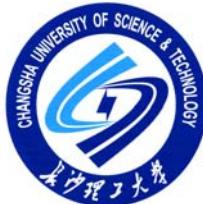


学校代号 10536
分 类 号 0621.3

学 号 10109010832
密 级 公开



长沙理工大学

硕士学位论文

白藜芦醇类似物的合成及 光照条件下羟游基反应性的研究

学位申请人姓名 高鸿盛
所 在 学 院 化学与生物工程学院
指 导 教 师 郑兴良 副教授
学 科 专 业 有机化学
研 究 方 向 有机化学
论文提交日期 2013 年 4 月 9 日

学校代号：10536

学 号：10109010832

密 级：公开

长沙理工大学硕士学位论文

白藜芦醇类似物的合成及 光照条件下羟游基反应性的研究

学位申请人姓名 高鸿盛

指 导 教 师 郑兴良 副教授

所 在 学 院 化学与生物工程学院

专业学位领域 有机化学

论文提交日期 2013年4月9日

论文答辩日期 2013年5月23

答辩委员会主席 孙伟 教授

Research on Synthesis of Resveratrol Derivatives and the Reactivity
of Photoinduced ketyl group

by

GAO Hongsheng

B.E.(Central South University of Forestry and Technology) 2009

A thesis submitted in partial satisfaction of the

Requirements for the degree of

Master of Science

in

Organic Chemistry

in

Changsha University of Science & Technology

Supervisor

Associate Professor Zheng Xingliang

April, 2013

长沙理工大学

学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的论文是本人在导师的指导下独立进行研究所取得的研究成果。除了文中特别加以标注引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写的成果作品。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

作者签名：

日期： 年 月 日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权长沙理工大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。同时授权中国科学技术信息研究所将本论文收录到《中国学位论文全文数据库》，并通过网络向社会公众提供信息服务。

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。

(请在以上相应方框内打“√”)

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

摘要

我在硕士阶段的研究工作主要分为两个部分,白藜芦醇类似物的合成以及光照条件下羟游基反应性的研究。

第一部分, 白藜芦醇类似物的合成

白藜芦醇及其类似物在抗癌、抗菌、抗氧化、预防心脏病、抗诱变等方面,有很好的生物活性。因为白藜芦醇在大多数植物中的含量很低,而且提取的成本较高。因此对白藜芦醇的合成方法的研究具有重要意义。

本论文通过以对位卤代苄醇为原料经过卤代、Arbuzov 重排反应得到对应的苄基磷酸酯中间体,再经过 Wittig-Horner 缩合反应及脱甲基化反应合成了反式卤素取代的白藜芦醇。反应中间体和目标化合物用 IR,MS 和 $^1\text{H}\text{NMR}$ 进行了结构表征。

第二部分为光照条件下羟游基反应性的研究。

本工作研究在光照条件下在噻吩类、醚类溶剂的分子硫、氧原子 α -位发生 C-H 键活化, 并发生 C-C 键偶联的反应。在对照射的波长、温度、浓度, 催化剂等反应条件进行了优化, 初步确定了最佳反应条件。在噻吩类溶剂中的反应, 其最佳的反应条件是: 反应波长为 313nm, 4,4-二甲氧基二苯甲酮(0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中室温下反应。为了能够进一步提高该反应的产率和选择性, 我们尝试通过在反应中添加 Lewis 酸作为催化剂, 从中筛选出具有高效选择性的催化剂 AlCl_3 作为催化剂, 其加成产物的产率可以提高到 57%。当选择在醚类溶剂 THF 中, 确定反应的优化条件: 光照波长为 254nm, 二甲氧基二苯甲酮(0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中室温下反应, 并选择性加入加入 Lewis 酸 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 作为催化剂时, 反应的选择性较好, 其中脱水产物的产率 57%。当选择加入 Lewis 酸催化剂 $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ 加成产物的产率达到 69%。在实验事实的基础之上, 讨论了反应可能的机理。

总之, 我们发现在光照条件下的芳香醛、芳香酮 C-H 键活化, 并且发生 C-C 键偶联的反应。此反应具有简单、符合原子经济学及环境友好型的反应, 用于合成 β -羟基醚。

关键词: 白藜芦醇; 类似物; 光照条件; 羟游基

ABSTRACT

My research is mainly focused on two parts: research on synthesis of resveratrol derivatives and the reactivity of photoinduced ketyl group.

Part I: The Research on Synthesis of Resveratrol Derivatives

Resveratrol derivatives has numerous biological activities such as anti-cancer, anti-bacterial, anti-oxidation, prevent heart disease, anti-mutagenic, good pharmacological activity. For the content is very low in most plants, and extraction cost is much higher. It becomes much more important to search for the synthetic method for preparation of resveratrol.

In this dissertation, we have investigated the synthetic method and operation process of resveratrol. According to the designed routine, we synthesized the with halogenated benzyl alcohol, which undergoes five steps including halogenation, Arbuzov rearrangement, Wittig-Homer reaction and demethylation. The structures are confirmed by ^1H NMR, MS and IR

Part II: The Research on the Reactivity of Photoinduced ketyl group.

The optimization of photoreaction of photoinduced ketyl group in thiophenes or ether solvent leading to the formation of a C-C bond to afford β -hydroxyl ethers was carried out. The irradiation wavelength effect, temperature effect, and amount of catalyst were examined step by step. selectivity of the reaction, we try to add a Lewis acid in the reaction as a catalyst, selected from a highly efficient selective catalyst is added to the $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ as a catalyst, and its dehydration product yield can be increased to 57 %. When the catalyst was added $\text{Fe}(\text{OTf})_2$, the addition product yield of 69%. After which the optimized reaction conditions were finalized, and the possible mechanism was discussed based on the results.

In conclusion, we have developed a photoinduced additive-free intermolecular C-C bond coupling reaction via direct ethereal C-H bond functionalization with various aromatic ketones or aldehydes. This reaction provides a simple, atom economical, and

environmentally friendly protocol for the synthesis of β -hydroxyl ethers.

KEYWORDS: Resveratrol; Derivatives; Photochemistry; ketyl group

目录

摘要.....	I
ABSTRACT.....	II
第一章 白藜芦醇类似物的合成	
1. 1 白藜芦醇简介	1
1. 2 白藜芦醇药理性质	1
1. 2. 1 白藜芦醇保护心血管的作用.....	1
1. 2. 2 白藜芦醇的抗氧化作用	2
1. 2. 3 白藜芦醇的抗肿瘤、抗癌作用	2
1. 3 白藜芦醇合成研究进展	2
1. 3. 1 Wittig 及相关反应合成.....	3
1. 3. 2 Perkin 反应合成.....	3
1. 3. 3 Heck 反应	5
1. 3. 4 合成白藜芦醇的其他方法.....	7
1. 4 白藜芦醇类似物的合成	8
1. 4. 1 设计思想	8
1. 4. 2 合成策略和路线	8
第二章 光照条件下羟游基反应性的研究	
2. 1 引言	11
2. 1. 1 sp^2 碳-氢键的活化的碳-碳键的构筑进展	11
2. 1. 2 sp^3 碳-氢键的活化和碳-碳键的构筑进展	13
2. 1. 2. 1 金属钯催化下 C-H 键活化和 C-C 键构筑	13
2. 1. 2. 2 交叉脱氢偶联反应 (CDC)	16
2. 1. 3 四氢呋喃及其衍生物 C-H 活化反应	19
2. 2 光照条件下硫醚类溶剂中羟游基反应性的研究	23
2. 2. 1 光照条件下硫醚类溶剂中羟游基反应	23
2. 2. 2 不同的光照波长及反应物浓度对该反应的影响.....	24
2. 2. 3 不同的反应温度对反应的影响.....	25
2. 2. 4 不同的 Lewis 酸对反应的影响	26
2. 2. 5 光照条件下硫醚类溶剂中羟游基机理初步研究.....	27
2. 3 光照条件下醚类溶剂中羟游基的反应性研究	28
2. 3. 1 光照条件下醚类溶剂中羟游基的反应	28
2. 3. 2 不同的光照波长对反应的影响	29
2. 3. 3 不同的反应温度对反应的影响	29

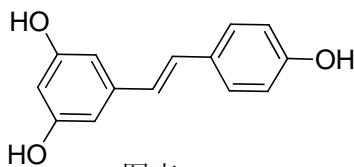
2.3.4 不同的 Lewis 酸对反应影响	30
2.3.5 光照条件下 Lewis 酸催化下醚类溶剂中羟游基反应机理初步研究 ..	32
第三章 实验部分	
3.1 实验操作	33
3.1.1 实验通则	33
3.1.2 实验具体操作、结果及数据	33
第四章 结论	
4.1 白藜芦醇类似物的合成	44
4.2 光照条件下噻吩类溶剂中羟游基反应性的研究	44
4.3 光照条件下 Lewis 酸催化下醚类溶剂中羟游基反应性的研究	45
参考文献	47
致 谢	53
攻读硕士期间所发表的论文已发文章:	54
附表 1: 符号说明	55
附表 2: 部分化合物附图	56

第一章.白藜芦醇类似物的合成

1. 1 白藜芦醇简介

白藜芦醇（3,4,5-三羟基二苯乙烯）是一种非黄酮类酚类化合物，分子式 $C_{14}H_{12}O_3$ ，相对分子质量 228.25，为白色至淡黄色粉末，易溶于氯仿、乙醚、丙酮等有机溶剂，可以和铁氢化钾-三氯化铁起显色反应在波长 365nm 的紫外光照射下能产生荧光。

天然的白藜芦醇存在于很多植物中，是植物抵御病菌入侵而产生的一种抗毒物质，这种化合物被称为植物抗毒素(Phytoalexin)，最早是在葡萄属植物中发现的，随后又陆续在槐属、花生属、三叶草属、羊蹄甲属、决明属、冬青属、海枣属、苔属、大黄属、棱子芹属、黎芦属等多种植物中发现（图表-1）^[1,2]。



图表 1-1

Scheme 1-1

1. 2 白藜芦醇药理性质

研究发现，白藜芦醇具有抗血小板凝聚、预防心脏病、抗氧化、抗癌、调控脂蛋白和脂质代谢等作用。在医药、保健品、食品、化妆品等领域被广泛地应用。

1. 2. 1 白藜芦醇保护心血管的作用

在医学界，有一个著名的“法兰西奇迹”的现象。具体来说，尽管法国人的饮食结构与别的国家一样都包含有高脂肪、高蛋白、高能量的“三高”饮食习惯，但是心血管疾病发病率却远远低于其他欧洲国家。很多人法国人都坚信，适量的饮用红酒有助于预防心血管类疾病，而葡萄酒中含有大量的白藜芦醇^[3-5]。这一现象促使大量科学家开始研究白藜芦醇在心血管保护方面的作用。研究发现白藜芦醇不仅能舒展人体的主动脉，而还能抑制血小板的过量聚集而导致的血栓等疾病。

1.2.2 白藜芦醇的抗氧化作用

近年来的研究发现白藜芦醇和大多数的多酚类化合物一样，具有较强的抗自由基作用、抗氧化作用。Yoshiyuki 等^[6]发现从何首乌根部、虎杖中提取出来的多羟基芪葡萄糖苷，在体外实验中，可以有效的抑制二磷酸腺苷引发的鼠肝线粒体脂质的过氧化。研究还发现白藜芦醇的体外抗氧化活性，不仅具有较强的清除氧自由基的能力，而且对 DNA 损伤具有很好防护和修护作用^[7]。研究发现，白藜芦醇在抑制超氧化物歧化酶（SOD）具有很好的效果，而且还起到抗脂质过氧化的作用^[8]。

1.2.3 白藜芦醇的抗肿瘤、抗癌作用

1997 年 Meishiang Jang 等^[9]首次发现了白藜芦醇在癌症的诱导、促进和发展 3 个主要阶段细胞活动中表现为较强的抑制作用。研究还揭示出，白藜芦醇在癌症的起始阶段表现为抗突变作用和抗氧化作用，而在癌促发展阶段突出表现为抑制环氧化酶和过氧化酶的活性的作用。

白藜芦醇抑制肿瘤的发生和发展的作用的另一种可能的解释是：无论是顺式结构，还是反式结构的络氨酸蛋白激酶（PTKS），白藜芦醇很可能是作为与之相对应蛋白质底物的竞争抑制剂，PTKS 参与催化 ATP 末端的络氨酸残基，而且在信号的传递过程中，特别是很多恶性肿瘤中发挥着关键作用^[10]。

此外白藜芦醇还作为一种抗肿瘤的化学抑制剂，突出表现在阻碍肿瘤细胞的生长及促进肿瘤细胞死亡。白藜芦醇干扰细胞生长阶段的具体表现在：抑制 DNA 的复制和阻滞细胞诱发周期。John Pezzut 等的研究发现，白藜芦醇能有效的抑制癌细胞的相关活动，在癌症发生的初期、增进和扩展三个主要阶段，都起着抑制作用，是抑制肿瘤和治疗组织癌变的有效药物^[11]。

1.3 白藜芦醇合成研究进展

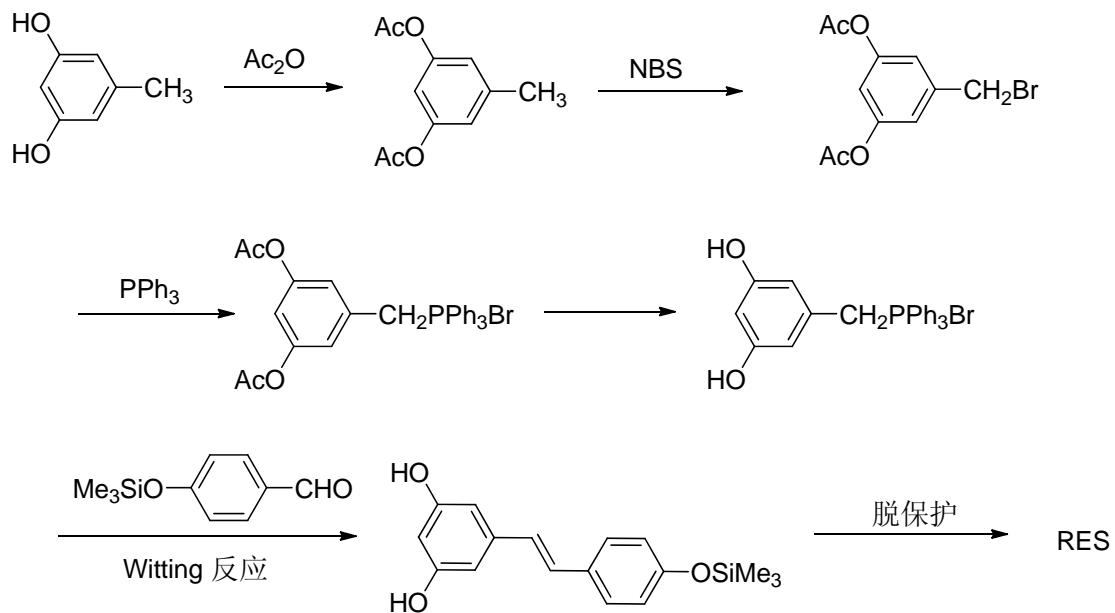
随着白藜芦醇生物活性以及药理学方面的深入研究，白藜芦醇在医药、保健品、食品、化妆品等领域的应用也不断深入。目前白藜芦醇主要从花生、葡萄、桑椹、虎杖等植物中提取，但是由于在植物中的含量较低，再加上提取的成本较高，价格较为昂贵。白藜芦醇广阔的市场需求和应用价值，成为科学家们关注的

热点，对其化学合成方法的研究不断取得突破。

1.3.1 Wittig 及相关反应合成

Wittig 反应即用膦叶立德将羰基变为烯烃形成双键。因为白藜芦醇含有 3 个酚羟基，易发生氧化、酸化等反应，所以在合成的过程中需要对其酚羟基进行保护。通常对酚羟基保护的方法是硅醚（如 TBSCl、TBDPSCl）、乙酰基、苯甲酰基、苄基保护。1970 年 Reimann^[12] 选择以 3,5-双(三甲基硅烷基)-苯甲酸甲酯为原料，合成白藜芦醇衍生物 2,4,3,5-四羟基二苯乙烯。此反应路线经过五步反应制得 Wittig 胞叶立德试剂后，然后通过 Wittig 反应得到最终的产物。

Styenberg 等^[13,14]以此原理，将 3,5-二羟基甲苯作为起始原料，经过酯化、溴化，然后制得膦叶立德试剂后，再与 4-(三甲基硅氧基)苯甲醛发生 Wittig 反应，再经脱保护最终生成白藜芦醇。其合成路线如下图(图表 1-2)。



图表 1-2

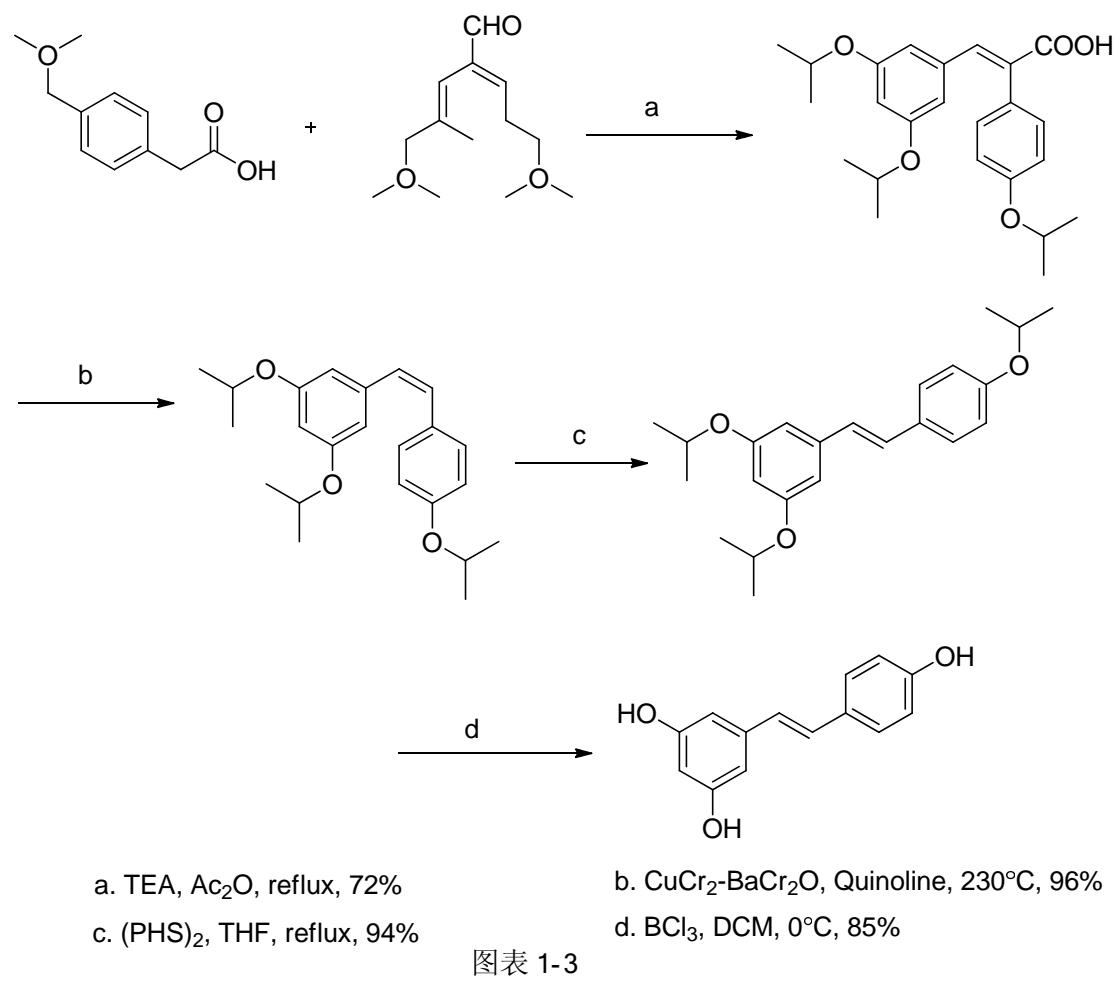
Scheme 1-2

Moreno-Manas 等^[15]参照 Styenberg 的合成方法，选择 3,5-二羟基甲苯作为起始原料合成白藜芦醇，先经过四步反应制备相应的 Wittig 盐，再与 4-三甲基硅氧基苯甲醛反应生成白藜芦醇，不过其产率只有 10%。

1.3.2 Perkin 反应合成

Perkin 反应是英国化学家 William Henry Perkin 发现的经典反应，由不含有

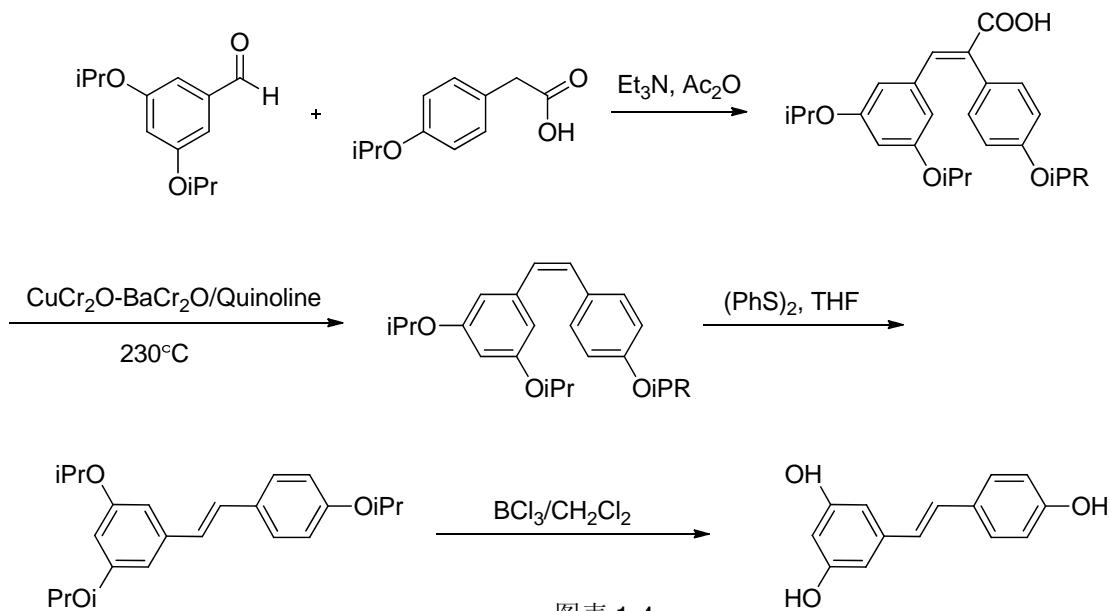
α -H 的芳香醛，选择与酸酐对应的羧酸盐作催化剂，与含有 α -H 的酸酐发生类似羟醛缩合反应，生成 α,β -不饱和羧酸盐，后者经酸性水解即可得到 α,β -不饱和羧酸。Perkin 反应常用于肉桂酸及其同系物的合成，但是其反应的脱羧步骤反应条件苛刻，在一定程度上限制了它的应用^[16]。假如能够将 Perkin 反应缩合步骤与脱羧步骤反应同步进行，不仅减少了反应步骤，而且具有更为广大的应用前景(图表 1-3)。



图表 1-3

Scheme 1-3

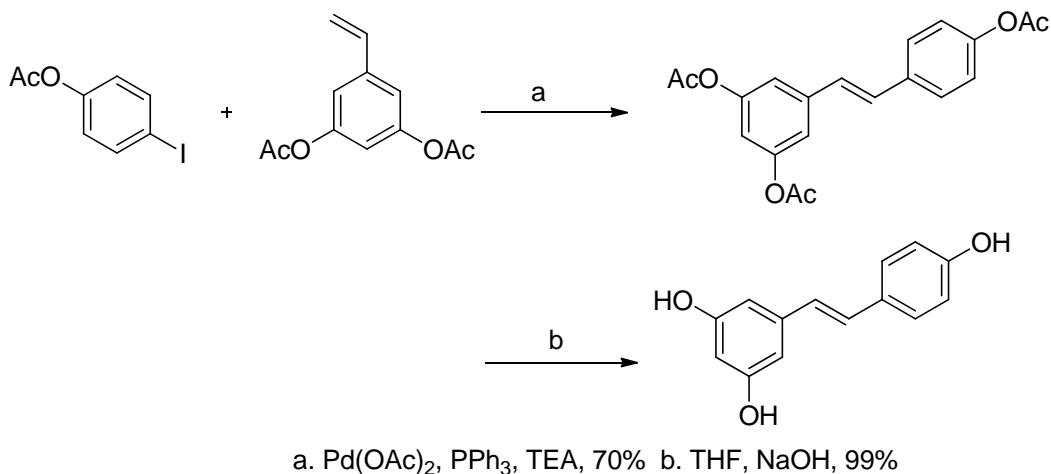
Guy 等^[17]选择对异丙氧基苯乙酸和 3,5-二异丙氧基苯甲醛为原料合成白藜芦醇。在合成过程中先采用 Perkin 反应生成单一的顺式中间产物，然后转化为单一的反式结构产物，最后经脱保护得到产品，其产率可达 55.2% (图表 1-4)。



1.3.3 Heck 反应

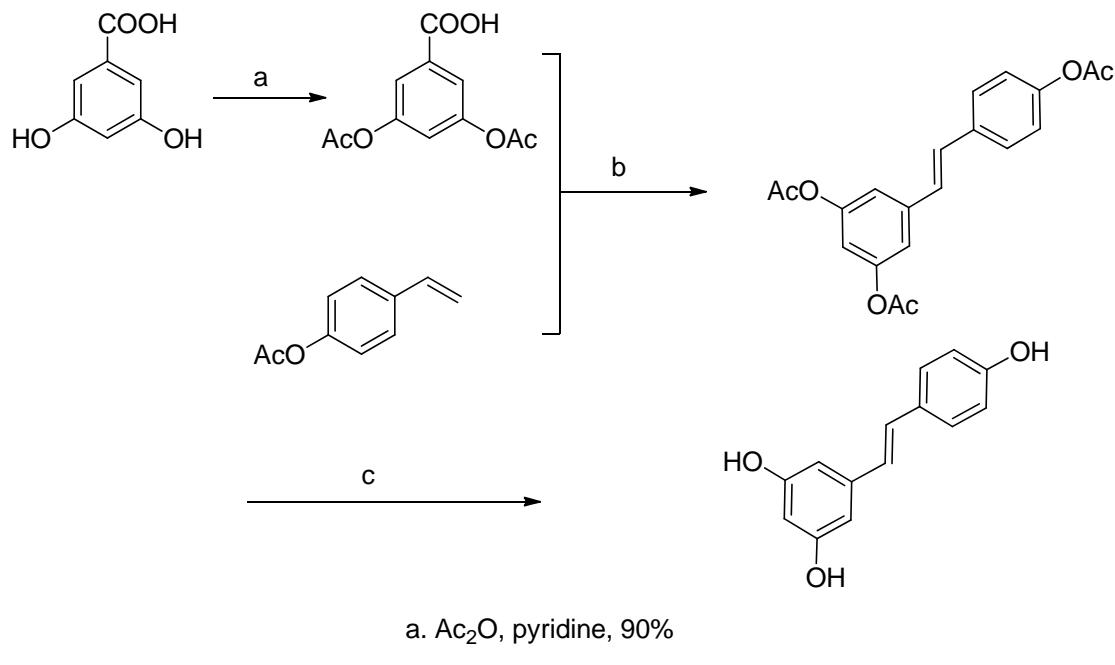
Heck 反应是由 Heck 和 Mizoroki 在 20 世纪 70 年代发现的，通常是一个不饱和卤代烃（或三氟甲磺酸酯）和一个烯烃在钯和强碱催化下生成取代烯烃的一个偶联反应。因为反应可以构造出一个双键，在白藜芦醇的合成中被广泛应用。

2002 年，Guiso 等^[18]采用 Heck 反应合成了白藜芦醇，选择 3,5-二乙酰氧基苯乙烯为原料与反应的中间体对乙酰氧基碘苯，以三乙胺为碱，在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下合成了乙酰基保护的白藜芦醇，然后通过水解得到白藜芦醇。此方法反应步骤较少，不过原料 3,5-二乙酰氧基苯乙烯是由 Wittig 反应制得(图表 1-5)。



图表 1-5
Scheme 1-5

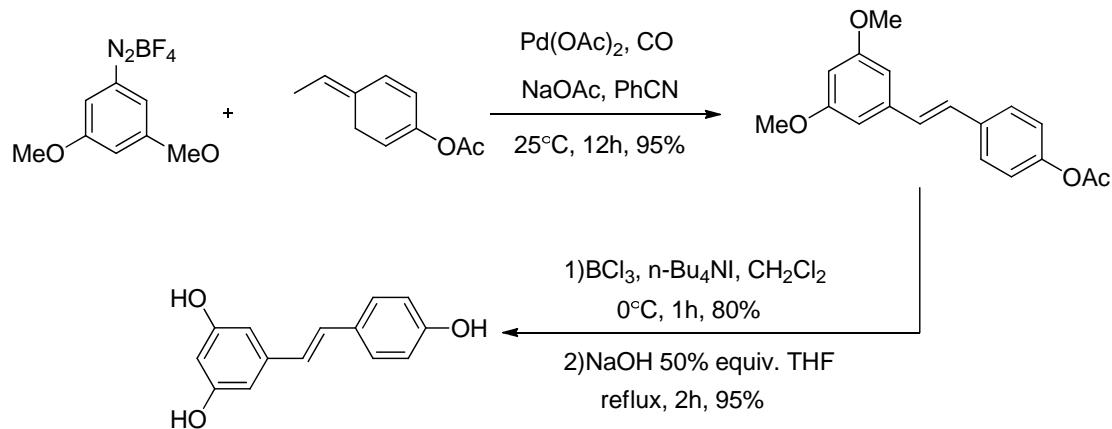
2003 年, Merritt 等^[19]选择 3,5-二羟基苯甲酸为起始原料合成白藜芦醇, 该反应经过个步骤: 首先通过乙酰基保护后, 然后和乙酰氧基苯乙烯在催化剂 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 NEM 反应条件下发生缩合反应, 最后脱保护得到白藜芦醇, 反应总产率达到 53% (图表 1-6)



图表 1-1
Scheme 1-6

2008 年, Moro 等^[20] 通过三步反应以重氮盐作为离去基团合成了白藜芦醇。通过对底物普适性研究发现, 发现不同烯烃, 对反应的中间体的产率的影响很明

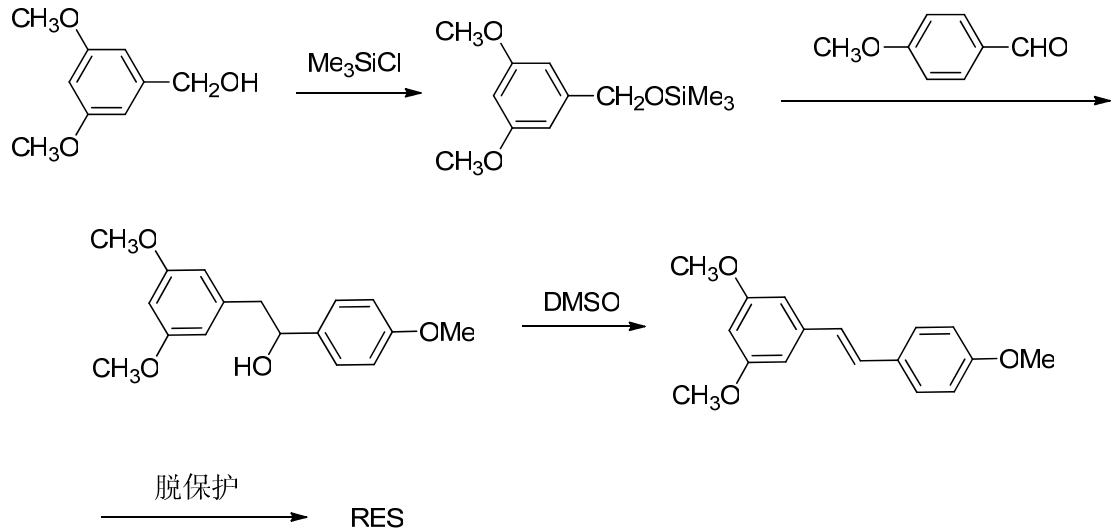
显。若选用对甲氧基苯乙烯，其产率只有 53%，但是选择乙酰氧基苯乙烯时，其产率可达到 95%。此反应路线步骤较少，产物白藜芦醇的产率和立体选择性都较高 (图表 1-7)。



图表 1-7
Scheme 1-7

1.3.4 合成白藜芦醇的其他方法

Alnoos 等^[21]另辟蹊径，设计出自白藜芦醇新的合成路线。通过选用三甲基硅醚保护的苄醇与醛缩合，生成羟基二苯乙基化合物，然后在二氯亚砜 (DMSO) 中回流脱水，再经过脱甲基后制得白藜芦醇 (Scheme 1-8)。该方法在脱水生成反式烯烃这步反应中产率与立体选择性都取得了令人满意的结果。



图表 1-8
Scheme 1-8

Jeffery 等^[22]采用 3,5-二甲氧基苯甲醇为原料与氯代三甲基硅烷反应制得芳

基醇硅醚，芳基醇硅醚在催化剂 $C_{10}H_8$ 催化下锂化，并且与对甲氧基苯甲醛反应生成锂化合物，再经过水解，脱保护得到最终产品。此合成路线反应步骤较复杂，而且反应的产率较低，不利于大规模的工业生产。

1.4 白藜芦醇类似物的合成

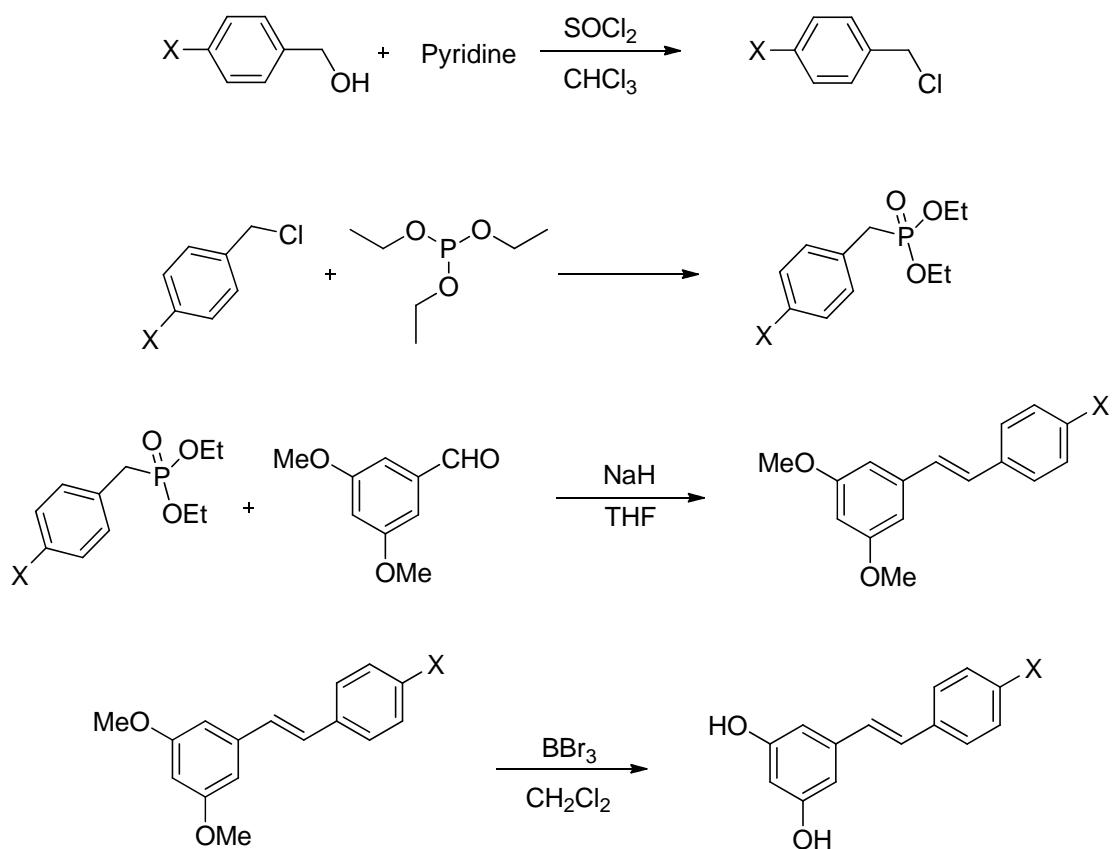
1.4.1 设计思想

综上所述，白藜芦醇类化合物及其衍生物作为非黄酮类酚类化合物，具有多种重要的生物活性，如抗癌、抗氧化、抗心血管疾病等，尤其是它们具有优良的抗癌活性，成为科学家关注的热点。在世界范围内，癌症作为人类最大的死因之一，其发病率呈现出逐年上升趋势，因此对抗癌活性的药物的研究具有十分重大的意义。科学家们希望通过白藜芦醇母体分子进行化学修饰和改造，合成具有更高抗癌活性，且毒性较低的抗肿瘤药物。目前大部分合成白藜芦醇及其类似物的方法，都面临着反应条件苛刻，而且原料成本较高的问题。基于上述原因以及考虑到现有的实验条件，我们选择以白藜芦醇为母体进行了结构修饰和改造，设计合成了以下几种新的白藜芦醇衍生物。

1.4.2 合成策略和路线

目前白藜芦醇衍生物的合成方法的研究，主要集中在对苯环上的结构修饰工作，通过结构的修饰，改变化合物的性质，部分还表现出比白藜芦醇更优的生物活性。通过对白藜芦醇结构的修饰，对各官能团和结构有一个更深刻的认识，为白藜芦醇衍生物的进一步研究拓展出更大的空间。我们选择天然产物白藜芦醇为母体，通过以对位卤代苄醇为原料经过卤代、Arbuzov 重排反应得到对应的苄基磷酸酯中间体，再经过 Wittig-Horner 缩合反应及脱甲基化反应合成了一系列反式卤素取代的白藜芦醇衍生物，期望得到一种低毒、高效的抗肿瘤药物。

白藜芦醇类似物的合成路线如下(图表 1-9)：

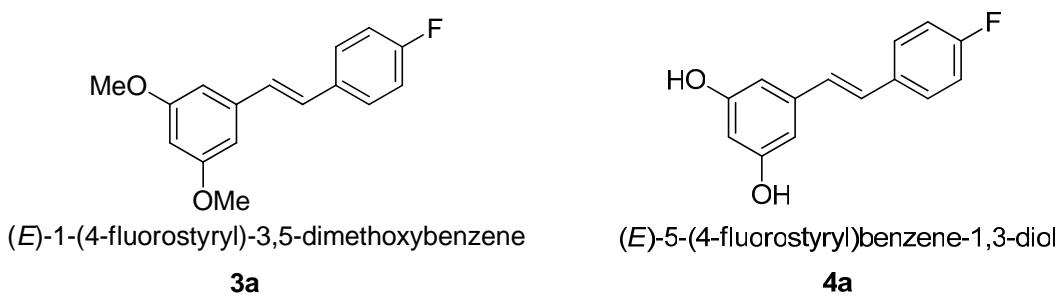


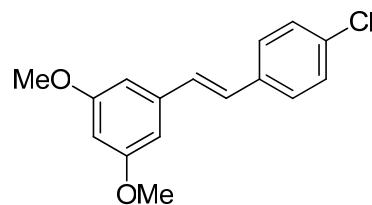
X=F, Cl, Br, I

图表 1-9

Scheme 1-9

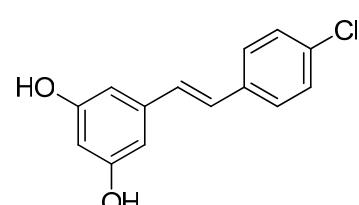
设计合成了以下目标分子：





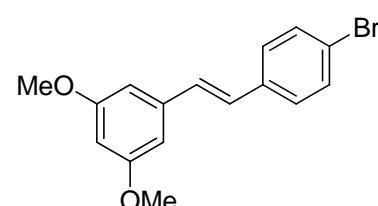
(*E*)-1-(4-chlorostyryl)-3,5-dimethoxybenzene

3b



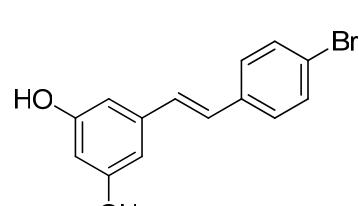
(*E*)-5-(4-chlorostyryl)benzene-1,3-diol

4b



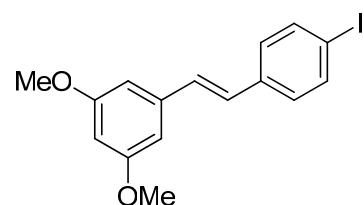
(*E*)-1-(4-bromostyryl)-3,5-dimethoxybenzene

3c



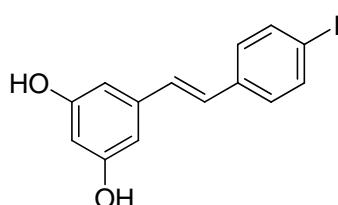
(*E*)-5-(4-bromostyryl)benzene-1,3-diol

4c



(*E*)-1-(4-iodostyryl)-3,5-dimethoxybenzene

3d



(*E*)-5-(4-iodostyryl)benzene-1,3-diol

4d

第二章 光照条件下羟游基反应性的研究

2.1 引言

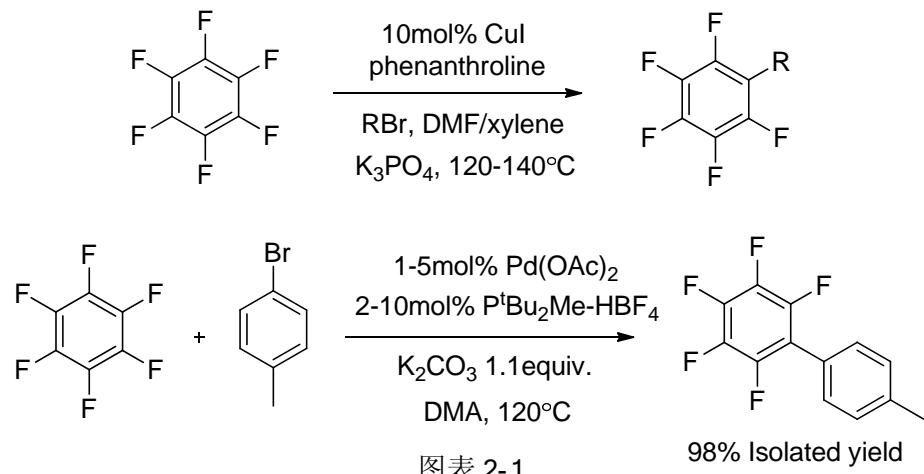
在现代有机合成化学中碳-碳键合成方法和合成效率的不断提高，推动着有机合成化学的发展。直接的碳-氢键官能团化，由于省略了有机合成过程中起始原料中参与反应的有效官能团的制备过程，具有以下特点：1) 更高的原子经济性；2) 更简短的合成路线；3) 更好的环境友好性。因此这一领域一直是人们关注的焦点^[23-26]。

在这一领域， sp^2 碳-氢键具有良好的官能团相容性和定位选择性，而且同时适用于分子间及分子内的反应，获得了一系列里程碑式的成果， sp^3 碳-氢键的活化和碳-碳键的连接也得出一些重要的成果。在大多数的报道中，碳-氢键的活化常常是发生在杂原子 α 位。

2.1.1 sp^2 碳-氢键的活化的碳-碳键的构筑进展

直接连在芳环、醛基碳原子或烯烃双键碳原子上的碳氢键，就是 sp^2 碳-氢键，由于芳香族化合物种类繁多，芳香环上的 sp^2 碳-氢键也就存在多种多样的化学反应，因此 sp^2 碳-氢键活化反应也是碳氢键活化中报道最多，而且常常选择过渡金属钯、钌、铑、镍、铜等做为催化剂。通常 sp^2 碳-氢键活化反应的底物连有特定的导向基团 (direction group, DG)，起导向和促进 sp^2 碳-氢键活化和断裂^[27, 28]。

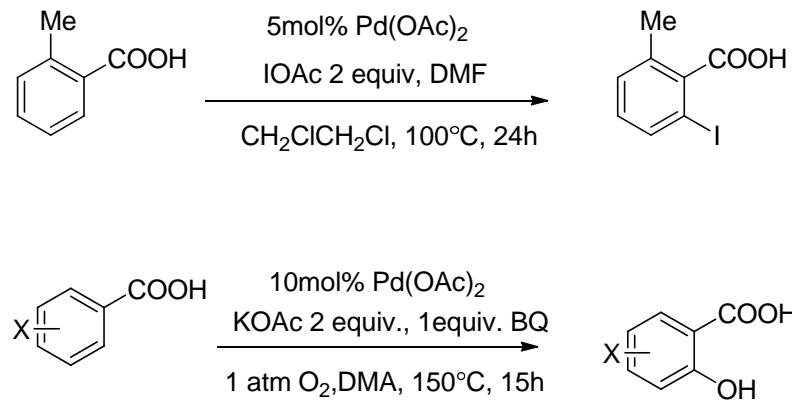
Daugulis 课题组^[29] 和 Fagnou 课题组^[30] 分别研究了卤代芳烃和五氟苯的偶联反应。前者选用价格低廉的 CuI 作为催化剂，后者采用 Pd(OAc)₂ 作为催化剂 (图表 2-1)。



图表 2-1

Scheme 2-1

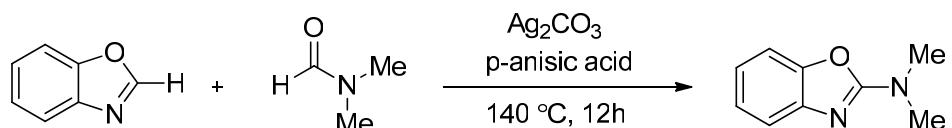
Yu 课题组^[31, 32]报道了以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 莱甲酸羟基 α -位 sp^2 碳-氢键卤代化反应。乙酰碘 (IOAc) 和 O_2 既作为氧化剂, 又作为反应物参与反应 (图表 2-2)。



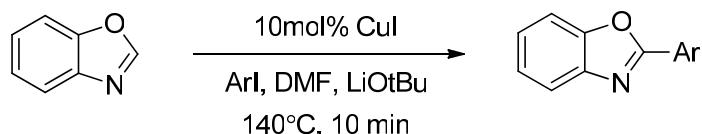
图表 2-2

Scheme 2-2

杂环化合物的 sp^2 碳-氢键, 由于杂原子的影响容易被活化, 同样的还起导向基团的作用。Chang 研究小组^[33]和 Daugulis^[34]研究小组报道了苯并噁唑 2-位 sp^2 碳-氢键在催化剂银或者铜的作用下, 实现氨基化或者芳基化 (图表 2-3, 图表 2-4)。



图表 2-3
Scheme 2-3



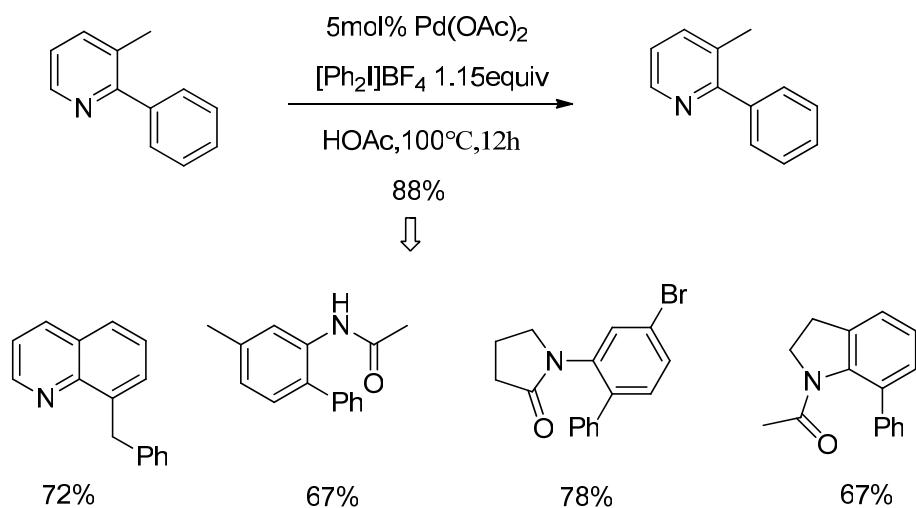
图表 2-4
Scheme 2-4

2.1.2 sp^3 碳-氢键的活化和碳-碳键的构筑进展

2.1.2.1 金属钯催化下 C-H 键活化和 C-C 键构筑

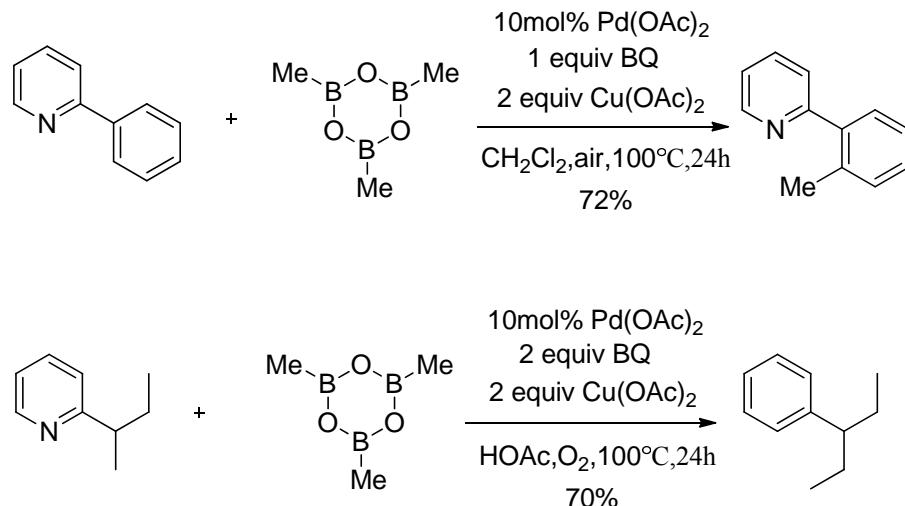
金属钯催化剂具有导向基团诱导的 C-H 活化反应是一种新的构筑 C-C 键的方法，主要通过 α -芳基化、烯基化、烷基化以及羰基化反应等进行，通常是通过 Pd(II) / Pd(0) 过程进行的。

Sanford 小组利用芳基吡啶、酰胺、吡咯烷酮等和 Ph_2IBF_4 反应, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下发生邻位苯基化 (图表 2-5) [35, 36]。



图表 2-5
Scheme 2-5

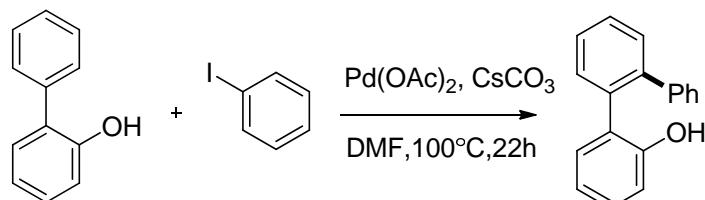
研究发现，在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下，烷基硼试剂和吡啶衍生物可以发生邻芳基的 sp^2 碳-氢键活化及甲基化反应，甚至可以发生 sp^3 碳-氢键甲基化反应（图表 2-6）^[37, 38]。



图表 2-6

Scheme 2-6

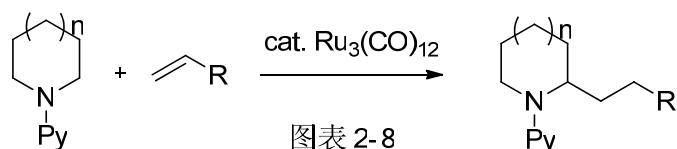
Miura 小组报道了钯催化的邻碘苯酚与碘苯的碳-碳键的偶联反应，其中酚羟基是作为导向基团，将碳-氢活化导向邻位苯的 β 位（图表 2-7）^[39]。



图表 2-7

Scheme 2-7

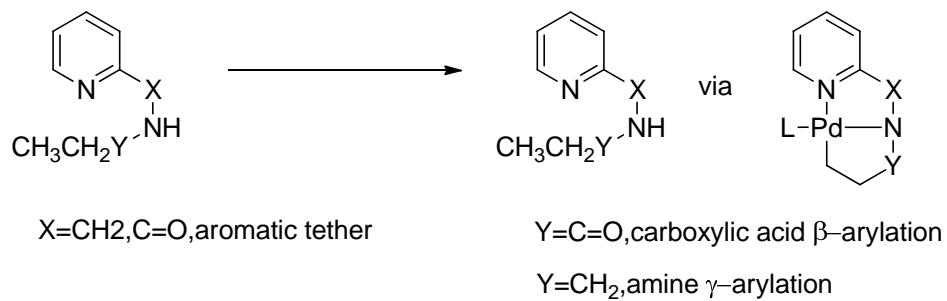
Murai 小组于 2001 年以氢化吡啶或吡咯环做为定位基团，以 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 为催化剂，实现了对 sp^3 碳-氢键的活化及碳-碳键的连接（图表 1-8）^[40]。



图表 2-8

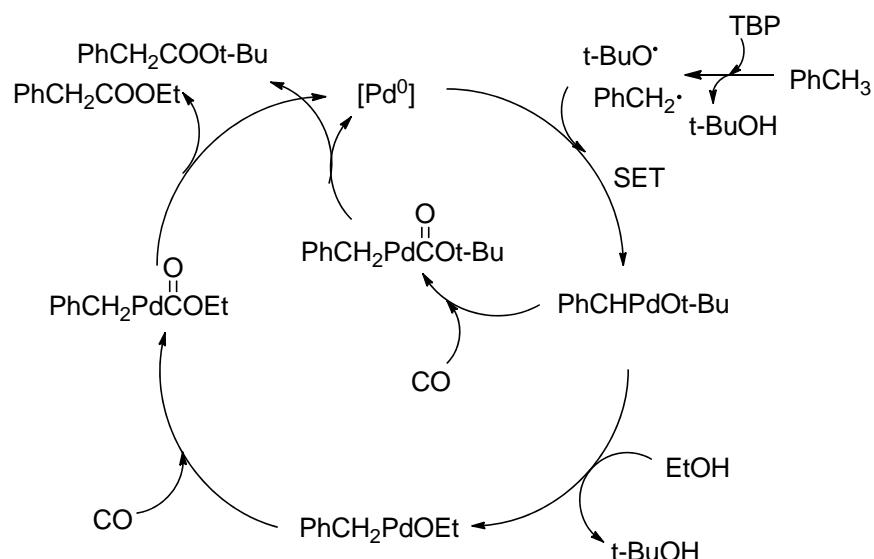
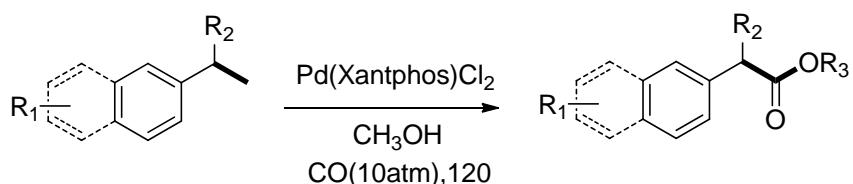
Scheme 2-8

Daugulis 小组利用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 实现了吡啶或者喹啉环上的支链末端的 sp^3 碳-氢键的活化，并与卤代芳环发生碳-碳键的连接。此反应通过五元环钯化过程中识别出特殊位点的 sp^3 碳-氢键的活化（图表 2-9）^[41]。



图表 2-9
Scheme 2-9

Pan Xie 等发展了一种新型钯催化的 sp^3 碳-氢键活化策略。在特定的条件下，自由基才可以对低价金属进行氧化加成，形成活泼的有机反应中间体，由此可以构建新型的催化反应。基于这一设想，选择以甲苯作为原料，与氧化剂作用形成苄基自由基，苄基自由基与金属钯通过单电子转移过程 (SET) 形成苄基钯中间体，该中间体进而与 CO 发生插入、还原消除等过程从而得到苯乙酸酯类化合物，最后经过水解反应就可以得到苯乙酸 (图表 2-10)^[42]。

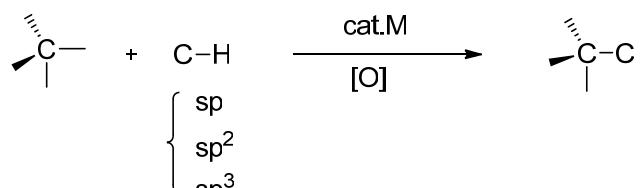


图表 2-10
Scheme 2-10

2.1.2.2 交叉脱氢偶联反应 (CDC)

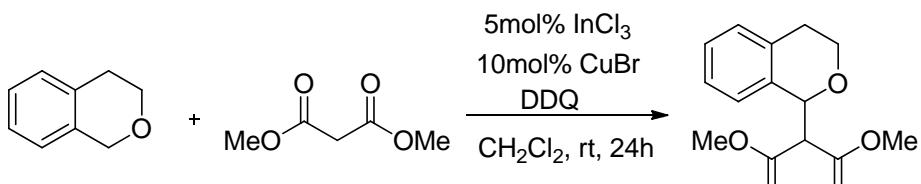
交叉脱氢偶联反应, 即 Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC), 就是直接利用不同反应底物中的 C-H 键, 在氧化条件下, 进行脱氢偶联反应形成 C-C 键。交叉脱氢偶联反应实现了更短的合成路线和更高的原子利用效率, 为直接利用简单的原料进行高效的复杂的有机合成任务提供了一条新的思路和手段。这个反应的基本策略是用一种或两种金属催化剂 (Cu、Co、In) 和一个作为氢受体的氧化剂叔丁基过氧化氢 (TBHP)、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ) 共同作用来实现上述转化。

李朝军课题组不仅首次成功并实现了高效选择性的 sp^3 碳-氢键与 sp^3 碳-氢键的 CDC 反应, 而且近年来更是发展的一种将两个不同的碳-氢键在氧化性条件下脱氢形成碳-碳键偶联的反应。选用价格低廉的催化剂(铁、铜的盐等)和氧化剂(如双氧水、氧气、DDQ 等) (图表 2-11) ^[43]。



图表 2-11
Scheme 2-11

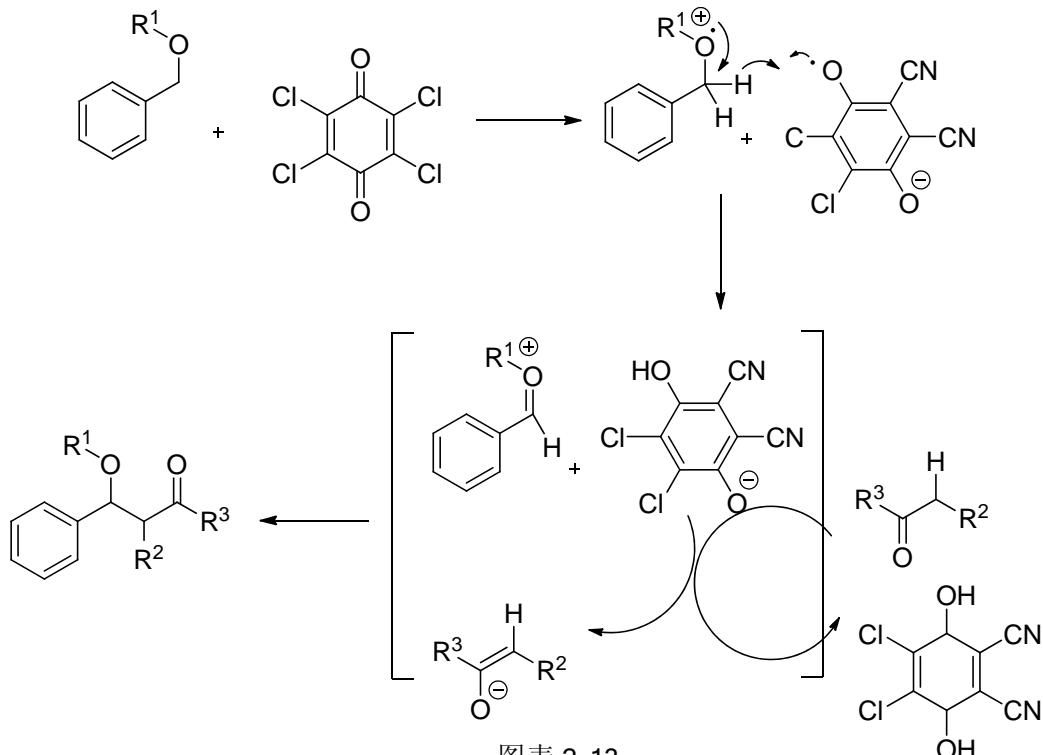
在对醚分子中氧原子邻位的碳-氢键活化时, 李朝军小组选择了氧化性更强的 DDQ 作为氧化剂。苄基取代的醚在 DDQ 作用下通常都可生成氧鎓正离子, 这使得苄基上的 sp^3 碳-氢键与其他碳-氢键的亲核试剂发生 CDC 反应具有了可能性。通过对实验条件的优化以及对底物的筛选, 发现氢化异苯并吡喃在 $InCl_3/CuBr/DDQ$ 催化下可以与丙二酸酯共同作用下发生 CDC 反应 (图表 2-12) ^[40]。



图表 2-12
Scheme 2-12

通过进一步研究发现, 只有在 DDQ 的作用下, 氢化异苯并吡喃可以和酮发生 CDC 反应。其中 DDQ 发挥着氧化剂和有机碱双重作用, 高效的促进醚类化

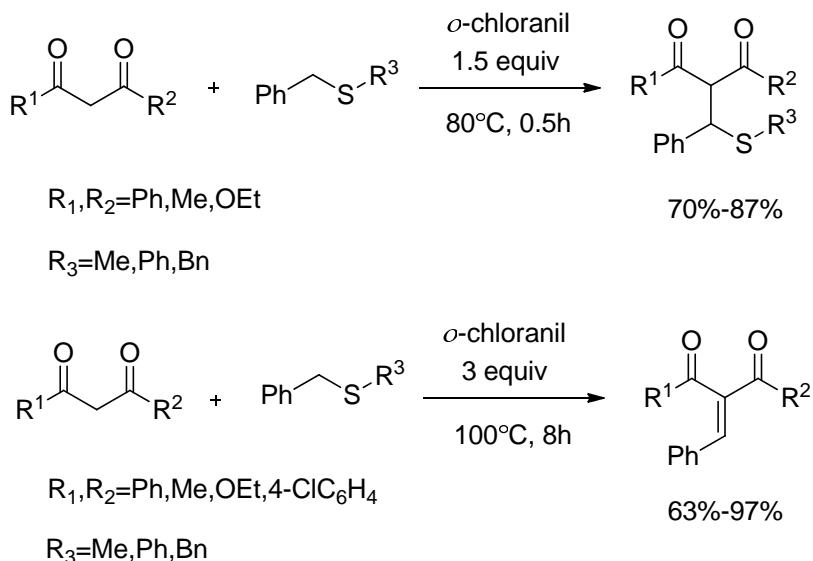
合物与单羰基化合物反应。他们认为首先通过一步苄基醚的单电子转移形成自由基正离子和 DDQ 自由基负离子，然后 DDQ 自由基负离子从苄基正离子攫取一个氢原子形成苄基醚的氧鎓正离子和 DDQ 氧负离子，然后烯醇负离子进攻苄基氧鎓正离子得到最终偶联产物。这一发现使得 CDC 反应在无金属催化的碳-氢键与碳-碳键偶联反应在大宗产品及精细化学品合成中具有重大意义(图表 1-13)^[42]。



图表 2-13

Scheme 2-13

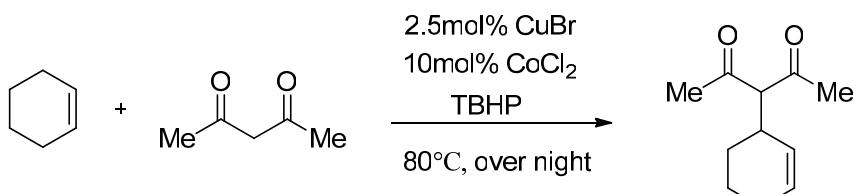
李志平小组发现四氯邻苯醌(*o*-chloranil)可促进 Pummerer 类型反应，得到硫醚衍生物，当提高反应温度以及四氯邻苯醌的用量，可得到 Knoevenagel 缩合产物(图表 1-14)^[43]。苄基硫醚和 1,3-二羰基化合物在以四氯邻苯醌为氧化剂的条件下，可以选择性得到 sp^3 碳-碳键偶联的 Pummerer 类型产物。一般 Pummerer 反应需要在酸性条件来产生硫正离子中间体。



图表 2-14

Scheme 2-14

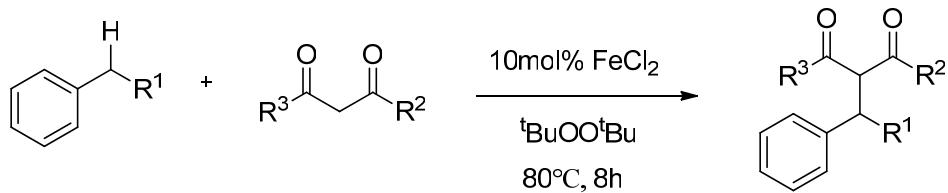
钯催化下以亲核取代反应物种进行的烯丙基化反应 (Tsuji-Trost 反应) 是构筑碳-碳键的又一重要方法, 该反应可以在复杂的有机反应中表现出较高的化学选择性、立体选择性以及区域选择性, 但是其底物的烯丙位通常情况下需连接一个羧酸酯基或者其他离去基团^[44]。因此, 如果能够实现对于烯丙位的碳-氢键的直接反应, 则可以减少底物制备的步骤, 提高 Tsuji-Trost 反应的效率。虽然 Trost 小组^[45]已经在这一领域做出了尝试但是却需要剂量的钯试剂来参与完成反应。李朝军课题组通过大量条件的筛选, 发现在催化量的 CuBr 和 CoCl₂作用下, 环己烯的烯丙位的 sp³ 碳-氢键可以得到识别和活化, 并与 1,3-二酮中亚甲基的 sp³ 碳-氢键发生碳-碳键的偶联 (图表 2-15)^[46]。



图表 2-15

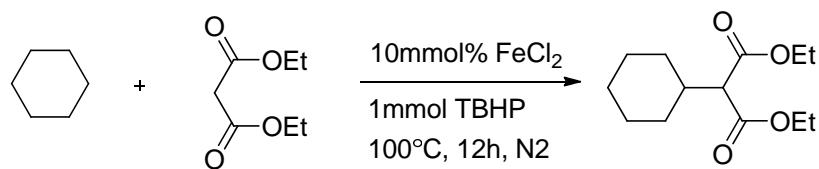
Scheme 2-15

在相同的体系下, 苄位的 sp³ 碳-氢键也可以被活化并与 1,3-二酮偶联, 但是其产率较低, 当选用更为廉价的 FeCl₂作为催化剂, 可以得到很好的产率 (图表 2-16)^[47]。



图表 2-16
Scheme 2-16

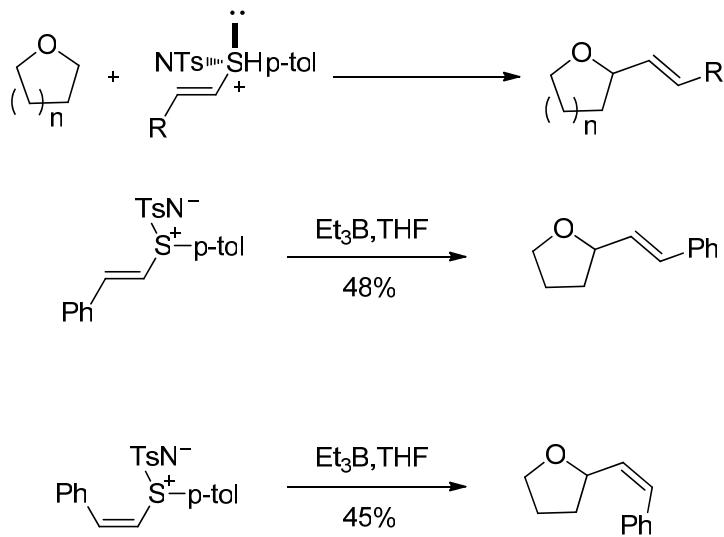
在所有的碳-氢键中, 对于不含任何官能团的简单烷烃的碳-氢键的 CDC 反应无疑是极具挑战性的一种。在前人工作的基础上, 李朝军小组将上述反应条件进一步推广, 就以很好的收率得到了环己烷与酮酸酯偶联的产物(图表 2-17)^[48]。



图表 2-17
Scheme 2-17

2.1.3 四氢呋喃及其衍生物 C-H 活化反应

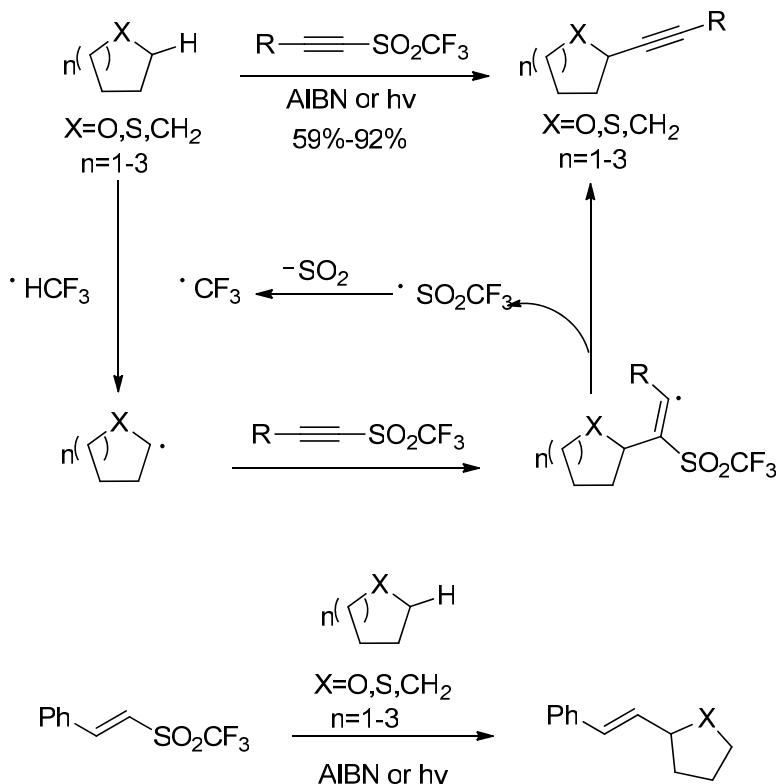
Clark 课题组报道了 THF 通过对不饱和黄酰胺的加成反应来合成苯乙烯基四氢呋喃, 尽管反应的产率不是很高, 但是其构型保持较好(图表 2-18)^[49]。



图表 2-18
Scheme 2-18

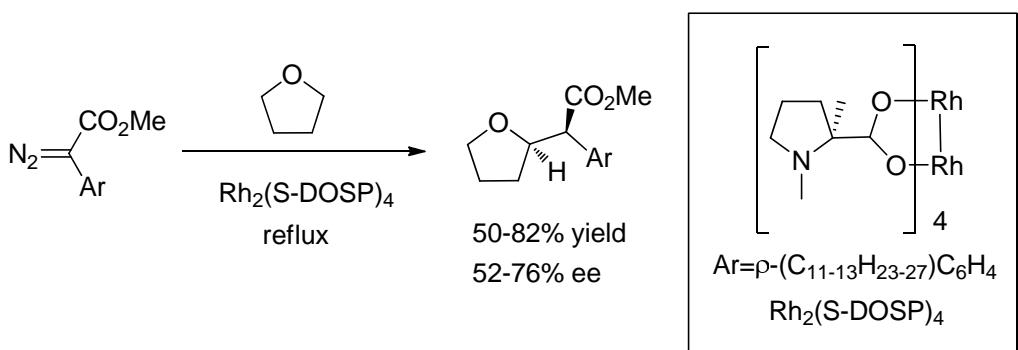
Fuchs 课题组在发现了炔基三氟甲磺酸酮对 THF 的炔基化反应后, 进一步研究了 THF 的烯烃化反应, 反应产物构型保持的较好, 在选用噻吩、环烷烃也可

得到较好的结果 (图表 2-19) ^[50-52]。



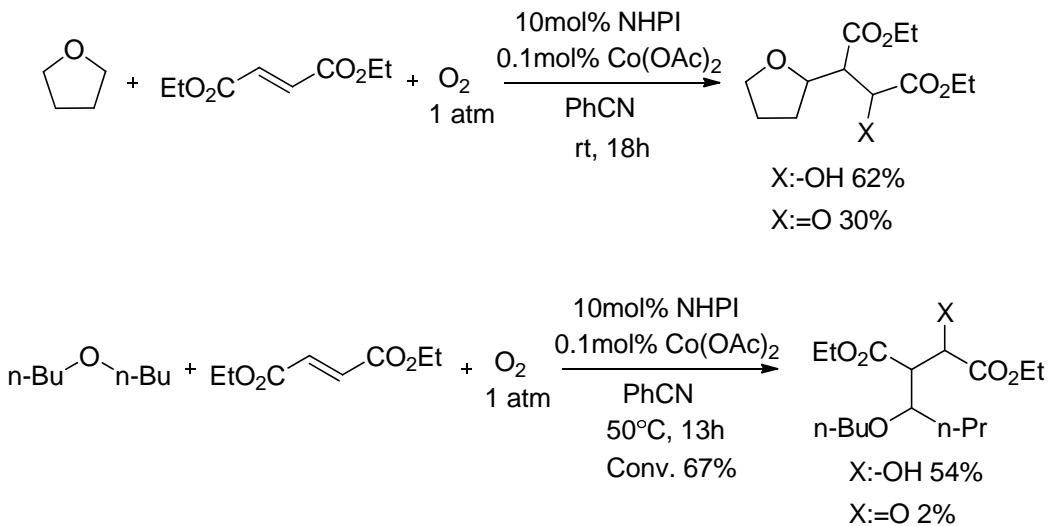
图表 2-19
Scheme 2-19

2000 年, Davies 课题组报道了通过手性 Rh/重氮化合物催化的 THF 的碳-氢键活化偶联反应。催化剂[Rh]促进重氮化合物形成金属卡宾中间体, 然后再通过 C-H 活化卡宾中间体插入到 C-H 键, 金属化合物催化剂重新形成, 参与下一次反应循环 (图表 2-20) ^[53]。



图表 2-20
Scheme 2-20

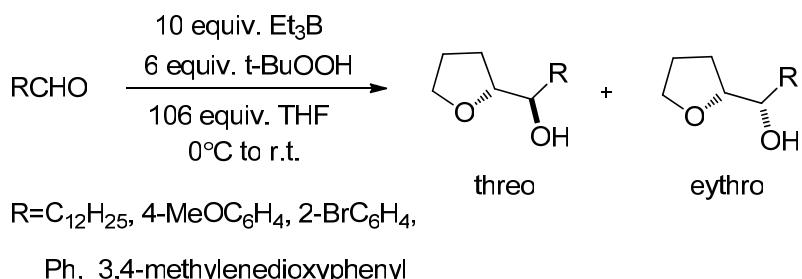
2002 年, Ishii 小组报道了重金属 Co 催化下, THF 与缺电子烯烃的加成反应, 反应产率较好, 反应条件比较温和 (图表 2-21) ^[54]。



图表 2-21

Scheme 2-21

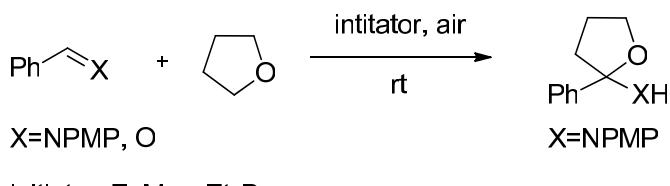
Yoshimitsu 小组报道了一种有效的反应，在叔丁基过氧化氢 (TBHP) / 三乙基硼的作用下，THF 的 α 位碳-氢键活化并与醛反应，其产率可达到 65-82% (图表 2-22) ^[55]。



图表 2-22

Scheme 2-22

2009 年 Tito Akindele 报道了在引发剂 Me_2Zn ， Et_3B 参与下，THF 的 α 位碳-氢键活化后选择性的加成到亚胺或者醛基，其产率达到 81%~83%，而且反应的普适性很好 (图表 2-23) ^[56]。

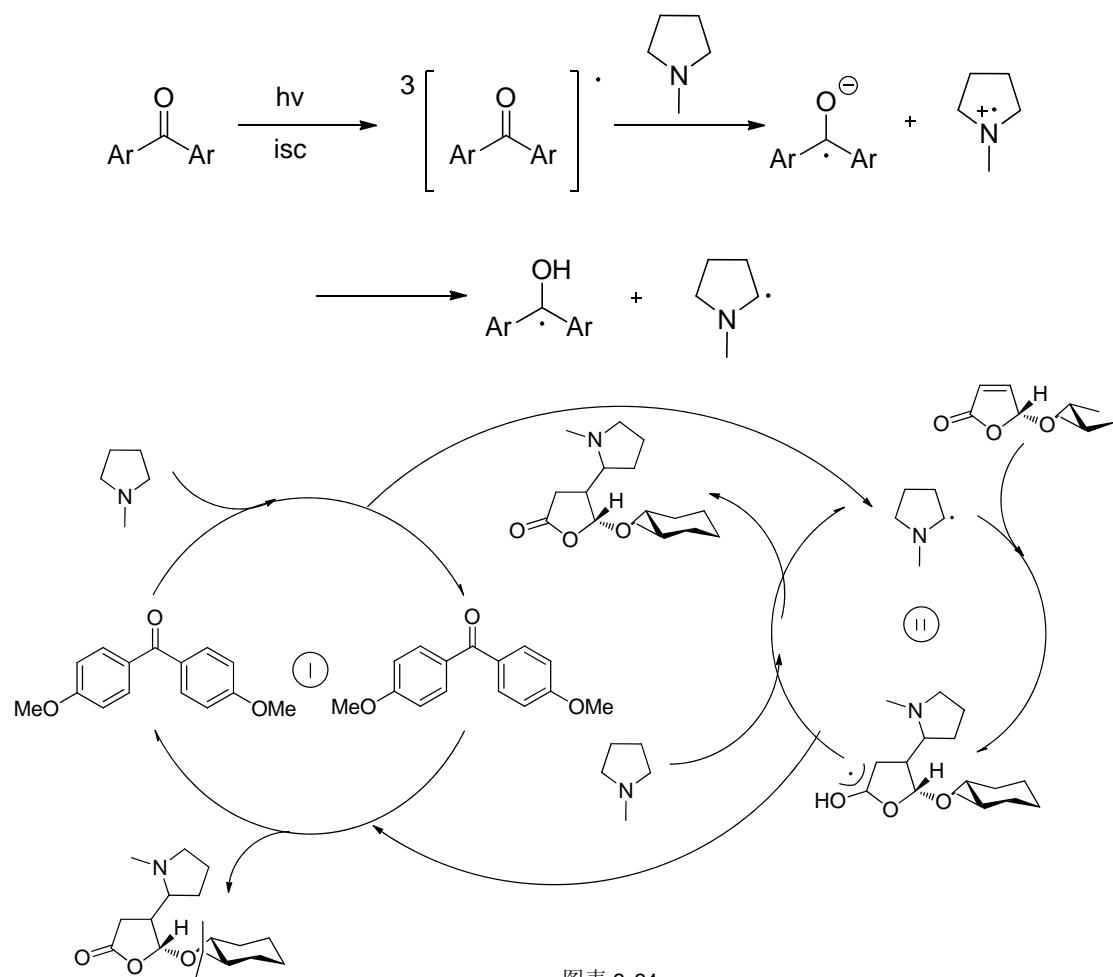


图表 2-23

Scheme 2-23

通常情况下，在光照条件下二苯甲酮从叔胺攫取一个 H 原子，生成激发态的羟游基，我们可以假定其可以从醚类化合物 (THF) 攫取 α -H，生成激发态的

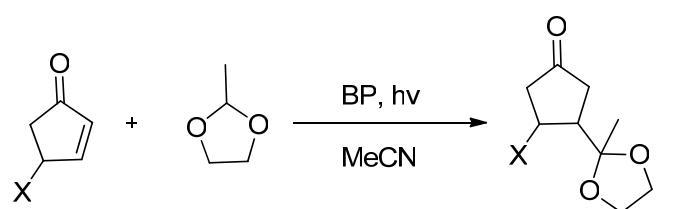
羟游基, 然后直接碳-碳键偶联生成 β 羟基醚(图表 2-24) [57, 58]



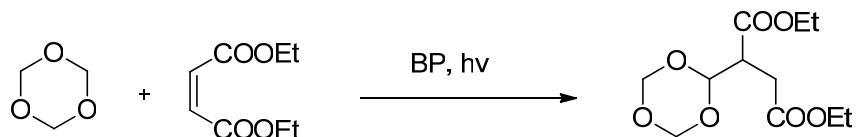
图表 2-24
Scheme 2-24

缩醛类化合物很容易在光照条件下，发生氢原子攫取和电子转移两个过程。生产的自由基，很容易加成到亲电的双键上。通过引入二苯甲酮(BP)或者蒽醌类的光敏剂，其产率可达到70%以上(图表2-25)。此类反应常常热引发剂偶氮二异丁腈(AIBN)，需要较高的温度才能反应^[59]。

当选用 Diethyl maleate 和三氧杂环己烷 (Trioxane) 反应, 其产率达到 84% (图表 2-26) ^[60, 61]。



图表 2-25 Scheme 2-25

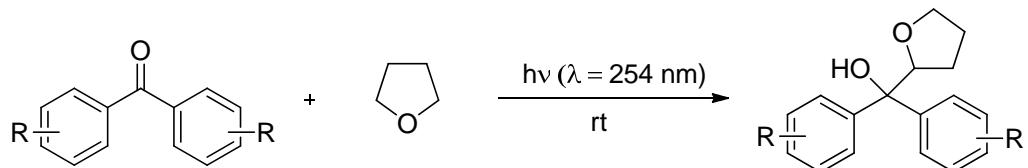


图表 2-26
Scheme 2-26

2.2 光照条件下硫醚类溶剂中羟游基反应性的研究

2.2.1 光照条件下硫醚类溶剂中羟游基反应

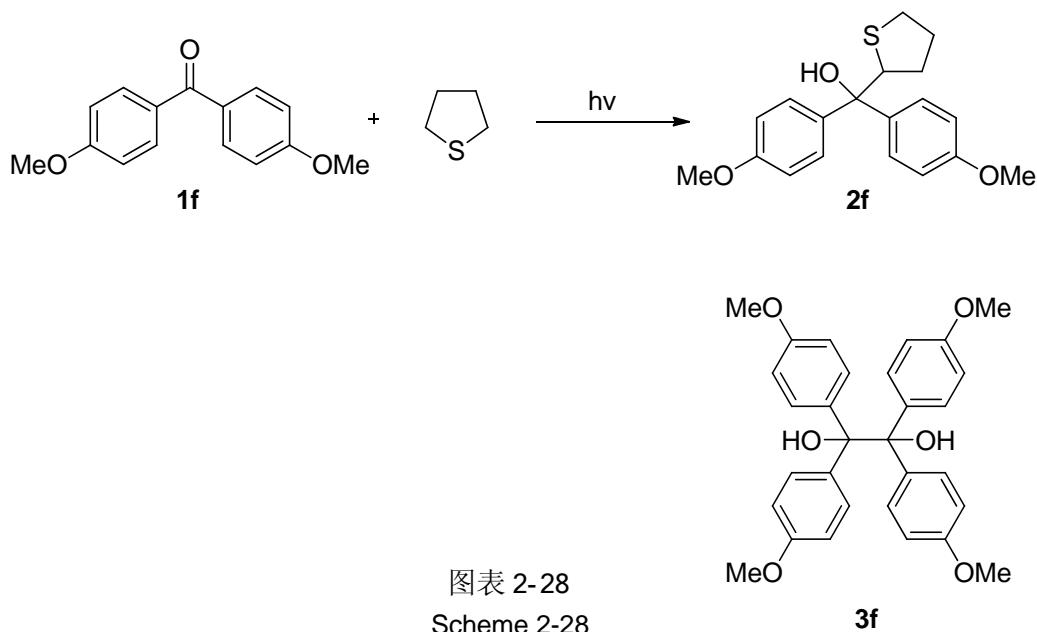
我们课题组刘陈利同学在实验中发现，在光照条件下四氢呋喃氧原子的 α -位发生 C-H 键活化，与酮发生 C-C 键偶联，且反应具有高效的选择性，产率可达到 43-63%（图表 2-27）。



$R=4\text{-methoxy, 3\text{-methoxy, 2\text{-methoxy, 4\text{-phenoxy,}}$
 $4\text{-hydroxy, 4\text{-methyl, 3\text{-methyl, 4\text{-ethyl, 4\text{-fluoro}}}}$

图表 2-27
Scheme 2-27

我们设想是否可以将此反应拓展到其他底物上，例如选用四氢噻吩（THT）作反应物。在光照条件下 S 原子 α -位发生 C-H 键活化，与酮发生 C-C 键偶联反应。实验结果表明生成了我们预期的目标产物，即生成了加成产物 **2f**，同时还生成副产物噁哪醇 **3f** 生成（图表 2-28）。接下来我们选用 4,4-二甲氧基二苯甲酮（**1f**）作为反应的标准底物，对此反应进行优化，期望能够得到更高的选择性。



2.2.2 不同的光照波长及反应物浓度对该反应的影响

我们令 0.02mmol 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) 作为标准底物, 在无水 THT 中反应。实验结果表明, 当选用波长为 185 nm 或 254 nm (entries 1-2, 表 2.1) 的紫外光照射时, 反应的结果较复杂, 且反应的时间较长。当选用波长为 280 nm (entries 3, 表 2.1) 紫外光照射, 不仅生成我们的目标产物 **2f**, 同时还生成副产物 **3f**。当选用 313 nm (entries 4-5, 表 2.1) 紫外光照射时, 其中当反应浓度较高时 (entries 5, 表 2.1) 目标产物 **2f** 的产率最高达到 49%, 副产物 **3f** 产率为 46%。当选择 320 nm, 350 nm, 365 nm (entries 6-8, 表 2.1) 紫外光照射时, 其目标产物的产率分别达到 48%, 41%, 45%。综合比较产率和选择性, 我们选择光照波长为 313 nm, 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) (0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中反应。

表 2.1 波长反应浓度对反应的影响.^aTable 2.1 Optimization of the Wavelength and Concentration.^a

Entry	Wavelength(nm)	Time (h)	Yield of 2f (%)	Yield of 3f (%)
1	185	42	complicated	
2	254	60	complicated	
3	280	4	46	52
4 ^b	313	34	43	51
5	313	4	49	46
6	320	4	48	52
7	350	4	41	48
8	365	13	45	46

[a] 反应条件：氩气保护，室温条件下，4,4-二甲氧基二苯甲酮（**1f**）（0.02 mmol），在无水THT（10 mL）溶剂中反应。[b] 反应条件：氩气保护，室温条件下，4,4-二甲氧基二苯甲酮（**1f**）（1 mmol），在无水THT（5 mL）溶剂中反应。

2.2.3 不同的反应温度对反应的影响

接下来我们又考察了反应温度对该反应的影响。首先，我们将反应的温度降低到-20 °C（entry 1, 表 2.2），发现反应的速率大大降低。原本室温下 4 h 才能结束的反应，需要 18 h 才能结束，而且反应的产率比室温下有所下降。接下来我们将温度控制到 0 °C 反应（entry 2, 表 2.2），反应随着温度的上升，反应的速率有所增加，产率也有所提高。当反应的温度提高至 rt（entry 3, 表 2.2），其目标产物的产率最高达到 49%。继续升高温度至 40 °C（entry 4, 表 2.2）时，反应的时间下降，但是产率比室温条件下的反应有所下降。随着反应温度的继续提高至 80 °C，回流温度（entries 5-6, 表 2.2），我们发现随着反应温度的提高，反应的结果趋于更加复杂。综合考虑，我们优先选择 rt 为反应的最佳温度。

表 2.2 温度对反应的影响^aTable 2.2 Optimization of the Temperature.^a

Entry	Temperature	Time (h)	Yield of 2f (%)	Yield of 3f (%)
1	-20 °C	18	41	44
2	0 °C	9	42	41
3	rt	4	49	46
4	40 °C	3.5	44	42
5	80 °C	6	complicated	
6	Reflux	5	complicated	

[a]反应条件: 氩气保护, 选用波长为 313 nm 紫外光照射, 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) (0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中反应。

2.2.4 不同的 Lewis 酸对反应的影响

确定了最优的反应波长为 313nm, 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) (0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中室温下反应。为了能够进一步提高该反应的产率和选择性, 尝试通过在反应中添加 Lewis 酸作为催化剂 (表 2.3), 期望能够筛选出具有高效选择性的催化剂, 以提高目标化合物 **2f** 的产率。在筛选了大量 Lewis 酸催化剂过程中发现很多 Lewis 酸催化剂在 THT 中, 溶解性较差。我们发现加入催化剂 AlBr_3 、 $\text{Pr}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (entries 2-5, 表 2.3), 反应的结果很复杂。当加入催化剂 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 、 $\text{Nd}(\text{OTf})_3$ (entries 6-7, 表 2.3), 反应时间很长, 但是反应程度很低。加入催化剂 $\text{W}(\text{CO})_6$ 、 $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、 FeCl_3 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{BeF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 TsOH 、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ (entries 8-16, 表 2.3), 不仅生成目标产物, 而且有副产物生成, 但是产率较低且反应的时间较长。值得注意的是加入 AlCl_3 作为催化剂 (entries 17, 表 2.3), 其目标产物 **2f** 的产率可以提高到 57%, 副产物噁哪醇 **3f** 的产率只有 35%, 而且反应的时间为 4 h。但是很遗憾, 在对大量底物的拓展过程中, 发现底物的普适性不是很好。

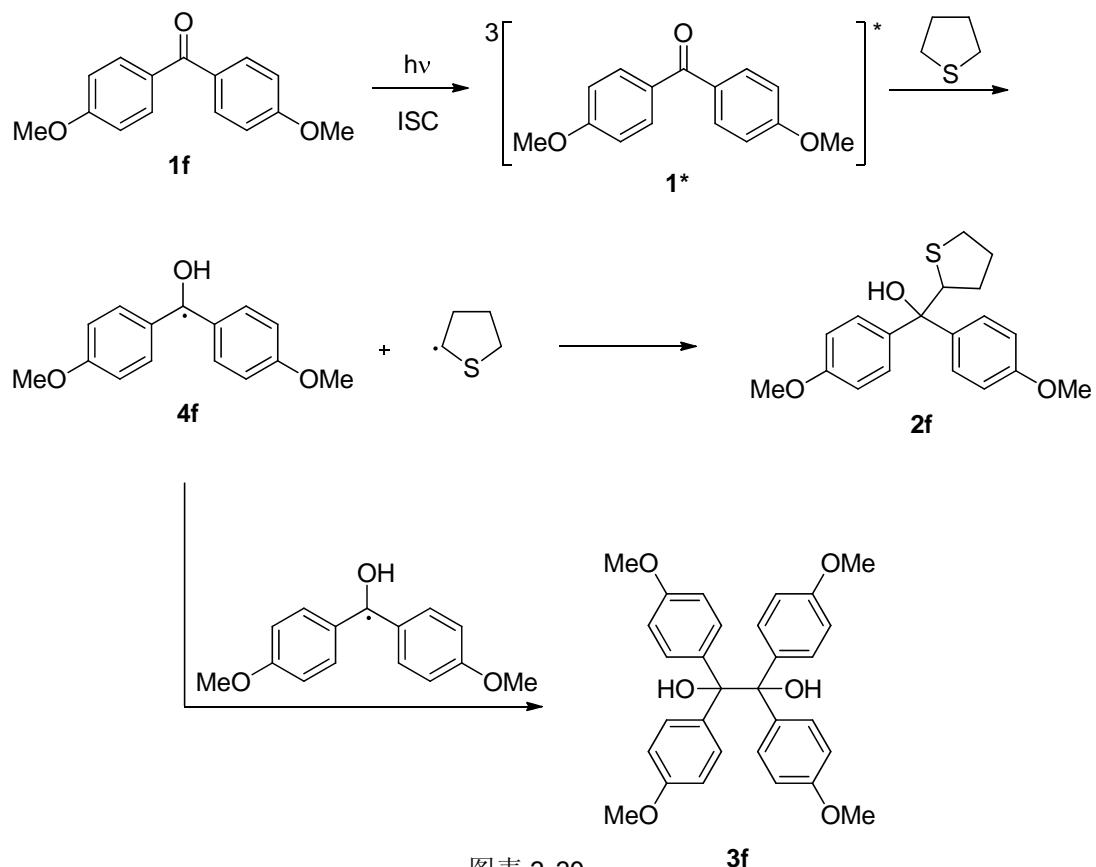
表 2.3 催化剂对反应的影响.^aTable 2.3 Optimization of the Lewis acid.^a

Entry	Catalyst	Time (h)	Yield of 2f (%)	Yield of 3f (%)
1	--	4	49	6
2	AlBr ₃	60	complicated	--
3	Pr(OTf) ₃	40	complicated	--
4	Fe(OTf) ₃	22	complicated	--
5	Cu(OAc) ₂	22	complicated	--
6	Mo(CO) ₆	68	trace	--
7	Nd(OTf) ₃	40	trace	--
8	W(CO) ₆	68	17	42
9	Dy(OTf) ₃	16	32	42
10	FeCl ₃	42	33	31
11	Zn(OTf) ₂	22	35	33
12	La(OTf) ₃	22	35	0
13	Fe(OTf) ₂	60	39	51
14	BeF ₃ · Et ₂ O	26	45	42
15	TsOH	19	46	42
16	In(OTf) ₃	40	49	29
17	AlCl ₃	4	57	35

[a]反应条件: 氩气保护, 选用波长为 313 nm 紫外光照射, 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) (0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中室温反应, 催化剂量为 10 mol%。

2.2.5 光照条件下硫醚类溶剂中羟游基机理初步研究

根据光化学反应的基本理论, 我们推出了一个可能的机理 (图表 2-29)。化合物 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) 在光的诱导下生成激发态的中间体 **1**^{*}, 然后生成羟游基 **4f**, 羟游基 **4f** 与 THT 自由基发生 C-C 键偶联生成目标产物 **2f**。同时两个羟游基 **4f** 发生 C-C 键偶联生成副产物噁哪醇 **3f**。



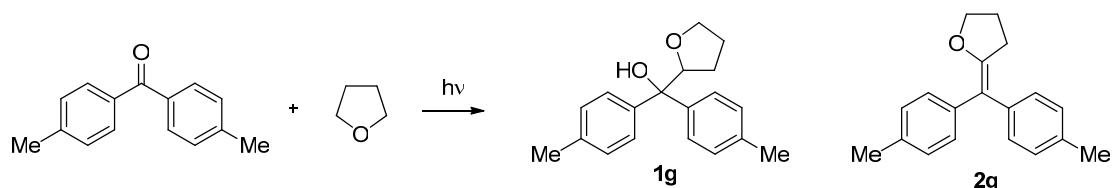
图表 2-29

Scheme 2-29

2.3 光照条件下醚类溶剂中羟游基的反应性研究

2.3.1 光照条件下醚类溶剂中羟游基的反应

我们也注意到光照条件下四氢呋喃氧原子的 α -位发生 C-H 键活化，与对称的酮 4,4-二甲基二苯甲酮发生 C-C 键偶联，在有些条件下不仅生成加成产物 **1g**，而且生成脱水产物 **2g**（图表 2-30）。我们希望通过对反应条件进行优化提高脱水产物 **2g** 的产率。



图表 2-30

Scheme 2-30

2.3.2 不同的光照波长对反应的影响

我们以 4,4-二甲基二苯甲酮作为此反应的标准底物, 无水 THF 作为反应物兼溶剂。实验结果表明, 在选用波长为 365 nm 或 313 nm (entries 1-2, 表 2.4) 的紫外光照射时, 反应的时间很长, 而且反应只生成加成产物。当选用波长为 254 nm 或 185 nm (entries 3-4, 表 2.4) 紫外光照射, 不仅生成我们的加成产物 1g, 而且生成脱水产物 2g。综合比较产率和选择性, 选择光照波长为 254 nm, 4,4-二甲基二苯甲酮 (0.02 mmol), 在无水 THT(10 mL)溶剂中反应为反应的优化条件。

表 2.4 波长对反应的影响.^aTable 2.4 Optimization of the Wavelength.^a

Entry	Wavelength(nm)	Time (h)	Yield of 1g (%)	Yield of 2g (%)
1	365	14	35	
2	313	11	31	--
4	254	5	45	32
6	185	6	34	36

[a]反应条件: 氩气保护, 室温条件下, 4,4-二甲基二苯甲酮(0.02 mmol), 在无水 THF(10 mL)溶剂中反应。

2.3.3 不同的反应温度对反应的影响

接下来我们又考察了反应温度对该反应的影响。首先, 将反应的温度降低至 -20 °C (entry 1, 表 2.5), 反应的速率有所降低。原本室温下 5 h 才能结束的反应, 需要 8 h 才能反应结束, 而且反应只生产加成产物未发现脱水产物生成。将反应的温度提高至 rt (entry 3, 表 2.5), 其目标产物的产率最高达到 49%。继续升高温度至 55 °C (entry 3, 表 2.5) 时, 反应的时间下降, 但是产率比室温条件下的反应有所下降。将温度升高至回流温度 (entries 4, 表 2.5), 我们发现随着反应温度的提高, 反应的结果趋于更加复杂。综合考虑, 我们选择 rt 为反应的最佳温度。

表 2.5 温度对反应的影响.^aTable 2.5 Optimization of the Temperature.^a

Entry	Temperature	Time (h)	Yield of 1g (%)	Yield of 2g (%)
1	-20 °C	8	34	0
2	rt	5	45	32
3	55 °C	3.5	34	30
4	Reflux	1	complicated	

[a] 反应条件: 氩气保护, 选用波长为 254 nm 紫外光照射, 4,4-二甲基二苯甲酮(0.02 mmol), 在无水 THF (10 mL) 溶剂中反应。

2.3.4 不同的 Lewis 酸对反应影响

确定了最优的反应条件光照波长为 254nm, 4,4-二甲基二苯甲酮(0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中室温下反应。为了能够进一步提高该反应的产率和反应的高效选择性, 我们尝试通过在反应中添加 Lewis 酸作为催化剂 (表 2.6), 期望从中筛选出具有高效选择性的催化剂, 来提高脱水产物的产率。

当选用催化剂 Eu(OTf)₃ 、 Sc(OTf)₃ 、 FeCl₃、 Sn(OTf)₂、 Sm(OTf)₂、 Fe(OTf)₃ AgOTf 、 Eu(OTf)₃ 、 Cu(OTf)₂、 Hf(OTf)₄ (entry 1-9, 表 2.6), 加成产物和脱水产物都有生成, 其中加入 Hf(OTf)₄ 作为催化剂时 (entry 9, 表 2.6), 反应的选择性较好, 其中脱水产物 **2g** 的产率 57%, 但是很遗憾的是, 依然有产率达 10% 加成产物不能转化为脱水产物。当选用催化剂 (entry 10-28, 表 2.6), 反应选择性的只生成加成化合物 **1g**, 其中加入催化剂 Fe(OTf)₂ 产率最高达到 69% (entry 28, 表 2.6);

表 2.6 催化剂对反应的影响.^aTable 2.6 Optimization of the Lewis acid.^a

Entry	Catalyst	Time (h)	Yield of 1g (%)	Yield of 2g (%)
1	Eu(OTf) ₃	25	47	17
2	Sc(OTf) ₃	10	36	17
3	FeCl ₃ ^b	12	43	21
4	Sn(OTf) ₂	11	29	24
5	Sm(OTf) ₂	18	44	30

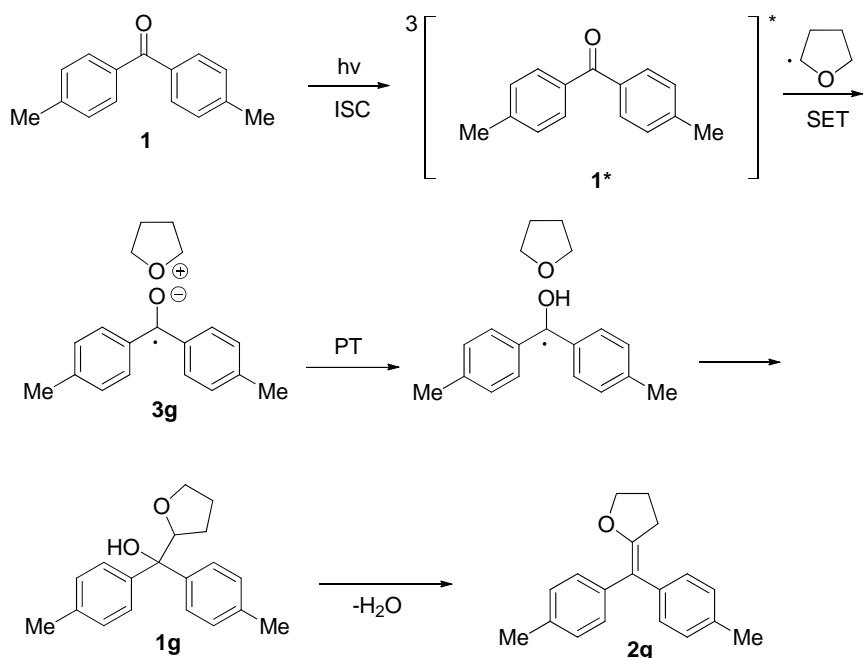
Entry	Catalyst	Time (h)	Yield of 1g (%)	Yield of 2g (%)
6	Fe(OTf) ₃	9	17	40
7	AgOTf	16	10	54
8	Cu(OTf) ₂	15	8	49
9	Hf(OTf) ₄	5	10	57
10	Hg(OTf) ₂	7	21	--
11	AlBr ₃	14	31	--
12	Ni(acac) ₂	17	39	--
13	BeF ₃ · Et ₂ O ^b	20	42	--
14	Zn(OTf) ₂	17	45	--
15	In(OTf) ₃	11	45	--
16	Dy(OTf) ₃	9	46	--
17	Pr(OTf) ₃	11	48	--
18	Yb(OTf) ₃	11	48	--
19	Ho(OTf) ₃	10	50	--
20	AlCl ₃	10	53	--
21	Tb(OTf) ₃	8	53	--
22	BeF ₃ · THF ^b	2	54	--
23	Er(OTf) ₃	13	57	--
24	Fe(OTf) ₂	11	58	--
25	Ni(CO) ₂ (PPh ₃) ₂	11	58	--
26	Nd(OTf) ₃	8	59	--
27	Y(OTf) ₃	8	60	--
28	Fe(OTf) ₂	11	69	--

[a]反应条件: 氩气保护, 室温条件下, 4,4-二甲基二苯甲酮(0.02 mmol), 在无水 THT (10 mL)

溶剂中反应; [b]催化剂的量为 20 mmol%

2.3.5 光照条件下 Lewis 酸催化下醚类溶剂中羟游基反应机理初步研究

根据光化学反应的基本理论, 我们推出了一个可能的机理 (图表 2-31)。化合物 **1** 在光的诱导下生成激发态的中间体 **1***, 醚类化合物发生单电子转移 (single electron transfer, SET) 至中间体 **3g**, 并形成一个离子对。随后发生质子转移 (proton transfer, PT) 生成一个激发态的游离基和激发态的醚, 然后发生 C-C 键偶联生成加成产物 **1g**, 化合物 **1g** 脱水, 得到脱水产物 **2g**。



图表 2-31
Scheme 2-31

第三章 实验部分

3.1 实验操作

3.1.1 实验通则

¹H NMR 谱用 Varian Merucry -400 (400 MHz)核磁共振仪测定, ¹³C NMR 谱用 Varian Mercury-400 (162 MHz)核磁共振仪测定, 均采用 CDCl₃ 作溶剂; IR 光谱用 Nicolet avatar 360 FT-IR 型红外分光光度计测定; 快速柱层析使用烟台化工厂生产的硅胶-H (200-300); 温度计未经校正。试剂处理如下:

1. 四氢噻吩(THT)

在氢化钙存在下回流蒸出

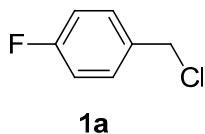
2. 四氢呋喃

钠丝存在下回流, 以二苯甲酮为指示剂, 待溶液变蓝后蒸出待用

其它溶剂和药品未经说明, 均从厂家领来直接使用。

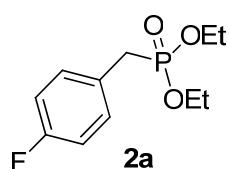
3.1.2 实验具体操作、结果及数据

3.1.2.1 化合物 1-(chloromethyl)-4-fluorobenzene (1a)合成



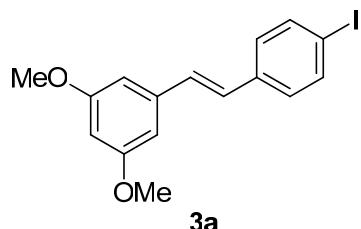
在 100 mL 三口烧瓶中加入对氟苯醇 1.5 g(0.2 mol), CHCl₃ 35 mL, 吡啶 2.05ml, 搅拌溶解。在冰水浴下, 缓慢滴加 1.2 mL 二氯亚砜的 CHCl₃ 溶液 15 mL, 1 h 加完, 反应体系保持在 0 °C 反应 1 h, 然后恢复至室温反应, TLC(PE:EA=1:6) 跟踪至反应结束。常压蒸馏至快干时, 再用水泵减压蒸馏至完全干。用石油醚溶解, 过滤除去吡啶盐, 蒸干石油醚。得到对氟苯氯直接用于下一步合成反应。

3.1.2.2 化合物 diethyl 4-fluorobenzylphosphonate (2a)合成



往 100 mL 三口烧瓶中加入对氟卤化苄、以亚磷酸三乙酯为溶剂, 油浴加热至 160 °C 回流 3.5 h。减压蒸馏 (118~126 °C), 除去过量的亚磷酸三乙酯, 瓶中剩余的有色油状物, 柱层析分离 (先 EA:PE=1:10; 然后 EA:PE=1:1) 得到 4-氟苄基膦酸二乙酯,

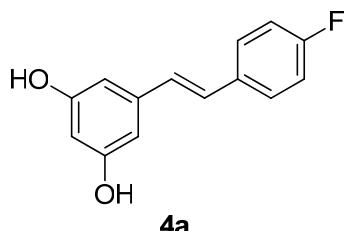
3.1.2.3 化合物 (E)-1-(4-fluorostyryl)-3,5-dimethoxybenzene (3a) 合成



将 500 mg (4-氟苄基) 脲酸二乙酯加入 100 mL 烧瓶中, 以 THF 为溶剂, 冰盐浴使冷却至 0 °C 以下, 迅速加入 NaH, 均匀搅拌 1 h, 再缓慢滴加 0.5M 的对甲氧基苯甲醛的四氢呋喃溶液 15 mL, 然后恢复至室温反应。TLC 跟踪至反应结束后, 缓慢滴加 20 mL 水, 除去过量 NaH。用 EA 萃取 (25 mL × 3), 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤至中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸干溶剂。柱层析 (EA:PE=1:20) 得白色固体, mp 39~41 °C, 产率 52%。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.46 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.84 (s, 6H).

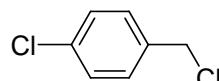
3.1.2.4 化合物 (E)-5-(4-fluorostyryl)benzene-1,3-diol (4a) 合成



反应体系无水无氧, N₂ 保护, 将 200 mg 化合物 3a 置于 100 mL 四颈瓶中, 加入 40 mL 无水 CH₂Cl₂, 搅拌使其溶解, 冰盐浴冷却至 -10 °C, 在搅拌下缓慢滴加含 5.8 mL (0.06 mol) BBr₃ 的 CH₂Cl₂ 溶液 30 mL, 反应体系呈鲜红色。控制滴加速度至 1 h 加完, 然后保持在 0 °C 以下搅拌 2 h, 缓慢滴加冷蒸馏水 15 mL, 将反应液倾倒入 80 mL 冰水中搅拌, 有白色沉淀生成, 用 EA 萃取 (30 mL × 3), 有机相以饱和 NaCl 水溶液 (30 mL × 3) 洗至中性, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 蒸干溶剂快速柱层析 (EA:PE=1:20) 得白色固体, mp 57~60 °C, 产率 44%。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40 (m, 2H), 7.06-6.92 (m, 6H), 6.78 (m, 1H), 4.98 (s, 1H); IR(KBr)v: 2999, 2940, 2837, 1588, 1501, 1449, 1346, 1211, 1151, 1064, 960, 833, 679 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* 232 (M⁺, 1.12).

3.1.2.5 化合物 1-chloro-4-(chloromethyl)benzene (1b)合成

**1b**

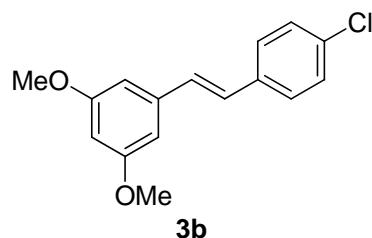
在 100 mL 三口烧瓶中加入对氯苯醇 1.5 g(0.2 mol), CHCl₃ 35 mL, 吡啶 2.05 mL, 搅拌溶解。在冰水浴下, 缓慢滴加 1.2 mL 二氯亚砜的 CHCl₃ 溶液 15 mL, 1 h 加完, 反应体系保持在 0 °C 反应 1 h, 然后恢复至室温反应, TLC (PE:EA=1:6) 跟踪至反应结束。常压蒸馏至快干时, 再用水泵减压蒸馏至完全干。用石油醚溶解, 过滤除去吡啶盐, 蒸干石油醚。得到对氯苯氯直接用于下一步合成反应。

3.1.2.6 化合物 diethyl 4-chlorobenzylphosphonate (2b)合成

**2b**

往 100 mL 三口烧瓶中加入对氯卤化苄、以亚磷酸三乙酯为溶剂, 油浴加热至 160 °C 回流 3.5 h。减压蒸馏 (118~126 °C), 除去过量的亚磷酸三乙酯, 瓶中剩余的有色油状物, 柱层析分离 (先 EA:PE=1:10; 然后 EA:PE=1:1) 得到 4-氯苄基膦酸二乙酯,

3.1.2.7 化合物 (E)-1-(4-chlorostyryl)-3,5-dimethoxybenzene (3b)合成

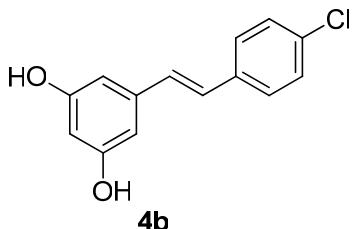


将 500 mg (4-氯苄基) 脲酸二乙酯加入 100 mL 烧瓶中, 以 THF 为溶剂, 冰盐浴使冷却至 0 °C 以下, 迅速加入 NaH, 均匀搅拌 1 h, 再缓慢滴加 0.5M 的对甲氧基苯甲醛的四氢呋喃溶液 15 mL, 然后恢复至室温反应。TLC 跟踪至反应结束后, 缓慢滴加 20 mL 水, 除去过量 NaH。用 EA 萃取 (25 mL × 3), 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤至中性, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸干溶剂。快速柱层

析 (EA:PE=1:20) 得白色固体, mp 39~41 °C, 产率 59%。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 (d, J=6Hz, 2H), 7.33-7.32 (d, J=6Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (s, 6H); IR(KBr)v: 3035, 2993, 2931, 2831, 1591, 1456, 1345, 1202, 1150, 1059, 952, 829 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* 275 (M⁺, 0.72).

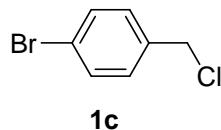
3.1.2.8 化合物 (E)-5-(4-chlorostyryl)benzene-1,3-diol (4b)合成



反应体系无水无氧, N₂ 保护。将 200 mg 化合物 **3a** 置于 100 mL 四颈瓶中, 加入 40 mL 无水 CH₂Cl₂, 搅拌使其溶解, 冰盐浴冷却至-10 °C, 在搅拌下缓慢滴加含 5.8 mL (0.06 mol) BBr₃ 的无水 CH₂Cl₂ 溶液 30 mL, 反应体系呈鲜红色。缓慢滴加至 1 h 加完, 然后保持 0 °C 以下搅拌 2 h, 缓慢滴加冷的蒸馏水 15 mL, 将反应液倒入 80 mL 冰水中搅拌, 有白色沉淀生成, 用 EA 萃取(30 mL×3), 有机相以饱和 NaCl 水溶液(30 mL×3)洗至中性, 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干溶剂, 快速柱层析 (EA:PE=1:20) 得褐色粘稠液体, 产率 46%。

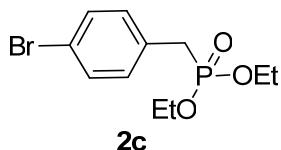
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (m, 2H), 7.49(m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.38(m, 2H), 6.19(m, 1H), 5.34 (s, 2H); IR(KBr)v: 3235, 2934, 2852, 1695, 1606, 1453, 1243, 1143, 1026, 756 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* 246 (M⁺, 1.12).

3.1.2.9 化合物 1-bromo-4-(chloromethyl)benzene (1c)合成



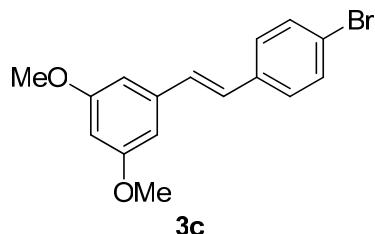
在 100 mL 三口烧瓶中加入对溴苯醇 1.5 g(0.2 mol), CHCl₃ 35 mL, 吡啶 2.05 ml, 搅拌溶解。在冰水浴下, 缓慢滴加 1.2 mL 二氯亚砜的 CHCl₃ 溶液 15 mL, 1h 加完, 反应体系保持在 0 °C 反应 1 h, 然后恢复至室温反应, TLC (PE:EA=1:6) 跟踪至反应结束。常压蒸馏至快干时, 再用水泵减压蒸馏至完全干。用石油醚溶解, 过滤除去吡啶盐, 蒸干石油醚。得到对溴苯氯直接用于下一步合成反应。

3.1.2.10 化合物 diethyl 4-bromobenzylphosphonate (2c)合成



往 100 mL 三口烧瓶中加入对氯卤化苯、以亚磷酸三乙酯为溶剂，油浴加热至 160 °C 回流 3.5 h。减压蒸馏 (118~126 °C)，除去过量的亚磷酸三乙酯，瓶中剩余的有色油状物，柱层析分离 (先 EA:PE=1:10; 然后 EA:PE=1:1) 得到 4-溴苯基膦酸二乙酯，

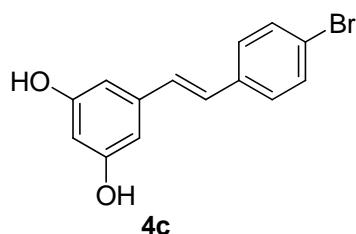
3.1.2.11 化合物 (E)-1-(4-bromostyryl)-3,5-dimethoxybenzene (3c)合成



将 500 mg 4-溴苯基膦酸二乙酯加入 100 mL 烧瓶中，以 THF 为溶剂，冰盐浴使冷却至 0 °C 以下，迅速加入 NaH，均匀搅拌 1h，再缓慢滴加 0.5M 的对甲氧基苯甲醛的四氢呋喃溶液 15 mL，然后恢复至室温反应。TLC 跟踪至反应结束后，缓慢滴加 20 ml 水，除去过量 NaH。用 EA 萃取 (25 mL×3)，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤至中性，用无水 Na₂SO₄ 干燥，蒸干溶剂。快速柱层析 (EA:PE=1:20) 得白色固体，mp 90~93 °C，产率 51%。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48 (d, J=8Hz, 2H), 7.36 (d, J=8Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.84 (s, 6H); IR(KBr)v: 3740, 3530, 3353, 2925, 1595, 1477, 1344, 1282, 1146, 1066, 999, 963, 824, 751, 668, 621 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* 319 (M⁺, 0.72).

3.1.2.12 化合物 (E)-5-(4-bromostyryl)benzene-1,3-diol (4c)合成

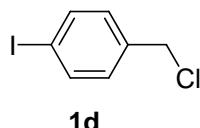


反应体系无水无氧，N₂ 保护。将 200 mg 化合物 3c 置于 100 mL 四颈瓶中，加入 40 mL 无水 CH₂Cl₂，搅拌使其溶解，冰盐浴冷却至 -10 °C，在搅拌下缓慢滴

加含 5.8 mL (0.06 mol) BBr_3 的无水 CH_2Cl_2 溶液 30 mL, 反应体系呈鲜红色。控制滴加速度至 1 h 加完, 然后保持在 0 $^{\circ}\text{C}$ 以下搅拌 2 h, 滴加冷蒸馏水 15 mL, 将反应液倒入 80 mL 冰水中搅拌, 有白色沉淀生成, 用 EA 萃取(30 mL \times 3), 有机相以饱和 NaCl 水溶液(30 mL \times 3)洗至中性, 无水 MgSO_4 干燥, 蒸干溶剂柱快速层析 (EA:PE=1:20) 得褐色固体, mp 148~152 $^{\circ}\text{C}$, 产率 40%。

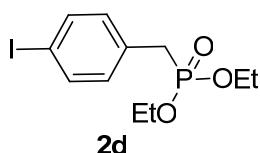
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.74 (m, 2H), 7.63(m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.38(m, 2H), 6.11(m, 1H), 5.37 (s, 2H); IR(KBr)v: 3740, 3530, 3353, 2925, 1595, 1477, 1344, 1282, 1146, 1066, 999, 824, 751, 668, 621 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z 246 (M^+ , 1.12).

3.1.2.13 化合物 1-(chloromethyl)-4-iodobenzene (1d)合成



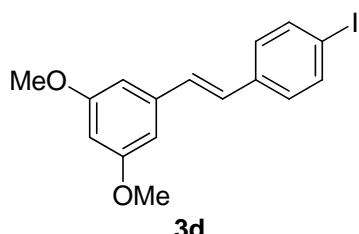
在 100mL 三口烧瓶中加入对碘苯醇 1.5 g(0.2 mol), CHCl_3 35 mL, 吡啶 2.05 mL, 搅拌溶解。在冰水浴下, 缓慢滴加 1.2mL 二氯亚砜的 CHCl_3 溶液 15 mL, 1h 加完, 反应体系保持在 0 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 h, 然后恢复至室温反应, TLC (PE:EA=1:6) 跟踪至反应结束。常压蒸馏至快干时, 再用水泵减压蒸馏至完全干。用石油醚溶解, 过滤除去吡啶盐, 蒸干石油醚。得到对碘苯氯直接用于下一步合成反应。

3.1.2.14 化合物 diethyl 4-iodobenzylphosphonate (2d)合成



往 100 mL 三口烧瓶中加入对碘卤化苄、以亚磷酸三乙酯为溶剂, 油浴加热至 160 $^{\circ}\text{C}$ 回流 3.5 h。减压蒸馏 (118~126 $^{\circ}\text{C}$), 除去过量的亚磷酸三乙酯, 瓶中剩余的有色油状物, 柱层析分离 (先 EA:PE=1:10; 然后 EA:PE=1:1) 得到 4-碘苯基膦酸二乙酯,

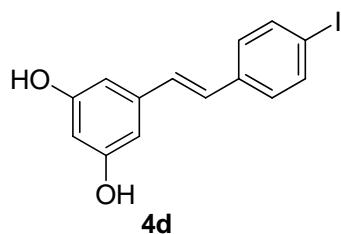
3.1.2.15 化合物 (E)-1-(4-iodostyryl)-3,5-dimethoxybenzene (3d)合成



将 500 mg 4-碘苄基膦酸二乙酯加入 100 mL 烧瓶中，以 THF 为溶剂，冰盐浴使冷却至 0 °C 以下，迅速加入 NaH，均匀搅拌 1 h，再缓慢滴加 0.5M 的对甲氧基苯甲醛的四氢呋喃溶液 15 mL，然后恢复至室温反应。TLC 跟踪至反应结束后，缓慢滴加 20 mL 水，除去过量 NaH。用 EA 萃取 (25 mL×3)，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤至中性，无水 Na₂SO₄ 干燥，蒸干溶剂。快速柱层析 (EA:PE=1:20) 得白色固体，mp 111~114 °C，产率 41%。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53 (d, J=7Hz, 2H), 7.31 (d, J=6Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.87 (s, 6H); IR(KBr)v: 3740, 2998, 2935, 2367, 1600, 1453, 1346, 1286, 1203, 1151, 1056, 960, 833, 702 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* 319 (M⁺, 0.72)

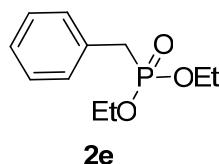
3.1.2.16 化合物 (E)-5-(4-iodostyryl)benzene-1,3-diol (4d)合成



反应体系无水无氧，N₂ 保护。将 180 mg 化合物 **3d** 置于 100 mL 四颈瓶中，加入 40 mL 无水 CH₂Cl₂，搅拌使其溶解，冰盐浴冷却至-10 °C，在搅拌下缓慢滴加含 5.8 mL (0.06 mol) BBr₃ 的无水 CH₂Cl₂ 溶液 30 mL，反应体系呈鲜红色。控制滴加速度至 1 h 加完，然后保持在 0 °C 以下搅拌 2 h，滴加冷的蒸馏水 15 mL，将反应液倒入 80 mL 冰水中搅拌，有白色沉淀生成，用 EA 萃取(30 mL×3)，有机相以饱和 NaCl 水溶液 (30 mL×3)洗至中性，无水 MgSO₄ 干燥，蒸去溶剂快速柱层析 (EA:PE=1:20) 得褐色固体，mp 104~106 °C，产率 37%。

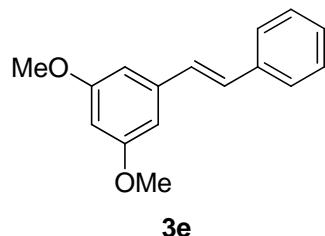
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.78 (m, 2H), 7.29(m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.42(m, 2H), 6.17(m, 1H), 5.37 (s, 2H); IR(KBr)v: 3852, 3743, 3265, 2921, 2851, 1703, 1589, 1462, 1339, 1249, 1147, 1037, 825 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* 338 (M⁺, 1.12)

3.1.2.17 化合物 diethyl benzylphosphonate (2e)合成



往 100 mL 三口烧瓶中加入苄基氯、以亚磷酸三乙酯为溶剂, 油浴加热至 160 °C回流 3.5 h。减压蒸馏 (118~126 °C), 除去过量的亚磷酸三乙酯, 瓶中剩余的有色油状物, 柱层析分离 (先 EA:PE=1:10; 然后 EA:PE=1:1) 得到 4-碘苄基磷酸二乙酯,

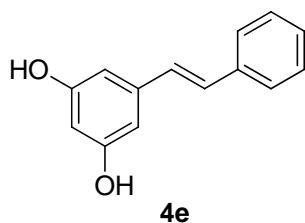
3.1.2.18 化合物 (E)-1,3-dimethoxy-5-styrylbenzene (3e)合成



将 500 mg 化合物 **2e** 加入 100 mL 烧瓶中, 以 THF 为溶剂, 冰盐浴使冷却至 0°C 以下, 迅速加入 NaH, 均匀搅拌 1 h, 再缓慢滴加 0.5M 的对甲氧基苯甲醛的四氢呋喃溶液 15 mL, 然后恢复至室温反应。TLC 跟踪至反应结束后, 缓慢滴加 20ml 水, 除去过量 NaH。用 EA 萃取 (25 mL×3), 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤至中性, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂。柱层析 (EA:PE=1:20) 得白色固体, mp 41~43 °C, 产率 47%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.28-6.26 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H); IR(KBr)v: 3855, 3743, 3011, 2941, 2831, 1589, 1458, 1348, 1294, 1213, 1151, 1053, 963, 816, 677 cm^{-1} ;

3.1.2.19 化合物 (E)-5-styrylbenzene-1,3-diol (4e)合成

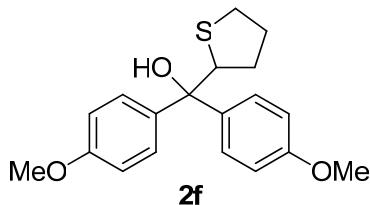


反应体系无水无氧, N_2 保护。将 200 mg 化合物 **3e** 置于 100 mL 四颈瓶中, 加入 40 mL 无水 CH_2Cl_2 , 搅拌使其溶解, 冰盐浴冷却至-10 °C, 充 N_2 保护, 在搅拌下缓慢滴加含 5.8 mL (0.06 mol) BBr_3 的无水 CH_2Cl_2 溶液 30 mL, 反应体系呈鲜红色。缓慢滴加至 1 h 加完, 然后保持温度在 0 °C 以下搅拌 2 h, 缓慢滴加冷的蒸馏水 15 mL, 将反应液倒入 80 mL 冰水中搅拌, 有白色沉淀生成, 用 EA

萃取 (30 mL×3), 有机相以饱和 NaCl 水溶液 (30 mL×3) 洗至中性, 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干溶剂快速柱层析 (EA:PE=1:20) 得褐色固体, mp 117~119 °C, 产率 42%。

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ 6.32 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J= 1.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 7.8 Hz, 2H); IR(KBr)v: 3391, 3223, 1593, 1458, 1339, 1258, 1155, 996, 963, 829, 743, 686 cm⁻¹; MS-EI (m/z): 212 (M⁺).

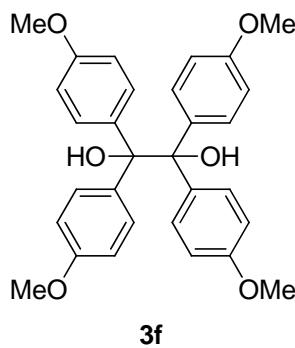
3.1.2.20 化合物 bis(4-methoxyphenyl)(tetrahydrothiophen-2-yl)methanol(2f)的合成



反应体系无水无氧, 在 Ar₂ 保护将 4,4-二甲氧基二苯甲酮(**1a**)(48.4 mg, 0.2 mmol) 加入光反应管 (Lewis 酸做催化剂时, 加入量为 0.02 mmol), 加入无水四氢噻吩 (10 mL), 超声脱气 8 分钟, 然后放入 313nm 波长的光源中反应。TLC 检测至原料反应完全, 旋干溶剂, 用硅胶柱柱层析 (PE:EA=10: 1), 计算产率。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33-7.31 (d, J=8.8Hz 2H), 6.81 (m, 4H), 4.60-4.56 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46(s, 1H), 2.84-2.83(m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.4, 150.02, 140.64, 137.68, 127.19, 126.55, 113.42, 113.26, 114.9, 114.5, 90.2, 69.5, 59.79, 55.15, 33.42, 31.77, 31.73 ppm ; MS (ESI) m/z 353(M⁺ Na⁺)

3.1.2.21 化合物 1,1,2,2-tetrakis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (3f)的合成

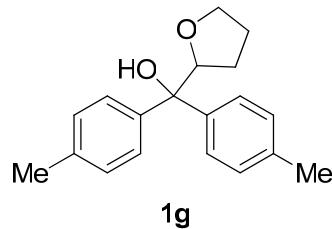


反应体系无水无氧, 在 Ar₂ 保护将 4,4-二甲氧基二苯甲酮(**1f**)(48.4 mg, 0.2

mmol)加入光反应管 (Lewis 酸做催化剂时, 加入催化剂 0.02 mmol), 加入无水四氢噻吩 (10 mL), 超声脱气 8 分钟, 然后放入 313nm 波长的光源中反应。TLC 检测至原料反应完全, 旋干溶剂, 用硅胶柱柱层析 (PE:EA=10: 1), 计算产率。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 7.16(d, J=8.4Hz, 8H), 6.70-6.68 (d, J=9.2Hz, 8H), 3.75 (s, 12H)。

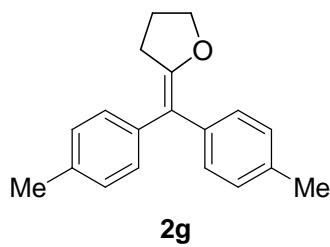
3.1.2.22 化合物 (tetrahydrofuran-2-yl)di-p-tolylmethanol (1g)的合成



反应体系无水无氧, 在 Ar₂ 保护将 4,4-二甲基二苯甲酮 (1a)(42 mg, 0.02 mmol) 加入光反应管, 加入 (0.02 mmol) Lewis 酸催化剂, 加入无水四氢呋喃 (10 mL), 超声脱气 8 分钟, 然后放入 254nm 波长的光源中反应。TLC 检测至选料反应完全, 旋干溶剂, 用硅胶柱柱层析 (PE:EA=20: 1), 计算产率。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.12-7.00 (m, 4 H), 4.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.95-3.80 (m, 2 H), 2.96 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H) 1.92-1.72 (m, 3 H), 1.60-1.45 (m, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 143.8, 141.6, 136.3, 136.0, 128.8, 128.6, 126.5, 125.3, 83.01, 82.95, 78.0, 69.7, 26.7, 26.1, 20.9 ppm; IR (neat) 3549, 1506, 1455 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* 282 (M⁺, 0.72), 211 (100); HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₂O₂ 282.1620, found 282.1624.

3.1.2.23 化合物 2-(di-p-tolylmethylene)tetrahydrofuran (2g)的合成



反应体系无水无氧, 在 Ar₂ 保护将 4,4-二甲基二苯甲酮 (1a)(42 mg, 0.2 mmol) 加入光反应管, 加入 (0.02 mmol) Lewis 酸催化剂, 加入无水四氢呋喃 (10 mL), 超声脱气 8 分钟, 然后放入 254nm 波长的光源中反应。TLC 检测至原料反应完全, 旋干溶剂, 用硅胶柱柱层析 (PE:EA=20: 1), 计算产率。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.26 (d, *J*=4.2Hz, 2H), 7.03-7.12 (m, 6H),

4.23-4.21 (t, $J=7.2, 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.62-2.59 (t, $J=8, 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (m, 3H), 1.99 (m, 2H)。

第四章 结论

4. 1 白藜芦醇类似物的合成

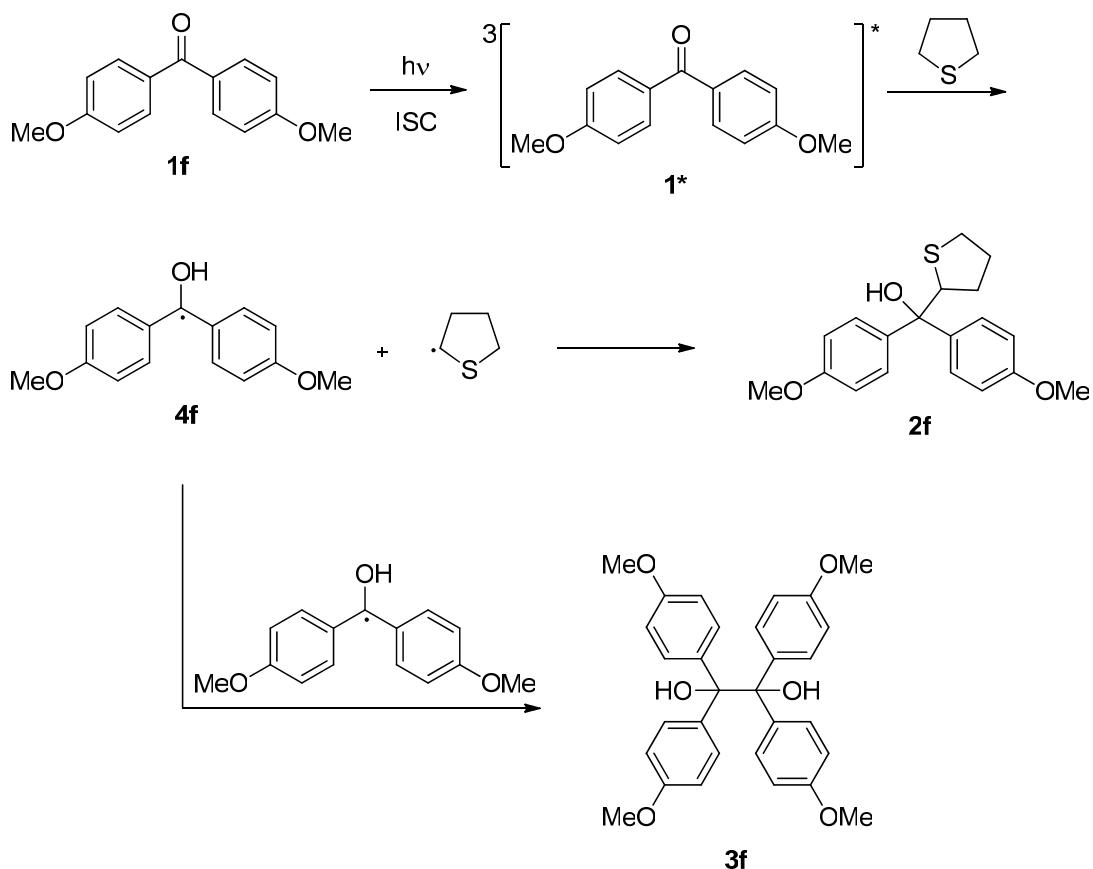
在尝试了几种白藜芦醇的合成方法后, 本实验最终通过选用对位卤代苄醇为原料经过卤代、Arbuzov 重排反应得到对应的苄基磷酸酯中间体, 再经过 Wittig-Horner 缩合反应及脱甲基化反应合成了一系列反式卤素取代的白藜芦醇。反应中间体和目标化合物用 IR, MS 和 $^1\text{H-NMR}$ 进行了结构表征。

4. 2 光照条件下噻吩类溶剂中羟游基反应性的研究

在光照条件四氢呋喃氧原子的邻位发生 C-H 键活化, 与酮发生 C-C 键偶联, 反应的不仅生成加成产物, 而且还生成脱水产物。

在以上反应事实上我们设想是否可以将此反应拓展到其他底物上, 如选用四氢噻吩 (THT) 作用反应物。在光照条件下 S 原子 α -位发生 C-H 键活化, 然后与酮发生 C-C 键偶联反应。通过通过 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ 分析, 结果表明生成了我们预期的目标产物, 即生成了加成产物 **2f**, 但是还生成副产物噁哪醇 **3f**。为了提高反应的高效选择性, 我们对反应的波长、温度、浓度优化以及催化剂种类进行筛选。确定当选用波长为 313 nm 紫外光照射, 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) (0.02 mol), 在无水 THT (10 mL) 溶剂中室温反应, 催化剂 AlCl_3 量为 10 mol% 时, 加成产物 (**2f**) 产率可以提高到 57%, 副产物噁哪醇 (**3f**) 的产率只有 35%。

根据光化学反应的基本理论, 我们推出了一个可能的机理 (图表 2-29)。化合物 4,4-二甲氧基二苯甲酮 (**1f**) 在光的诱导下生成激发态的中间体 **1^{*}**, 然后生成羟游基 **4f**, 羟游基 **4f** 与 THT 自由基发生 C-C 键偶联生成目标产物 **2f**。同时两个羟游基 **4f** 发生 C-C 键偶联生成副产物噁哪醇 **3f**。



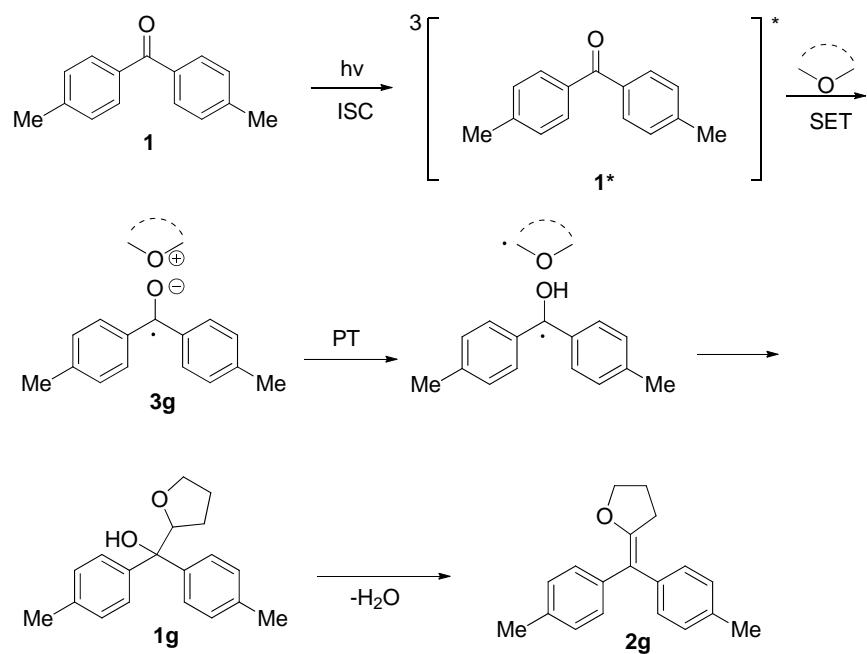
Scheme 2-29

4.3 光照条件下 Lewis 酸催化下醚类溶剂中羟游基反应性的研究

在光照条件下四氢呋喃氧原子的 α -位发生 C-H 键活化，与 4,4-二甲基二苯甲酮发生 C-C 键偶联，不仅生成了加成产物 **1g**，而且也生成来了脱水产物 **2g**。我们希望通过优化反应条件使得反应向生成脱水 **2g**。我们对反应的波长、温度、以及催化剂种类进行筛选。确定反应的最优条件：波长为 254 nm 紫外光照射，4,4-二氧基二苯甲酮，在无水 THT (10 mL) 溶剂中室温反应，当加入 10 mol% 催化剂 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 时，反应的选择性较好，其中脱水产物 **2g** 的产率 57%，但是很遗憾的是，依然有产率达 10% 加成产物不能转化为脱水产物。

根据光化学反应的理论，我们推出了一个基本可能的机理（图表 2-31）。化合物 **1** 在光的诱导下生成激发态的中间体 **1***，醚类化合物发生单电子转移 (single electron transfer, SET) 至中间体 **3g**，并形成一个离子对。随后发生质子转移 (proton transfer, PT) 生成一个激发态的游离基和激发态的醚，然后发生 C-C 键偶联生成

加成产物 **1g**, 化合物 **1g** 脱水, 得到脱水产物 **2g**。



Scheme 2-31

参考文献

- [1] 张兰胜, 刘光明 白藜芦醇的研究概述[J]. 大理学院学报,2007,4:2-80
- [2] 杨溪琳虎杖的临床应用探析[J]. 云 南 中 医 中 药 杂 志, 2007,28(10): 48-49
- [3] Bertelli A A, Giovannini L, Giannessi D, et al. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine[J]. *Int J Tissue React.* 1995,17: 1-3
- [4] Richard J, L et a. Les facteurs de risque coronarien: le paradoxe francais[J]. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, 1987, 80:17-21
- [5] Siemann E H, Creasy L L. Research on Development and ripening of the grape berry [J]. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1992, 43:49-52
- [6] Yoshiyuki K, Hiromichi O, et al. Effects of stilbene components of roots of polygonum ssp. on liver injury in peroxidized oil-fed tats[J]. *J Med Plant Res.* 1983,49(1):51-54
- [7] 路萍, 赖炳森, 李植峰等. 白薄芦醇体外抗氧化活性和对细胞 DNA 损伤防护作用的实验研究[J]. 中医药学报, 2004,32(1):50-52
- [8] 罗莉, 黄忆明, 周光宇. 白薄芦醇对去卵巢大鼠组织的抗氧化作用[J]. 中国老年学杂志,2005,25(3):287-288
- [9] Jang M, Pezzuto J M. Cancer chemopreventive activeity of resveratrol[J]. *Drugs Exp Clin Res.* 1999,25:65-77
- [10] 王世盛, 赵伟杰, 刘志广. 天然多羟基化合物的生物活性[J]. 国外医药. 植物药分册, 2001,16;9-11
- [11] 康彦芳, 封军来. 白藜芦醇药理作用及制备方法 [J]. 粮油与油脂, 2006,11:37-39
- [12] Hung-Yun Lin, et al. Integrin alphavbeta3 contains a receptor site for resveratrol [J]. *The FASEB Journal.* 2006, 20:1742-1744
- [13] Wang Y, Ye L, et al. A positive feedback pathway of estrogen biosynthesis in breast cancer cells is contained by resveratrol[J]. *Toxicology.* 2008,248:130-135
- [14] Jang M, Cai L, Udeani G O, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol,a natural product derived from grape [J]. *Science.* 1997,275:218-220

[15] Moreno Manas M, Pleixats R. Dehydroacetic acid chemistry: a new synthesis of reveratrol, a phytoalexin of *vitis vinifera*[J]. *An Quim.Ser.* 1985,81(2):157-161

[16] Solladié G, Yacine P J, Maignan J. A re-investigation of resveratrol synthesis by Perkins reaction[J]. *Tetrahedron*. 2003,59:3315-3321

[17] Guy S, Yacine P, Jean M. A re-investigation of resveratrol synthesis by Perkins reaction[J]. *Tetrahedron*. 2003,59:3315-3321

[18] Guiso M, Marra C, Farina A. A new efficient resveratrol synthesis[J]. *Tetrahedron lett.* 2002,43:597-598

[19] Merritt B. Andrus, et al[J]. *Tetrahedron*. 2003,44:4819-4822

[20] Moro A V, Cardoso F S P, Correia C R D. Heck arylation of styrenes with arenediazonium salts: short, efficient and stereoselective synthesis of resveratrol, DMU-212, and analogues[J]. *Tetrahedron lett.* 2008,49:5668-5671

[21] Alonso D A, Nájera C, Varea M 3. 5-Bis(trifluoromethyl) phenyl-sulfones in the modified julia olefination: application to the synthesis of resveratrol[J]. *Tetrahedron lett.* 2004,45:573-577

[22] Tuyet J, Benoit F. One-pot palladium-catalyzed highly chemo-, regio-, and stereoselective synthesis of trans-stilbene derivatives. A concise and convenient synthesis of resveratrol [J]. *Tetrahedron lett.* 2003,44:193-197

[23] Ritleng V, Sirlin C, Pfeffer M. Ru- and Pd-Catalyzed C-C Bond Formation Involving C-H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects[J] *Chem. Rev.* 2002,102:1731-1770;

[24] Dyker G. Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions under C-H Activation[J] *Angew. Chem. In. Ed.* 1999,38:1698-1712;

[25] Naota T, Takaya H, Murahashi S L. Ruthenium-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis[J] *Chem. Rev.* 1998,98:2599-2660;

[26] Chatani N, Asaumi T, Yorimitsu S, Ikeda T, et al. Ru₃(CO)₁₂-Catalyzed Coupling Reaction of sp³ C-H Bonds Adjacent to a Nitrogen Atom in Alkylamines with Alkenes[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2001,123:10935-10941

[27] D A Colby, R. G. Bergman, J A Ellman. Rhodium-catalyzed C-C bond formation via heteroatom-directed C-H bond activation[J]. *Chem. Rev.* 2010, 110, 624-655

[28] J Wencel-Delord, T Dröge, F Liu, F Glorius. Towards mild metal-catalyzed C–H bond activation[J]. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 4740-4761

[29] Do H Q, Daugulis O. Copper-catalyzed arylation and alkenylation of polyfluoroarene C–H bonds[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130:1128-1129

[30] Lafrance M, Rowley C N, Woo T K, Fagnou K. Catalytic intermolecular direct arylation of perfluorobenzenes[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128:8754-8756.

[31] Mei T S, Giri R, Maugel N, Yu J Q. PdII-catalyzed monoselective ortho halogenation of C–H bonds assisted by counter cations: a complementary method to directed ortho lithiation[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47:5215-5219

[32] Zhang Y H, Yu J Q. Pd (II) catalyzed hydroxylation of arenes with 1 atm of O₂ or air[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131:16454-16455

[33] Cho S H, Kim J Y, Lee S Y, Chang S. Silver-mediated direct amination of benzoxazoles: tuning the amino group source from formamides to parent amines[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48:9127-9130

[34] Do H, Daugulis O. Copper-catalyzed arylation of heterocycle C–H bonds[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129:12404-12405

[35] Kalyani D, Deprez N R, Desai L V, Sanford M. Oxidative C–H Activation C–C Bond Forming Reactions: Synthetic Scope and Mechanistic Insights[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127:7330-7331;

[36] DePrez N R, Sanford M S. Reactions of hypervalent iodine reagents with palladium: mechanisms and applications in organic synthesis[J]. *Inorg. Chem.* 2007, 46:1924-1935

[37] Chen X, Goodhue C E, Yu J Q. Palladium-Catalyzed Alkylation of sp₂ and sp₃ C–H Bonds with Methylboroxine and Alkylboronic Acids: □ Two Distinct C–H Activation Pathways[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128:12634-12635

[38] Shi B F, Maugel N, Zhang Y H, Yu J Q. Pd II Catalyzed Enantioselective Activation of C(sp₂)-H and C(sp₃)-H Bonds Using Monoprotected Amino Acids as Chiral Ligands[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4882-4886

[39] Satoh T, Kawamura Y, Miura M, Nomura M. Palladium-Catalyzed Regioselective Mono- and Diarylation Reactions of 2-Phenylphenols and

Naphthols with Aryl Halides[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 16:1740-1742

[40] Chatani N, Asaumi T, Yorimitsu S, et al. Ru3(CO)12-Catalyzed Coupling Reaction of sp³ C–H Bonds Adjacent to a Nitrogen Atom in Alkylamines with Alkenes[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123:10935-10941

[41] Fillion E, Fishlock D. Total Synthesis of (±)-Taiwaniaquinol B via a Domino Intramolecular Friedel–Crafts Acylation/Carbonyl α -tert-Alkylation Reaction[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127:13144-13145

[42] Xie P, Xiao Y J, Zhou H, et al. Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Benzylic C–H Bonds via Nondirected C(sp³)–H Activation[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134:9902–9905

[43] Li C J. Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C–C Bond Formations beyond Functional Group Transformations[J]. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42:335-344

[44] Zhang Y H, Li C J. Highly Efficient Cross-Dehydrogenative-Coupling between Ethers and Active Methylene Compounds[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45:1949-1952

[42] Zhang Y H, Li C J. DDQ-Mediated Direct Cross-Dehydrogenative-Coupling (CDC) between Benzyl Ethers and Simple Ketones[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128:4242-4243

[43] Li Z P, Li H, Guo X, et al. C–H Bond Oxidation Initiated Pummerer-and Knoevenagel-Type Reactions of Benzyl Sulfide and 1,3-Dicarbonyl Compounds[J]. *Org. Lett.* 2008, 10:803-805

[44] Barry M T, Matthew L C. Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylation: Applications in Total Synthesis[J]. *Chem. Rev.* 2003, 103:2921-2944

[45] Trost B M, Sturge P E, Webe L Fullerton, et al. Allylic alkylation: preparation of π -allylpalladium complexes from olefins[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100:3407-3415

[46] Li Z P, Li C J. Catalytic Allylic Alkylation via the Cross-Dehydrogenative-Coupling Reaction between Allylic sp³ C–H and

Methylenic sp³ C–H Bonds[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128:56–57

[47] Li Z P, Li C J, Li C. FeCl₂-Catalyzed Selective C–C Bond Formation by Oxidative Activation of a Benzylic C–H Bond[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 6505–6507

[48] Zhang Y, Li C. Highly Efficient Direct Alkylation of Activated Methylenes by Cycloalkanes[J]. *Eur. Org. Chem.* 2007, 28:4654–4657

[49] Clark A J, Rooke S, Sprarey T J, Taylor P. C. Synthesis of styryl tetrahydrofurans and tetrahydropyrans via addition of radicals to unsaturated sulfimides[J]. *Tetrahedron lett.* 1996, 37, 909–912

[50] Gong J, Fushs P L. Alkynylation of C–H Bonds via Reaction with Acetylenic Triflones[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4486–4487

[52] Xiang J, Jiang W, Gong J, Fushs P. L. Stereospecific Alkenylation of C–H Bonds via Reaction with β -Heteroatom-Functionalized Trisubstituted Vinyl Triflones[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4123–4129

[53] Davies H M L, Hansen T, Churchill M R. Catalytic Asymmetric C–H Activation of Alkanes and Tetrahydrofuran[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122:3063–3070

[54] Clark A J, Rooke S, Sprarey T J, Taylor P. C. Synthesis of styryl tetrahydrofurans and tetrahydropyrans via addition of radicals to unsaturated sulfimides[J]. *Tetrahedron lett.* 1996, 37, 909–912

[55] Yoshimitsu T, Arano Y, Nagaoka. H. Hydroxyalkylation of α -C–H Bonds of Tetrahydrofuran with Aldehydes in the Presence of Triethylborane and tert-Butyl Hydroperoxide[J]. *J. Org. Chem.* 2003, 68:625–627

[56] Akindele T, Yamada K I, Tomioka K. Dimethylzinc-Initiated Radical Reactions[J]. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42:345–355

[57] Bertrand S, Hoffmann N, Pete J. P. Highly Efficient and Stereoselective Radical Addition of Tertiary Amines to Electron-Deficient Alkenes-Application to the Enantioselective Synthesis of Necine Bases[J]. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 12:2227–2238

[58] Bertrand S, Hoffmann N, Humbel S, Pete J. P. Diastereoselective Tandem Addition–Cyclization Reactions of Unsaturated Tertiary Amines Initiated by

Photochemical Electron Transfer (PET)[J]. *J. Org. Chem.* 2000, 65:8690-8703

[59] Mosca R, Fagnoni M, Mella M, Albini A. Synthesis of monoprotected 1,4-diketones by photoinduced alkylation of enones with 2-substituted-1,3-dioxolanes [J]. *Tetrahedron*. 2001, 57:10319-10328

[61] Rosenthal I, Elad D. Photoalkylation of cyclic acetals[J]. *J. Org. Chem.* 1968, 33: 805-811

[62] Rosenthal I, Elad D. The photoalkylation of cyclic ethers[J]. *Tetrahedron*. 1967, 23, 3193-3204

致 谢

首先向我的导师郑兴良副教授和郭浩副研究员表达我最诚挚的敬意！衷心地感谢两位老师这三年来对我学习和生活上的精心指点和谆谆教诲。郑老师在科学的研究上的殷殷教诲和做人处事上的点拨之外，在科研创新上的孜孜以求，而在平日工作的务实作风都将是追求的标和学习的榜样，令我十分敬佩。郭老师深厚的学术造诣、严肃的科学态度令我折服。特别是他对科研钻研一直充满着激情，是我一生都要学习的楷模。感谢您对我在复旦的两年时间里科研上的指导和生活上的关心。在日常的工作和学习中从两位老师身上也学到了许多做人和做学问的道理，这将使我受益终身。

感谢上海有机所黄晓宇研究员，陆国林副研究员，李永军助理研究员以及黄晓宇课题组所有师兄，师姐对我学习上、生活上及实验工作的关心和帮助。

感谢上海复旦大学郭浩课题组以及长沙理工大学 512 实验室全体组员，实验室和谐友好的气氛使我终生难忘，我永远不会忘记大家对我的帮助和鼓励。

最后我要感谢家庭所有成员对我的关心、理解和支持！是他们的鼓励和支持才使我更有信心和勇气去创造明天的辉煌！

最后向所有关心、支持、鼓励和帮助过我良师益友和亲人们致以最诚挚的谢意！

攻读硕士期间所发表的论文已发文章:

[1]Guolin Lu, Yongjun Li, **Hongsheng Gao**, Hao Guo,* Xingliang Zheng, Xiaoyu Huang,* Synthesis of PMHDO-g-PDEAEA Well-Defined Amphiphilic Graft Copolymer via Successive Living Coordination Polymerization and SET-LR [J]. *J. Polym. Sci, Part A : Polym. Chem.* **2013**,51,1099-1106

[2]郑兴良*, **高鸿盛**,丁爱顺,李永军*. 聚合物微相分离诱导聚合物功能化碳纳米管的自组装[J]. 有机化学, DOI: 10.6023/cjoc201301063

[3]郑兴良*,罗丹,**高鸿盛**,丁爱顺,湛雪辉.季铵盐型二醋酸碘苯的合成及其氧化反应研究[J]. 广州化工,2011,39(3):76-77

[4]郑兴良*,丁爱顺,罗丹,**高鸿盛**. PtBA-g-PPEGMEMA 接枝共聚物的合成及其包埋阿霉素的研究[J]. 化学学报,2012,70(1):92-98

[5]郑兴良,罗丹,**高鸿盛**,蒋宁飞.氯代脱氢合成非那雄胺的新技术.中国专利,201210007077,2012.07.11

附表 1：符号说明

符号	英文全称	中文名称
°C	centigrade degree	摄氏度
CDCl ₃	deuterated chloroform	氘代三氯甲烷
cm	centimeter	厘米
d	double peak	双峰
δ	chemical displacement	化学位移
g	gram	克
h	hour	小时
Hz	hertz	赫兹
IR	infrared spectrum	红外光谱
J	coupling constant	耦合常数
m	multipe peak	多重峰
min	minute	分钟
mg	milligram	毫克
MHz	megahertz	兆赫(兹)
mL	milliliter	毫升
mmol	millimole	毫摩尔
mol	mole	摩尔
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁共振
Ph	Phenyl	苯基
q	quadruple peak	四重峰
s	single peak	单峰
t	triplet peak	三重峰
TMS	tetramethyl silicon	四甲基硅烷

附表 2：部分化合物附图

