砌块, 它们实质上是三羟基丁醛的等效体, 但是比三羟基丁醛更稳定且不需保护伯位羟基, 因而也更为实用和有效。它们包括四个光学异构体(图 1.1), 其中 **1a/1b**、**2a/2b**各互为对映体。它们的合成应用主要包括内半缩醛的两类反应, 即亲核试剂的加成反应和 Wittig 反应(图 1.2)。由此得到的开环产物又含有可区分的伯羟基可进一步进行各种转化反应, 合成许多含有不同立体构型的多羟基单元的化合物(图 1.3)。

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