

学校代码: 10246

学 号: 16110220057

復旦大學

博 士 学 位 论 文

(学术学位)

路易斯酸催化分子内炔烃官能团化反应研究

Lewis acid-catalyzed intramolecular alkyne functionalization

院 系: 化学系

专 业: 有机化学

姓 名: 李阳

指 导 教 师: 郭浩 副研究员

完 成 日 期: 2019 年 03 月 19 日

目录

目录	I
摘要	I
Abstract	II
第一章 绪论	1
1.1 炔烃氢芳基化反应简介	1
1.1.1 金属亚乙烯中间体进行的炔烃氢芳基化	2
1.1.2 π 炔金属化合物作为中间体进行的炔烃氢芳基化	4
1.1.2.1 主族金属盐催化的炔烃氢芳基化	5
1.1.2.2 过渡金属盐催化的炔烃氢芳基化	7
1.1.2.3 碘或质子酸催化进行的炔烃氢芳基化	22
1.1.2.4 镧系元素催化进行的炔烃氢芳基化	24
1.2 炔烃分子内环化反应研究进展	25
1.3 参考文献	32
第二章 三氯化铝催化炔烃分子内氢芳基化反应研究	41
2.1 课题研究背景	41
2.2 底物设计以及条件优化	43
2.3 底物普适性研究	44
2.4 机理证明与提出	47
2.5 本章小结	49
2.6 参考文献	51
第三章 三氟甲磺酸铁催化的炔烃分子内氢芳基化反应研究	54
3.1 课题研究背景	54
3.2 铁路易斯酸催化的炔烃反应的简介	54
3.3 底物设计以及反应条件优化	58
3.4 底物普适性研究	61
3.5 反应机理探讨	65
3.6 本章小结	66
3.7 参考文献	68

第四章 三氟甲磺酸铜催化的炔烃分子内光环化反应研究	70
4.1 课题研究背景.....	70
4.2 底物普适性研究.....	75
4.3 机理证明与提出.....	77
4.4 本章小结.....	78
4.5 参考文献.....	79
第五章 实验部分	83
5.1 实验通则.....	83
5.2 三氯化铝催化炔烃分子内氢芳基化反应研究.....	83
5.3 三氟甲磺酸铁催化的炔烃分子内氢芳基化反应研究.....	90
5.4 三氟甲磺酸铜催化的炔烃分子内光环化反应研究.....	99
5.5 参考文献.....	109
第六章 全文总结与展望	110
附录 部分原料和产物的核磁谱图	112
发表论文清单	137
致谢	138

摘要

炔烃是一类重要的有机合成起始物，在炔基的基础上可以进行多样衍生化，从而得到酮类、烃类、呋喃类、唑类等一系列具有特殊性质的化合物。随着化学家们对炔基化学性质的深入研究，更多的反应类型被挖掘出来。本文主要围绕了路易斯酸催化下分子内炔烃的氢芳基化环异构化反应，系统地研究了路易斯酸作用下炔键的断裂机理，以及后续亲电试剂对产物类别的影响。同时也研究了路易斯酸和光协同催化的炔烃环化反应。

首先，研究了主族元素三氯化铝催化下，分子内炔烃的氢芳基化反应。利用 5 mol% 当量的无水三氯化铝作为催化剂，苯乙炔取代的联苯作为反应原料，二氯甲烷作为反应媒介，首次实现了主族元素路易斯酸催化的分子内氢芳基化反应。对该反应的机理研究表明，催化量的三氯化铝在反应中承担着活化炔烃的作用，反应可能经历了韦氏中间体（Wheland intermediate），即炔基铝中间体。得益于三氯化铝的强路易斯酸性，该氢芳基化反应在常温下就能进行，并且产率优秀，官能团容忍性好。相比于我们小组之前发表的三氟甲磺酸铈催化的氢芳基化而言，底物的普适性有了大大提高。该反应为炔烃分子内氢芳基化生成菲类衍生物提供了高效可行的路径。

其次，研究了过渡金属铁的路易斯酸催化的分子内氢芳基化反应。使用铁作为路易斯酸，苯乙炔取代联苯衍生物作为反应原料，硝基甲烷作为反应溶剂。相对于三氯化铝催化的氢芳基化，三氟甲磺酸铁具有易操作，易保存的特点，因而上述氢芳基化反应仅需 3 mol% 的催化量就能进行。尽管使用三氟甲磺酸铁作为催化剂后，底物对吸电子基团的容忍性有所降低，但对于具有推电子基团的底物而言，反应产率依然优秀。考虑到三氟甲磺酸铁易操作，不易吸水，催化效率高的优点，该氢芳基化可以作为合成菲类衍生物的一个重要的补充方法。

随后，在之前小组的研究工作基础上，我们发展了一种三氟甲磺酸铜催化的炔烃分子内光环化反应。在可见光的照射下，邻甲基苯基苯乙炔基酮类化合物发生 Norrish II 型光化学反应，之后重排生成二烯炔类中间体，二烯炔类中间体在三氟甲磺酸铜的催化活化下发生分子内环化，生成 1-萘酚衍生物。该反应能够为天然产物的合成提供了有用的路径。

关键词：路易斯酸，氢芳基化，菲，多环化合物

中图分类号：O62

Abstract

Alkynes are important organic synthons, derivations can be done based on alkynes to get ketones, alkyls, furans, and azoles, which are all specialized and multifunctional organic compounds. As organic chemists endeavoring to unearth the chemical properties of alkyne groups, more and more types of reactions based on alkynes have been discovered. In this paper, the intramolecular hydroarylation and C-O arylation catalyzed by Lewis acid have been studied. The mechanism of R-alkyne bond cleavage under Lewis acid and the effect of subsequent electrophiles on product categories have been systematically studied.

Firstly, the catalytical hydroarylation of intramolecular alkynes in the presence of aluminum trichloride was studied. With 5 mol% of anhydrous aluminum trichloride as the catalyst, phenylacetylene substituted biphenyls as the substrates and dichloromethane as the solvent, the intramolecular hydroarylation. Mechanism study indicated the reaction might via a Wheland intermediate pathway, which is an alkyne aluminum intermediate. Owing to the strong Lewis acidity of aluminum trichloride, the hydroarylation reaction can be carried out even at room temperature with excellent yields and good functional group tolerance. Compared to the ruthenium triflate catalyzed hydroarylation reported previously by our research group, the substrate scope of the reaction has been greatly improved.

Secondly, the intramolecular Friedel-Crafts hydroarylation catalyzed by iron Lewis acid was studied. In this reaction, $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ was used as Lewis acid, phenylacetylene substituted biphenyl derivatives as raw materials, and nitromethane as solvent. Compared with the hydroarylation catalyzed by aluminium trichloride, $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ features easy operation and preservation, owing to this characteristics, the above-mentioned hydroarylation reaction can be carried out with only 3 mol% of catalyst loading. Although the tolerance of electron-withdrawing substrates was not good by using $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ as Lewis acid, the yields of the reaction were still excellent for substrates with electron-donating groups. Considering that $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ is easy to operate, relatively stable under air condition and has high catalytic efficiency, this hydroarylation can be used as an important supplementary method for the synthesis of phenanthrene derivatives.

Subsequently, on the basis of previous work, we developed an intramolecular photocyclization of alkynes catalyzed by $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Under visible light irradiation, *o*-

methylphenylacetylene ketones undergo Norrish II photochemistry reaction, and then rearranged to form diethylene intermediates, which can undergo the intramolecular cyclization pathway in the presence of $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ to form 1-naphthol derivatives. This reaction provides a good method for the synthesis of phenyl ring in excellent yields with nice functional group tolerance.

Key words: Lewis acid, hydroarylation, phenanthrene, multi-ring compounds

Classification Code: O62

第一章 绪论

1.1 炔烃氢芳基化反应简介

构建新的 C-C 键一直以来都是有机化学家们研究的中心。亲核反应，亲电反应，偶联反应等等无不如此。对于亲核反应，格式试剂，锂试剂，锌试剂等等有机金属试剂，通过与相应的卤代烃先反应生成金属卤化物，然后接受亲核试剂的进攻，从而构建新的碳碳键。金属试剂的方法作为最早发现的一批构建碳碳键的有效手段，如今在有机合成中依然有很大的作用。对于亲电反应而言，较有代表性的就是傅克反应，如傅克烷基化^[1]，傅克酰基化^[2]。此类反应的原料可以是卤代烃，可以是烯烃，甚至可以是炔烃，通过路易斯酸，或者质子酸的活化，对芳环体系进行亲电进攻，随后脱去一份子的卤代烃，从而生成新的碳碳键。该方法对于芳基的酰基化，烷基化十分有效，是合成此类化合物的首选反应。偶联反应是如今化学工作者们研究的热点。从 Kumada^[3]，Heck cross-coupling^[4]，到 sonogashira^[5]，Stille^[6]，Negishi^[7]，再到 Suzuki-Hiyama cross-coupling^[8]。偶联反应的历史，几乎可以说得上是近代有机化学的发展史。然而，即使是上述列举的反应，也有一些局限性，上述列举的反应，对底物往往有要求，例如，需要对底物进行卤化，拟卤化，这样一来，某些底物的应用就有一定困难。

炔烃和芳环体系通过金属催化，可以高效地，高原子经济性地构建新的 sp^2 碳碳键，并直接生成苯乙烯的衍生物。这一反应也可以用来构建苯乙烯杂环衍生物。对金属的配体进行调控，甚至可以区域选择性地实现这个过程。炔烃和芳环的氢芳基化可以通过偶联反应，例如 Heck 反应来实现。然而，就如前文所述，偶联反应往往需要对相应的底物进行卤代^[9]，或者，拟卤代。因而，相比起来，能够直接从 C-H 键出发生成新 sp^2 碳碳键就具有了简单，高效的特点。炔烃氢芳基化按照机理可以分为三大类。第一类是金属化合物对炔烃进行活化，从而接受芳基体系的亲电反应，得到氢芳基化产品。（图 1-1）第二类是通过金属对芳基 C-H 键的氧化加成，插入到碳氢键之间，然后对炔基进行插入，得到氢芳基化产品。（图 1-2a）第三类则是使用亲电性的金属，活化芳基碳氢键，然后经历炔基的迁移插入，烯基金属化合物的质子化，从而得到氢芳基化产品。（图 1-2b）

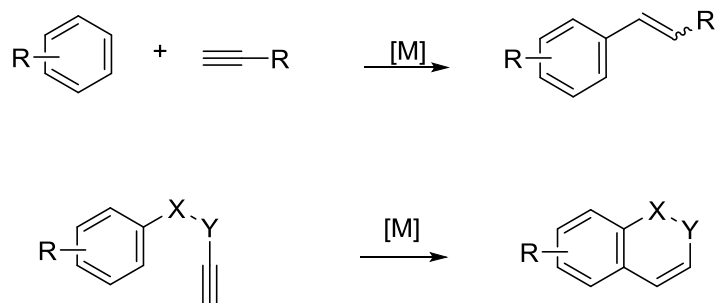
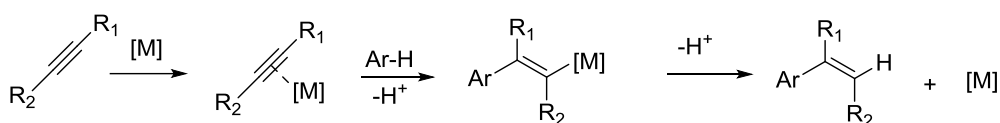
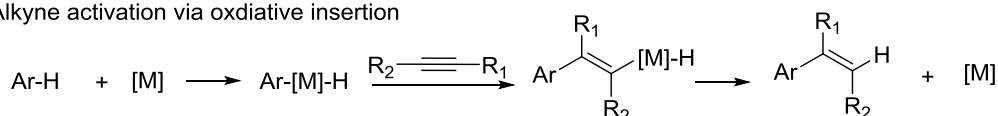


图 1-1 氢芳基化产品的制备方法

a) Alkyne activation via cationic catalysis



b) Alkyne activation via oxidative insertion


 图 1-2 sp^2 碳碳键的构建方法

根据催化氢芳基化所需要的金属元素所在的族的不同,又可以分成主族元素催化的氢芳基化反应,过渡金属催化的氢芳基化反应,以及镧系金属盐催化的氢芳基化反应。下文将就催化炔烃氢芳基化所使用的金属的不同,以及机理的不同进行介绍。

1.1.1 金属亚乙烯中间体进行的炔烃氢芳基化

端基炔烃和金属化合物反应,首先生成金属亚乙烯化合物,形成的金属亚乙烯化合物和芳基反应,生成相应的炔烃氢芳基化产品^[10]。例如 Murakami^[11] 发现吡啶可以和金属亚乙烯化合物反应生成苯乙烯衍生物。在这个反应中,金属亚乙烯化合物就是通过 $[CpRu(Ph_3)_2Cl]$ 和苯乙炔三甲基硅烷反应生成。(图 1-3)

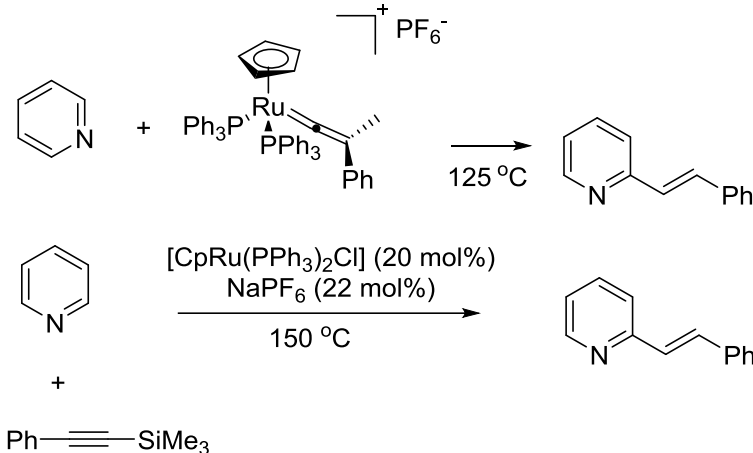


图 1-3 炔烃氢芳基化产品的制备

1996 年, Merlic^[12]报道了同类别分子内的反应, 反应通过 6π 环化^[13]的方式得到产物。反应的机理首先是 Ru 化合物和底物中的端炔烃反应生成金属亚乙烯物种, 通过该金属亚乙烯物种再和呋喃环发生亲核反应, 得到 6π 环化产品。(图 1-4)

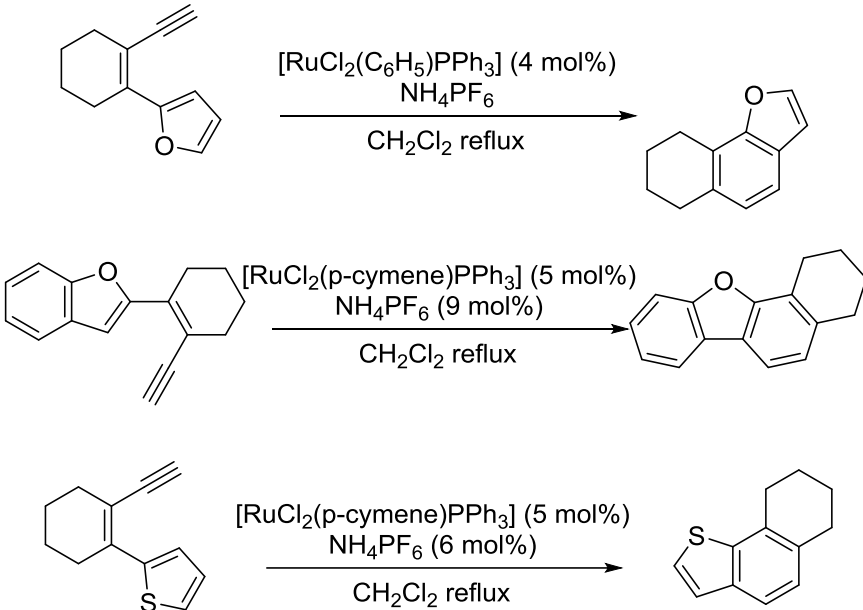
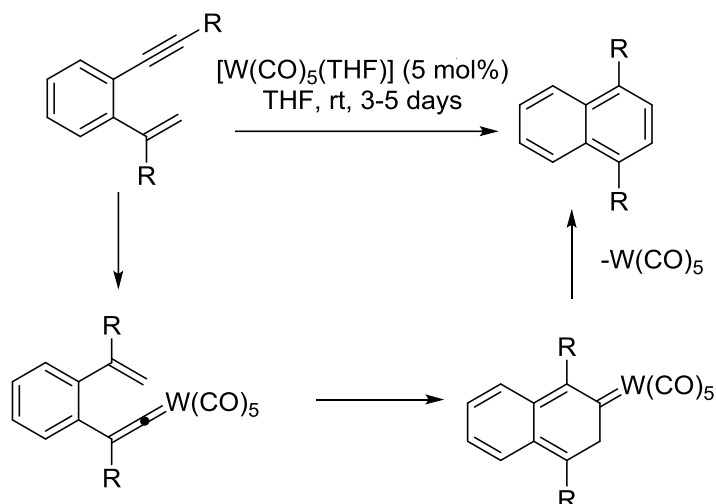
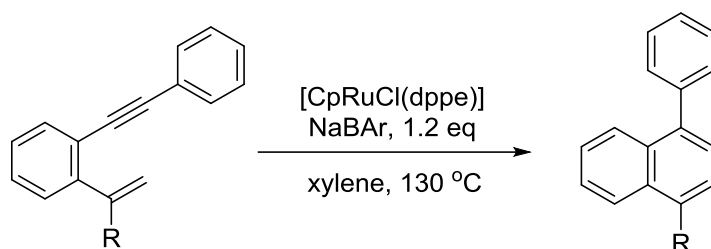


图 1-4 通过 6π 环化制备炔炔氢芳基化产品

此外，1999 年，Iwasawa^[14]报道了[W(CO)₅(THF)]催化的分子内炔烃对烯烃的氢芳基化反应。Iwasawa 认为，[W(CO)₅(THF)]先和炔烃反应生成金属亚乙烯化合物，金属亚乙烯化合物经历 6 π 环化过程，生成卡宾中间体，随后 W(CO)₅ 离去，得到芳基化产品。类似的反应还有 2001 年 Dankwardt^[15]报道的使用 [Rh(CO)₂Cl]₂ 作为催化剂催化的同类型的反应。（图 1-5）


 图 1-5 $[\text{W}(\text{CO})_5(\text{THF})]$ 催化的炔烃氢芳基化反应

2018 年, Shinichi Saito^[16]小组也报道了 $[\text{CpRu}(\text{dppe})]$ ($\text{dppe}=\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$) 作为催化剂催化的分子内炔烃的氢芳基化反应。在 Shinichi Saito 的报道中指出, 该反应与传统的氢芳基化不同, 该反应机理存在着罕见的 1,2-碳迁移过程。(图 1-6)


 图 1-6 $[\text{CpRu}(\text{dppe})]$ 催化的炔烃氢芳基化反应

1.1.2 π 炔金属化合物作为中间体进行的炔烃氢芳基化

此类反应通过金属催化剂和炔烃靠近, 活化烯烃从而形成烯基正离子, 烯基正离子作为亲电试剂, 对芳基亲电加成, 得到氢芳基化产品。比较常见的有路易斯酸催化的氢芳基化, 插入类型的氢芳基化。对于路易斯酸催化的氢芳基化, 这类催化通过傅克反应生成烯基中间体(韦氏中间体)^[17]进行。对于插入类型的氢芳基化, 此类反应往往通过具有较高 d 轨道能量的金属^[18], 例如钯、铂、铑、钇、金、银、铜、铋、汞等金属化合物进行。此外碘作为一类特殊的非金属, 也有报道能够催化氢芳基化反应。

1.1.2.1 主族金属盐催化的炔烃氢芳基化

硼族元素 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 是一种很强的路易斯酸，由于其催化活性很强，反应通常在常温甚至低温下进行。2004 年，Saito^[19]课题组用 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作为路易斯酸，在二氯甲烷溶剂中冰水浴条件下实现了分子内芳环对炔烃的加成，反应的启动步骤是 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 与 OTMS 配位产生联烯正离子，联烯正离子对苯环进行亲电加成生成六元环产品。（图 1-7）

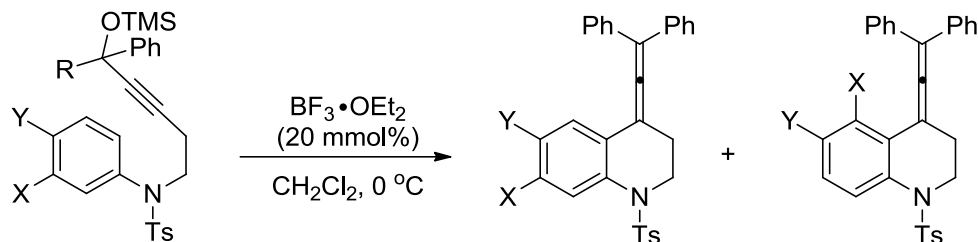


图 1-7 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 催化的炔烃氢芳基化反应

同族元素镓的路易斯酸盐 GaCl_3 也被应用于傅克氢芳基化之中，2002 年，Murai^[20]课题组用 10 mol% 的 GaCl_3 为催化剂，在甲苯中加热，经历配位，亲电加成，重排过程实现了分子内炔烃对芳环的氢芳基化反应。（图 1-8）此外，2012 年，Synder^[21]课题组实现了卤芳基化反应。该反应也成功地将无机卤代物转化成了有机卤化物。（图 1-9）

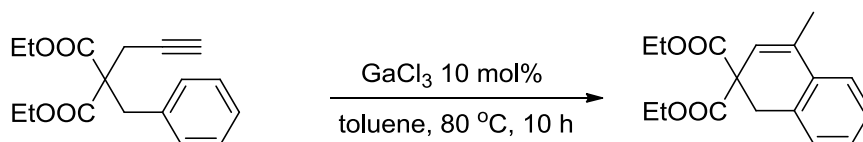


图 1-8 GaCl_3 催化的炔烃氢芳基化反应

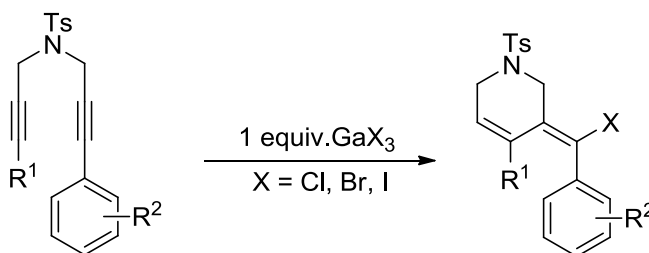
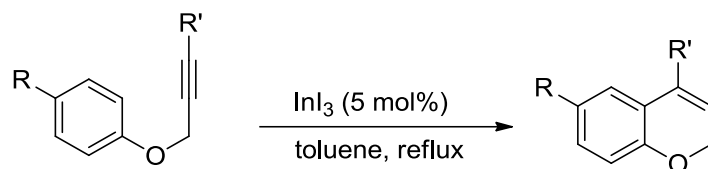
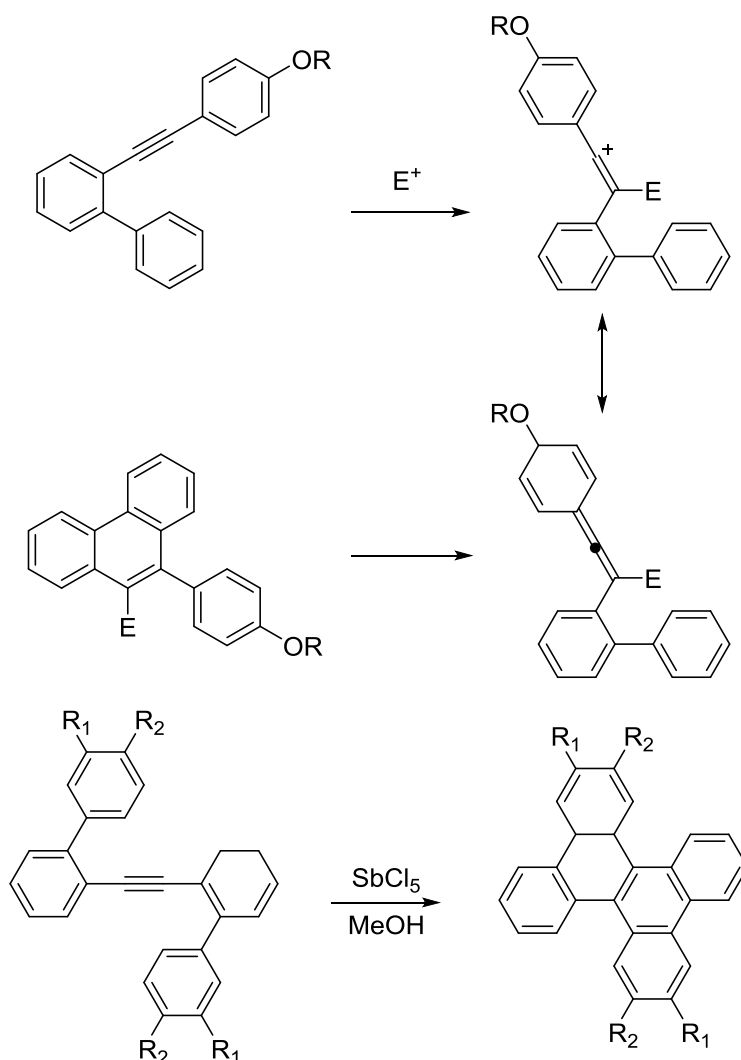


图 1-9 GaCl_3 催化的炔烃氢芳基化反应

类似的金属铟的路易斯酸 InI_3 近年来也被发展用来催化氢芳基化反应。2016 年，Shyi-Long Lee^[22]小组用 5 mol% InI_3 作为路易斯酸催化了分子内氢芳基化反应。文章中，Shyi-Long Lee 用密度泛函理论对机理进行了重点探讨，最后得出结论，反应经历的是亲电取代机理，也就是傅克反应的机理。（图 1-10）


 图 1-10 InI_3 催化的炔烃氢芳基化反应

氮族元素锑的氯盐 SbCl_5 有报道可以用于催化分子内炔烃对苯环的氢芳基化反应。2001 年, Swager^[23] 研究小组报道了首例 SbCl_5 作为路易斯酸催化的分子内炔烃氢芳基化反应。由于 SbCl_5 的强氧化性, SbCl_5 经历单电子转移过程, 夺取炔烃一个电子, 生成烯基正离子, 接下来经历亲电反应, 自由基环化的过程生成联苯的中间体。(图 1-11)


 图 1-11 SbCl_5 催化的炔烃氢芳基化反应

碳族金属 SnCl_4 ^[24] 有报道能参与烯烃的氢芳基化反应, 然而炔烃的氢芳基化反应使用 SnCl_4 的工作鲜有报道。氮族金属铋的金属路易斯酸 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 催化的氢

芳基化也有报道, 2017 年, Elisabet Duñach^[25]课题组就报道了分子内以及分子间的炔烃的氢芳基化反应, 在该反应中, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 一方面与一分子的炔基配位, 另一方面活化炔烃, 生成烯基正离子中间体, 随着接下来的亲核进攻, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 离去, 得到最终产品。(图 1-12)

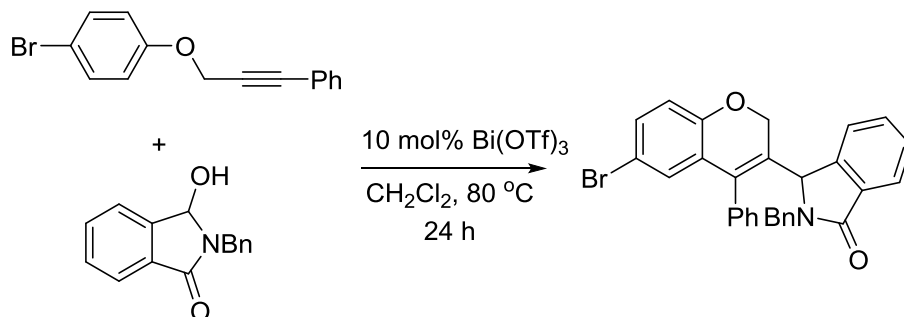


图 1-12 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 催化的炔烃氢芳基化反应

1.1.2.2 过渡金属盐催化的炔烃氢芳基化

过渡元素具有能用于成键的空 d 轨道以及较高的电荷半径比, 都很容易与各种配位体形成稳定的配位化合物。因而被广泛地应用于傅克反应之中。第一副族铜的二价盐 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 就能较好地催化分子内炔烃的氢芳基化反应。2014 年, Hua-Jian Xu^[26]课题组报道了一例以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化的分子内炔烃的氢芳基化反应。该反应具有良好的官能团容忍性。(图 1-13)

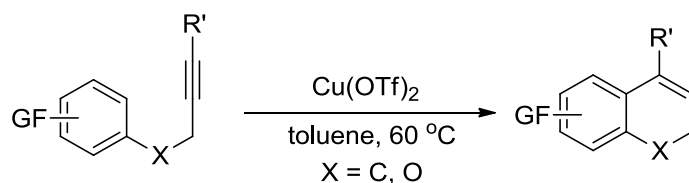


图 1-13 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化的炔烃氢芳基化反应

单独使用银也可以实现分子内的氢芳基化反应。反应机理类似一个多米诺反应^[27], 一价银离子和炔烃 π 轨道靠近, 生成烯基正离子, 之后发生正离子多米诺反应得到多环化的产品。(图 1-14)

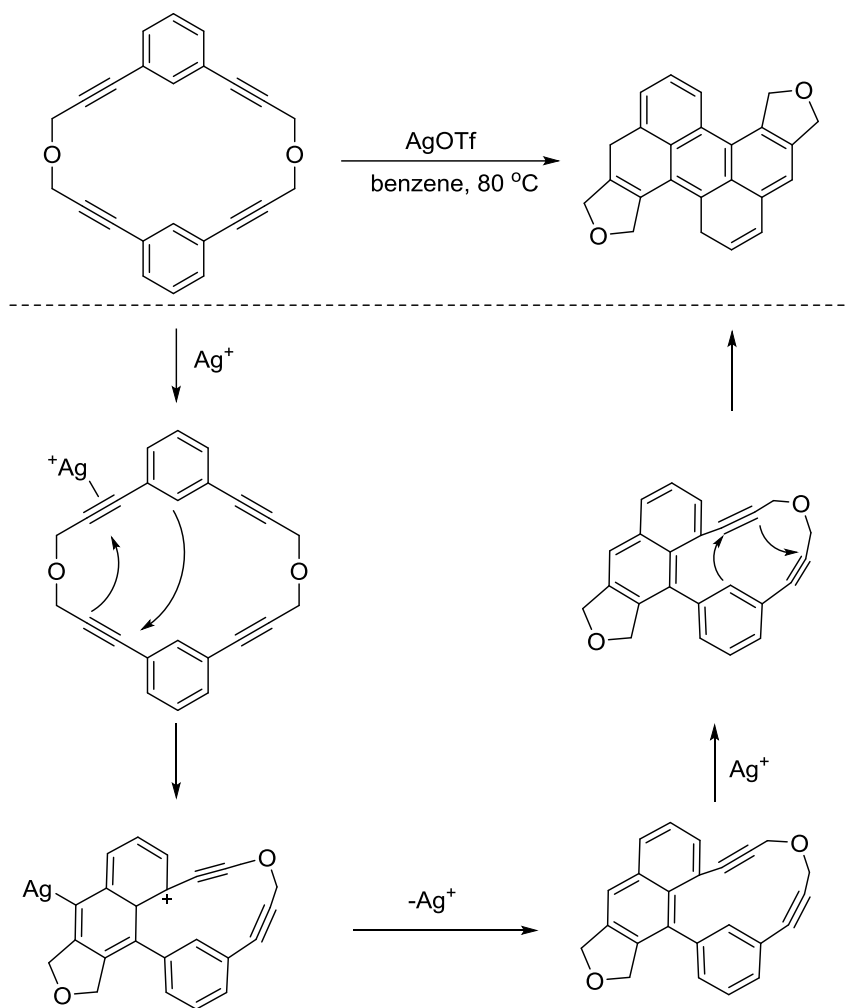


图 1-14 AgOTf 催化的炔烃氢芳基化反应

一价金 Au(I)和三价金 Au(III)的复合物也有被报道用来催化氢芳基化反应 Reetz^[28]课题组早年报道了这一例子。(图 1-15) 值得注意的是,金往往是和银一起用作催化炔基的氢芳基化反应。银化合物作为添加剂,金作为催化剂。在下例报道中,三价金和银的路易斯酸一起催化分子间氢芳基化反应,有趣的是,反应得到的烯烃有着高度的立体选择性,生成的都是 *Z* 构型的烯烃。然而当炔上带有吸电子基团的时候反应难以进行。



图 1-15 一价银 Ag(I)和三价金 Au(III)的复合物催化的炔烃氢芳基化反应

在一价金的反应中，往往也需要添加剂。在 Reetz 的报道中，一价金可以在添加剂三氟化硼乙醚的协助下催化分子间的氢芳基化反应。在下例中， $\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}$ 和 BF_3OEt 共同催化分子间炔烃的氢芳基化反应，产物几乎都是 *Z* 构型。同时还有少量的二氢芳基化产品。不仅仅是苯环，该反应还可以拓展到呋喃环底物上，产率也是良好的。同样的，产物的构型几乎都是 *Z* 型。（图 1-16）

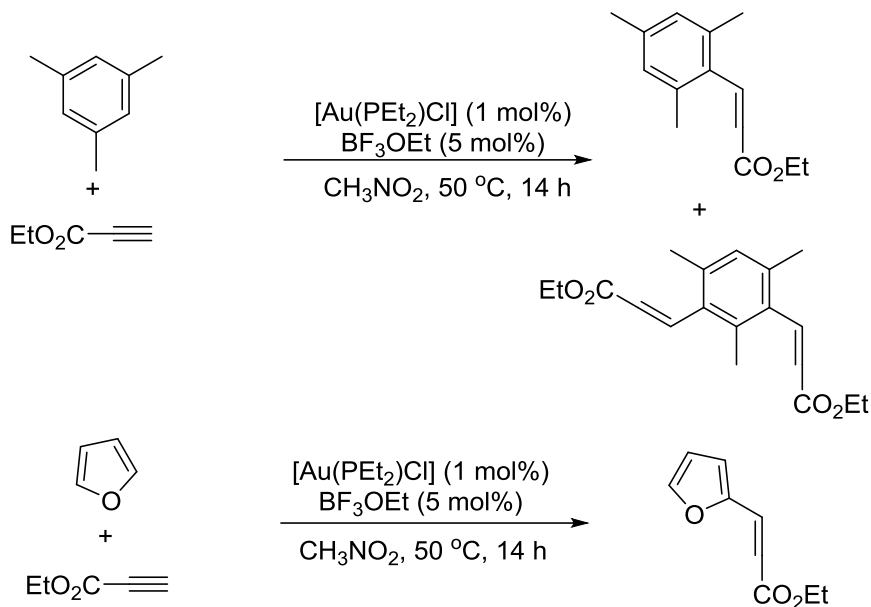


图 1-16 $\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}$ 和 BF_3OEt 共同催化的炔烃氢芳基化反应

2015 年，Stefan F. Kirsch^[29]教授也报道了类似的反应。Kirsch 的研究表明，一价金也可以催化单独的烯烃和炔烃的氢芳基化反应。类似的，在该反应中，金催化剂也需要添加剂， AgSbF_6 是一个非常好的添加剂。（图 1-17）

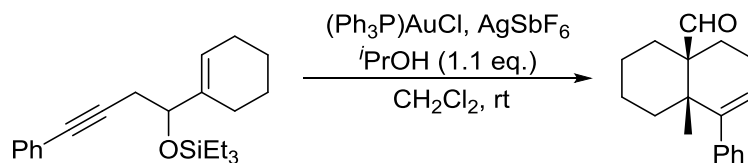


图 1-17 AgSbF_6 催化的炔烃氢芳基化反应

对于一价金或者三价金催化的反应，机理类似。对于三价金催化的反应。三价金在添加剂 AgSbF_6 的作用下形成活性催化剂三价金离子，三价金离子和炔烃配位形成 π 络合物，形成的 π 络合物接受芳环的亲电取代生成烯基金中间体和氢正离子，接下来形成的烯基金中间体随即被质子化得到氢芳基化产品，并再生催化剂进入下一个循环。（图 1-18）对于一价金催化的反应，机理类似，一价金作为催化剂前体，和添加剂反应后生成活性催化剂物种一价金正离子化合物，该化合物接受芳环的亲电进攻，生成一价的烯基金中间体，然后质子化得到产品。和路易斯酸催化的反应机理类似，不涉及催化剂的价态变化，也不涉及插入和消除

的过程，区别就是路易斯酸催化的氢芳基化反应不需要添加剂就能和炔烃反应生成烯基正离子中间体，而金催化剂需要在添加剂的作用下才能和炔烃反应形成烯基金中间体。图（1-18）

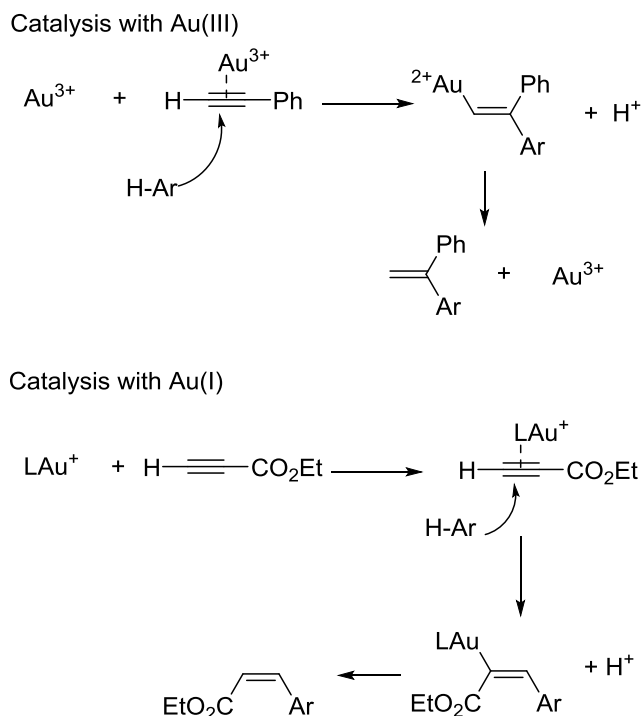


图 1-18 Au 催化的炔烃氢芳基化反应

2009 年，Banwell^[30]研究小组合成了活性金催化剂，该催化剂不需要添加剂就能实现分子内炔烃的氢芳基化反应。（图 1-19）对比催化剂的结构不难发现，与 Au/Ag 催化体系相比，该体系更接近离子液体，因而在溶剂中就能完全解离出活性金中间体，得益与金配合物上的配体的存在，该中间体催化效率十分高，底物普适性也很好，推电子基团以及吸电子基团都能被很好地兼容。

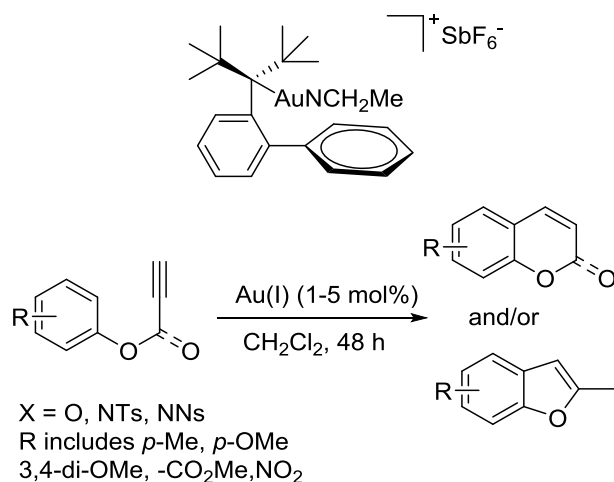


图 1-19 活性金催化的炔烃氢芳基化反应

2016 年, Hiroyuki Nakamura^[31]小组利用氯化锌与炔烃配位, 首先完成了分子内炔烃和苯环的氢芳基化, 接下来再发生分子间亲核加成, 最后生成两个氮杂环结构产物。(图 1-20) 该反应是为数不多的用锌的路易斯酸用作催化炔烃氢芳基化的反应, 因为锌的路易斯酸性较弱, 因而相应的氢芳基化反应大多需要较高的温度, 因而应用范围受限。

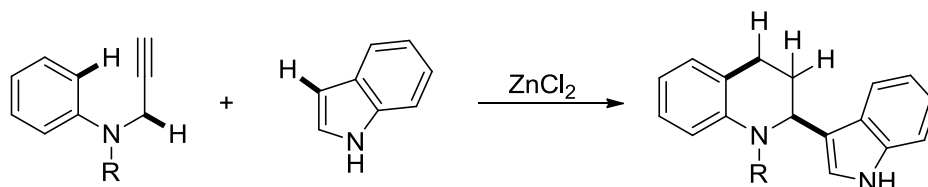


图 1-20 氯化锌催化的炔烃氢芳基化反应

汞的金属盐 $\text{Hg}(\text{OTf})_2(\text{TMU})_3$ 有报道能催化炔烃的氢芳基化反应。Corrigan^[32]研究小组在 1994 年首次利用 $\text{Hg}(\text{OTf})_2(\text{TMU})_3$ 作为催化剂催化了氢芳基化反应, 反应机理同路易斯酸催化的, 反应机理和路易斯酸催化的过程类似, 得益与三氟甲磺酸根易离去的特性, $\text{Hg}(\text{OTf})_2(\text{TMU})_3$ 和炔烃反应生成烯基正离子, 值得注意的是, 这里生成的烯基正离子是反马氏规则的, 这可能是因为反应生成的六元环产品的稳定性导致。生成的烯基正离子对苯环进行亲电进攻, 生成相应产品。(图 1-21)

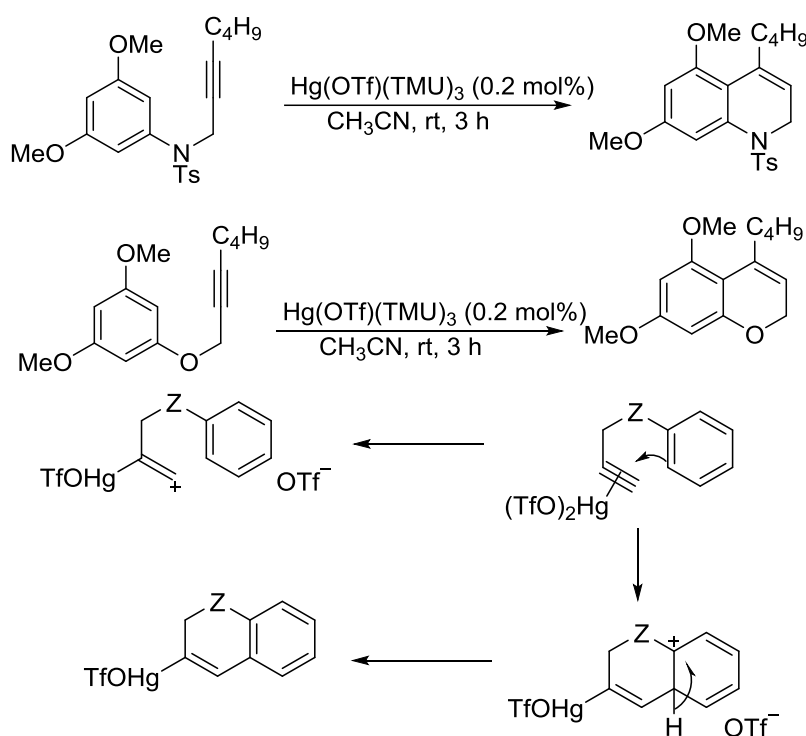


图 1-21 $\text{Hg}(\text{OTf})_2(\text{TMU})_3$ 催化的炔烃氢芳基化反应

2009 年, Erik V. Van der Eycken^[33]课题组报道了使用微波作为能量给与手段的, 分子内的炔烃和苯并咪唑环的氢芳基化反应。(图 1-22) 尽管能量给与手段的不同, 反应在机理上大致相同。Erik V. Van der Eycken 的研究表明, 在微波的条件下, 三氟甲磺酸汞首先和炔基配位形成 π 金属络合物, 形成的 π 金属络合物接下来接受苯并咪唑 α 位氢的亲电进攻, 经历质子化和去质子化后得到氢芳基化产品。该反应具有高度的选择性, 反应生成的产物皆为八元环产品, 为大环产品的合成提供了实用的途径。

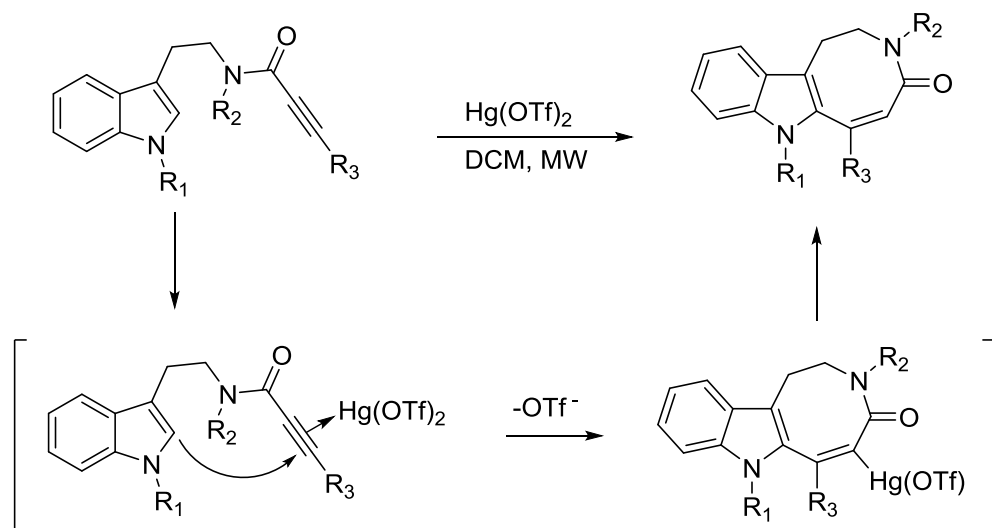


图 1-22 三氟甲磺酸汞催化的炔烃氢芳基化反应

第三副族的钪的三氟甲磺酸盐 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 有报道能参与炔烃的氢芳基化反应。Kawakami^[34]在 2000 年报道了 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 路易斯酸催化的炔烃对苯环的氢芳基化反应。(图 1-23) 然而, 该反应需要十分长的时间才能完成, 可见钪作为路易斯酸虽然也能和炔烃形成烯基正离子, 然而这一过程的效率是十分低的, 尽管催化效率低, 但催化过程几乎不会有副反应产生, 因而在有机合成上有一定的应用。此外 2016 年, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ^[35]还被报道能够催化烯烃的氢芳基化反应, 生成芳基化产品。

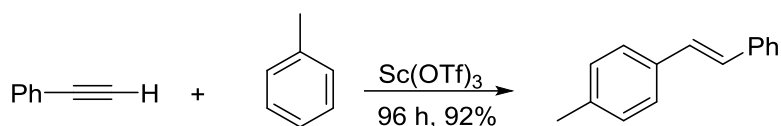
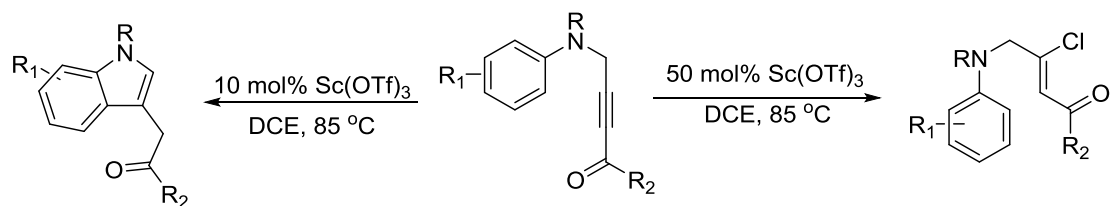


图 1-23 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化的炔烃氢芳基化反应

2011 年, Yong-Min Liang^[36]课题组报道了三氟甲磺酸钪 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化的分子内氢芳基化反应。有趣的是, Yong-Min-Liang 还使用了锡的路易斯酸 SnCl_4 尝试氢芳基化反应, 正如前文说到, SnCl_4 作为路易斯酸很难单独催化氢芳基化反应, 但是, 却能够较好地催化卤素芳基化反应。(图 1-24)


 图 1-24 Sc(OTf)₃ 催化的炔烃氢芳基化反应

第四副族金属化合物催化的炔烃氢芳基化报道较少 2016 年, Tonks^[37]课题组报道了首例钛化合物催化的炔烃分子间氢芳基化反应, 反应经历二价钛到四价钛的过程。首先四价钛和炔烃反应, 钛氮三键插入到炔烃三键之间形成四价钛中间体, 随后接受烯烃的亲电进攻关环, 接下来经历 β 消除得到烯炔中间体, 随后的还原消除, 四价钛回到二价钛, 继续催化循环, 得到的还原消除产品则经历一步异构化得到炔烃氢芳基化产品。(图 1-25) 在该反应中, 得到的氢芳基化产品的构型与选择性可以通过底物的构型进行控制。值得注意的是, 该反应既能使炔烃和烯烃进行氢芳基化反应, 也可以催化炔烃和氮杂二烯的氢芳基化反应, 底物普适性十分广。

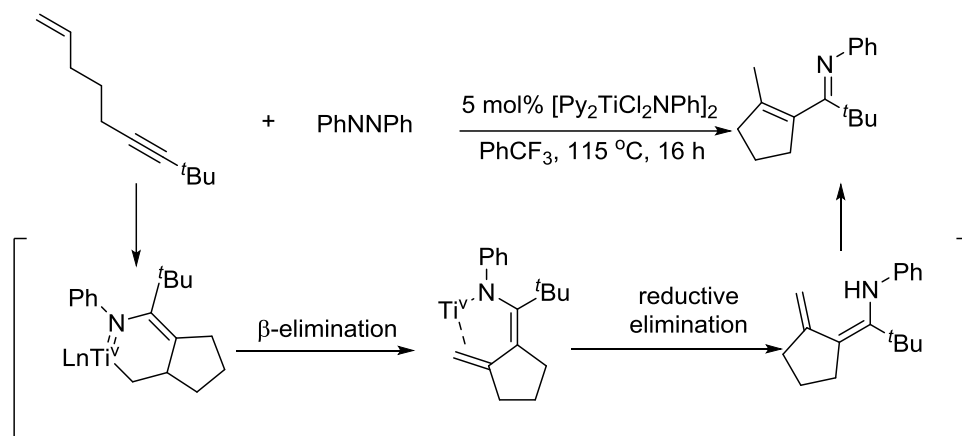
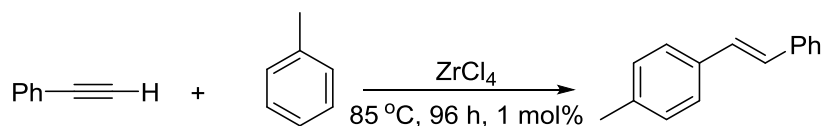


图 1-25 钛化合物催化的炔烃氢芳基化反应

同样地来自 Kawakami 在 2000 年的工作, 锆的路易斯酸 ZrCl_4 也被证明能用于氢芳基化反应。只是在 Kawakami 的工作中, 以乙腈为溶剂, ZrCl_4 催化得到的产率十分低, 温度也较高, 因而不被认为是很好的催化剂。(图 1-26)


 图 1-26 ZrCl_4 催化的炔烃氢芳基化反应

第四副族的铪的路易斯酸 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 催化的氢芳基化被用来合成香豆素类衍

生物。2007 年, Choong Eui^[38] 课题组报道了其催化反应。该反应使用 10 mol% 催化剂, 并在离子液体中进行, 反应过程需要加热。反应机理遵循路易斯酸催化反应机理, 即 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 首先和炔烃配位, 反应并生成烯基正离子中间体, 生成的烯基正离子中间体接受苯环亲电试剂的进攻, 再经历去质子化的过程得到产品, 并生成催化剂, 进入下一个催化循环。由于反应使用离子液体, 从而使得该反应完成后, 含有催化剂的离子液体层可以回收, 催化剂的催化活性几乎不受影响。(图 1-27)

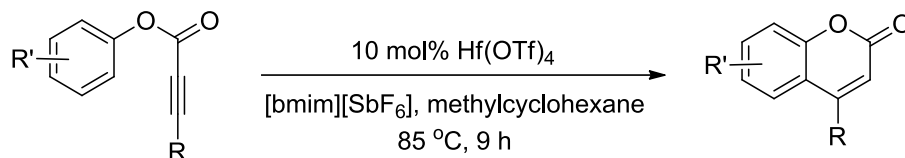


图 1-27 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 催化的炔烃氢芳基化反应

第五副族的金属化合物钒, 铌, 钽未见过有报道能催化炔烃的氢芳基化反应。相似的反应仅仅来自 2004 年的氢亚氨基化, 在这里就不过多讨论。

第六副族铬, 钼的金属化合物也为见有报道能催化炔烃氢芳基化反应。钨的金属化合物 $\text{W}(\text{CO})_5(\text{THF})$ 在前文中已经提到有研究表明能够催化炔烃氢芳基化, 反应通过金属亚乙烯中间体进行, 而并非经历 π 炔金属化合物, 烯基金属中间体进行。

第七副族金属锰的化合物在最近被发现在布朗斯特酸的协助下, 能够催化分子间的炔烃的氢芳基化反应。2017 年, Ackermann^[39] 研究小组发现, 使用二氧六环为溶剂, 60 摄氏度下反应时, $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 在布朗斯特酸 HOAc 的协助下能够催化端炔对苯并咪唑的氢芳基化反应。 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 在反应中经历了氧化加成和还原消除的过程。吡啶上的氮和锰配位, 拉近催化剂距离, 随即锰活化三键, 生成烯基锰中间体, 对咪唑环进行亲电进攻, 形成烯基锰中间体后通过溶剂中醋酸分子的作用形成六元环中间体, 从而稳定中间体的构型, 这也就解释了该反应的高度的顺反选择性。(图 1-28)

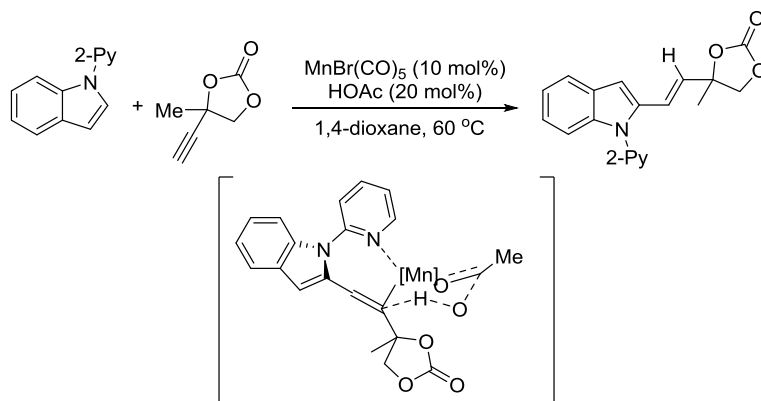


图 1-28 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 催化的炔烃氢芳基化反应

2006 年, Takai^[40]课题组发表了首例铼的金属配合物催化的炔烃分子内的氢芳基化反应。一价铼对呋喃环的碳氢键进行活化, 形成芳香铼物种, 随后芳香铼物种插入到碳碳三键之间形成烯基铼物种, 形成的烯基铼物种对亚胺进行亲核反应, 最后伴随着质子化得到氢芳基化产品。(图 1-29)

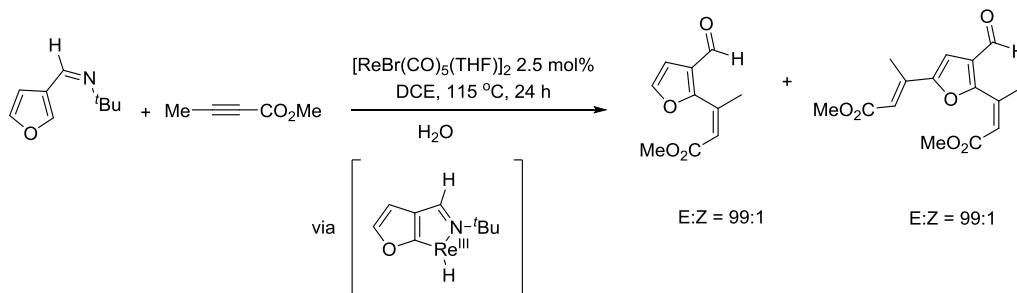


图 1-29 铼的金属配合物催化的炔烃氢芳基化反应

铼催化的氢芳基化的最新的报道来自于 Chien-Hong Cheng^[40]课题组在 *Organic Chemistry Frontiers* 上的分子间苯并咪唑的 α 氢的氢芳基化反应。该反应的机理和 Takai 提出的机理高度相似, 底物的结构也十分相似。该反应实现了分子间炔烃对苯并咪唑环的氢芳基化反应。(图 1-30)

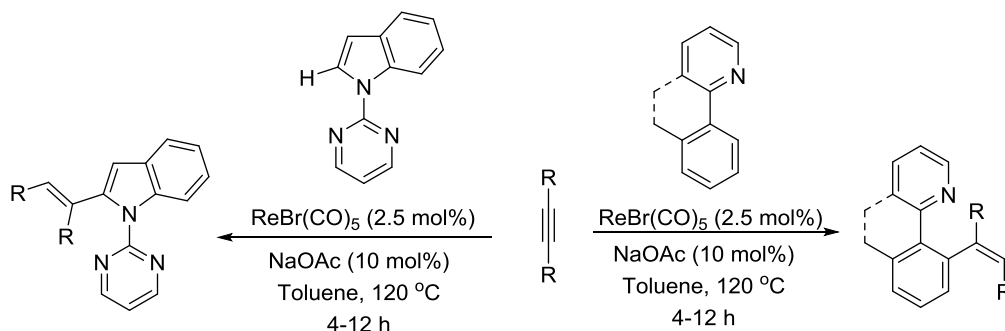


图 1-30 $\text{ReBr}(\text{CO})_5$ 催化的炔烃氢芳基化反应

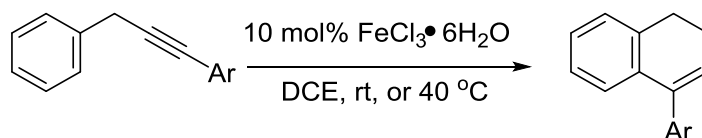


图 1-31 铁的水合物催化的炔烃氢芳基化反应

第八族金属铁族在催化氢芳基化上有着广泛的应用。2008 年, Jean-marc Campagne^[41]课题组发表了用铁的水合物催化的分子内的炔烃的氢芳基化反应, 反应底物为芳基取代的炔烃和一段为烷基取代的炔烃。该反应对吸电子基团容忍性很差, 对推电子基团的容忍性较好。Jean-Marc Campagne 并没有验证实验机理。对于三价铁催化的氢芳基化反应, 其机理一般而言是形成烯基铁中间体, 随

后对芳环进行亲电反应。该反应严格遵守 Baldwin 规则，产品均为六元环产物。（图 1-31）

钌作为一种用途十分广泛的过渡金属，在催化炔烃的氢芳基化反应中也有着十分重要的应用。前文中提到，部分一价钌和二价钌催化的氢芳基化反应不经过烯基中间体，而是经历金属亚乙烯中间体。也有部分钌催化的氢芳基化反应通过 π 炔金属中间体进行，也就是烯基钌中间体进行。1995 年，shinji Murai^[42]课题组报道了 $\text{Ru}(\text{H})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 作为偶联试剂催化的炔烃分子间氢芳基化。反应在甲苯中高温进行。Murai 使用羰基为定位基团，活化苯环的邻位氢原子，随后邻位氢原子 $\text{Ru}(\text{H})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 的作用下被活化，发生 C-H 键活化。反应产率良好。（图 1-32）此外，由于三甲基硅烷相对较大的位阻，该氢芳基化反应因而具有十分高的区域选择性。

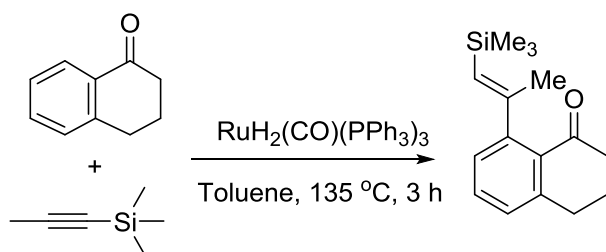


图 1-32 $\text{Ru}(\text{H})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 催化的炔烃氢芳基化反应

2018 年，Reddy^[43]研究小组发表了二价钌 $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 催化的分子间的炔烃对芳环的氢芳基化反应。在该工作中，Reddy 通过调节添加物的种类和溶剂的不同，能够得到氢芳基化产品和氨基官能团化的氢芳基化产品。在该反应中，苯环上的氮有着定位基团的作用，以及和钌配位的作用，在和钌配位后，钌能够活化苯环上的碳氢键，接下来发生典型的还原消除以及氧化加成过程，得到最终产品。通过添加剂种类的不同，可以控制反应介质的酸碱性，从而控制质子化过程，得到氢芳基化产品和氨基化的氢芳基化产品。（图 1-33）

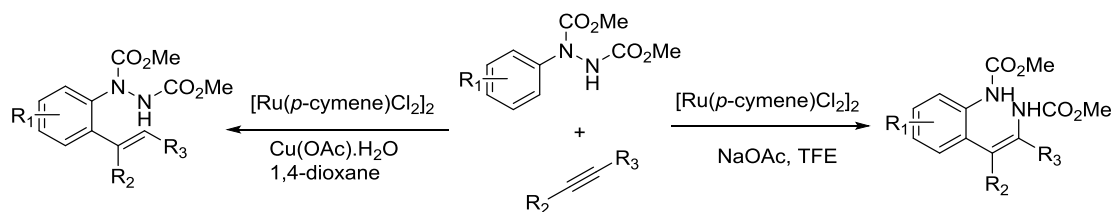


图 1-33 $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 催化的炔烃氢芳基化反应

第八族的钴的三价金属盐可以催化炔烃的氢芳基化。2016 年 Shigeki Matsunaga^[44]教授发表了首例分子间的炔烃对芳环的氢芳基化反应。得益于大位阻催化剂的使用。该反应具有高度的区域，对映，顺反选择性。该反应中，酰胺

羰基的存在充当着定位基的作用，用于和三价钴配位，拉近反应距离，增加反应效率，三价钴的催化过程中有着价态的变化。但催化的机理和钌催化的机理基本相似。酰胺的 α 碳氢键被三价钴活化后，碳碳三键插入到 C-Co 键之间，接下来经历还原消除和质子化的过程得到氢芳基化产品。（图 1-34）

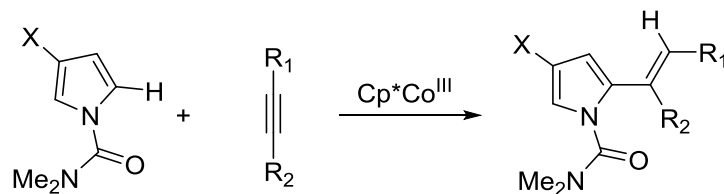


图 1-34 三价钴催化的炔烃氢芳基化反应

最近的钴催化的炔烃氢芳基化反应使用的依然是三价钴。Sundararaju^[45]教授使用苯环为母体，二取代的炔烃作为氢芳基化试剂。Sundararaju 教授分离出了烯基钴物种并用单晶衍射得到精确结构，这就证明了之前对与反应的机理的推测，反应确实经历了碳氢键活化，炔烃插入，还原消除的过程。（图 1-35）值得注意的是，在该工作之前，单纯将苯环作为母体进行氢芳基化的反应是没有被报道过的。这可能是因为单纯的苯环作为母体框架而言，碳氢键的活化较困难导致。

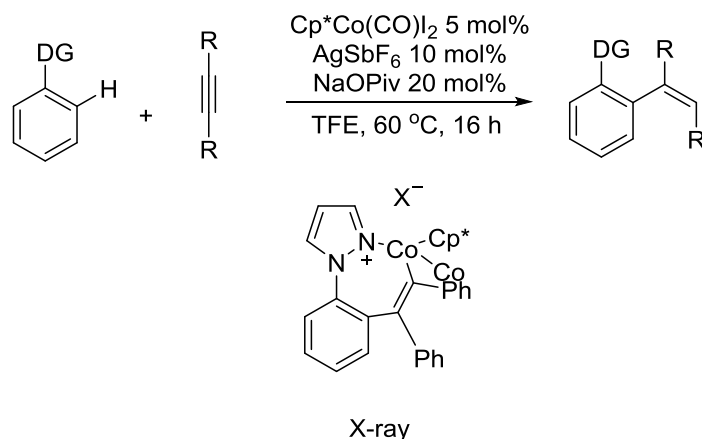
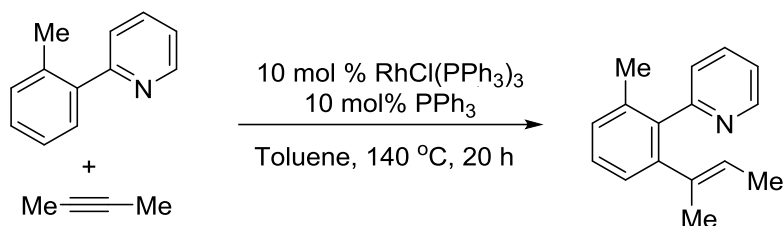


图 1-35 三价钴催化的炔烃氢芳基化反应

钴的下一周期金属铑在过渡金属催化领域的应用更加广泛，这是由于铑和钴相比有着更大的周期，因而原子核对最外层电子的束缚较低，因而铑的反应性更强。2001 年，Jung-Bu Kang^[46]研究小组使用 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 为偶联试剂，三苯基膦 PPh_3 为配体，催化了分子间炔烃和吡啶取代的苯环之间的氢芳基化反应。由于钴和铑性质的接近，反应机理十分相似。甲基邻位的吡啶起到定位基团的作用，用于和铑配位，拉近催化剂和反应分子之间的距离，从而有利于碳氢键活化，生成的碳铑键则接受炔烃的插入，接下来经历还原消除的过程得到产品。（图 1-36）

图 1-36 $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ 催化的炔烃氢芳基化反应

同一族另外一个具有非常广泛应用的是铱。铱的金属化合物广泛地被用于偶联反应以及光敏化反应之中^[47]。用于炔烃的氢芳基化的反应往往反应性良好。早在 1999 年, Nomura^[48]就报道了分子间的炔烃和芳环之间的氢芳基化反应。(图 1-37) 由于铱十分高效的偶联反应的性能, 即使不需要强吸电子基团作为定位基团, 反应也能进行, 反应产率良好。反应的机理和铑催化的氢芳基化的机理一致。

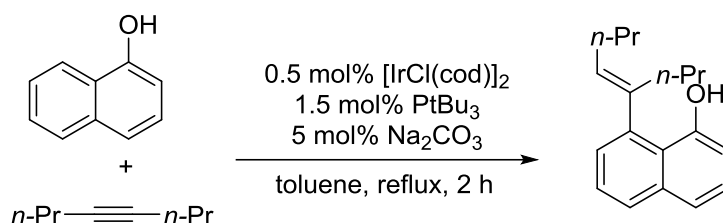
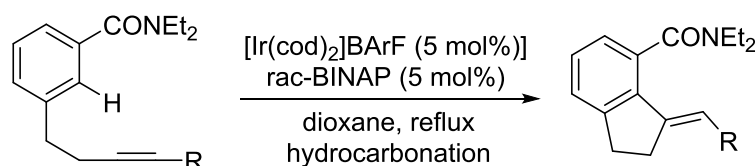
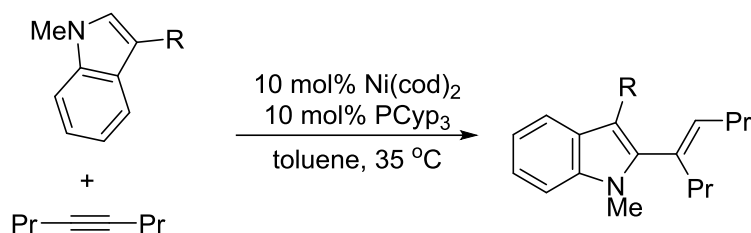


图 1-37 铱催化的炔烃氢芳基化反应

2018 年, Fernando López^[49]及其团队发表了一价铱 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BArF}$ 催化的分子间的氢芳基化反应, 反应使用酰胺为定位基团促进邻位碳氢键活化。在一定的长度范围内, 反应具有高度的选择性。该反应对于芳环以及杂原子的芳环都具有很好的容忍性。(图 1-38)

图 1-38 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BArF}$ 催化的炔烃氢芳基化反应

镍做为偶联反应中常用的金属, 不仅能在 Heck 偶联, Sonogashira 偶联中发挥重大作用, 在催化炔烃的氢芳基化反应中也有着十分广泛的应用。2006 年, Hiyama^[50]报道了首例使用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作为活性催化剂催化的分子间炔烃对芳环体系的氢芳基化反应, 该反应对吸电子性的官能团的容忍性十分优秀。其他底物例如咪唑, 苯并呋喃, 苯并噻吩, 苯并恶唑和 4,5-二甲基噻唑也能参与到反应之中。在磷配体 PCyp_3 的作用下, $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 能对苯并咪唑的邻位 C-H 键进行活化, 随后插入到碳碳三键之间, 再经历一次还原消除过程得到氢芳基化产品。(图 1-39)


 图 1-39 Ni(cod)₂ 催化的炔烃氢芳基化反应

钯作为一种广泛应用的金属化合物，常常用于催化偶联反应。因此，由钯催化的炔烃的氢芳基化的机理和主族元素路易斯酸催化的炔烃氢芳基化反应在机理上有着很大的不同。Fujiwara^[51]小组在 2001 年报道了醋酸钯催化的分子间氢芳基化反应。在 2.5 mol% 醋酸钯的催化作用下，苯乙炔乙酸酯和芳环发生氢芳基化反应。反应具有高度的选择性。Fujiwara 认为反应按如下过程进行，首先，在 TFA 溶剂中，醋酸钯发生配体交换，生成 Pd(O₂CCF₃)₂，由于 TFA 作为配体容易离去，因而可以得到二价钯离子，对芳环进行亲电反应生成金属钯中间体，钯的 d 轨道与炔烃靠近，发生插入反应，芳香碳钯键插入到炔烃之中，生成烯基钯中间体。最后经历反插入的过程生成产品，同时再生催化剂，进行循环。不过 Fujiwara 也提出了另一种反应路径。由于溶剂使用 TFA 所带来的强酸性，因而 TFA 配位的钯物种也有可能和炔烃直接发生亲核反应，生成烯基钯正离子中间体，烯基钯正离子中间体对苯环进行亲电进攻，生成烯基钯中间体，接下来的过程同插入的机理一样，也是经历反插入的过程得到产品，同时再生催化剂。（图 1-40）这一过程和上面所介绍的路易斯酸催化的炔烃氢芳基化过程是一致的。

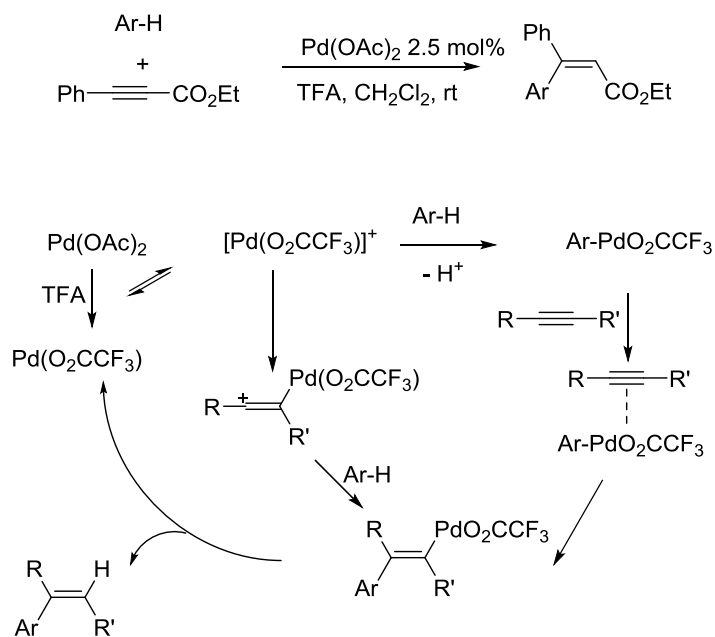


图 1-40 醋酸钯催化的炔烃氢芳基化反应

2016 年, Akhilesh K. Verma^[52]小组也报道了类似的系统用于催化分子内的炔烃对烯烃的氢芳基化反应。该反应具有很好的原子经济性。作者提出, 反应依然是经历了二价钯中间体, 接下来对芳环进行亲电金属化, 碳碳三键插入到芳基碳钯键之间, 形成烯基钯中间体, 最终反插入得到产品。(图 1-41)

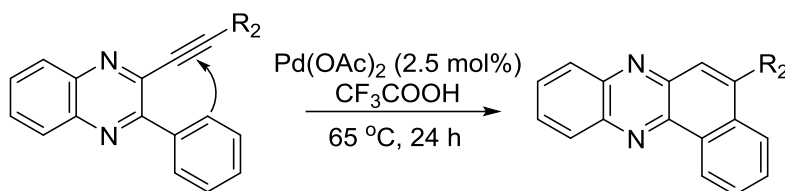


图 1-41 醋酸钯催化的炔烃氢芳基化反应

钯的同族元素铂也经常被用于催化偶联反应。铂催化的氢芳基化又可以分为二价铂催化的氢芳基化和四价铂催化的氢芳基化。无论是二价铂的氢芳基化还是四价铂的氢芳基化, 公认的反应机理都是 Heck 偶联类型的机理。首先是 PtCl_4 和炔烃配位, 然后经历插入和反插入的过程生成产品。2004 年, Sames^[53]课题组报道了 PtCl_4 催化的分子内氢芳基化反应, 用于合成一种药物。(图 1-42)

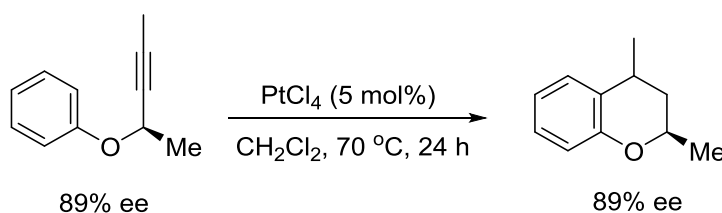


图 1-42 铂催化的炔烃氢芳基化反应

类似的将四价铂 PtCl_4 用于氢芳基化的还有 Sakamoto^[54]小组在 2006 年发表的研究工作。该反应以 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶为碱, 乙醇为溶剂, 实现了高炔丙基叠氮化物衍生物与吡咯环的环化反应。(图 1-43) 该反应具有出色的官能团容忍性, 为合成吡咯化合物提供了很好的路径。反应的机理和上述的类似, PtCl_4 在其中作为偶联试剂而存在。

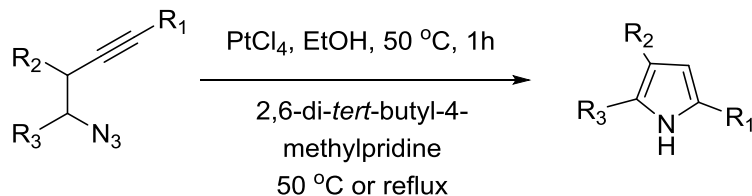


图 1-43 铂催化的炔烃氢芳基化反应

二价铂用于催化氢芳基化的过程与四价铂催化的过程的机理是一致的。Fürstner^[55]就报道了二价铂催化的分子内炔烃对苯环的氢芳基化反应。反应的结

果遵循 Baldwin 规则^[56], 大部分的反应产品都是六元环, 这是由于 6-*endo*-dig 规则的影响。当端炔上连有吸电子基团的时候, 反应才能生成五元环产品, 这是由于反应此时遵循了 5-*exo*-dig 规则导致。(图 1-44)

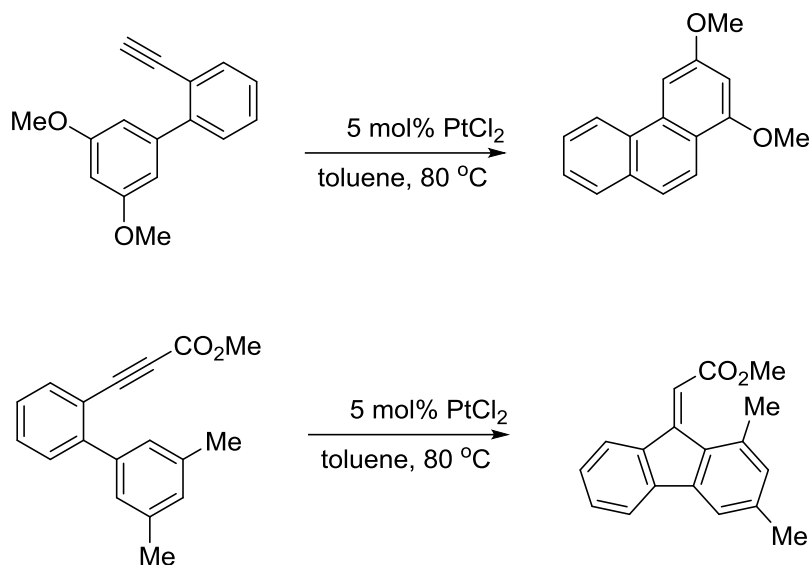


图 1-44 铂催化的炔烃氢芳基化反应

2018 年, 周刚^[57]课题小组应用 PtCl_2 作为催化剂, 意外地合成了分子内的含硫多芳环结构, 该芳环具有低氧化点位和优异的电化学稳定性。(图 1-45) 值得一提的是, 与这个多环化合物同时生成的还有 6-*endo*-dig 和 5-*exo*-dig 底物, 这表明该反应依然遵循 Baldwin 规则。

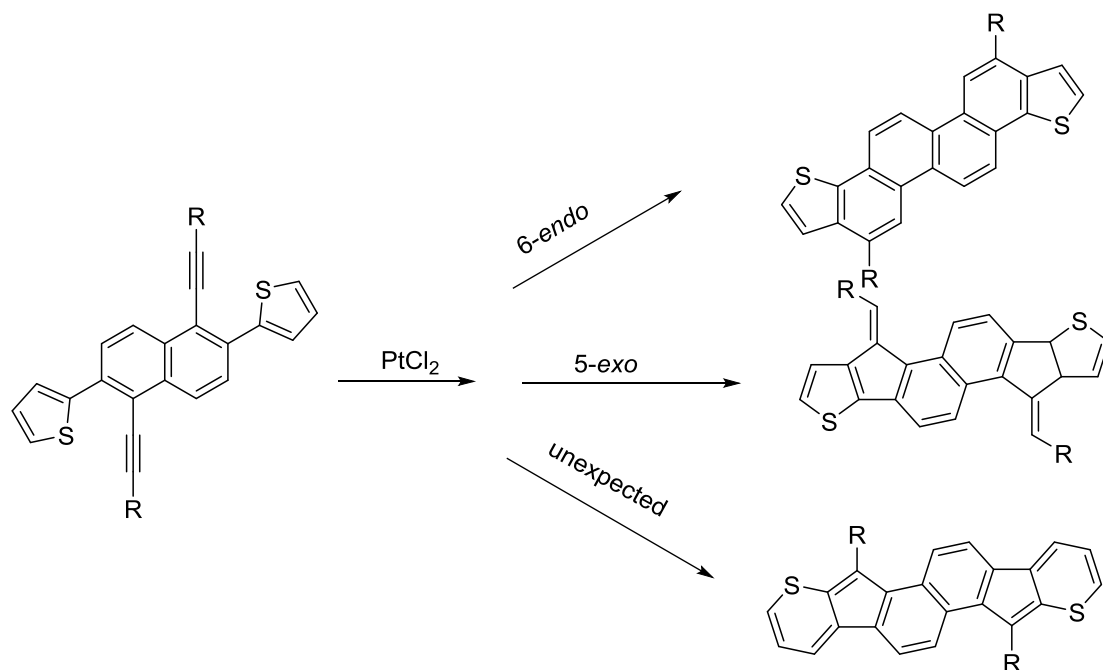


图 1-45 铂催化的炔烃氢芳基化反应

1.1.2.3 碘或质子酸催化的炔烃氢芳基化

氧族元素和卤族的金属盐未见报道能到催化炔烃氢芳基化反应。然而卤族碘的氯化盐，氯化碘，却可以作为炔烃碘芳基化的催化剂，因而有必要在这里提出来。碘虽然不是金属，但是却表现了一定的金属性， $I(NO_3)_3$ 、 $I(ClO_4)_3 \cdot 2H_2O$ 等化合物被制备出来，而其中碘显示正电性。同时， I_4O_9 作为碘酸盐，其中的碘元素呈正价，分别是+3 价和+5 价，也体现了碘元素的金属性。2004 年，Larock^[58] 研究小组报道了首例氯化碘催化的分子内的炔烃氢芳基化反应。由于 ICl 的高亲电性，反应需要在低温下进行。（图 1-46）

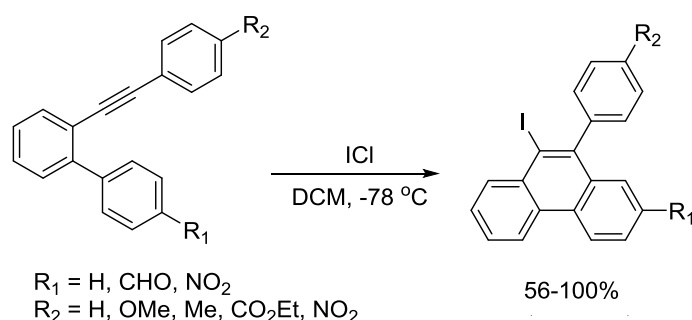


图 1-46 ICl 催化的炔烃氢芳基化反应

2014 年，Barrett^[59] 研究小组也报道了氯化碘催化的分子内碘芳基化反应。该反应以乙酰乙酸乙酯为骨架，生成了一系列碘苯的衍生物。反应产率良好。（图 1-47）

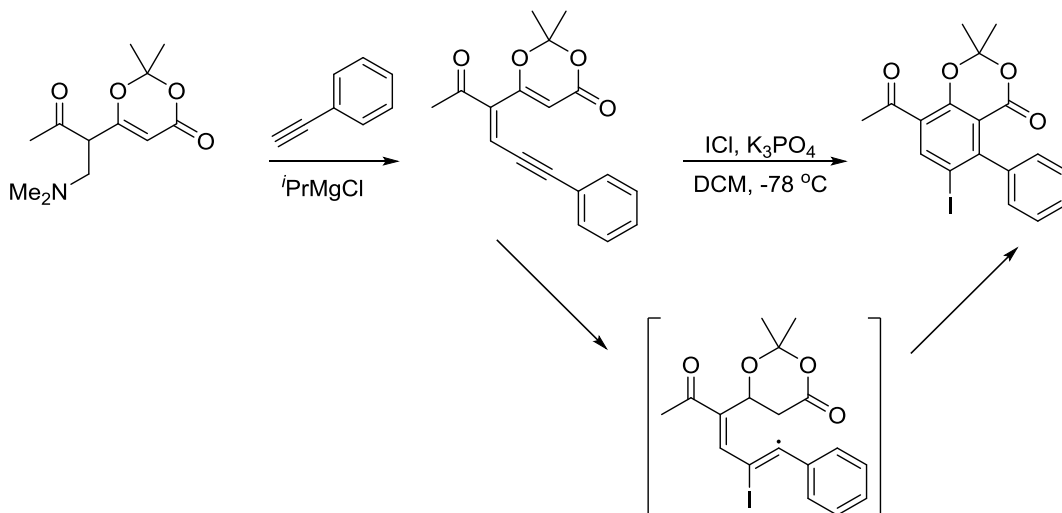


图 1-47 氯化碘催化的炔烃氢芳基化反应

2004 年，Kozmin^[60] 发展了一种使用三氟甲磺酸铵作为质子酸催化的分子内氢芳基化反应。除此之外，三氟甲磺酸银也能催化该反应，尽管反应产率较低，

原因可能是因为三氟甲磺酸银的质子化效率不如三氟甲磺酸铵。反应可能通过形成烯酮正离子中间体进行,形成烯酮正离子中间体后再通过和苯环反应得到氢芳基化产品。(图 1-48)

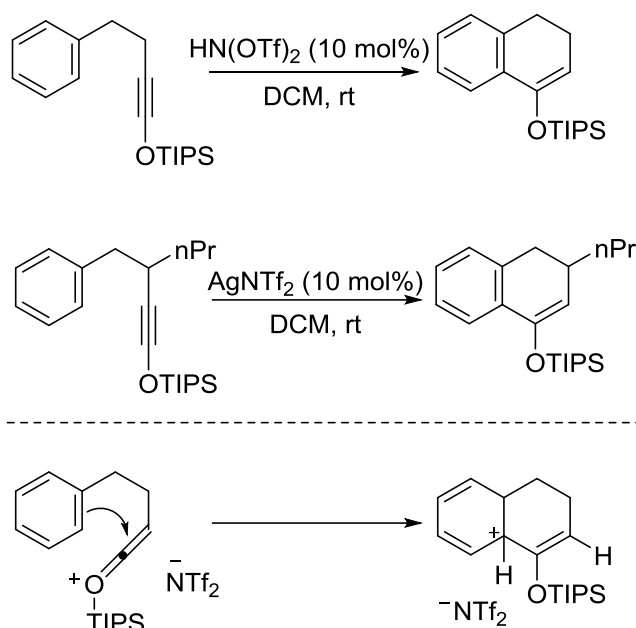


图 1-48 三氟甲磺酸铵催化的炔烃氢芳基化反应

2015 年, Jae Nyoung Kim^[61]发展了使用硫酸催化的分子内的炔烃的氢芳基化反应。使用硫酸作为质子源使得炔烃质子化生成烯基正离子,随后对芳环进行亲电加成,然而使用硫酸为质子源的时候反应的选择性较差,反应产率也较低,反应的底物普适性也不是很好。(图 1-49)

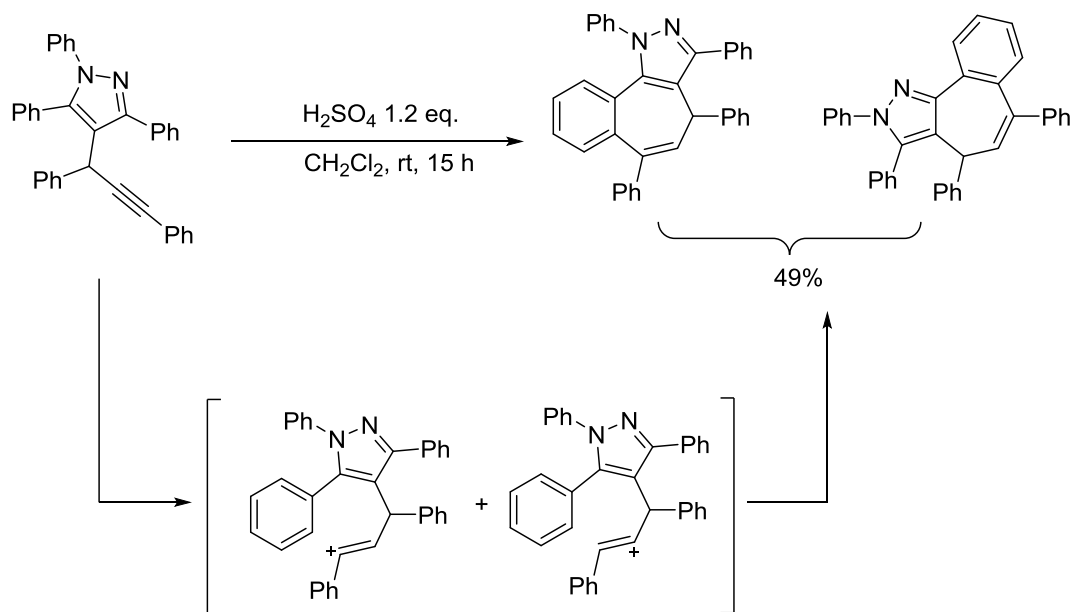


图 1-49 硫酸催化的炔烃氢芳基化反应

1.1.2.4 镧系元素催化进行的炔烃氢芳基化

2016 年, 我们小组发表了首例镧系元素三氟甲磺酸钕催化的炔烃分子内氢芳基化反应^[62]。(图 1-50) 主族元素的路易斯酸以及过渡金属的路易斯酸均被利用做氢芳基化反应的催化剂, 而镧系元素的路易斯酸还从未见有报道能够催化炔烃的氢芳基化反应。根据同位素反应的结构, 我们提出了两套反应机理, 一套是碳氢键活化的反应机理, 另外一套是亲电反应的机理。正如前文说到, 氢芳基化反应的机理大体分为三类, 三氟甲磺酸钕的催化并不是一种单一的机理, 而是介于碳氢键活化和傅克反应之间。这就意味这三氟甲磺酸钕兼具有钪, 铈等金属的特性, 能催化偶联反应, 也具备了主族金属路易斯酸的特性, 能够催化傅克反应的类型。

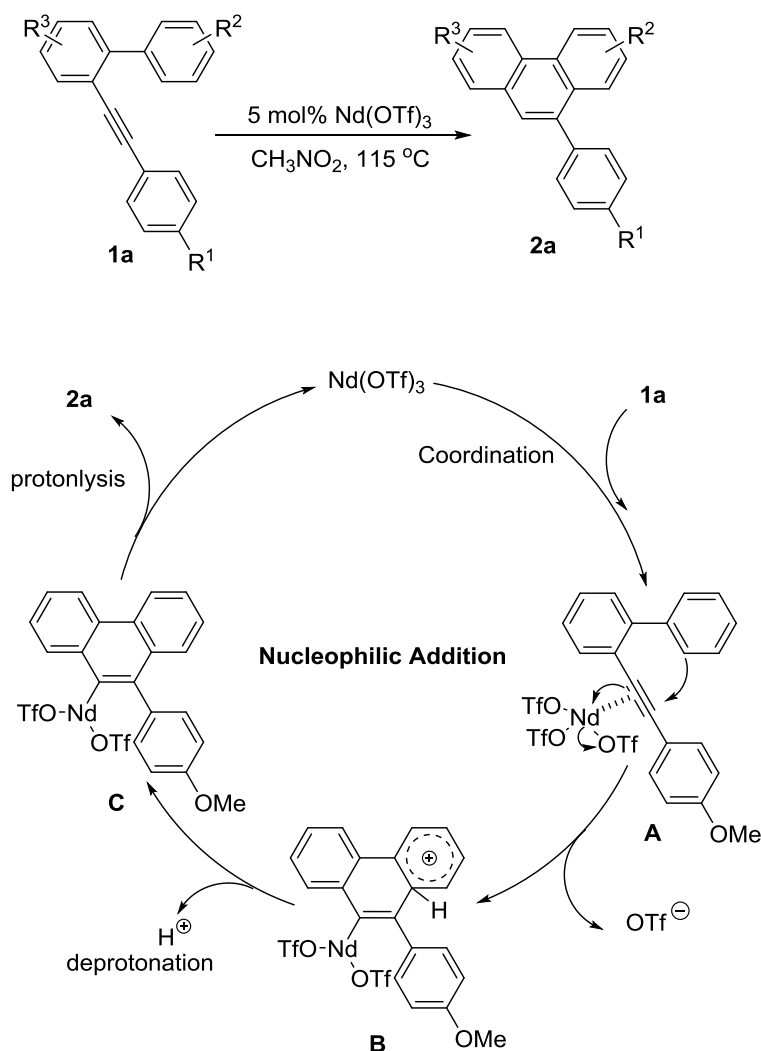


图 1-50 三氟甲磺酸钕催化的炔烃氢芳基化反应

总而言之, 路易斯酸, 过渡金属, 质子酸以及镧系元素催化剂催化的炔烃分子内以及分子间的氢芳基化反应在形成新的碳碳键的同时能够构建新的芳环体

系。是将炔基和芳香基团连接起来的一类重要的反应。目前为止，这一块的研究依然在进行着，相比过渡金属催化的氢芳基化反应。主族路易斯酸催化的氢芳基化反应由于不需要使用过渡金属催化剂，具有操作简便，经济可行，实用性高的特点，正受到越来越多有机合成化学家的重视，我们小组在开发出了使用镧系元素三氟甲磺酸铈催化的炔烃氢芳基化反应以后也将研究的重点转移到了使用主族元素以及更加廉价可行的元素路易斯酸催化的氢芳基化反应。联苯作为母体连接的炔基发生氢芳基化的同时能够形成菲的衍生物，这为我们的研究增加了工业合成以及药物合成的意义。

1.2 炔烃分子内环化反应研究进展

炔烃化合物中的碳碳三键不仅是有机化学中最基础的官能团之一，还是有机合成化学中很有用的结构单元。因此，关于炔烃碳碳三键的反应一直以来都是有机化学研究的热门反应之一。关于炔烃的化学反应有很多很多种，包括：加成反应，氧化还原反应和聚合反应等，关于炔烃的化学反应一直都是有机化学反应的一个很重要的领域，炔烃化合物不仅仅可以广泛的用于有机化学反应研究，生物化学研究领域，而且也可以应用于材料化学研究领域（图 1-51）。

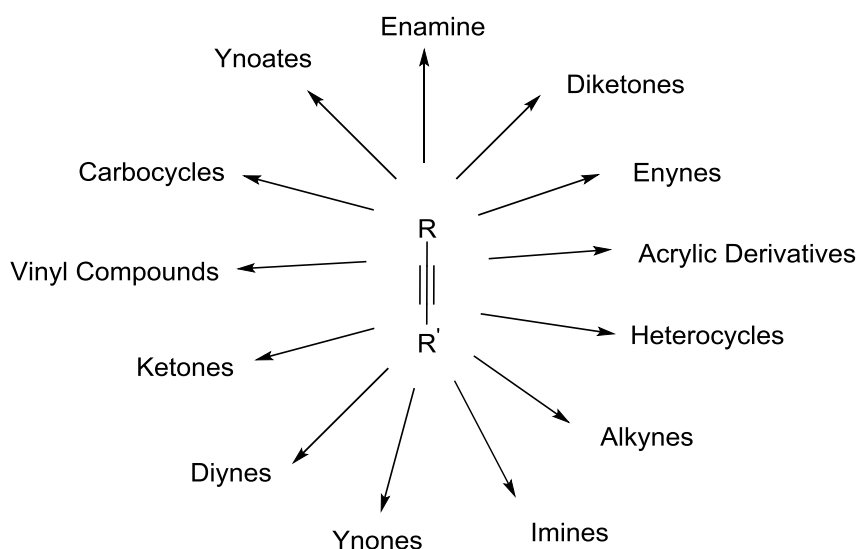
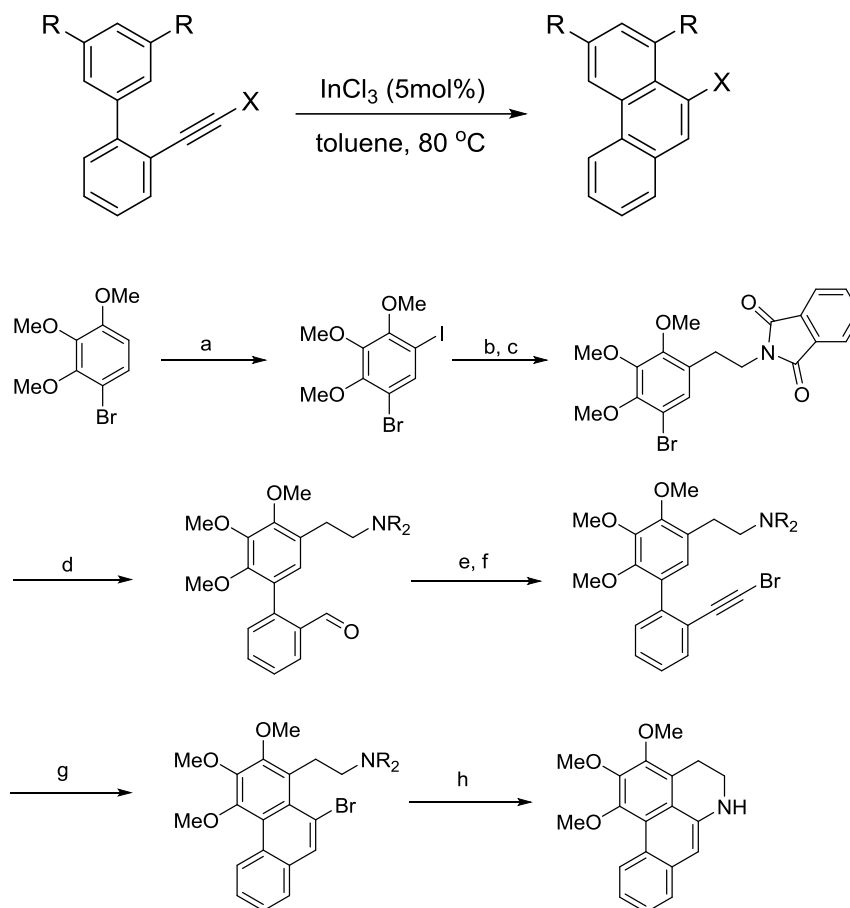


图 1-51 炔烃化合物参与的化学反应

含有不饱和碳碳三键的炔烃化合物可以通过过渡金属催化分子内的环化反应应用于构建新的碳碳键以及碳杂键的形成，并且在此类反应中因催化剂用量少，催化剂的催化效率高，催化剂选择性强等优点，而被广泛研究。

2003 年，Victor Mamane 课题组报道了一种全新的利用 InCl_3 催化下的炔烃

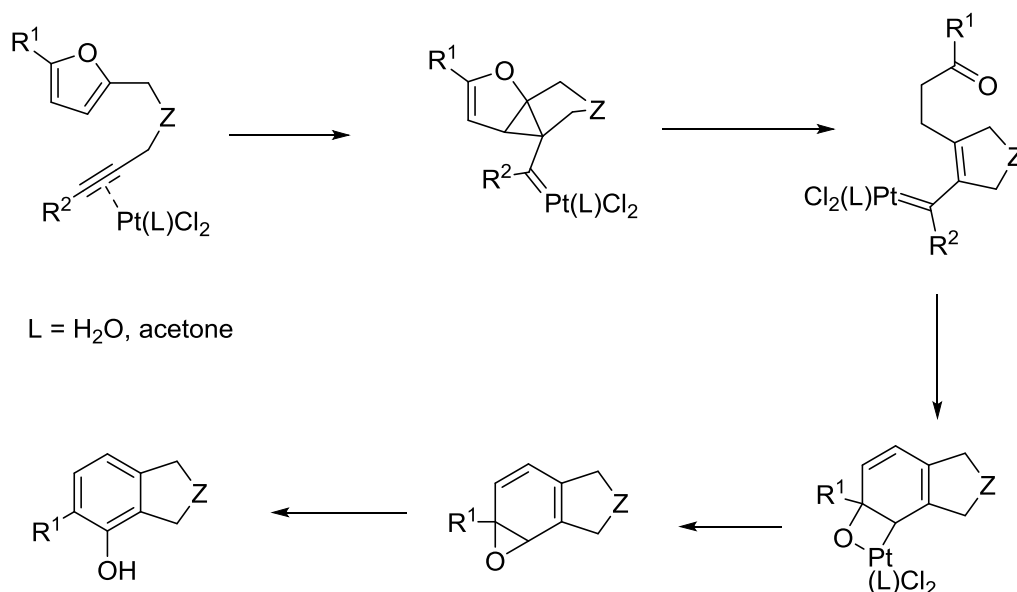
环化异构化生成 10-卤代菲衍生物的反应^[63]。在该合成方法中, 利用金属催化的炔烃分子内环化反应合成的 10-卤代菲衍生物可以作为邻甲基脱氢异阿片啉和 7,7'-双脱氢邻甲基异丙氨酸全合成步骤中的一个非常关键的中间体。(图 1-52)



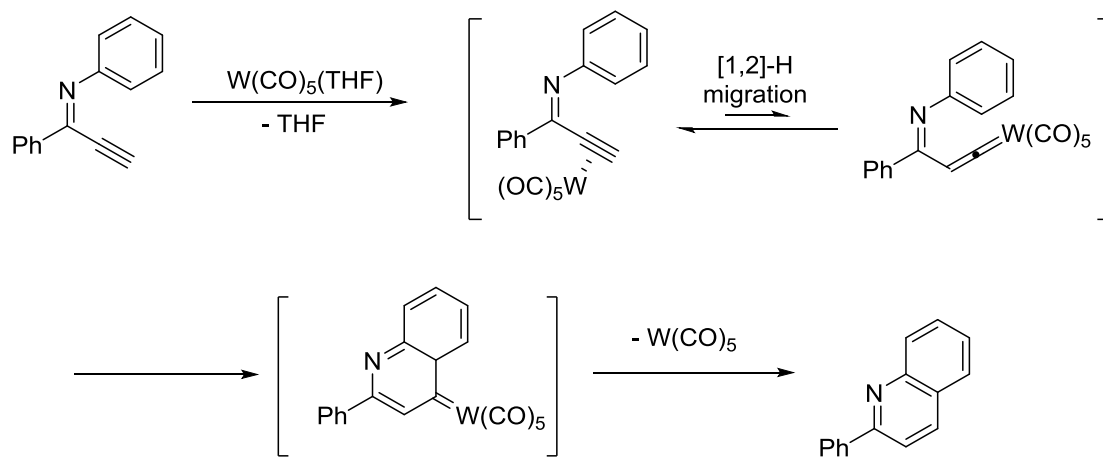
[a] I_2 , HgO , CH_2Cl_2 , r.t., 81%; [b] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ cat., $\text{P}(\text{o-tol})_3$ cat., N-vinylphthalimide, $i\text{PrNEt}_2$, MeCN , 100 °C, 57%; [c] $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Py}(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ cat., H_2 (1 atm), CH_2Cl_2 , quant.; [d] 2-formylbenzeneboronic acid, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ cat., $\text{Cy}_2\text{P}(\text{o-biphenyl})$ cat., K_3PO_4 , toluene, 94%; [e] CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 88%; [f] DBU, DMSO, 15 °C, 79%; [g] InCl_3 (1 eq.), toluene, 80 °C, 87%; [h] hydrazine, MeOH , reflux, quant.; [i] CuI , CsOAc , DMSO, 71%.

图 1-52 InCl_3 催化下的炔烃环化异构化

同年, Antonio M. Echavarren 课题组报道了 PtCl_2 催化的 5-(2-呋喃)-1-炔的分子内环化反应^[64]。在该合成方法中, 在密度泛函理论的基础上, 发现一种环丙基-铂并卡宾络合物是反应过程中一个非常重要的关键中间体。在该反应过程中, 环丙烷和二氢呋喃环打开形成羰基化合物, 然后与铂卡宾反应形成一个氧杂环庚三烯。当该反应在水存在的条件下进行时, 同样也得到了二羰基化合物, 说明, 该环丙基-铂卡宾络合物中间体确实是可能存在的。(图 1-53)


 图 1-53 PtCl₂ 催化的 5-(2-呋喃)-1-炔的分子内环化反应

2004 年, Takahiko Akiyama 课题组报道了一种 W(CO)₅(THF) 催化下的炔烃化合物的环化反应^[65]。在该合成方法中, 含有炔基的亚胺化合物在金属催化剂 W(CO)₅(THF) 的催化作用下进行了[4+2]电环化反应, 并且可以以很优秀的产率得到 2-芳基喹啉衍生物。通过氘代标记实验表明, 该反应是通过钨-乙炔基配合物中间体来进行的。(图 1-54)


 图 1-54 W(CO)₅(THF) 催化下的炔烃化合物的环化反应

2005 年, Fabien Gagosz 课题组报道了一种以双(三氟甲磺酰亚胺)酰亚胺为弱配位反阴离子合成新型磷金(I)配合物催化炔烃环化的反应研究^[66]。在该反应中, 催化剂金配合物的在空气氛围下是非常稳定的, 因此, 无论是在制备、储存和处理方面都更为方便, 并且对各种炔烃的环异构化的催化作用非常有效。

(图 1-55)

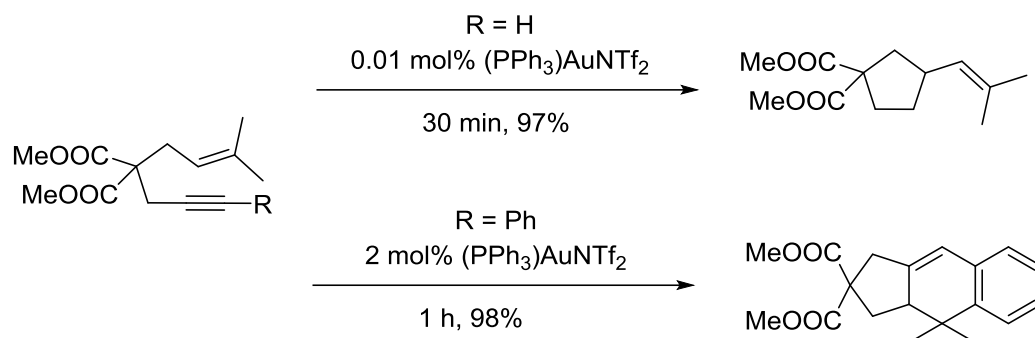
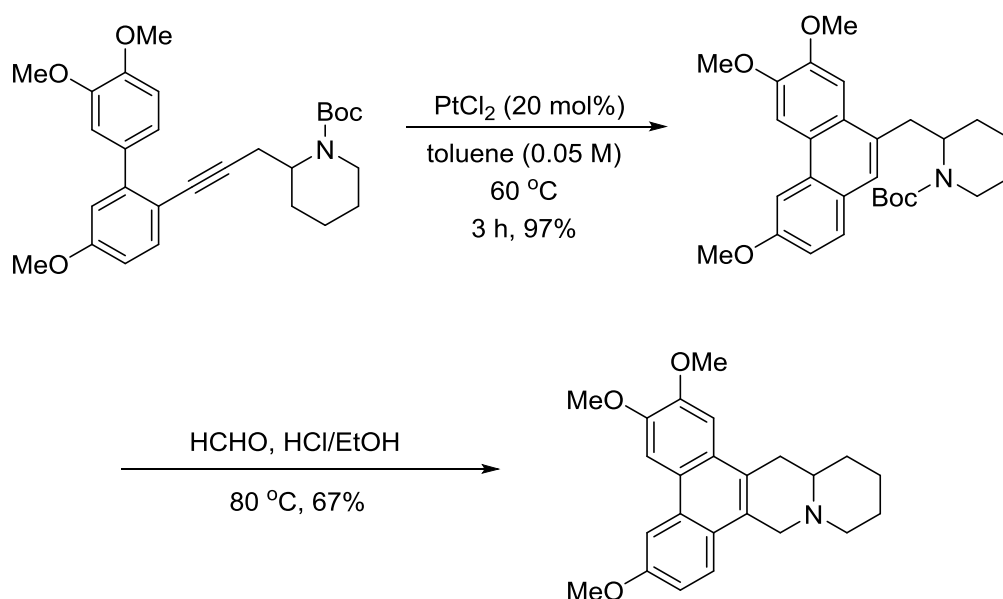


图 1-55 新型膦金 (I) 配合物催化炔烃环化的反应研究

2006 年, Jason W. J. Kennedy 课题组报道了一种利用 PtCl_2 催化剂, 在各种生物碱的全合成中通过插入一步催化炔烃环化的可以简洁, 高效地合成目标产品的反应研究^[67]。经过铂催化的环异构化, 形成功能化菲, 通过脱保护和 Pictet-Spengler 环化串联转化为目标生物碱。由于这种方法的灵活性和强大的特点, 它可能有助于系统地探索这类具有生物活性的天然产物的药理概况。(图 1-56)


 图 1-56 PtCl_2 催化的炔烃化合物的环化反应

2009 年, JinHeng Li 课题组报道了一种醋酸钯催化的炔烃分子内环化合成 3-芳基喹啉-2(1*H*)-酮的合成方法^[68]。在该合成方法中, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, AgOAc 和 PivOH 的共同作用下, *N*-甲基苯胺与芳炔反应, 得到 3-芳基喹啉-2(1*H*)-酮, 其中 PivOH 可以作为反应的“开关”, 在没有 PivOH 的反应条件下, 该反应选择性的

生成 3-(1-芳基甲基烯) 氧化烯。(图 1-57)

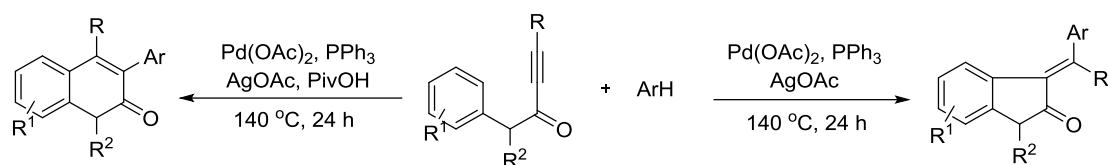


图 1-57 醋酸钯催化的炔烃分子内环化

同年, Martin G. Banwell 课题组与报道了一种金催化下的分子内炔烃的环化反应生成 2*H*-色烯, 香豆素类, 苯并呋喃类和二氢喹啉类化合物的合成方法^[69]。在该合成方法中, 只需要在非常温和的条件下, 在一价金催化剂的催化下含有末端炔烃的化合物分子发生分子内的环化反应, 而且该合成方法中不需要加入助催化剂或者其他的任何添加剂, 反应温度温和, 反应时间短并且具有很优秀的反应收率。(图 1-58)

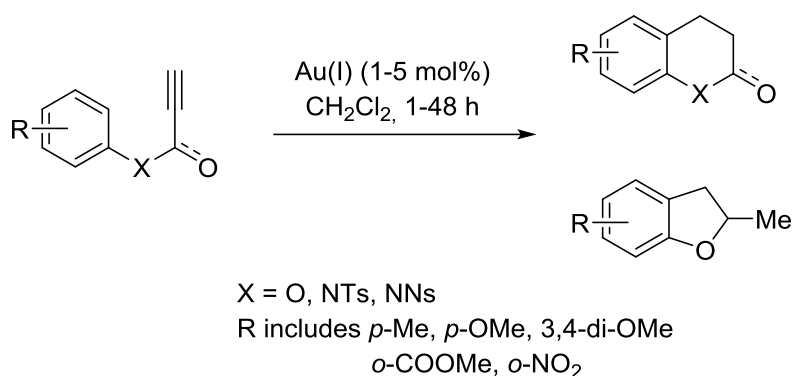


图 1-58 金催化下的分子内炔烃的环化反应

2011 年, Hiroaki Ohno 课题组报道了一种金催化下的含有三乙烯基的苯胺衍生物的加氢胺化-双加氢芳基化生成苯并[α]萘酚[2,1-*c*]咪唑衍生物的合成方法^[70]。该合成方法适用于含有各种取代的三烯型苯胺, 包括 2,3-二乙烯基噻吩衍生物。当反应底物中含有四烯基和五烯基部分的苯胺时, 反应是可以通过四环化和五环化分别通过氢化胺化和连续氢化芳基化直接构建咪唑, 而不会从基质产生任何理论上的副产物。(图 1-59)

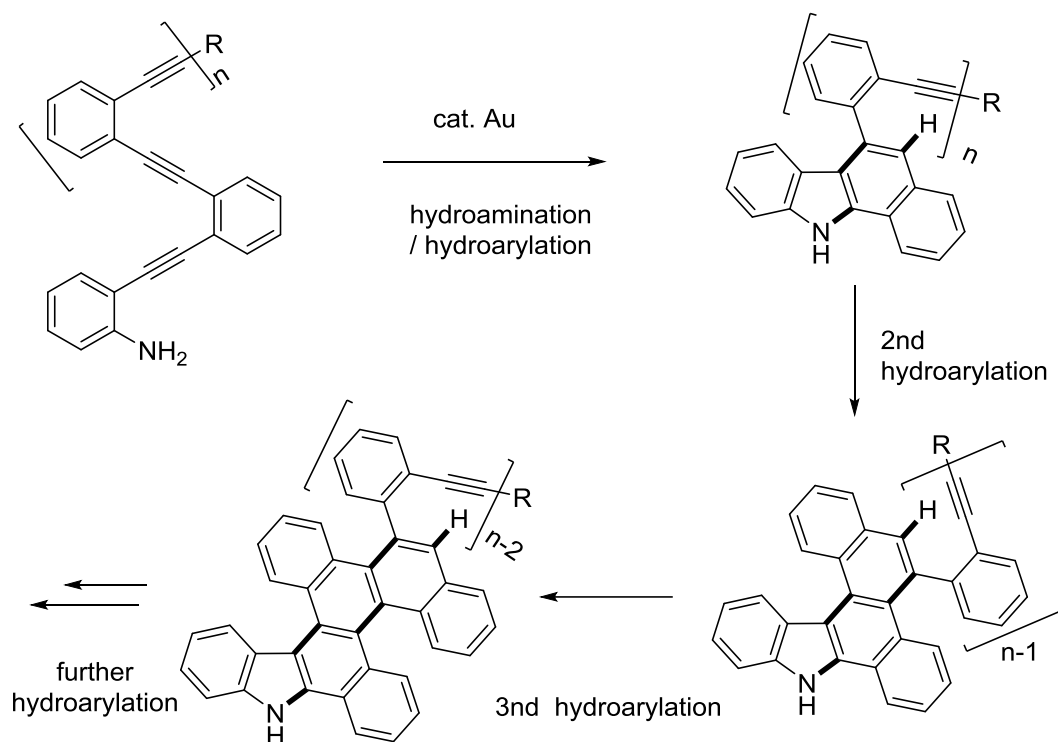


图 1-59 金催化下的分子内炔烃的环化反应

2014 年, Yangjie Wu 课题组报道了银催化下的炔烃化合物通过自由基过程环化生成香豆素的合成反应研究^[71]。在该合成方法中, 在 Ag_2CO_3 催化剂的催化下, 炔烃发生自由基磷酸化合 C-H 官能团化的串联反应, 合成了具有高区域选择性的 3-磷酸化香豆素, 而且具有很优秀的收率。机理探究实验表明, 该反应过程可能是通过了一个磷酸化乙烯基中间体的生成以及环化的过程进行的。(图 1-60)



图 1-60 银催化下的分子内炔烃的环化反应

总而言之, 在以上列举的方法之中, 炔烃分子内的环化反应研究都是在金属催化剂的催化作用下进行环化的。基于我们课题组的研究工作, 发展一种能够

在光照条件下发生炔烃分子内光环化反应, 并且合成具有药物分子或天然产物骨架的产物, 是非常重要的。

1.3 参考文献

- [1] (a) T. Li, X. Yan, J. Liu, X. Wu, X. Gong, D. Zhen, S. Sun, W. Chen, G. He. Friedel-Crafts alkylation route for preparation of pendent side chain imidazolium-functionalized polysulfone anion exchange membranes for fuel cells [J]. *J. Membra. Sci.*, **2018**, 573: 157-166; (b) T. P. Maloney, K. L. Murphy, T. L. Mainsah, K. A. Nolin. Friedel-Crafts alkylation of benzo [b] furan with activated cyclopropanes catalyzed by a calcium (II) complex [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59: 18-21; (c) M. Xiao, D. Xu, W. Liang, W. Wu, A. S. Chan, J. Zhao. Front Cover Picture: Organocatalytic Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation/Lactonization Reaction of Hydroxyindoles with Methyleneoxindoles [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2018**, 360: 815-815; (d) M. Xiao, D. Xu, W. Liang, W. Wu, A. S. Chan, J. Zhao. Organocatalytic Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation/Lactonization Reaction of Hydroxyindoles with Methyleneoxindoles [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2018**, 360: 917-924.
- [2] (a) R. Bam, W. A. Chalifoux. One-pot Domino Friedel-Crafts Acylation/Annulation between Alkynes and 2-Methoxybenzoyl Chlorides: Synthesis of 2, 3-Disubstituted Chromen-4-one Derivatives [J]. *J. Org. Chem.*, **2018**, 88: 9929-9938; (b) Z. Fang, W. He, T. Tu, N. Lv, C. Qiu, X. Li, N. Zhu, L. Wan, K. Guo. An efficient and green pathway for continuous Friedel-Crafts acylation over α -Fe₂O₃ and CaCO₃ nanoparticles prepared in the microreactors [J]. *Chem. Engineer. J.*, **2018**, 331: 443-449; (c) M. B. Teimouri, S. Mohammadnia. Reaction between alkyl isocyanides and 3-formylchromones in the presence of monocyclic unsaturated acyl compounds: Competition between Friedel-Crafts acylation and Diels-Alder cycloaddition [J]. *Tetrahedron*, **2018**, 74: 1767-1775; (d) X. Wen, H. Zhang, F. Tian, X. Liu, L. Niu, G. Bai. Preparation of a H₃PW₁₂O₄₀ Deposited Chitosan Coated Iron Oxide Magnetic Core-Shell Nanocomposite for Friedel-Crafts Acylation [J]. *J. Nanosci. Nano. Techno.*, **2018**, 18: 676-680.
- [3] (a) T. Akiyama, Y. Wada, K. Jenkinson, T. Honma, K. Tsuruta, Y. Tamenori, H. Haneoka, T. Takehara, T. Suzuki, K. Murai, in *ACS Appl. Nano Mater.*, 2018; (b) J. Coombs, D. Perry, D. -H. Kwon, C. M. Thomas, D. H. Ess. Why Two Metals Are Better Than One for Heterodinuclear Cobalt-Zirconium-Catalyzed Kumada Coupling [J]. *Organomet.*, **2018**, 37: 4195-4203; (c) L. Nattmann, S. Lutz, P. Ortsack, R. Goddard, J. Cornella. A Highly Reduced Ni-Li-Olefin Complex for

- Catalytic Kumada-Corriu Cross-Couplings [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140: 13628-13633; (d) H. Pandiri, R. G. Gonnade, B. Punji. Synthesis of quinolinyl-based pincer copper (ii) complexes: an efficient catalyst system for Kumada coupling of alkyl chlorides and bromides with alkyl Grignard reagents [J]. *Dalton Trans.*, **2018**, 47: 16747-16754.
- [4] (a) F. Christoffel, T. R. Ward. Palladium-catalyzed Heck cross-coupling reactions in water: A comprehensive review [J]. *Catal. Lett.*, **2018**, 148: 489-511; (b) W. M. Khairul, M. Mei, R. Rahamathullah, S. K. C. Soh, M. Shamsuddin, in *Solid State Phenomena*, Trans Tech Publ, 2018, pp. 115-121; (c) P. Mpungose, Z. Vundla, G. Maguire, H. Friedrich. The current status of heterogeneous palladium catalysed Heck and Suzuki cross-coupling reactions [J]. *Molecules.*, **2018**, 23: 1676-1679; (d) Y. -L. Wei, Y. Li, Y. -Q. Chen, Y. Dong, J. -J. Yao, X. -Y. Han, Y. -B. Dong. Pd (II)-NHDC-functionalized UiO-67 type MOF for catalyzing Heck cross-coupling and intermolecular benzyne-benzyne-alkene insertion reactions [J]. *Inorg. Chem.*, **2018**, 57: 4379-4386.
- [5] (a) D. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, C. Gómez, G. Guillena, I. Pastor, D. Ramón. Solid-supported palladium catalysts in Sonogashira reactions: recent developments [J]. *Catalysts.*, **2018**, 8: 202; (b) S. Hancker, H. Neumann, M. Beller. Development of a palladium-catalyzed process for the synthesis of Z-alkenes by sequential Sonogashira-Hydrogenation reaction [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 38: 5231-5231; (c) Q. Jiang, H. Li, X. Zhang, B. Xu, W. Su. Pd-Catalyzed Decarboxylative Sonogashira Reaction via Decarboxylative Bromination [J]. *Org. Lett.*, **2018**, 20: 2424-2427.
- [6] (a) A. V. Ardhapure, A. Gholap, C. Schulzke, D. Maiti, A. R. Kapdi, in *Palladium-Catalyzed Modification of Nucleosides, Nucleotides and Oligonucleotides*, Elsevier, 2018, pp. 19-36; (b) M. B. Halle, T. Yudhistira, W.-H. Lee, S. V. Mulay, D. G. Churchill. Diels-Alder and Stille coupling approach for the short protecting-group-free synthesis of mycophenolic acid, its phenylsulfenyl and phenylselenenyl analogues, and reactive oxygen species (ROS) probing capacity in water [J]. *Org. Lett.*, **2018**, 66: 3557-3561; (c) K. Yang, X. Li, Y. -F. Huang, R. S. Bhatta, J. Liu, M. Tsige, C. -L. Wang, S. Z. Cheng, Y. Zhu. Investigation of hydrogen-bonding mediated molecular packing of diketopyrrolopyrrole based donor-acceptor oligomers in the solid state [J]. *Polymer.*, **2019**, 160: 238-245.
- [7] (a) X. G. Liu, C. J. Zhou, E. Lin, X. L. Han, S. S. Zhang, Q. Li, H. Wang.

- Decarboxylative Negishi coupling of redox - active aliphatic esters by cobalt catalysis [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 130: 13280-13284; (b) L. Rejc, V. Gómez-Vallejo, J. Alcázar, N. Alonso, J. I. Andrés, A. Arrieta, F. P. Cossío, J. Llop. Negishi coupling reactions with [¹¹C]CH₃I: a versatile method for efficient ¹¹C–C bond formation [J]. *Chem. Commun.*, **2018**, 54: 4398-4401; (c) K. F. Zhang, F. Christoffel, O. Baudoin. Barbier-Negishi Coupling of secondary alkyl bromides with aryl and alkenyl triflates and nonaflates [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 130: 2000-2004.
- [8] (a) N. Y. Baran, T. Baran, A. Menteş. Production of novel palladium nanocatalyst stabilized with sustainable chitosan/cellulose composite and its catalytic performance in Suzuki-Miyaura coupling reactions [J]. *Carbohydr. Polym.*, **2018**, 181: 596-604; (b) Z. Chen, E. Vorobyeva, S. Mitchell, E. Fako, M. A. Ortuño, N. López, S. M. Collins, P. A. Midgley, S. Richard, G. Vilé. A heterogeneous single-atom palladium catalyst surpassing homogeneous systems for Suzuki coupling [J]. *Nat. Nanotech.*, **2018**, 13: 702-703; (c) H. -H. Zhang, Y. -X. Zhu, W. Wang, J. Zhu, P. V. Bonnesen, K. Hong. Controlled synthesis of ortho, para-alternating linked polyarenes via catalyst-transfer Suzuki coupling polymerization [J]. *Poly. Chem.*, **2018**, 9: 3342-3346.
- [9] (a) L. J. Kang, L. Xing, C. K. Luscombe. Exploration and development of gold-and silver-catalyzed cross dehydrogenative coupling toward donor–acceptor π -conjugated polymer synthesis [J]. *Poly. Chem.*, **2019**, 86: 3309-3312; (b) V. Snieckus, C. Allais. Hexafluoroisopropanol as a Solvent for Halogenation of (Het) aromatics [J]. *Synfacts*, **2018**, 14: 244-246.
- [10] (a) M. I. Bruce. Organometallic chemistry of vinylidene and related unsaturated carbenes [J]. *Chem. Rev.*, **1991**, 91: 197-257; (b) C. Bruneau, P. H. Dixneuf. Metal vinylidenes in catalysis [J]. *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32: 311-323.
- [11] M. Murakami, S. Hori. Ruthenium-mediated regio- and stereoselective alkenylation of pyridine [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125: 4720-4721.
- [12] C. A. Merlic, M. E. Pauly. Ruthenium-catalyzed cyclizations of dienylalkynes via vinylidene intermediates [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118: 11319-11320.
- [13] (a) Y. Blache, M. E. Sinibaldi-Troin, M. Hichour, V. Benezech, O. Chavignon, J. C. Gramain, J. C. Teulade, J. P. Chapat. Heterocyclic enaminones: Photochemical synthesis of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]indol-9-ones [J]. *Tetrahedron*, **2010**, 30: 12346-12348; (b) B. M. Trost, A. C. Gutierrez. Ruthenium-catalyzed

- cycloisomerization-6pi-cyclization: a novel route to pyridines [J]. *Org. Lett.*, **2010**, 38: 312-316.
- [14] (a) K. M. and, N. Iwasawa. W(CO)₅·THF-Catalyzed endo-selective cyclization of ω -acetylenic silyl enol ethers [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120: 1928-1929; (b) K. Maeyama, N. Iwasawa. W(CO)₅·THF-Catalyzed electrocyclizations of aromatic enynes via vinylidene intermediates [J]. *J. Org. Chem.*, **1999**, 30: 1344-1346; (c) T. Miura, H. Murata, K. Kiyota, H. Kusama, N. Iwasawa. W(CO)₅(L)-promoted cyclization of 1-iodo-1-alkynes via iodovinylidene tungsten complexes [J]. *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2004**, 213: 59-71; (d) M. Tomoya, I. Nobuharu. Reactions of iodinated vinylidene complexes generated from 1-iodo-1-alkynes and W(CO)₅(thf) [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 33: 518-519.
- [15] J. W. Dankwardt. Transition-metal-promoted 6-endo-dig cyclization of aromatic enynes: rapid synthesis of functionalized naphthalenes [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42: 5809-5812.
- [16] T. Watanabe, H. Abe, Y. Mutoh, S. Saito. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization of 2-alkynylstyrenes via 1,2-carbon migration that leads to substituted naphthalenes [J]. *Chem. - A Eur. J.*, **2018**, 24: 11545-11549.
- [17] C. A. Reed, N. L. P. Fackler, K. C. Kim, D. Stasko, D. R. Evans, P. D. W. Boyd, C. E. F. Rickard. Isolation of protonated arenes (Wheland intermediates) with BArF and carborane anions. A novel crystalline superacid [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121: 6314-6315.
- [18] Z. Luo, H. Bin, T. Liu, Z. G. Zhang, Y. Yang, C. Zhong, B. Qiu, G. Li, W. Gao, D. Xie. Fine-tuning of molecular packing and energy level through methyl substitution enabling excellent small molecule acceptors for nonfullerene polymer solar cells with efficiency up to 12.54 [J]. *Adv. Mater.*, **2018**, 30: 1209-1211.
- [19] T. Ishikawa, S. Manabe, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito. Intramolecular catalytic Friedel-Crafts reactions with allenyl cations for the synthesis of quinolines and their analogues [J]. *Org. Lett.*, **2004**, 6: 2361-2364.
- [20] H. Inoue, A. Naoto Chatani, S. Murai. Cycloisomerization of ω -aryl-1-alkynes: GaCl₃ as a highly electrophilic catalyst for alkyne activation [J]. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67: 1414-1417.
- [21] K. R. Strom, A. C. Impastato, K. J. Moy, A. J. Landreth, J. K. Snyder. Gallium(III)-promoted halocyclizations of 1,6-diynes [J]. *Org. Lett.*, **2015**, 17: 2126-2129.

- [22] M. G. Menkir, S. L. Lee. Intramolecular hydroarylation of aryl propargyl ethers catalyzed by indium: the mechanism of the reaction and identifying the catalytic species [J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14: 6508-6516.
- [23] (a) M. B. Goldfinger, K. B. Crawford, T. M. Swager. Directed electrophilic cyclizations: efficient methodology for the synthesis of fused polycyclic aromatics [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119: 4578-4593; (b) S. Yamaguchi, T. M. Swager. Oxidative cyclization of bis(biaryl)acetylenes: synthesis and photophysics of dibenzo[g,p]chrysene-based fluorescent polymers [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123: 12087-12088.
- [24] S. Roy, S. Podder, J. Choudhury. Ir/Sn dual-reagent catalysis towards highly selective alkylation of arenes and heteroarenes with benzyl alcohols [J]. *J. Chem. Sci.*, **2008**, 120: 429-439.
- [25] P. Ondet, L. Lempenauer, E. Dunach, G. Lemi re. Bismuth(III) triflate-catalysed tandem cyclisations towards complex polycyclic Ethers [J]. *Org. Chem. Front.*, **2016**, 3: 566-567.
- [26] Y. L. Wang, W. M. Zhang, J. J. Dai, Y. S. Feng, H. J. Xu. Cu-catalyzed intramolecular hydroarylation of alkynes [J]. *Rsc Adv.*, **2014**, 4: 61706-61710.
- [27] L. F. Tietze, Domino reactions: concepts for efficient organic synthesis [M]. *John Wiley & Sons.*, 2013.
- [28] M. T. Reetz, K. Sommer. Gold-catalyzed hydroarylation of alkynes [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 12: 3485-3496.
- [29] W. Michael, H. Florian, B. Christoph, J. Carsten, S. F. Kirsch. Silver-free activation of ligated gold(I) chlorides: the use of [Me₃NB₁₂Cl₁₁] as a weakly coordinating anion in homogeneous gold catalysis [J]. *Chem. - A Eur. J.*, **2015**, 21: 1328-1336.
- [30] R. S. Menon, A. D. Findlay, A. C. Bissember, M. G. Banwell. The Au(I)-catalyzed intramolecular hydroarylation of terminal alkynes under mild conditions: application to the synthesis of 2H-chromenes, coumarins, benzofurans, and dihydroquinolines [J]. *J. Org. Chem.*, **2010**, 74: 8901-8903.
- [31] G. Li, H. Nakamura. Synthesis of 2-Indolyltetrahydroquinolines by Zinc(II)-catalyzed intramolecular hydroarylation-redox cross-dehydrogenative coupling of N-propargylanilines with indoles [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55: 6758-6761.
- [32] D. Pilette, S. Moreau, H. Le Bozec, P. H. Dixneuf, J. F. Corrigan, A. J. Carty. Novel behaviour of dialkylamino-substituted propargylic alcohols in reactions with

- arene ruthenium(II) complexes [J]. *Chem. Commun.*, **1994**, 29: 3955-3965.
- [33] P. A. Donets, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken. Efficient synthesis of the indoloazocine framework via intramolecular alkyne carbocyclization [J]. *Org. Lett.*, **2009**, 11: 3618-3621.
- [34] T. Tsuchimoto, T. Maeda, E. Shirakawa, Y. Kawakami. Friedel-Crafts alkenylation of arenes using alkynes catalysed by metal trifluoromethanesulfonates [J]. *Chem. Commun.*, **2000**, 17: 1573-1574.
- [35] Z. Cao, R. Zhang, X. Meng, H. Li, J. Li, H. Zhu, G. Chen, X. Sun, J. You. ChemInform Abstract: Sc(OTf)₃-Catalyzed cyclization of α -allylated 1,3-dicarbonyls: an efficient access to 2,2-disubstituted 2,3-dihydrofuran derivatives [J]. *Rsc Adv.*, **2016**, 6: 74582-74585.
- [36] Y. Fang, J. Ke-Gong, A. Shaukat, L. Yong-Min. Sc(OTf)₃-catalyzed synthesis of indoles and SnCl₄-mediated regioselective hydrochlorination of 5-(arylamino)pent-3-yn-2-ones [J]. *J. Org. Chem.*, **2012**, 43: 8329-8335.
- [37] Z. W. Davis-Gilbert, L. J. Yao, I. A. Tonks. Ti-Catalyzed multicomponent oxidative carboamination of alkynes with alkenes and diazenes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138: 14570-14573.
- [38] Y. Y. Mi, H. K. Jin, D. S. Choi, U. S. Shin, Y. L. Jin, C. E. Song. Metal Triflate catalyzed regio- and stereoselective Friedel-Crafts alkenylation of arenes with alkynes in an ionic liquid: scope and mechanism [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2007**, 38: 1725-1737.
- [39] W. Liu, L. Ackermann. Manganese-catalyzed C-H activation [J]. *Acs Catal.*, **2016**, 6: 3743-3752.
- [40] Y. Kuninobu, A. Atsushi Kawata, K. Takai. Rhenium-catalyzed insertion of terminal acetylenes into a C-H bond of active methylene compounds [J]. *Org. Lett.*, **2005**, 7: 4823-4825.
- [41] J.-M. Campagne, C. Dal Zotto, J. Wehbe, D. Virieux. FeCl₃-catalyzed intramolecular hydroarylation of alkynes [J]. *Synlett*, **2008**, 28: 2033-2035.
- [42] F. Kakiuchi, Catalytic addition of C-H bonds to C-C multiple bonds [M]. *Springer*, **2007**.
- [43] C. R. Reddy, B. Sridhar, B. V. Subba Reddy. Ru(II)-catalyzed oxidative functionalization of arylhydrazine-1,2-dicarboxylates with internal alkynes for the synthesis of enecarbamates [J]. *ACS Omega.*, **2018**, 3: 9746-9753.
- [44] R. Tanaka, H. Ikemoto, M. Kanai, T. Yoshino, S. Matsunaga. site- and

- regioselective monoalkenylation of pyrroles with alkynes via Cp*Co(III) catalysis [J]. *Org. Lett.*, **2016**, 18: 5732-5733.
- [45] M. Sen, N. Rajesh, B. Emayavaramban, J. R. Premkumar, B. Sundararaju. Isolation of Cp*Co(III)-Alkenyl Intermediate in Efficient Cobalt Catalyzed C-H bond Alkenylation with Alkynes [J]. *Chem. - A Eur. J.*, **2017**, 24: 123-125.
- [46] Y. G. Lim, K. H. Lee, B. T. Koo, J. B. Kang. Rhodium(I)-catalyzed ortho-alkenylation of 2-phenylpyridines with alkynes [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42: 7609-7612.
- [47] C. Hong-Hua, H. Ming-Qiang, W. Hui-Min, C. Guo-Liang, M. Cheng-Bing, C. Hui, C. Chang-Neng. Efficient [FeFe] hydrogenase mimic dyads covalently linking to iridium photosensitizer for photocatalytic hydrogen evolution [J]. *Dalton Trans.*, **2012**, 41: 13899-13907.
- [48] T. Satoh, Y. Nishinaka, M. Miura, M. Nomura. Iridium-catalyzed regioselective reaction of 1-naphthols with alkynes at the peri-position [J]. *Chem. Lett.*, **1999**, 28: 615-616.
- [49] D. F. Fernández, C. A. B. Rodrigues, M. Calvelo, M. Gulías, J. L. Mascareñas, F. López. Iridium(I)-catalyzed intramolecular cycloisomerization of enynes: scope and mechanistic course [J]. *Acs Catal.*, **2018**, 8: 7397-7402.
- [50] S. S. Ng, T. F. Jamison. Nickel-catalyzed coupling of terminal allenes, aldehydes, and silanes [J]. *Tetrahedron*, **2006**, 62: 11350-11359.
- [51] (a) Z. Chengxiang, R. C. Larock. Synthesis of aryl ketones or ketimines by palladium-catalyzed arene C-H addition to nitriles [J]. *J. Org. Chem.*, **2006**, 37: 3553-3558; (b) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara. Catalytic functionalization of arenes and alkanes via C-H bond activation [J]. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34: 633-639.
- [52] A. K. Danodia, R. K. Saunthwal, M. Patel, R. K. Tiwari, A. K. Verma. Pd-Catalyzed one-pot Sequential unsymmetrical cross-coupling reactions of aryl/heteroaryl 1,2-dihalides [J]. *Org & Biomol. Chem.*, **2016**, 47: 6487-6489.
- [53] Y. So Won, S. J. Pastine, S. Dalibor. Ru(III)-catalyzed cyclization of arene-alkene substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation [J]. *Org. Lett.*, **2004**, 6: 581-584.
- [54] H. Kou, M. Shigemitsu, A. Masayasu, O. Kentaro, S. Takao. Cyclization reactions of homopropargyl azide derivatives catalyzed by PtCl₄ in ethanol solution: synthesis of functionalized pyrrole derivatives [J]. *Org. Lett.*, **2006**, 8: 5349-5352.

- [55] (a) F. Alois, M. Victor. Flexible synthesis of phenanthrenes by a PtCl_2 -catalyzed cycloisomerization reaction [J]. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67: 6264-6266; (b) M. Victor, H. Peter, F. Alois. Synthesis of phenanthrenes and polycyclic heteroarenes by transition-metal catalyzed cycloisomerization reactions [J]. *Chem. - A Eur. J.*, **2010**, 10: 4556-4575.
- [56] J. Baldwin. Rules for ring closure [J]. *Ciba Foundation Symposium*, **1978**, 18: 85.
- [57] Y. Lu, Y. Qiao, H. Xue, G. Zhou. From colorless to near-infrared S-heteroarene isomers: unexpected cycloaromatization of cyclopenta[*b*]thiopyran catalyzed by PtCl_2 [J]. *Org. Lett.*, **2018**, 20: 6632-6635.
- [58] Z. Liming, S. A. Kozmin. Brønsted acid-promoted cyclizations of siloxyalkynes with arenes and alkenes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 33: 10204-10205.
- [59] P. A. Brookes, A. G. M. Barrett. Iodoaromatization reactions of enyne-dioxinones: syntheses of 4*H*-1,3-benzodioxin-4-ones, masked pentasubstituted arenes [J]. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79: 8706-9714.
- [60] L. Z. And, S. A. Kozmin. Brønsted acid-promoted cyclizations of siloxyalkynes with arenes and alkenes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126: 10204-10205.
- [61] J. Yu, S. Lee, H. R. Moon, J. N. Kim. Facile synthesis of benzocyclohepta [1, 2-*c*] pyrazoles starting from Morita-Baylis-Hillman adducts via an intramolecular Friedel-Crafts alkenylation [J]. *B. Kor. Chem. Soc.*, **2015**, 36: 1900-1903.
- [62] D. Xu, R. Jin, W. Liu, F. Ba, Y. Li, A. Ding, H. Guo. Neodymium-catalyzed intramolecular alkyne-hydroarylation with arenes [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57: 3235-3238.
- [63] A. Fürstner, V. Mamane. Concise total synthesis of the aporphine alkaloid 7,7'-bisdehydro-O-methylisopiline by an InCl_3 mediated cycloisomerization reaction [J]. *Chem. Commun.*, **2003**, 2112-2113.
- [64] B. Martí'n-Matute, C. Nevado, D. J. Ca'rdenas, A. M. Echavarren. Intramolecular reactions of alkynes with furans and electron rich arenes catalyzed by PtCl_2 : The role of platinum carbenes as intermediates [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125: 5757-5766.
- [65] K. Sangu, K. Fuchibe, T. Akiyama, A novel approach to 2-arylated quinolines: electrocyclization of alkynyl imines via vinylidene complexes [J]. *Org. Lett.*, **2004**, 6: 353-355.
- [66] N. Me'zailles, L. Ricard, F. Gagosz, Phosphine gold(I) bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide complexes as new highly efficient and air-stable

- catalysts for the cycloisomerization of enynes [J]. *Org. Lett.*, **2004**, 7: 4133-4136.
- [67] A. Frstner, J. W. J. Kennedy, Total syntheses of the tylophora alkaloids cryptopleurine, (-)-Antofine, (-)-Tylophorine, and (-)-Ficuseptine C [J]. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12: 7398-7410
- [68] D. Tang, B. Tang, J. Li, Selective synthesis of 3-aryl quinolin-2(1*H*)-ones and 3-(1-arylmethylene)oxindoles involving a 2-fold arene C-H activation process [J]. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74: 6749-6755.
- [69] R. S. Menon, A. D. Findlay, A. C. Bissember, M. G. Banwell, The Au(I)-catalyzed intramolecular hydroarylation of terminal alkynes under mild conditions: application to the synthesis of 2*H*-chromenes, coumarins, benzofurans, and dihydroquinolines [J]. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74: 8901-8903.
- [70] K. Hirano, Y.e Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, H. Ohno Gold(I)-catalyzed polycyclizations of polyenyne-type anilines based on hydroamination and consecutive hydroarylation cascade [J]. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76: 9068-9080.
- [71] X. Mi, C. Wang, M. Huang, J. Zhang, Y. Wu, Y. Wu, Silver-catalyzed synthesis of 3-phosphorated coumarins via radical cyclization of alkynoates and dialkyl H-phosphonates [J]. *Org. Lett.*, **2014**, 16: 3356-3359.

第二章 三氯化铝催化炔烃分子内氢芳基化反应研究

2.1 课题研究背景

如同前文所介绍一样，分子内氢芳基化在合成上有重大应用，其产物多为环化分子，具有广泛的应用，而分子内炔烃氢芳基化反应的产物菲又是一类重要的天然产物，在医药，材料，染料行业都有重要的用途^[1]。在已有的氢芳基化反应报道之中，起到催化作用的金属大多数是过渡金属，例如金，银，铜，铁，钨等等。然而这种过渡金属催化的氢芳基化反应有一个缺陷，那就是反应的温度普遍较高，且官能团容忍性也不是很好。在 2016 年我们课题组报道的用镧系元素三幅甲磺酸铈^[2]催化的炔烃分子内的氢芳基化反应中，氢芳基化反应已经具有很好的官能团容忍性，底物普适性也较好了。然而遗憾的是，该反应也需要加热回流才能实现。我们知道主族元素的路易斯酸具有很强的路易斯酸性^[3]，这些路易斯酸通常能够在常温甚至低温下催化反应的进行。如果以选取此类元素作为氢芳基化反应的催化剂，我们就有可能在室温下使反应进行。尽管目前主族元素中已有镓^[4]，铟^[5]，铋^[6]已被发现能够催化氢芳基化反应，然而相对于过渡金属，主族元素催化下的氢芳基化反应的研究仍然不够。基于以上的事实，发现一套主族元素路易斯酸催化的炔烃分子内氢芳基化反应就具有很好的发展前景。

铝是地壳中含量最高，最环保的金属元素^[7]。铝盐，例如三氯化铝，就被广泛地应用在路易斯酸催化的傅克反应之中。应用最广泛的傅克反应催化剂，例如三氯化铝和三溴化铝，就能很好地催化分子内以及分子间的傅克反应。以傅克烷基化^[8]为例。溴乙烷在三氯化铝的催化作用下，生成一取代，二取代以及三取代的苯乙烷。傅克烷基化反应使用的时候需要考虑卤代烃的结构。因为卤代烃在和路易斯酸反应后结构会生成正离子，生成的正离子会发生重排^[9]。因而使得傅克烷基化的使用范围受限（图 2-1）。

傅克反应另一个广泛的应用是傅克酰基化反应^[10]。如下图所示，在三氯化铝的催化作用下，酰氯和三氯化铝反应生成酰基正离子^[9]，接下来对苯基进行亲电反应，得到酰基化产品。该反应不涉及正离子重排，因而使用范围十分广泛，当苯环上有吸电子基团的时候反应难以进行（图 2-1）。

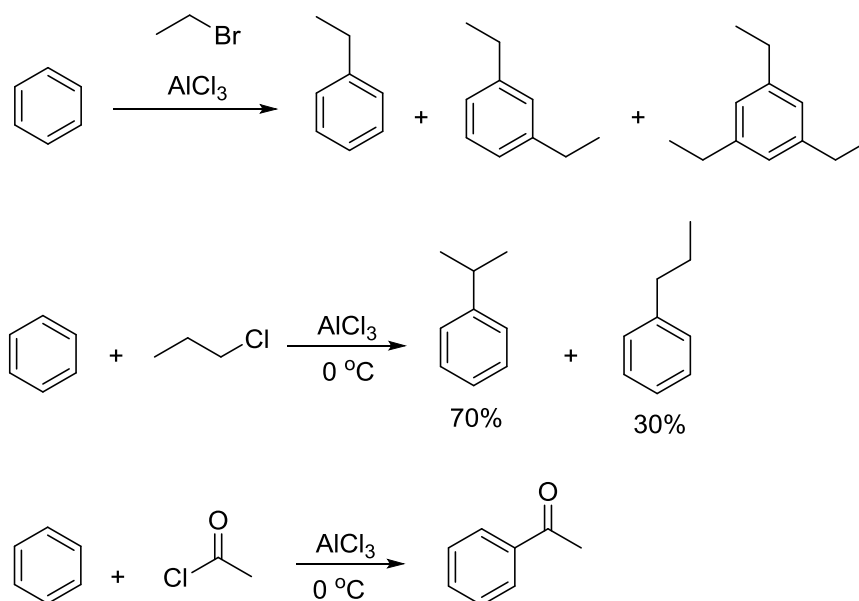


图 2-1 傅克酰基化反应

三氯化铝不仅能催化傅克烷基化，傅克酰基化反应，也能催化炔烃的官能团化反应。炔基的官能团化能提供非常有用的合成中间体，例如，炔烃的氢芳基化后能够在生成新的碳碳键的同时增加一个芳香环，这对于合成多元芳香烃是一个非常好的方法。炔烃和羰基的反应能够生成呋喃衍生物，而多数呋喃衍生物具有生物活性，或者可以用作合成天然产物。路易斯酸催化的炔烃的另一个官能团化，如氢硅烷化^[3]，又能形成新的碳硅键。这对于硅化学而言十分重要（图 2-2）。

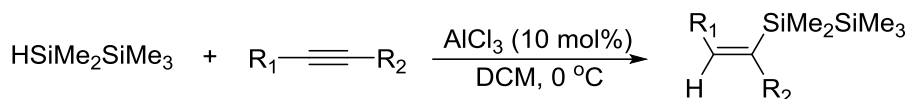


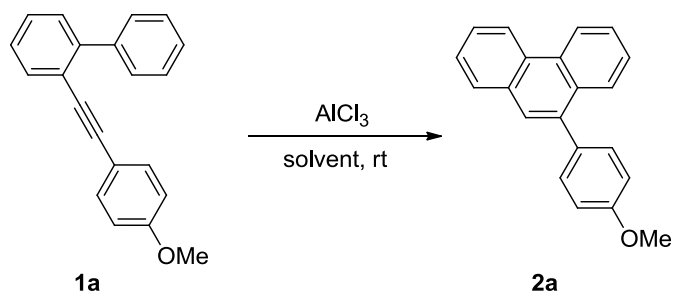
图 2-2 炔烃的官能团化反应

可以看出，三氯化铝催化的炔烃的官能团化是一个兼具实用性，创新性的反应。在前人已有的基础上，我们相信三氯化铝作为一个主族最强路易斯酸^[11]，应该能在催化分子内炔烃的氢芳基化反应上具有重要作用。在小组之前文中，我们使用的分子内炔烃为原料，以三氟甲磺酸铈为催化剂，实现了首例分子内的，镧系元素催化的氢芳基化反应。根据我们对氢芳基化现有的理解，我们在反应中使用了三氯化铝作为氢芳基化反应催化剂。在我们意料之中，氢芳基化反应得到了很高的收率，且反应时间大大缩短。本文，我们将介绍三氯化铝作为路易斯酸应用于分子内炔烃的氢芳基化反应之中，该反应具有较好的电子容忍性以及官能团容忍性，这也为反应的后续衍生化反应提供了可能。

2.2 底物设计以及条件优化

在之前小组已发表工作，三氟甲磺酸铈催化的反应中，我们选用分子内的炔烃和芳基为反应原料。在本篇的工作中，由于底物的相似性，以及分子内炔烃在反应性上的优越，我们继续选用 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl **1a** 为模板底物，以三氯化铝为催化剂在室温下对溶剂，催化剂用量进行了筛选。反应首先在乙腈中进行。在 200 mol% 的催化剂用量下，3 个小时后并没有得到氢芳基化产品，而是以 75% 的回收率回收了原料（表 2-1，entry 1）。接下来的优化过程中我们依次采用丙酮以及甲醇作为反应溶剂，然后反应依然没有进行，回收率分别为 80%，40%（表 2-1，entries 2 和 3）。幸运的是，当我们使用乙酸乙酯作为反应溶剂时，经过 3 个小时以 11% 的核磁产率单一地得到 6-*endo*-dig 关环的产品 **2a**，回收率为 66%（表 2-1，entry 4）。使用四氢呋喃为反应溶剂时，同乙酸乙酯类似，原料有剩余，但产率略有提升（表 2-1，entry 5）。当反应在甲苯中进行时，3 个小时原料消耗完全，反应产率也得到很大提高，达到了中等收率 56%（表 2-1，entry 6）。三乙胺为溶剂条件下产率与甲苯相比并无较大提高（表 2-1，entry 7）。接下来当我们使用硝基甲烷为反应溶剂时，反应产率有明显提高，核磁产率达到了良好的 70%（表 2-1，entry 8）。反应的最高产率出现在二氯甲烷溶剂中，在该条件下氢芳基化反应的产率达到了优秀的 93%（表 2-1，entry 9）。自此，二氯甲烷被确定为了反应的最佳溶剂。接下来我们继续对催化剂的用量进行了筛选。我们设置了 100 mol%，20 mol%，10 mol%，5 mol% 四个不同的浓度梯度（表 2-1，entries 10-13）。反应产率在前三个梯度下没有变化，均为 90%（表 2-1，entries 10-12）。当催化剂用量减少到 5 mol% 时，反应产率略有提高，达到了 95%，该条件下的分离产率也达到了 94%（表 2-1，entry 13）。产率的提高可能是由于催化剂浓度降低，副反应减小造成。自此，反应的最佳催化剂用量也确定了。在最佳的反应条件下，我们设置了一组对照试验，试验结果显示，在不使用催化剂的条件下，反应不能进行，反应原料全部被回收（表 2-1，entry 14）。因而可以确定，这是一个催化的反应。

表 2-1、条件优化



Entry	Solvent	AlCl ₃ (mol%)	Time (h)	Yield (%) ^b
1	Acetonitrile	200	3	0 (75) ^c
2	Acetone	200	3	0 (80) ^c
3	Methanol	200	3	0 (40) ^c
4	EtOAc	200	3	11 (66) ^c
5	Tetrahydrofuran	200	3	23 (40) ^c
6	Toluene	200	3	56
7	NEt ₃	200	3	58
8	CH ₃ NO ₂	200	3	70
9	CH ₂ Cl ₂	200	3	93
10	CH ₂ Cl ₂	100	3	90
11	CH ₂ Cl ₂	20	3	90
12	CH ₂ Cl ₂	10	3	90
13 ^d	CH ₂ Cl ₂	5	3	95 (94) ^e
14	CH ₂ Cl ₂	0	3	0 (99) ^c

^a The reaction of **1a** (0.2 mmol) and AlCl₃ in anhydrous solvent (3 mL) in a reaction tube was carried out at room temperature under argon atmosphere. ^b Yield was determined by ¹H NMR (400 MHz) analysis of the crude product using CH₂Br₂ as internal standard. ^c Recovered Yield of **1a**. ^d **1a** (0.4 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (6 mL) was applied. ^e Isolated Yield of **2a**.

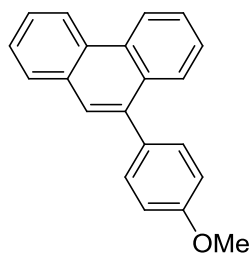
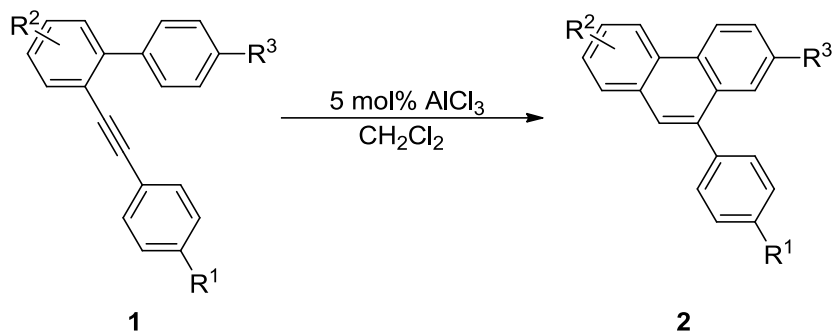
2.3 底物普适性研究

在确定了三氯化铝催化的氢芳基化反应的最佳条件后,我们对最优条件下的底物的普适性做了探究。底物普适性研究中我们合成了一系列单取代,双取代,以及多取代的分子内炔烃,并对不同取代基的电子效应做了探究。首先考察的是R¹的电子效应对反应产率的影响。从表 2-2 的实验数据中我们可以看出,R¹是推电子基团的时候对反应有利,具体体现在了反应时间较短,反应产率较高。而当R¹为弱推电子基或者无取代时,反应产率略有降低,反应时间延长。例如,当R¹是强推电子基甲氧基时,产率为94%(表 2-2, **2a**);当R¹是强推电子基乙氧基时,反应产率同样达到了优秀的98%(表 2-2, **2b**)。弱推电子基团甲基取代的底物经过5个小时,反应产率70%(表 2-2, **2c**),弱推电子基团乙基取代的底

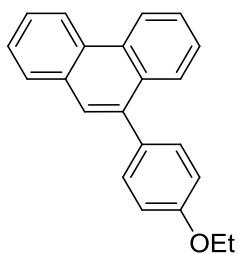
物,则需要回流条件才能反应完全,反应产率 73% (表 2-2, **2d**)。无取代基的底物的反应产率进一步降低,6 个小时后产率 52% (表 2-2, **2e**)。与强吸电子基团不同, R^1 为吸电子基团时,反应受到抑制,反应产率大幅降低,反应时间大幅延长。例如,吸电子基团氯取代的底物在回流下反应 72 个小时后,以 41%的产率得到相应的产品 (表 2-2, **2f**)。从 R^1 的电子效应中我们可以看出,与 R^1 所相连的苯环的电子云密度的高低决定了反应的速度与产率,显然电子云密度高对反应是有利的。究其原因,可能是与 R^1 相连的富电子的苯环对炔烃的共轭给电子使炔烃电子云密度升高,有利于炔烃与三氯化铝的配位,从而推动反应进行^[12]。在完成对 R^1 的电子效应研究后, R^2 的电子效应也相继被探究。对比三个产物 **2g**, **2e**, **2h**。分别对应弱推电子基甲基原料 **1g**, 无取代基原料 **1e**, 弱吸电子基团氯取代原料 **1h**。对这三种原料的分析表明,弱推电子基团对反应并不是有利的,这体现在产物 **2g** 的生成需要回流加热才能,而产物 **2e** 的生成则不需要。与弱推电子基团的影响类似的是,弱吸电子基团对反应也是不利的,虽然产物 **2h** 的产率与产物 **2e** 比较并没有太大变化,但是产物 **2h** 的生成需要加热才能实现。造成这种实验事实的原因,可能是产物 **2g** 或者产物 **2h** 的甲基均处在炔基的间位,处在间位的甲基和氯则对炔基只有诱导吸电子效应,无共轭给电子效应,从而导致炔基的电子云密度降低,反应变难^[13]。同样的方法也可以对比出 R^3 的电子效应。对比产物 **2i** 和 **2e** 不难发现,弱推电子基团对反应有一定抑制作用,这体现在 **2i** 的生成比 **2e** 的生成需要更长的时间。然而 **2i** 和 **2e** 的产率均不高,这可能是由于缺少强推电子 R^1 的协助,导致炔基与三氯化铝配位能力降低所致。

接下来我们相继合成了三个二取代的原料,其对于的产品分别是 **2j**, **2k**, **2l**。在这些二取代原料上,我们固定了 R^1 为强推电子基团甲氧基,并探究了其它芳环上的电子效应。从实验数据可以看出,此时的反应对吸电子基团体现出了很强的容忍性。例如, R^3 为强推电子羟基, R^2 为弱推电子甲基, R^3 为强吸电子羰基的 **1j**, **1k**, **1l** 均能以优秀的产率得到对应的氢芳基化产品。三取代原料的电子效应也在接下来的底物拓展中被详细地研究。在三取代的反应底物中,我们固定了 R^1 为强推电子基团甲氧基, R^2 为弱推电子基团甲基。改变 R^3 的电子效应,并得出了一系列数据。可以看出,此时反应的电子容忍性非常高。无论是强推电子基团活化的羟基,还是弱推电子基团甲基,弱吸电子基团溴,抑或是强吸电子基团甲氧羰基,硝基,以及腈基,都对反应的时间以及产率无影响,产率均在 88%到 95%之间。值得注意的是,羟基,溴,羰基,甲氧羰基,硝基,腈基这些官能团在该反应中能够很好地被容忍。这对于今后产品菲的衍生化是至关重要的。

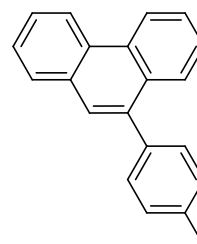
表 2-2、底物普适性研究



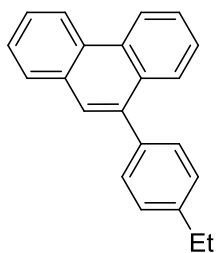
2a, rt, 3 h, 94%



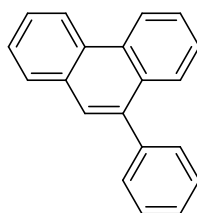
2b, rt, 1 h 40 min, 98%



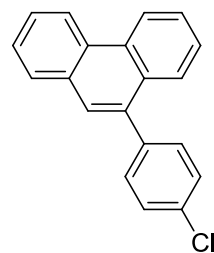
2c, rt, 5 h, 70%



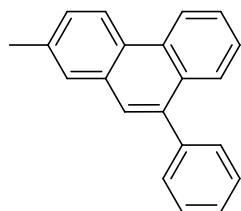
2d, reflux, 7 h, 73%



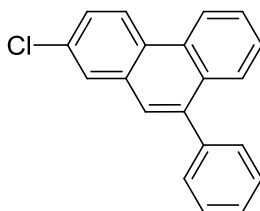
2e, rt, 6 h, 52%



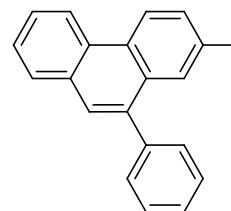
2f, reflux, 72 h, 41%



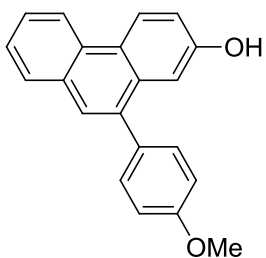
2g, reflux, 72 h, 40%



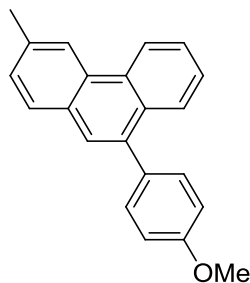
2h, reflux, 72 h, 50%



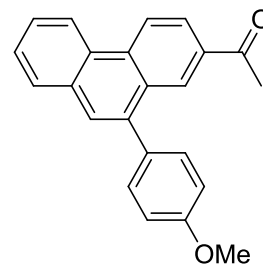
2i, rt, 51 h, 51%



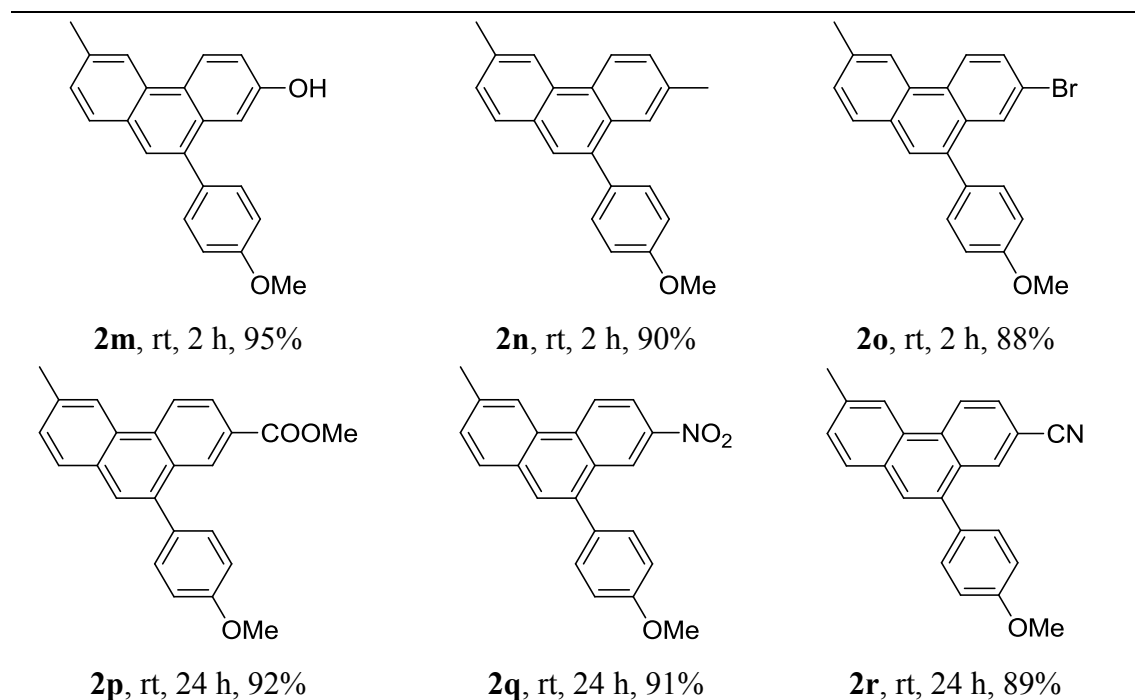
2j, rt, 2 h, 96%



2k, rt, 2 h, 90%



2l, rt, 14 h 15 min, 92%



^a All reactions were carried out using **1** (0.4 mmol) and anhydrous AlCl_3 (0.02 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (6 mL) in a sealed tube under argon atmosphere. Isolated yield was reported.

2.4 机理证明与提出

为了确定反应的机理，我们设计了同位素标记实验。同位素标记实验以 2-deuterium-2'-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl **1a'** 这种单氘取代的模板底物为原料进行。在经历了 3 个小时后产物消耗完全，转换率为 100%，产率也为 100%。核磁分析显示产品由三种物质组成，分别是 **2a-d₄**、**2a-d₁₀**，以及 **2a**。其产率分别为 40%，20%以及 40%（图 2-3）。**2a-d₄** 是碳氢键断裂的产物，**2a-d₁₀** 和 **2a** 是碳氧键断裂的产物。**2a** 的生成可能是底物和溶剂分子的氢氧交换造成^[14]。根据以上的数据，我们计算出同位素动力学常数 $K_{\text{H/D}}$ 为 0.7，这是一个典型的二级同位素效应^[15]，也就是逆同位素效应。对比组内之前三氟甲磺酸铈催化的氢芳基化反应，该反应中的同位素动力学常数小于 1。对于同位素动力学常数而言，由于氧原子的质量大于氢原子，因此，如果同位素动力学常数为 1.5 左右^[16]，则说明该反应对应的基元反应不是决速步骤^[17]，反应所需要的能量不是最高。当动力学常数大于 2 的时候，则表明对应的基元反应可能是反应的决速步骤，反应所需要的能量较高。同位素动力学常数小于 1 的时候则说明这是一个二级同位素效应的反应。基于以上的理论基础，我们认为这个数据表明了三氯化铝催化氢芳基化反应经历的是傅克反应的机理，三氯化铝并没有像三氟甲磺酸铈一样能够部分经历碳氢键活化的机理^[18]。而只是单纯地活化了炔烃，也就是说反应经历了离子

中间体过程^[19]。这是由于铝作为主族金属，d 轨道的能量不足以和苯环的碳氢键发生作用^[20]，去活化碳氢键所导致。而过渡金属例如钪，d 轨道就能很好地和烯烃，以及芳基的碳氢键，碳卤键发生作用^[21]，去活化碳氢键以及碳卤键。铝路易斯酸催化的氢芳基化和钪催化的氢芳基化都代表了两种截然不同的反应机理。而钪路易斯酸催化的反应就代表了处于这两者中间的反应机理，即，两者皆有的反应过程。事实上，在底物拓展的过程中，R¹ 为富电子基团对反应有利也表明反应经历了离子中间体了这一点^[22]。

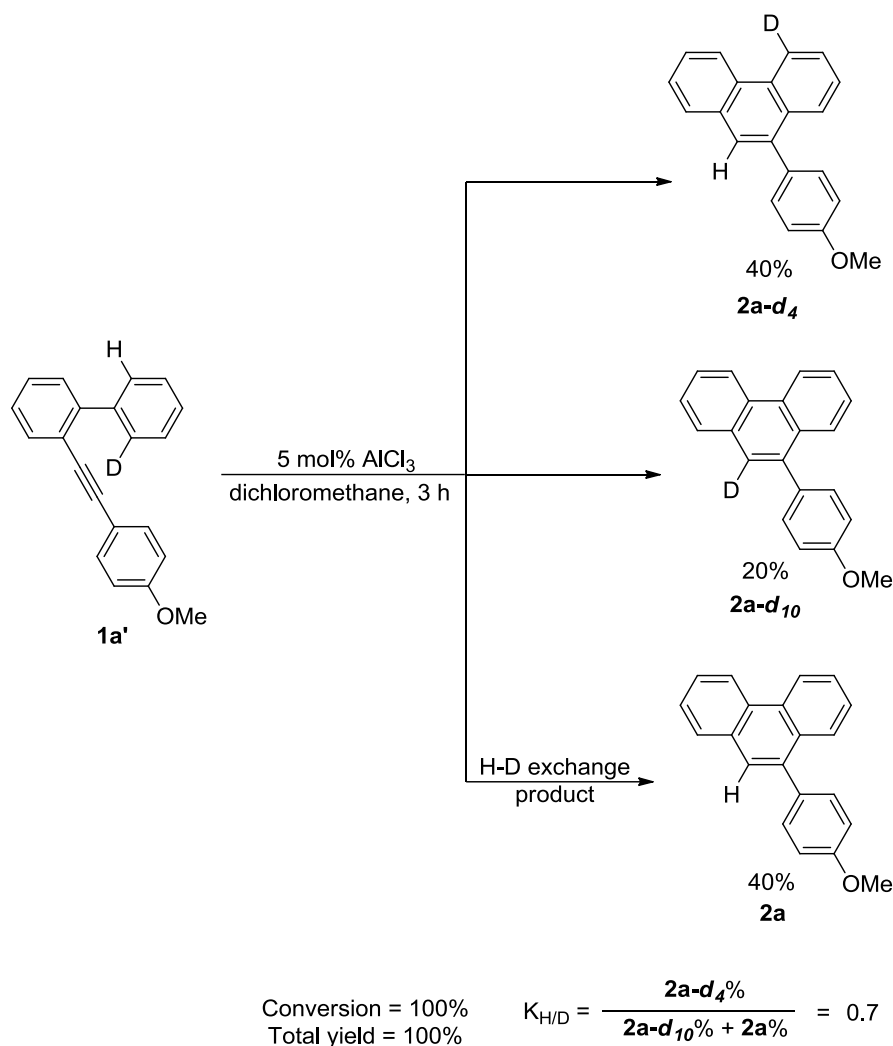


图 2-3 **1a'** 的同位素标记实验

基于以上的实验事实，我们提出了如下的反应机理。如图 2-4 所示，三氯化铝首先与底物分子 **1a** 的炔烃基团配位形成复合物 **A**^[23]，复合物 **A** 经历芳环亲电取代生成韦氏中间体（Wheland intermediate）**B**^[24]，韦氏中间体经历去质子化的过程生成芳基铝中间体 **C**，最后芳基铝中间体 **C** 经历质子化过程生成氢芳基化产品 **2a**，并重新生成催化剂三氯化铝。

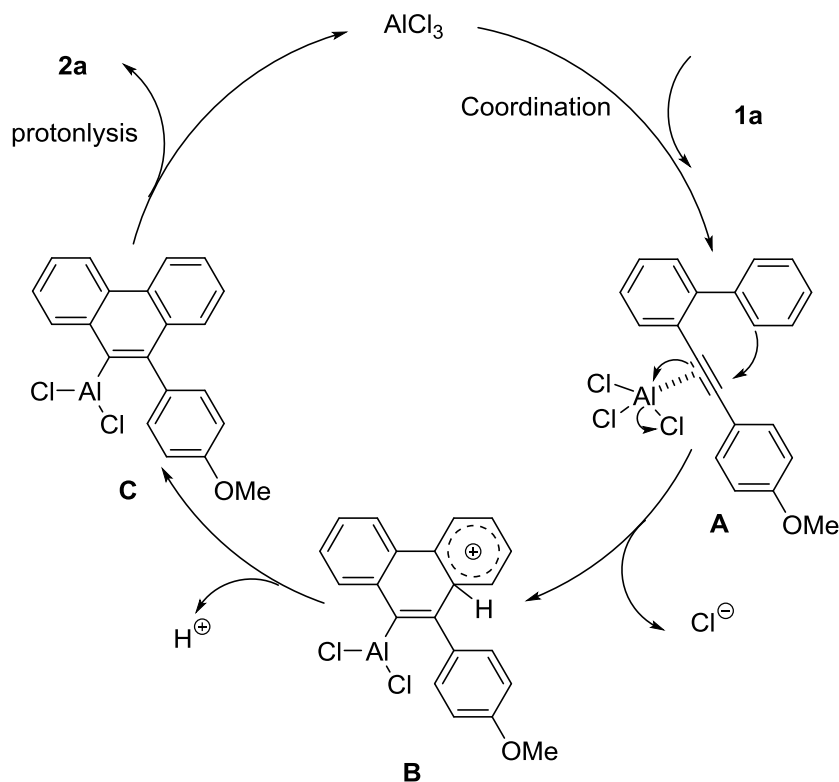


图 2-4 可能的反应机理

2.5 本章小结

本章内容着重于主族元素三氯化铝催化的分子内氢芳基化反应研究。在组内之前三氟甲磺酸铈工作的基础上，发展出了一套高效的氢芳基化的方法。在提前设计好实验原料，实验路线的基础上，经过对反应溶剂以及催化剂用量的筛选，我们发展了一套主族元素路易斯酸三氯化铝催化的分子内炔烃的氢芳基化反应。反应以二氯甲烷为溶剂，仅需要 5 mol% 当量的三氯化铝，常温下就能进行。随后我们对反应的底物普适性进行了探究，通过对甲基，甲氧基，卤素，羟基，硝基，腈基等一系列强吸电子基团，弱吸电子基团的探究，我们发现反应对一系列官能团体现出了高度的容忍性。最后，在反应具有良好的普适性的基础上，我们对反应的机理也进行了相应的探索。

对反应的机理研究表明，反应很可能经历的是傅克类型的反应。三氯化铝在其中的作用是和炔烃配位，并活化炔烃，使得炔烃容易接受亲电试剂的进攻。配位后的炔烃接受芳环进攻后形成韦氏中间体，这对理解反应机理尤为重要。值得注意的是，对该反应进行的同位素实验表明，三氯化铝催化的氢芳基化反应和组内之前的三氟甲磺酸铈催化的工作中经历了不同的反应过程。三氯化铝催化的过程仅仅经过亲电反应的过程，而没有尽力苯环的碳氢键活化的过程，这与主族元素具有较低的 d 轨道的能量的事实相符合。总之，该反应丰富了傅克反应的范

畴，为生成新的 C-C 键提供了新的方法，同时也为合成官能团化的菲提供了高效实用的途径，为后续合成基于菲类结构的天然产物和医药结构提供了切实可行的办法。

2.6 参考文献

- [1] (a) G. Heyndrickx, P. Brioen, L. Van Puyvelde. Study of rwandese medicinal plants used in the treatment of scabies [J]. *J. Ethnoph.*, **1992**, 35: 259-262; (b) S. Song, X. Li, J. Guo, C. Hao, Y. Feng, B. Guo, T. Liu, Q. Zhang, Z. Zhang, R. Li. Design, synthesis and biological evaluation of 1-phenanthryl-tetrahydroisoquinoline derivatives as novel p21-activated kinase 4 (PAK4) inhibitors [J]. *Org & Biomol. Chem.*, **2015**, 13: 3803-3818; (c) Y. Wang, G.-Y. Li, Q. Fu, T.-S. Hao, J.-M. Huang, H.-F. Zhai. Two new anxiolytic phenanthrenes found in the medullae of *Juncus effusus* [J]. *Nat. Prod. Commun.*, **2014**, 9: 1177-1178.
- [2] D. Xu, R. Jin, W. Liu, F. Ba, Y. Li, A. Ding, H. Guo. Neodymium-catalyzed intramolecular alkyne-hydroarylation with arenes [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57: 3235-3238.
- [3] N. Kato, Y. Tamura, T. Kashiwabara, T. Sanji, M. Tanaka. AlCl_3 -catalyzed hydrosilylation of alkynes with hydropolysilanes [J]. *Organomet.*, **2010**, 29: 5274-5282.
- [4] S. Pascual, C. Bour, M. P. De, A. M. Echavarren. Synthesis of fluoranthenes by hydroarylation of alkynes catalyzed by gold(I) or gallium trichloride [J]. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7: 1520-1522.
- [5] K. Amit, L. Zhenghua, S. K. Sharma, V. S. Parmar, E. V. Eycken, Van Der. Switching the regioselectivity via indium(III) and gold(I) catalysis: a post-Ugi intramolecular hydroarylation to azepino- and azocino-[c,d]indolones [J]. *Chem. Commun.*, **2013**, 49: 6803-6805.
- [6] G. Lemièrre, B. Cacciuttolo, E. Belhassen, E. Duñach. $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -catalyzed cycloisomerization of aryl-allenes [J]. *Org. Lett.*, **2012**, 14: 2750-2753.
- [7] L. Q. Zhang, Z. C. Wang, S. X. Tong, P. X. Lei, W. Zou. Rare earth extraction from bastnaesite concentrate by stepwise carbochlorination-chemical vapor transport-oxidation [J]. *Metall. Mater. Trans. B.*, **2004**, 35: 217-221.
- [8] N. A. Paras, D. W. Macmillan. New strategies in organic catalysis: the first enantioselective organocatalytic Friedel-Crafts alkylation [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123: 4370-4371.
- [9] S. F. Hall, A. C. Oehlschlager. Cationic rearrangements and cyclizations of diterpenoid olefins [J]. *Tetrahedron*, **1972**, 28: 3155-3173.
- [10] S. Giovanni, M. Raimondo. Use of solid catalysts in Friedel-Crafts acylation

- reactions [J]. *Chem. Rev.*, **2006**, 106: 1077-1104.
- [11] V. Jonas, G. Frenking, M. T. Reetz. Comparative theoretical study of Lewis acid-base complexes of BH₃, BF₃, BCl₃, AlCl₃, and SO₂ [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116: 8741-8753.
- [12] H. Chermette. Chemical reactivity indexes in density functional theory [J]. *J. Comput. Chem.*, **2015**, 20: 129-154.
- [13] R. Rukkumani, K. Aruna, P. S. Varma, K. N. Rajasekaran, V. P. Menon. Comparative effects of curcumin and an analog of curcumin on alcohol and PUFA induced oxidative stress [J]. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2004**, 7: 274-283.
- [14] G. A. Olah, Y. Halpern, J. Shen, Y. K. Mo. Electrophilic reactions at single bonds. XII. Hydrogen--deuterium exchange, protolysis (deuterolysis), and oligocondensation of alkanes with superacids [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 95: 1251-1256.
- [15] (a) K. T. Leffek, A. F. Matheson. Secondary Kinetic isotope effects in bimolecular nucleophilic substitutions. VI. Effect of α and β deuteration of alkyl halides in their menshutkin reactions with pyridine in nitrobenzene [J]. *Can. J. Chem.*, **1972**, 50: 986-991; (b) A. J. Kresge, D. A. Drake, Y. Chiang. Secondary isotope effects on the ionization of 2-nitropropane [J]. *Revue Canadienne De Chimie.*, **1974**, 52: 1889-1896; (c) K. O'Donnell, R. Bacon, K. L. Chellappa, R. L. Schowen, J. K. Lee. Catalysis in organosilicon chemistry. III. Catalytic mode, solvent isotope effects, and transition-state structure in hydride expulsion from silicon [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 94: 1847-1897.
- [16] G. Barkhordarian, T. Klassen, M. Dornheim, R. Bormann. Unexpected kinetic effect of MgB₂ in reactive hydride composites containing complex borohydrides [J]. *J. Alloy. Compd.*, **2007**, 440: 18-21.
- [17] R. M. Wightman, S. P. Forry, R. Maus, D. Badocco, P. Pastore. Rate-determining step in the electrogenerated chemiluminescence from tertiary amines with tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) [J]. *J. Pharm. Chem. B.*, **2004**, 108: 19119-19125.
- [18] G. Dyker. Transition metal catalyzed coupling reactions under C-H activation [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38: 1698-1712.
- [19] (a) Y. Kido, S. Yoshimura, M. Yamaguchi, T. Uchamaru. Aromatic. BETA.-silylethenylation reactions via organogallium compounds [J]. *B. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, 72: 1445-1458; (b) N. Chatani, H. Inoue, T. Ikeda, S. Murai. Ru (II)-and Pt (II)-catalyzed cycloisomerization of ω -aryl-1-alkynes. generation of carbocationic

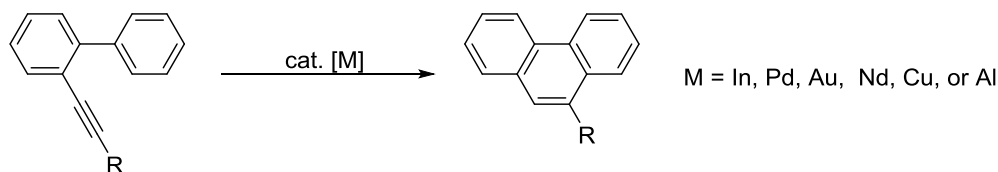
- species from alkynes and transition metal halides and its interception by an aromatic ring [J]. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65: 4913-4918; (c) T. Tsuchimoto, T. Maeda, E. Shirakawa, Y. Kawakami. Friedel-Crafts alkenylation of arenes using alkynes catalysed by metal trifluoromethanesulfonates [J]. *Chem. Commun.*, **2000**: 1573-1574.
- [20] D. E. Woon, T. H. Dunning. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon [J]. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98: 1358-1371.
- [21] C. D. Gelatt, A. R. Williams, V. L. Moruzzi. Theory of bonding of transition metals to nontransition metals [J]. *Phys. Rev. B Cond. Mat.*, **1983**, 27: 2005-2013.
- [22] K. Komeyama, R. Igawa, K. Takaki. Cationic iron-catalyzed intramolecular alkyne-hydroarylation with electron-deficient arenes [J]. *Chem. Commun.*, **2010**, 46: 1748-1750.
- [23] N. Asao, T. Sudo, Y. Yamamoto. Lewis acid-catalyzed trans-hydrosilylation of alkynes [J]. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61: 7654-7655.
- [24] S. M. Hubig, J. K. Kochi. Direct observation of the wheland intermediate in electrophilic aromatic substitution. reversible formation of nitrosoarenium cations [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122: 1359-1368.

第三章 三氟甲磺酸铁催化的炔烃分子内氢芳基化反应研究

3.1 课题研究背景

菲是一类重要的功能性分子，不仅在天然产物的合成，还在医药合成上有广泛的应用。目前，已经有许多的反应报道了菲框架的合成，其中，芳炔-炔烃的过渡金属催化的分子内氢化芳基化取得了巨大的成功（图 3-1 a）。2017 年，我们小组还报道了首例主族金属催化的分子内的炔烃和芳炔的氢芳基化反应。考虑到菲这个框架的重要性，我们希望找到一种更加有效的方法来实现这个结构的合成（图 3-1 b）。

(a) Previous work:



(b) This work:

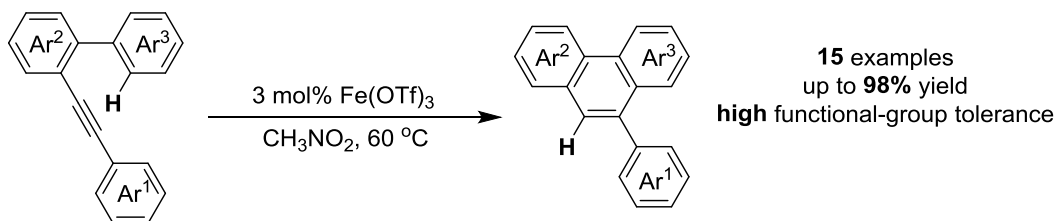


图 3-1 分子内氢芳基化反应

3.2 铁路易斯酸催化的炔烃反应的简介

铁作为地球上金属含量仅次于铝的元素^[1]，具有廉价易得，毒性低等特性。在化学上有着及其广泛的应用。和铝相似，也能催化傅克烷基化^[2]，傅克酰基化^[3]。（图 3-2）

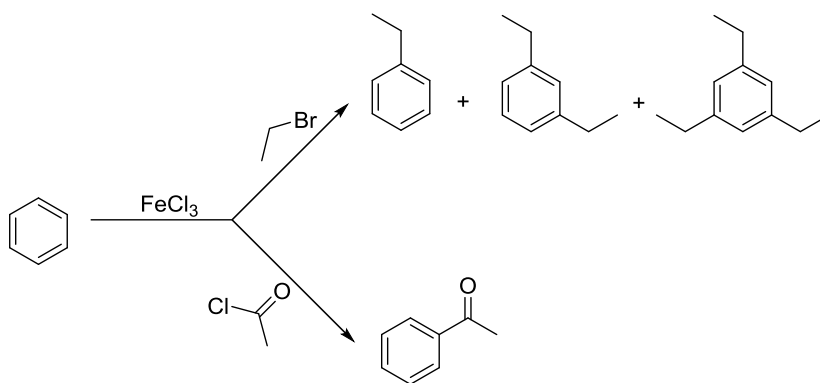


图 3-2 铁催化的傅克反应

此外，铁作为路易斯酸，能催化炔烃的一系列反应。羟基在路易斯酸作用下生成碳正离子，碳正离子对炔烃进行亲电反应，经历烯醇重排得到羰基产品^[4]。（图 3-3）

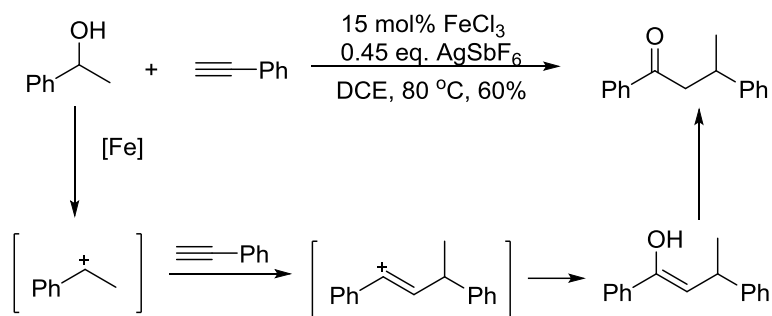


图 3-3 铁催化的炔烃的反应

β 位羟基炔在三氯化铝催化下生成分子内联烯^[5]。羟基在路易斯酸作用下质子化，进攻炔烃后通过异构化得到联烯正离子，接下来联烯正离子对芳环进行亲电加成得到产品。（图 3-4）

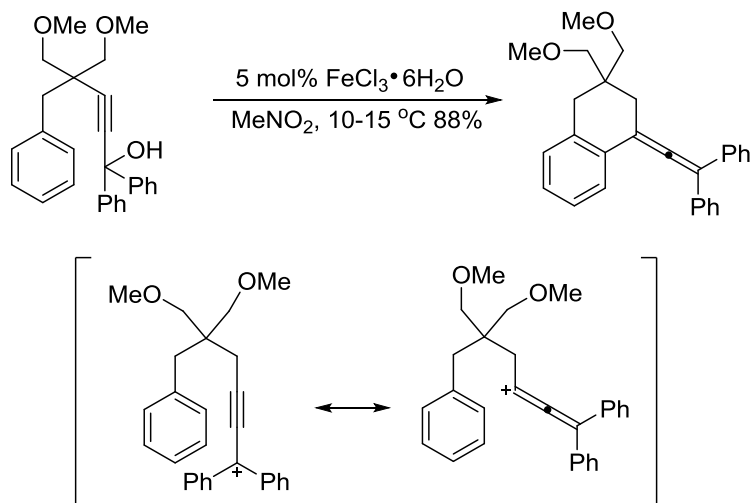


图 3-4 铁催化的炔烃的反应

在六水合三氯化铁的作用下，分子间的苯乙炔和苯酚发生环异构化反应生成苯并呋喃衍生物^[6]。（图 3-5）

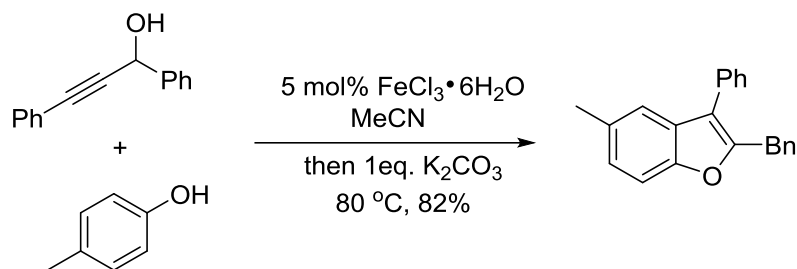


图 3-5 铁催化的炔烃的反应

催化量路易斯酸三氯化铁还能催化分子间的炔基和苯环的氢芳基化反应得到取代的三甲基苯^[7]。反应中铁作为路易斯酸和炔基配位增强炔基的亲电性，进而接受苯环的亲电进攻生成苯乙烯取代三甲基苯。（图 3-6）

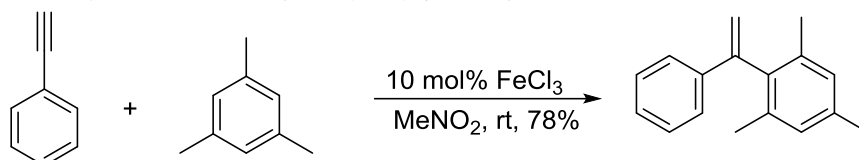


图 3-6 铁催化的炔烃的反应

2009 年，Bo Zhou 课题组发表了使用六水合三氯化铁为路易斯酸催化的分子间的炔烃的溴乙烯化反应^[8]。（图 3-7）该反应与傅克反应类似，与傅克烷基化反应不同的是，该反应在生成烯基正离子后，通过后续反应可以保留溴离子，从而得到烯基溴衍生物，而烯基溴为偶联反应常用到的前体分子^[9]，因而该产品的后续衍生化提供了可能。

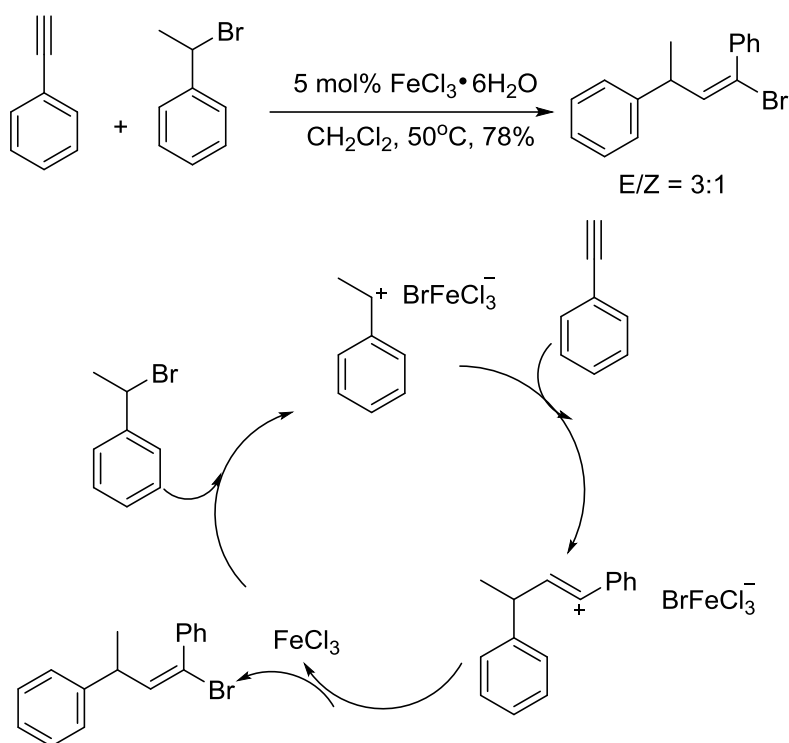


图 3-7 六水合三氯化铁为路易斯酸催化的分子间的炔烃的溴乙烯化反应

2012 年, Cheng 研究小组发展了一种温和的使用路易斯酸三氯化铁催化的分子内的酰氯对炔基的酰卤化反应^[10]。反应在 0°C 下就能进行, 产率优秀。除了产率优秀以外, 反应的选择性也十分良好。(图 3-8) 该反应生成了一个 α - β 不包含烯烃衍生物, 为后续发生迈克尔加成以及发生芳基偶联反应提供了可能的方法^[11]。

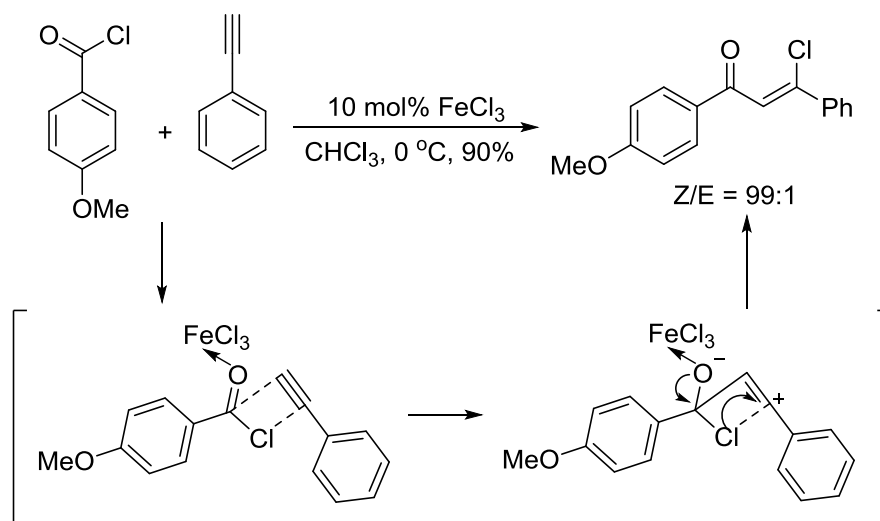


图 3-8 三氯化铁催化的分子内的酰氯对炔基的酰卤化反应

路易斯酸催化的炔烃的水合反应是炔的官能团化的一个特色, 该反应可以直接转化末端炔烃为酮, 是合成酮类衍生物的一个重要的途径。2009 年, Darcel 研

究小组就以路易斯酸三氯化铁为催化剂，水为添加剂，实现了对甲基苯乙炔的水合反应^[12]。该工作代表了首次使用铁路易斯酸为催化剂实现炔烃水合反应。尽管催化反应的机理现在还不清楚，空气的参与在其中有着重要的作用，目前，相关的反应机理正在研究之中。

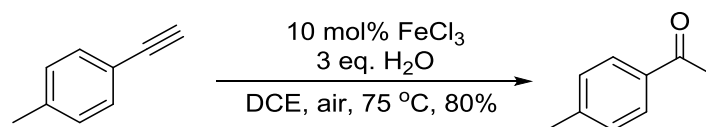


图 3-9 三氯化铁催化的对甲基苯乙炔的水合反应

用酰胺将炔烃氢氨基化反应的反应在路易斯酸三氯化铁，吡啶和碳酸铯的作用下已经实现。2012 年，Domínguez 实现了这一反应。该反应产率良好。反应的对映选择性优秀^[13]。（图 3-10）

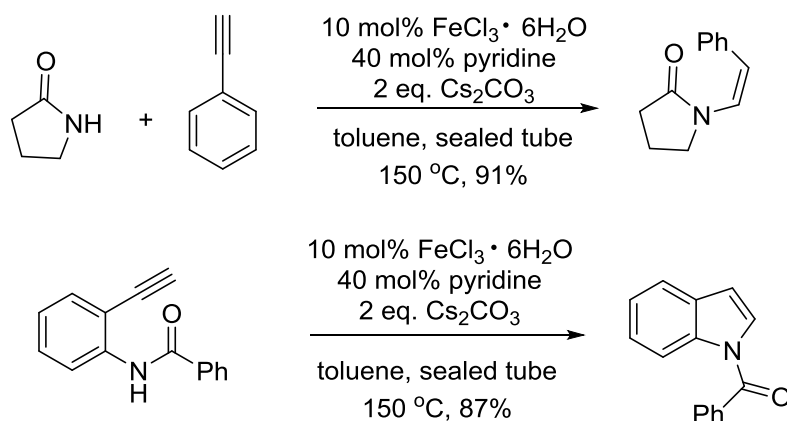


图 3-10 三氯化铁催化的炔烃氢氨基化反应

可以看出，在铁路易斯酸的催化作用下，炔烃可以完成傅克烷基化，酰基化，环异构化，水合化，碳卤化，氢芳基化等等反应。在上一章我们使用三氯化铝作为主族元素首次实现了炔烃分子间氢芳基化合成了菲类衍生物。鉴于菲类衍生物具有及其广泛的应用前景，发展出更加高效，光谱的方法合成菲骨架将是十分有意义的工作。因此，在本章中，我们尝试使用三氟甲磺酸铁作为铁路易斯酸，来实现高效地合成菲骨架的方法。

3.3 底物设计以及反应条件优化

在底物的选择方面，鉴于之前的工作积累，我们继续选用联苯为母体的分子内炔烃为反应原料。我们认为，由于三氯化铝和三氟甲磺酸铁的相似性，使用三氟甲磺酸铁也能和炔烃配位，并活化炔烃。

在实验的开始阶段，我们选用乙腈为反应溶剂，三氟甲磺酸铁（II）为路易

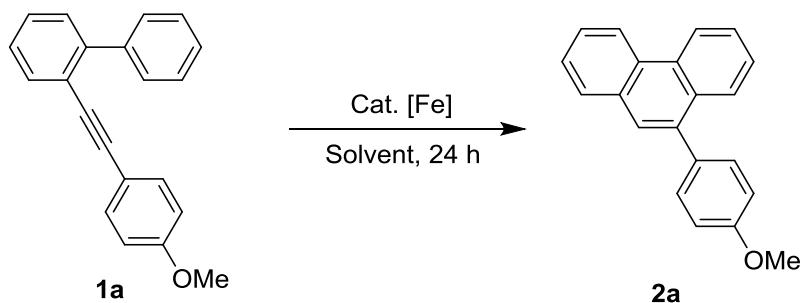
斯酸，反应温度为常温，并在 Schlenk 管中隔绝空气进行，在经历了一天的反应时间后，我们并没有分离出氢芳基化产品，而是定量地回收了原料（表 3-1, entry 1）。这可能是由于乙腈是配位型溶剂^[14]，使用三氟甲磺酸铁为催化剂时候会和乙腈配位，从而削弱反应性。在接下来的实验中，我们选用甲醇为反应媒介，继续使用 10 mol%当量的三氟甲磺酸铁（II）为氢芳基化催化剂，在常温下我们依然没有监测到氢芳基化产品 **2a**（表 3-1, entry 2）。为了验证配位型溶剂是否真的影响反应性，在接下来的工作中，我们又使用了二氯甲烷为反应溶剂，并没有改变反应催化剂的当量。常温 24 小时后我们依然没有监测到氢芳基化产品的生成，然而原料的回收率却只有 12 mol%，这说明了在非配位型溶剂中三氟甲磺酸铁（II）开始催化反应，只是反应并非按照氢芳基化的方式进行，反应后的产品难以分离（表 3-1, entry 3）。接下来我们又使用了四氢呋喃这种溶解性非常好的溶剂，继续使用 10 mol%的三氟甲磺酸铁（II）为催化剂，然而出乎我们意料的是，即使选用四氢呋喃，我们依然没有得到氢芳基化产品（表 3-1, entry 4）。这可能是因为四氢呋喃虽然溶解性强，但依然有一定的配位性能所导致^[15]。于是我们选用了硝基甲烷这种溶解性好，配位差的溶剂为反应媒介^[16]。令我们高兴的是，在使用硝基甲烷后，10 mol%当量的三氟甲磺酸铁（II）在常温下就能催化氢芳基化反应，24 小时我们分离到了 14%的氢芳基化产品 **2a**，尽管依然有 79 %的原料没有反应完（表 3-1, entry 5）。这可能是由于三氟甲磺酸铁（II）的催化性能不够所导致。

在接下来的条件优化中，我们继续筛选了催化剂铁的种类。反应溶剂为硝基甲烷，当我们使用氯化亚铁为路易斯酸的时候，常温下 24 小时我们分离到了 13%的产品，并回收了 80 %的反应原料（表 3-1, entry 6）。氯化亚铁和三氟甲磺酸铁（II）的路易斯酸性相当，这说明路易斯酸性对反应有一定的影响。为了验证这个猜想，我们选用了路易斯酸性很弱的七水合硫酸亚铁为反应催化剂，催化剂当量保持不变，反应一天后我们并没有监测到任何反应产品（表 3-1, entry 7）。尽管反应并不进行，但这也证实了我们的猜想。二茂铁作为一类特殊的铁盐，能够催化一些偶联反应^[17]，当我们使用二茂铁为反应的催化剂的时候，氢芳基化反应并没有能够顺利进行（表 3-1, entry 8），一方面可能是因为二茂铁的位阻较大，另外一个方面可能是因为二茂铁的配位对铁有 π 电子给与作用，大大削弱了铁的路易斯酸性，从而导致不能和炔基配位。接下来我们尝试从三价的铁盐找到反应的突破口。三价铁盐由于更多的配位的存在，会有更多的诱导效用，相对于二价铁，三价铁的中心原子能都显示更多的电正性，路易斯酸性也就越强。使用九水合硝酸铁为催化剂时我们依然没有能都得到反应产品（表 3-1, entry 9）。这之前推断配位性溶剂不利于反应性的论断是一致的，因为水的存在会大大地降低硝

酸铁作为路易斯酸的能力。在上述实验的基础上，我们选用了无水的三氟甲磺酸铁(III)为该氢芳基化反应的催化剂，在使用 10 mol% 催化量时，我们以 44 mol% 的产率得到了氢芳基化产品，虽然产率依然不算优秀，但相对与之前的结果已经有了很大的突破（表 3-1, entry 10）。

温度对热反应的影响是十分明显的，考虑到这一点，接下来的反应中我们提高反应的温度到 60 °C。反应的结果与我们预料的一致，经过 24 小时后我们得到了 92% 的优秀产率（表 3-1, entry 11）。10 mol% 的催化量对于一个催化反应而言，依然有更大的提升空间，于是在接下来的反应中，我们使用了封管为反应容器，在使用封管的条件下，我们可以操作得更精细，杜绝了水和氧气对反应的影响，因而我们能够将反应的催化剂当量降到 3%，这是一个非常令人鼓舞的结果。在 3% 的三氟甲磺酸铁(III) 为催化剂的条件下，副反应也更少，于是我们得到了 98% 的核磁产率，即使是分离产率，也达到了 95% 的优秀水平（表 3-1, entry 12）。为了验证反应中三氟甲磺酸铁(III) 的必要性，我们设计了控制实验，在没有三氟甲磺酸铁(III) 的参与下，**1a** 的反应不能得到任何氢芳基化产品，原料也被定量回收（表 3-1, entry 13）。最后硝基甲烷为溶剂，3% 的三氟甲磺酸铁(III) 为催化剂，温度 60 °C 被定位最优反应条件。

表 3-1、条件优化 ^a



Entry	Solvent	Cat. [Fe] (mol%)	Temperature (°C)	Yield (%) ^b
1	CH ₃ CN	Fe(OTf) ₂ (10)	rt	0 (100) ^c
2	CH ₃ OH	Fe(OTf) ₂ (10)	rt	0 (100) ^c
3	CH ₂ Cl ₂	Fe(OTf) ₂ (10)	rt	0 (12) ^c
4	THF	Fe(OTf) ₂ (10)	rt	0 (4) ^c
5	CH ₃ NO ₂	Fe(OTf) ₂ (10)	rt	14 (79) ^c
6	CH ₃ NO ₂	FeCl ₂ (10)	rt	13 (80) ^c
7	CH ₃ NO ₂	FeSO ₄ ·7H ₂ O (10)	rt	0 (80) ^c
8	CH ₃ NO ₂	Cp ₂ Fe (10)	rt	0 (100) ^c

9	CH ₃ NO ₂	Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O (10)	rt	0 (100) ^c
10	CH ₃ NO ₂	Fe(OTf) ₃ (10)	rt	44 (53) ^c
11	CH ₃ NO ₂	Fe(OTf) ₃ (10)	60	92 (0) ^c
12 ^d	CH ₃ NO ₂	Fe(OTf) ₃ (3)	60	98 (95) ^e
13 ^d	CH ₃ NO ₂	Fe(OTf) ₃ (0)	60	0 (100) ^c

^a All reactions were carried out using **1a** (0.2 mmol) and Cat. [Fe] in anhydrous solvent (3 mL) in a Schlenk tube at rt under argon atmosphere. ^b The yield was determined by ¹H NMR analysis (400 MHz) of the crude reaction mixture employing CH₂Br₂ (0.2 mmol) as the internal standard. ^c Recovered yield of **1a**. ^d The reaction was carried out in a sealed tube. ^e Isolated yield of **2a**.

3.4 底物普适性研究

确定了最优氢芳基化反应条件之后,我们工作的重点转到了研究底物的普适性上,首先我们探究了与炔基相连的苯环 Ar¹ 上的电子效应(表 3-2)。炔烃上电子云密度越大,越有利于缺电子路易斯酸配位,于是我们首先探究了推电子基团对反应的影响。与我们设想的一致,当我们使用对位甲氧基取代的 Ar¹ 为炔基上的取代基的时候,经过 24 小时反应得到了优秀的产率(表 3-2, **2a**)。受到这个结果的鼓舞,我们继续使用对位乙氧基取代的 Ar¹ 为炔基的取代基,反应的产率依然十分优秀,24 h 后以 83% 的收率完成反应(表 3-2, **2b**)。从这两个结果上可以看出,随着氧上面烷基取代基的增多,反应的产率会变低,这可能是由于更多的烷基会造成反应过程中产物分解导致。接下来的工作中我们尝试使用了甲基为 Ar¹ 上的取代基,甲基连接在苯环上的时候,由于超共轭的作用,也会有一定的推电子效应,不过比起甲氧基而言稍弱,两者之间推电子性质的差异造成了反应结果之间的差异。对位甲基取代情况下,反应速度变慢,收率降低,经过两天后以 41% 的产率得到氢芳基化产品(表 3-2, **2c**)。这一结果也证实了我们推定的推电子基团有利于反应的假设。在后续的反应中,我们继续合成了没有取代基的 Ar¹ 为炔基上的取代基。由于既没有推电子基团的作用,也没有吸电子基团的作用,炔基上的电子云密度相对甲氧基,乙氧基,甲基来说低,于是该氢芳基化反应需要 87 个小时完成,产率较甲基而言进一步降低(表 3-2, **2d**)。为了验证 Ar¹ 上的吸电子基团对反应的影响,我们首先使用了弱吸电子基团氯,令我们沮丧的是,当 Ar¹ 上有吸电子基团存在的时候,反应难以进行,在经历了长达 120 h 的加热后,依然没有检测了氢芳基化产品的生成(表 3-2, **2e**)。至此,我们没有继续尝

试 Ar¹ 上更强吸电子基团对氢芳基化反应的影响。

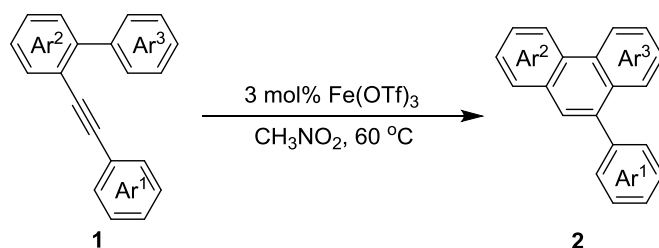
为了更好地探究 Ar² 苯环上的电子效应, 我们采用对位甲氧基取代的 Ar¹ 苯环为炔基上的取代基, 这是因为在 Ar¹ 苯环上存在甲氧基的条件下, 可以得到更好的收率。根据我们的推断, 炔基和路易斯酸反应后将生成烯基正离子, 增大 Ar² 苯环的电子云密度将削弱正离子的活性, 从而不利于反应的进行。于是我们首先使用了对位甲基取代的 Ar² 为反应底物, 36 小时后反应得到了 83% 产率的氢芳基化产品 (表 3-2, **2f**), 尽管产率没能达到优秀, 但是可以看出, 相对与 Ar¹ 上的电子效应对反应的明显的影响, Ar² 上的电子效应对反应产率的影响不是那么明显。在得到了弱给电子基团甲基的反应结果回馈后, 我们继续使用了推电子性能更强的甲氧基为 Ar² 上的供电子基团, 反应的产率和时间都较 **2a** 有所下降和延长。这也证实了我们关于 Ar² 环上的电子效应的猜测 (表 3-2, **2g**)。

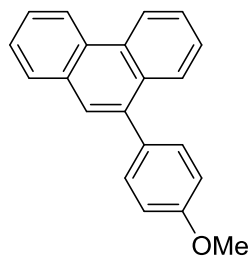
在完成了 Ar¹ 和 Ar² 苯环上的电子效应对反应的影响以后, 我们开始探究 Ar³ 上的苯环对反应时间和效率的影响。根据机理推测, 形成烯基正离子以后会对 Ar³ 环进行亲电加成, 因此 Ar³ 上电子云密度越高, 亲电加成的效率也就越高, 反应产率也会越高。在 Ar³ 环上最初的尝试中, 我们使用反应位点间位取代的甲基为给电子基团来验证我们的推论 (表 3-2, **2h**)。于此同时我们继续保持 Ar¹ 上为甲氧基取代苯环, 从而可以使得反应产率更高。Ar³ 上间位甲基的反应结果表明, 间位存在弱给电子基团的条件下, 反应的时间和产率均不受到影响, 24 小时后依然以 91% 的优秀产率得到了氢芳基化产品。得到 Ar³ 上弱给电子基团对反应的影响的结果后, 我们继续设计了并验证了弱电子基团对反应的影响。从反应结果可以看出, 弱吸电子基团对反应有促进作用, 24 h 后反应以 97% 几乎定量的产率得到了氢芳基化产品 (表 3-2, **2i**)。尽管这与我们推断了 Ar³ 上电子云密度高有利于反应相悖, 但考虑到反应是在 Ar³ 上取代基团的间位反应, 在 Ar³ 的间位的推电子基团并不能对亲电反应更有利^[18], 这两种作用综合起来也就造成了 **2i** 的实验结果。

官能团的容忍性是一个有机反应是否有使用价值的一个重要的评判标准。为了得到三氟甲磺酸铁 (III) 催化的分子内炔烃的氢芳基化反应的官能团容忍性, 我们固定了 Ar¹ 和 Ar² 上的取代基团, 分别是对位甲氧基取代的 Ar¹ 和对位甲基取代的 Ar², 从而使得反应能够更好地生成氢芳基化产品。羟基不仅是强推电子基团, 还是常用的官能团, 在酰化反应, 酯化反应中有着十分广泛的应用^[19]。基于这一点, 我们首先测试了 Ar³ 上羟基对反应的影响。实验结果表明, 当 Ar³ 上为羟基取代的时候, 经历 48 小时后得到了 54% 的产品 (表 3-2, **2j**)。这是一个中等的产率, 表明 Ar³ 上强给电子基团的存在虽然并不能促进反应的进行, 但是羟基作为一个广泛应用的官能团, 在该氢芳基化反应中能够被容忍。同 **2h** 一样,

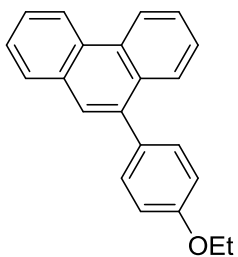
我们也测试了在 Ar^1 和 Ar^2 都存在有利于反应的取代基的条件下, Ar^3 上的甲基对反应的影响, 结果表明弱给电子基团甲基能够给与氢芳基化反应更多的产率 (表 3-2, **2k**)。除此意外, 甲基一个应用性广的官能团, 可以参与一系列氧化反应^[20]。对于 **2l** 和 **2i** 的反应结果发现, Ar^2 上甲基的存在会削弱反应的产率, 延长反应的时间, 这一点是可以预料到的, 正如 **2k** 相对于 **2h**, 反应产率也降低了一样, 这是由于 Ar^2 上甲基的存在并不能促进反应的进行导致, 这一点也可以通过对比 **2a** 和 **2f** 的结果得知。尽管如此, 引入溴这个官能团以后, 氢芳基化反应得到的菲骨架的分子就有了进一步发生偶联反应得到更复杂分子的可能 (表 3-2, **2l**)。 Ar^3 上吸电子基团甲氧羰基的存在有利于反应单一地生成氢芳基化产品, 但是另一方面, 甲氧羰基的存在也会是 Ar^3 环电子云密度降低, 这一点通过反应时间体现了出来。从图中可以看出, Ar^3 上引入甲氧羰基后, 反应需要 120 h 来完成 (表 3-2, **2m**), 但是反应产率较之前的溴, 甲基等基团大大提高。引入的甲氧羰基可以通过水解, 氨解的方式得到更多官能化的分子^[21], 具有十分重要的合成意义。受到这个结果的鼓舞, 我们继续引入了氰基, 作为强吸电子基团, 以及官能团。可以看出, 在引入腈基后, 反应产率大幅度下降 (表 3-2, **2n**)。36 个小时后我们仅分离到 50% 的氢芳基化产品, 显然, 这是由于 Ar^3 上强吸电子基团导致反应产率下降所致。虽然甲氧羰基也是吸电子基团, 但是由于甲氧基的 $\text{p}-\pi$ 共轭作用, 使用羰基对苯环的吸电子能力下降, 这也就解释了为什么同为吸电子基团, 而氰基和甲氧羰基的反应差别如此的大。**2o** 的反应结果和 **2k** 类似, 这两个结果的对比与之前推论 Ar_1 上强推电子基团对反应有利是一致的 (表 3-2, **2o**)。最后我们还在 Ar^3 上引入了羰基, 作为一个强吸电子基团, Ar_3 上引入羰基以后, 反应时间有所延长, 反应产率有所降低 (表 3-2, **2p**), 这可能是由于羰基的存在会使得路易斯酸和炔基配位^[22], 从而发生一些副反应所致。

表 3-2、底物普适性研究 ^a

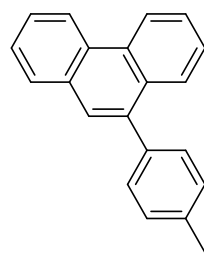




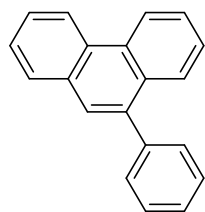
2a, 24 h, 95%



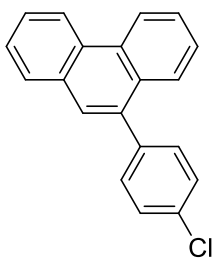
2b, 24 h, 83%



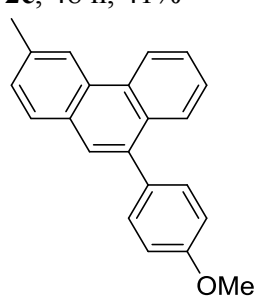
2c, 48 h, 41%



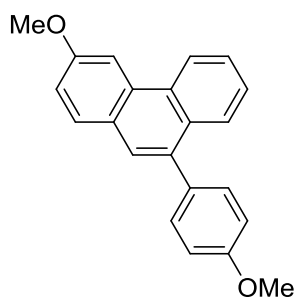
2d, 87 h, 38%



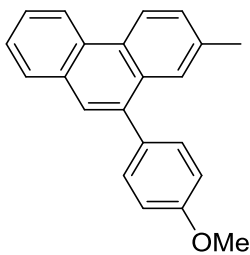
2e, 120 h, NR



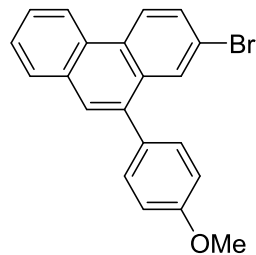
2f, 36 h, 83%



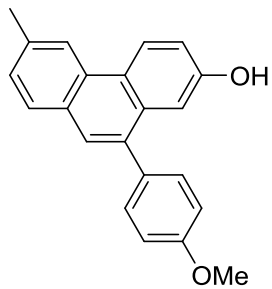
2g, 36 h, 52%



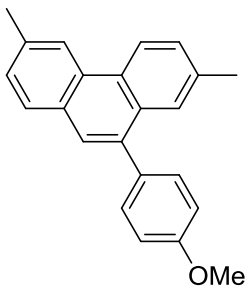
2h, 24 h, 91%



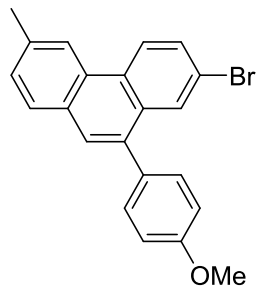
2i, 24 h, 97%



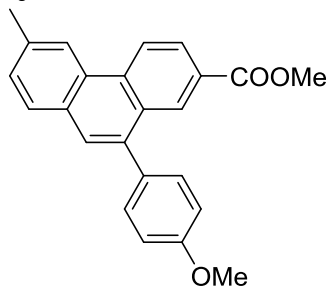
2j, 48 h, 54%



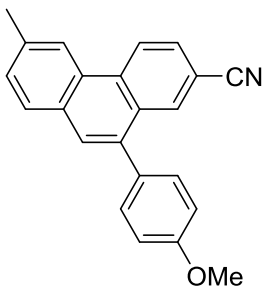
2k, 24 h, 63%



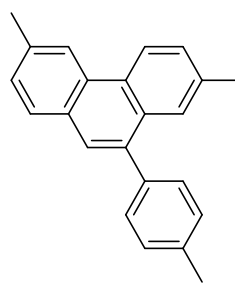
2l, 36 h, 77%



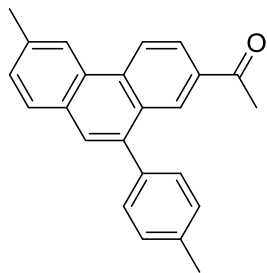
2m, 120 h, 93%



2n, 36 h, 50%



2o, 36 h, 41%



2p, 48 h, 52%

^a All reactions were carried out using **1** (0.2 mmol) and Fe(OTf)₃ (3 mol%) in anhydrous CH₃NO₂ (3 mL) in a sealed tube at 60 °C under argon atmosphere. Isolated yield was reported.

尽管反应在实验室取得了成功,然而,由于实验室使用的反应原料往往量小,扩大到一定程度后未必能重复出来,因此,为了验证一个有机反应的可行性,往往需要给反应设计一个扩大反应,如果扩大反应依然能够以不错的收率取得想要的产品,那么这个反应可能能够在实际中有应用。基于以上这一点,为了验证三氟甲磺酸铁(III)催化的炔烃分子内氢芳基化反应的实际应用价值,我们为这个反应准备了扩大反应。我们使用了 3.6 mmol, 1.036 g 的分子内对甲氧基取代的炔为原料,在 3 mol% Fe(OTf)₃ 为催化剂,硝基甲烷为溶剂的情况下,反应温度 60 °C。反应结果表明,即使是扩大反应,三氟甲磺酸铁(III)催化的氢芳基化反应依然能够以 81%的产率得到菲骨架的氢芳基化产品。这就证明了该反应的实际应用价值,也为该反应在工业合成以及药物合成上奠定了应用价值。

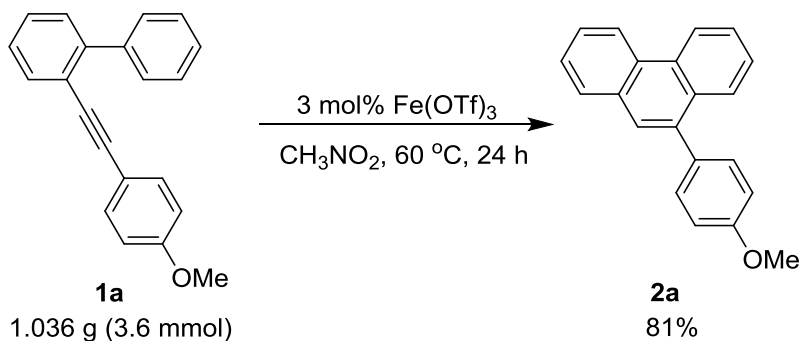


图 3-11 标准反应的扩大反应

3.5 反应机理探讨

基于以上的反应事实,以及以前三氯化铝催化的炔烃氢芳基化反应工作。我们为该反应提出了一个可能的反应机理。在路易斯酸三氟甲磺酸铁(III)的作用下,分子内炔烃的炔基和 Fe(OTf)₃ 配位形成中间体 **3**, 配位后的炔烃电子云密度

降低, 接受苯环作为亲核试剂的进攻, 三氟甲磺酸铁(III)则失去一分子负离子, 三氟甲磺酸根负离子(OTf⁻)。自此, 韦氏中间体 **4** 形成^[23]。韦氏中间体 **4** 由于正离子的特性, 容易失去氢离子, 因此, 会自发发生去质子化(deprotonation)生成烯基铁中间体 **5**^[24], 中间体 **5** 是一个不稳定的结构, 在存在质子的情况下会发生质解失去铁。在上一步去质子化过程中生成的氢离子, 会和烯基铁中间体发生质子化作用, 使得烯基铁中间体质子化生成氢芳基化产品。同时生成的 Fe(OTf)₂ 会和三氟甲磺酸根负离子(OTf⁻) 结合, 重新生成催化剂。完成催化循环。作为铁路路易斯酸催化的氢芳基化反应, 虽然我们没有做同位素动力学实验, 但可以预料的是, 铁催化的氢芳基化反应应该和铝路易斯酸催化的氢芳基化反应类似, 反应过程中没有碳氢键活化的步骤, 仅有作为路易斯酸的活化炔烃的作用存在。

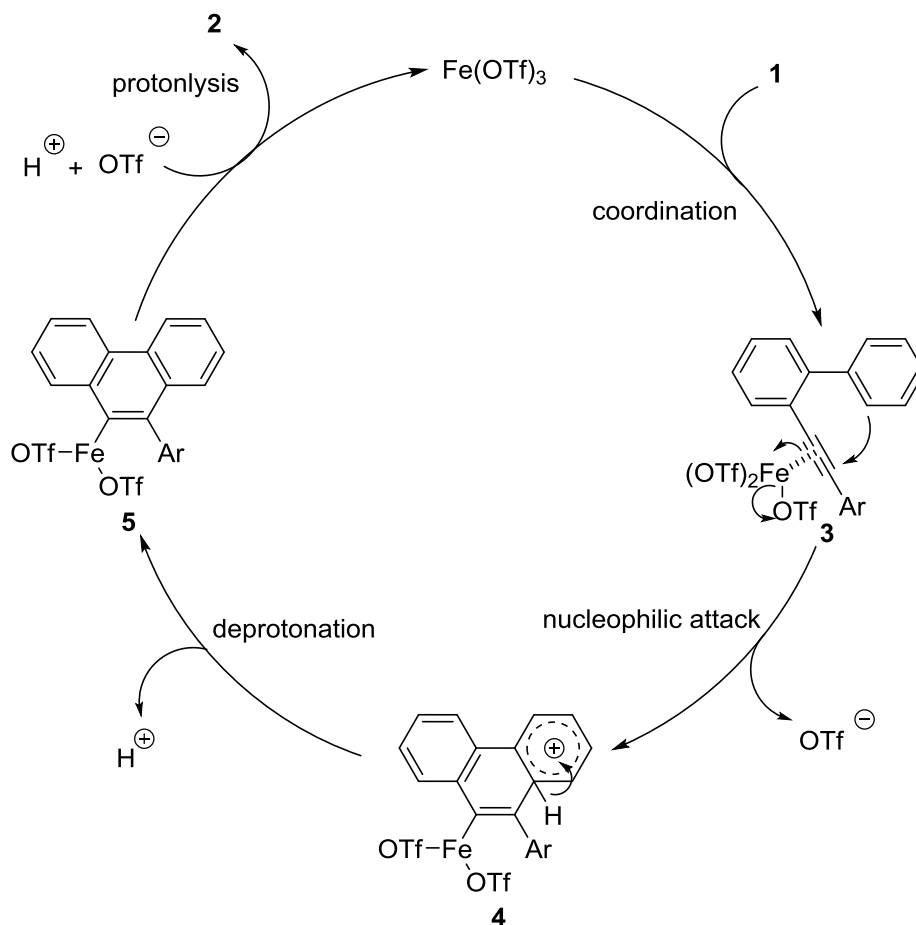


图 3-12 可能的反应机理

3.6 本章小结

通过文献调研以及组内之前的工作, 结合自己所做的三氯化铝催化的炔烃分子内氢芳基化反应研究。我们认为既然铁路路易斯酸能催化包括烷基化, 酰基化,

碳卤化在内的一系列炔烃的反应，基于反应机理的相似性，铁路易斯酸应该也能催化炔烃分子内氢芳基化反应。在本章工作中，我们发展出了一种实用的三氟甲磺酸铁(III)催化的炔烃分子内氢芳基化反应。通过对反应溶剂的筛选，非配位型溶剂，加热的条件被挑选为反应的最优条件，对催化剂的优化显示出了三氟甲磺酸铁(III)优秀的反应性能。随后我们对底物的普适性进行了研究。在经过对联苯炔框架上三个苯环上的电子效应的研究后，我们得到了不同苯环上的电子效应对反应不同影响。 Ar^1 苯环上的推电子基团有利于反应， Ar^2 上的吸电子基团有利于反应。 Ar^3 上的反应有电子效应和间位导致的反应效应结合决定。对官能团的容忍性研究表明，大部分官能团，例如，羟基，羰基，甲氧羰基，腈基，卤素等官能团都能在该反应条件下稳定存在。此外，基于反应方法适用性的需求，我们设计并进行了扩大反应，扩大反应的结果表明该反应具有工业和医药生产的使用价值。基于以上，实验事实，我们提出了 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 催化的氢芳基化的反应机理。该反应机理和三氯化铝催化的氢芳基化的反应机理类似，是三氟甲磺酸铈催化的炔烃氢芳基化机理中的一部分。总之， $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 催化的炔烃分子内氢芳基化反应具有催化剂使用量低，反应官能团容忍性好，实用性佳的特点，为今后菲类衍生物的合成，及其在医药行业上的应用提供了理论和实用的基础。

3.7 参考文献

- [1] B. James, F. Guillaume, G. Franxqis, R. Jean-Pascal, V. V. Struzhkin, V. Gyrugy, M. Giulio. Iron partitioning in Earth's mantle: toward a deep lower mantle discontinuity [J]. *Science*, **2003**, 300: 789-790.
- [2] (a) Z. Yingsheng, F. Siong Wan, S. Susumu. Iron/amino acid catalyzed direct N-alkylation of amines with alcohols [J]. *Angew. Chem.*, **2011**, 42: 3006-3009; (b) J. Christoffers, H. Frey, A. Rosiak. Iron catalysis in organic chemistry: reactions and applications [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 139: 12346-12348.
- [3] M. H. Valkenberg, C. Decastro, W. F. Holderich. Friedel-Crafts acylation of aromatics catalysed by supported ionic liquids [J]. *Appl. Catal. A General.*, **2001**, 215: 185-190.
- [4] L. R. Jefferies, S. P. Cook. Alcohols as electrophiles: iron-catalyzed Ritter reaction and alcohol addition to alkynes [J]. *Tetrahedron*, **2014**, 70: 4204-4207.
- [5] W. Huang, Q. Shen, J. Wang, X. Zhou. One-step synthesis of substituted dihydro- and tetrahydroisoquinolines by $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ catalyzed intramolecular Friedel-Crafts reaction of benzylamino-substituted propargylic alcohols [J]. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73: 1586-1589.
- [6] F. Q. Yuan, F. S. Han. Iron - catalyzed direct synthesis of densely substituted benzofurans and naphthopyrans from phenolic compounds and propargylic alcohols [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2013**, 355: 537-547.
- [7] R. Li, S. R. Wang, W. Lu. FeCl_3 -catalyzed alkenylation of simple arenes with aryl-substituted alkynes [J]. *Org. Lett.*, **2007**, 9: 2219-2222.
- [8] Z. Liu, J. Wang, Y. Zhao, B. Zhou. A mild and efficient iron-catalyzed synthesis of alkenyl halides via direct addition of benzyl halides to arylalkynes [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2009**, 351: 371-374.
- [9] B. José, V. Carlos, B. Gustavo, E. María, A. Fernando. Developments in Pd catalysis: synthesis of 1H-1,2,3-triazoles from sodium azide and alkenyl bromides [J]. *Angew. Chem.*, **2010**, 45: 6893-6896.
- [10] P. Gandeepan, K. Parthasarathy, T. H. Su, C. H. Cheng. Iron-catalyzed synthesis of β -chlorovinyl and α , β -alkynyl ketones from terminal and silylated alkynes with acid chlorides [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2012**, 354: 457-468.
- [11] N. H. Dr, T. H. Dr, K. A. J. Dr. Organocatalytic asymmetric michael reaction of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds and α,β -unsaturated ketones-a highly atom-

- economic catalytic one-step formation of optically active warfarin anticoagulant [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42: 4955-4957.
- [12] X. F. Wu, D. Bezier, C. Darcel. Development of the first iron chloride-catalyzed hydration of terminal alkynes [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2009**, 351: 367-370.
- [13] M. T. Herrero, J. D. de Sarraalde, R. SanMartin, L. Bravo, E. Dominguez. Cesium carbonate-promoted hydroamidation of alkynes: enamides, indoles and the effect of iron(III) chloride [J]. *Adv. Synth & Catal.*, **2012**, 354: 3054-3064.
- [14] K. F. Purcell, R. S. Drago. Studies of the bonding in acetonitrile adducts1 [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88: 919-924.
- [15] M. J. Sarsfield, M. Helliwell. Extending the chemistry of the uranyl ion: Lewis acid coordination to a U=O oxygen [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126: 1036-1037.
- [16] H. Characterization, U. S. Schubert, Analytical ultracentrifugation as a tool in supramolecular chemistry: a feasibility study using a metal coordination array [M]. **1997**.
- [17] T. L. Ho, M. Fieser, L. Fieser, Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) [J]. *Springer*, 2006, 20-90.
- [18] S. Ehrenson, R. T. C. Brownlee, R. W. Taft. A Generalized treatment of substituent effects in the benzene series. A statistical analysis by the dual substituent parameter equation (1) [J]. *Pro. in Phy. Org. Chem.*, **1973**: 1-80.
- [19] M. Therisod, A. M. Klibanov. Regioselective acylation of secondary hydroxyl groups in sugars catalyzed by lipases in organic solvents [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109: 3977-3981.
- [20] C. L. Yu, C. Wang, M. Frenklach. Chemical kinetics of Me thyl oxidation by molecular oxygen [J]. *J. Pharm. Sci.*, **1995**, 99: 14377-14387.
- [21] P. J. Murphy, J. Brennan. The Wittig olefination reaction with carbonyl compounds other than aldehydes and ketones [J]. *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, 17: 1-30.
- [22] M. Heshmat, T. Privalov. Carbonyl activation by borane Lewis acid complexation: H₂-splitting at activated carbonyl carbon in Lewis basic solvent and proton-transfer dynamics of boroalkoxide intermediate [J]. *Chem. - A Eur. J.*, **2017**, 23: 9098-9113.
- [23] S. M. Hubig, J. K. Kochi. Direct observation of the wheland intermediate in electrophilic aromatic substitution. reversible formation of nitrosoarenium cations [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122: 1359-1368.
- [24] N. Naohisa, H. Takuji, N. Masaharu. Iron-catalyzed diboration and carboboration of alkynes [J]. *Chem. - A Eur. J.*, **2015**, 21: 4257-4261.

第四章 三氟甲磺酸铜催化的炔烃分子内光 环化反应研究

4.1 课题研究背景

由于 1-萘酚及其衍生物其骨架广泛存在于天然产物和药物分子中^[1], 具有重要的生物活性和药物活性^[2]。近年来, 认可已经开发出了很多种合成 1-萘酚衍生物类化合物的合成方法, 比如说 Diels-Alder 反应^[3a], 苯炔环化反应^[4], 过渡金属催化下的环化反应^[5], 酸催化的环化反应^[6], 苯酞环化反应^[7], 阴离子环化反应^[8], 以及光参与的环化反应^[9]等。

通过 Diels-Alder 反应合成 1-萘酚衍生物的合成方法在上个世纪就已经开始被研究。

1996 年, Charlton J. L. 等人首次报道了由含有取代基的苯甲缩醛化合物和芳炔化合物反应生成 1-萘酚衍生物的的合成方法^[3a]。在该合成方法中, 含有取代基的苯甲缩醛化合物在酸的催化作用下, 转化生成极不稳定的异苯并呋喃中间体, 之后不稳定的异苯并呋喃中间体可以和芳炔化合物通过 Diels-Alder 反应环化加成生产 1-萘酚衍生物 (图 4-1)。

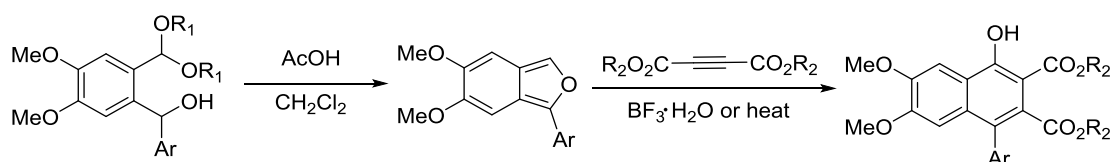


图 4-1 苯甲缩醛化合物和芳炔化合物反应生成 1-萘酚衍生物的的合成方法

1-萘酚类衍生物也可以通过苯炔环化得到。

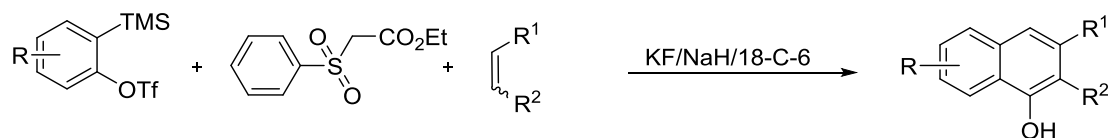


图 4-2 通过苯炔环化合成 1-萘酚衍生物的合成方法

2007 年, Xian H. 等人报道了通过苯炔环化合成 1-萘酚衍生物的合成方法^[4a]。在该合成方法中, 可能存在五个主要的反应步骤: 1、烯醇负离子对苯炔的亲核加成; 2、分子内的亲核取代反应; 3、Michael 加成反应; 4、环化反应; 5、消

除反应。在最佳的反应条件下，不同的苯炔化合物、 β -羰基化合物，Michael 受体均能得到较高收率的 1-萘酚衍生物的产品（图 4-2）。

过渡金属催化的有机反应在 1-萘酚衍生物的合成也是一种非常常见的 1-萘酚衍生物的合成方法之一^[5]。在过渡金属催化合成 1-萘酚衍生物的合成方法中，经常用的过渡金属化合物有铬、锰、铈、铜等过渡金属。

早在 1975 年，Dotz 等人就已经报道了铬卡宾配合物与炔烃化合物环化生成铬配位的 1-萘酚衍生物的合成方法^[5a]。在该合成方法中，反应条件温和，并且具有很高的区域选择性，而且官能团容忍性也很高，这就意味着通过该合成方法可以高选择性的生成含有各种官能团的 1-萘酚衍生物，无论是在药物合成还是在天然产物的合成中都具有非常重要的意义（图 4-3）。

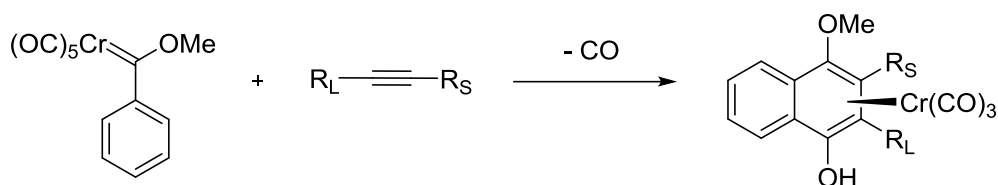


图 4-3 铬卡宾配合物与炔烃化合物环化生成铬配位的 1-萘酚衍生物的合成方法

之后，其他过渡金属催化下的 1-萘酚衍生物的合成方法相继报道^[5b-5h]。2001 年，Nieman J. A. 等人发现可以通过引进一氧化碳作为羰基的来源合成 1-萘酚衍生物，在该合成方法中，是以过渡金属钯作为催化剂^[5h]（图 4-4）。

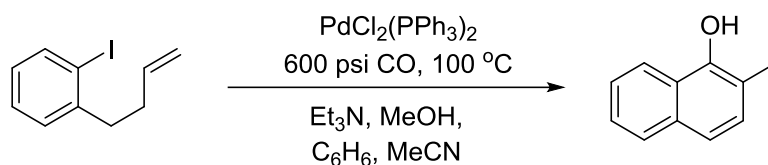


图 4-4 其他过渡金属催化下的 1-萘酚衍生物的合成方法

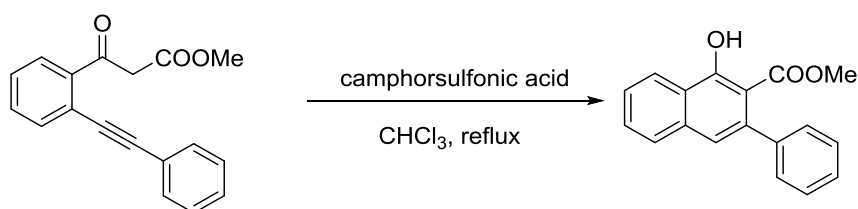


图 4-5 酸催化的 1-萘酚衍生物的合成方法

早在 1994 年，Ciufolini 等人就已经发现在酸（樟脑磺酸）存在的条件下，含有取代基的苯乙炔化合物在氯仿中回流可以生成多取代的 1-萘酚衍生物^[6a]（图

4-5)。

1998 年, Meyer A. I. 等人就已经报道了在酸的催化作用下, 通过分子内的 Friedel-Crafts 酰基化反应生成(S)-(+)-棉子酚的合成方法^[6c]。在该合成方法中, 首先通过 Stobbe 缩合生成反应前体, 之后再醋酸的催化作用下发生 Friedel-Crafts 酰基化反应生成 1-萘酚衍生物 (图 4-6)。

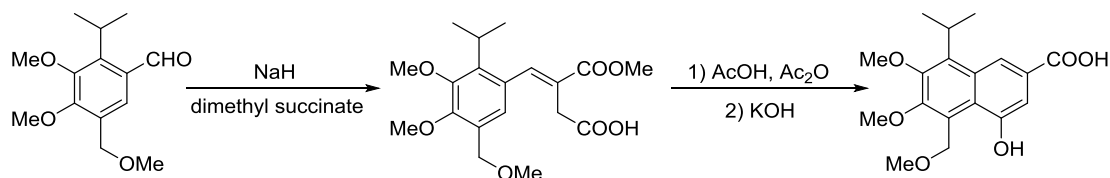


图 4-6 酸催化的 1-萘酚衍生物的合成方法

1985 年, Janowski 和 Prager 等人首次报道了由酚酞和查尔酮反应生成 1-萘酚衍生物的合成方法^[7b]。但是在合成方法中, 反应伴随有副产物的产生, 1-萘酚衍生物的产率较低, 所以, 对于该 1-萘酚衍生物的合成方法来说, 实用性不是很好, 基本上不用于一些药物合成当中 (图 4-7)。

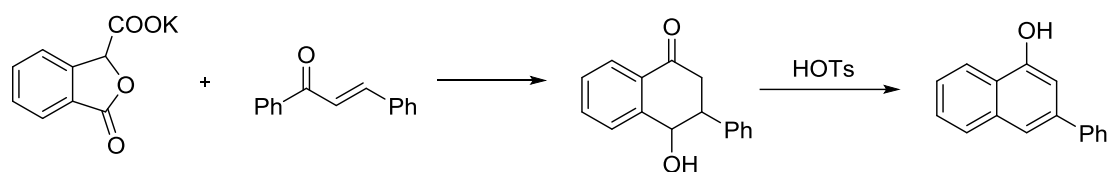


图 4-7 酸催化的 1-萘酚衍生物的合成方法

1986 年, Sibi M. P. 等人首次报道了阴离子催化合成 1-萘酚衍生物的合成方法^[8a]。在该合成方法中, 可能存在两种反应途径: 1、在甲基锂的作用下, 反应前体脱去一分子质子形成阴离子, 之后阴离子发生亲核取代反应生成反应中间体, 反应中间体在酸性条件下生成目标产品; 2、反应前体在甲基锂的作用下生成苯并环丁烷, 之后苯并环丁烷经过 1,3-单电子转移过程生成反应中间体, 之后生成 1-萘酚衍生物 (图 4-8)。

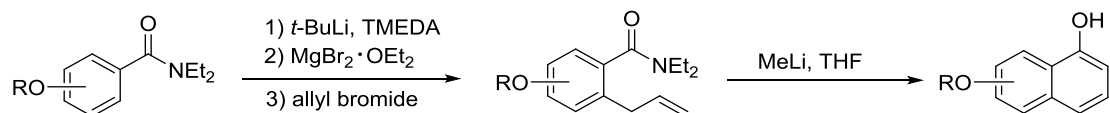


图 4-8 阴离子催化的 1-萘酚衍生物的合成方法

之后关于阴离子催化合成 1-萘酚衍生物的合成方法也得到了一些关注。2000 年, Treus M. 等人报道了一种阴离子催化的环化反应合成 1-萘酚衍生物的合成方

法^[8d]。在该合成方法中,是通过两部合成步骤最终来实现 1-萘酚衍生物的合成的(图 4-9)。

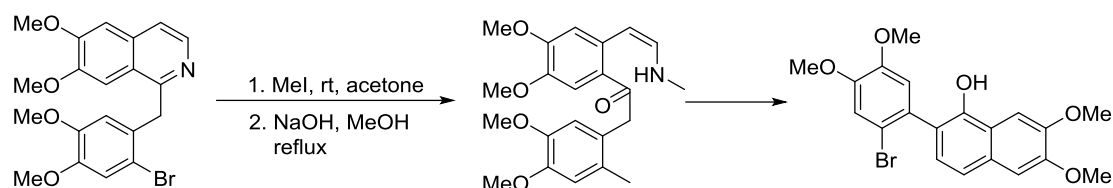


图 4-9 阴离子催化的 1-萘酚衍生物的合成方法

1997 年, Hasegawa E. 等人报道了含有溴甲基取代的苯丙环酮化合物在光照条件下生成 1-萘酚衍生物的合成方法^[9]。但是, 在该合成方法中也存在这一些缺点, 比如说, 在反应过程中伴随有副产物的产生, 从而导致该合成方法的反应产率不高(图 4-10)。

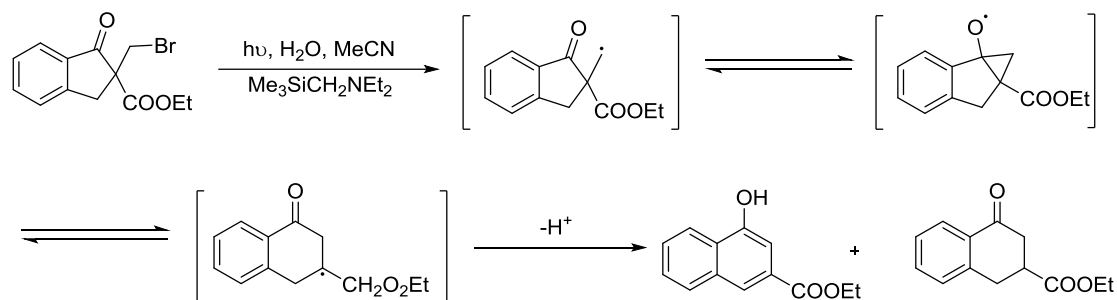
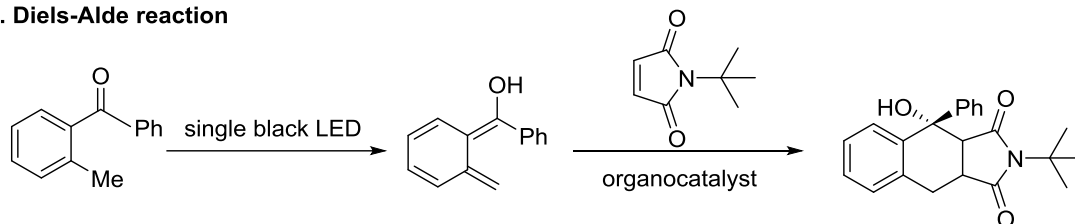


图 4-10 光照条件下 1-萘酚衍生物的合成方法

但是, 在以上的这些 1-萘酚衍生物的合成方法当中, 也存在诸多缺点, 例如: 有些反应底物需要多步合成, 反应的条件苛刻, 反应选择性不是很好, 反应对环境不友好等。因此, 开发出清洁, 高效, 节能, 操作简单且对环境有好的 1-萘酚衍生物的合成方法具有十分重要的意义。

在大量的文献阅读搜索中, 我们发现在含有大共轭体系中, 邻甲基苯甲酮类化合物在光照条件下, 可以发生 Norrish II 型光化学反应, 在该反应过程中会发生单电子转移反应, 生成重排产物。Melchiorre 课题组在 2016 年和 2017 年相继报道了含有共轭体系的化合物在光照条件下发生 Norrish II 型光化学反应生成重排, 之后进行 Diels-Alder 反应^[10]以及 Michael-type 加成反应^[11](图 4-11)。

1. Diels-Alder reaction



2. Michael-type reaction

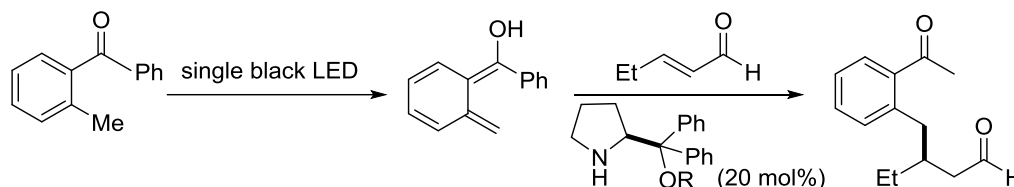


图 4-11 Norrish II 型光化学反应

基于以上的文献报道, 以及我们组之前的研究工作, 我们设想是否可以设计一种简单的含有炔基的羰基化合物, 使得其在可见光的照射下, 能够通过 Norrish II 型光化学反应发生分子内重排, 产生二烯炔类化合物中间体, 之后环化生成 1-萘酚类衍生物 (图 4-12), 如果此方法可行, 我们将提供一种清洁的, 高效的, 环境友好的 1-萘酚类衍生物的合成方法, 而且该合成方法在天然产物以及药物合成中具有很广泛的应用。

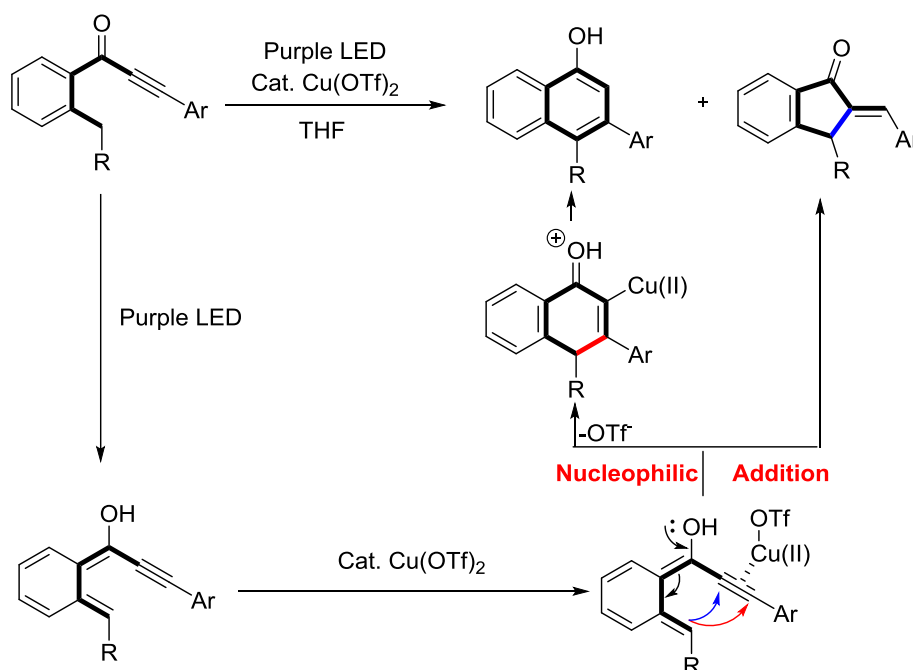


图 4-12 提出的课题

我作为该研究项目的一员, 主要参与了该研究工作中的底物普适性研究, 现将研究成果展现如下。

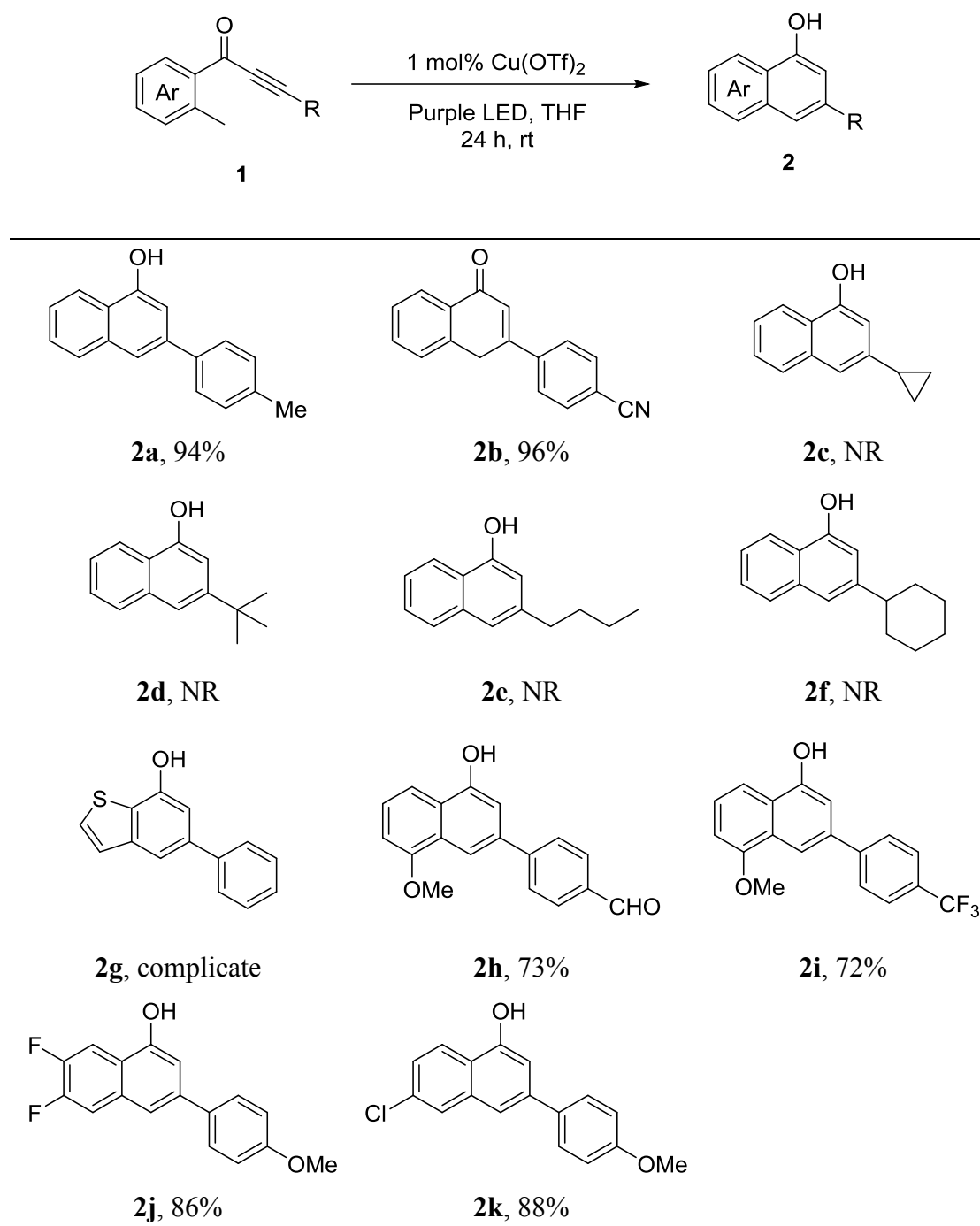
4.2 底物普适性研究

在本课题组其他小组成员已经筛选好的最优反应条件的基础上，我们选择 1 mol% 的三氟甲磺酸铜作为反应的催化剂，5 mL 的无水四氢呋喃作为反应溶剂，紫色 LED (LED: 发光二极管)，氩气室温条件下进行底物的普适性研究。为了方便反应的进行，我们将反应的时间设定为 24 小时，这个反应时间对于绝大多数的反应底物来说，已经足够将反应进行完全。如下表所示，我们首先研究了 R 基团对于反应的影响。首先，在最优的反应条件下，标准底物 1-(邻-甲苯基)-3-(对-甲苯基)-2-炔-1-酮在紫色 LED 灯的照射下，反应经过 24 个小时可以以 94% 的收率得到产物 3-(对-甲苯基)萘-1-醇 (**2a**)。结合我们课题组其他人对于 R 基团为含有给电子基团的苯基对反应结果的影响的研究工作，接下来我主要负责考察当 R 基团为含有强吸电子基团的苯基对反应结果的影响。当 R 基团选取为对-硝基苯基时，经历同样的 24 小时的反应时间，原料反应完全，并且可以以很优秀的产率 (96%) 得到反应产物 **2b**，但是通过检测我们发现该产物的结构并不是 1-萘酚衍生物。结合 **2a** 和 **2b** 的反应结果，我们得出 R 基团的电子云密度对反应的结果具有很明显电子效应。当 R 基团为强吸电子基 (对-硝基苯基) 时，可见光照射下环化反应是可以顺利进行的，但是在后面一步的芳香化重排却是很难发生的，因此我们猜想反应底物的电子云密度对于环化后的芳香化重排具有很重要的影响。接下来，我们又研究了当 R 基团为烷基取代基时对于反应结果的影响。令人遗憾的是，当 R 基为烷基取代基时，该环化反应是不能够发生的 (**2c-2f**)。之后我们尝试做了含有不同芳环 (Ar 环) 的底物的普适性研究，当芳环 Ar 环为噻吩环时，在 24 小时可见光的照射下，原料反应完全，但是反应的体系很是复杂，我们猜想当芳环为噻吩环时，该反应底物在可见光的照射下是可以发生 Norrish II 型的光化学反应，但是在三氟甲磺酸铜的催化作用下，Norrish II 型重排反应中间体二烯炔类化合物的 6π 环化反应是不能够发生的，中间体可能发生的反应增多，因而反应体系复杂。

最后，基于以上的实验结果，我们发现当芳基 (Ar) 为含有取代基的苯环，R 基为含有给电子或弱吸电子基的苯基取代基，该环化反应都能够顺利进行，得到 1-萘酚衍生物，因此，我们又做了一系列的多取代基的底物在可见光照射下，在三氟甲磺酸铜催化作用下的环化生成 1-萘酚衍生物的反应研究 (**2h-2k**)。同单取代的 1-(邻-甲苯基)-3-(对-甲苯基)-2-炔-1-酮的环化反应相比，含有多取代底物的环化反应的反应产率有所降低。但是，当芳环 (Ar) 上含有强给电子基团时，R 基团为含有吸电子基团的芳基时，该环化反应也是能够顺利进行的，这可能是在大的共轭体系中，电子云的密度其实还是处于富电子状态的，因此反应能

够顺利进行。含有多取代的反应底物环化反应的顺利进行意味着我们可以利用此合成方法可以一步合成同时含有多种官能团的 1-萘酚衍生物，这在医药合成中具有很重要的意义。

表 4-1. 底物普适性研究^a



^a A solution of **1** (0.2 mmol), Cu(OTf)₂ (1 mol%) and anhydrous THF (10 mL) was irradiated by a purple LED light at rt under argon atmosphere. Isolated yields were reported.

4.3 机理证明与提出

基于文献报道和底物普适性研究^[11]，我们认为该反应可能经历了异构化-电环化机理或异构化-亲核加成机理（图 4-13）。

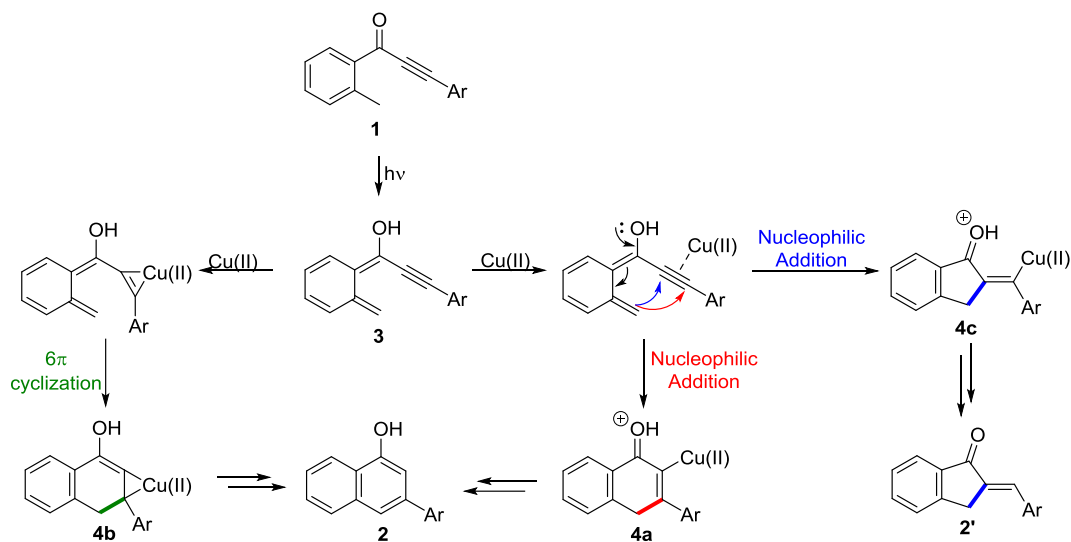


图 4-13 两种可能的机理

为了验证这两种猜想，我们设计了如下的反应：

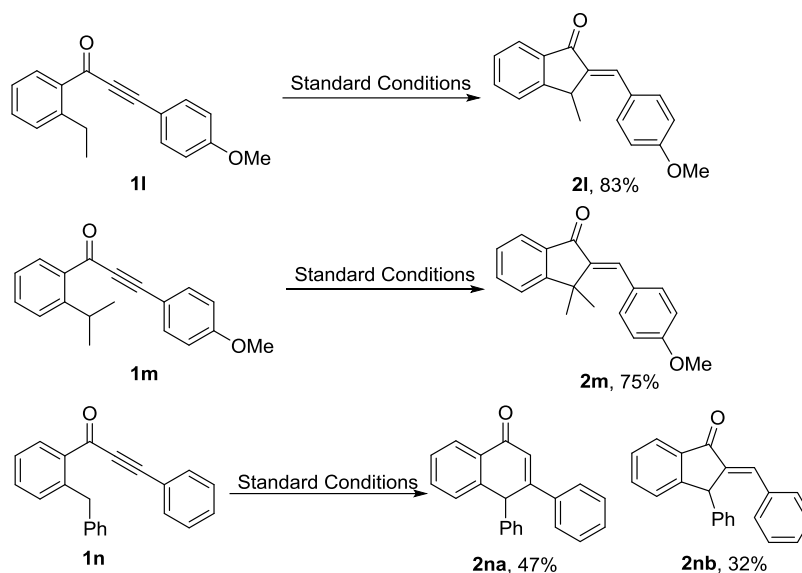


图 4-14 机理证明

对于底物 **2l** 和 **2m**，并没有生成萘酚的结构，而是生成了未芳构化的产品。**2n** 的产物比较复杂，生成了 *6-endo-dig* 的苯并六元环和带有环外双键的 *5-exo-*

dig 苯并五元环，这两种成环方式均符合 Baldwin 规则。由于电环化的机理不会生成五元环的产品，因此本反应的机理极有可能是异构化后发生了铜促进的亲核加成反应。

根据以上结果，我们推测了可能的机理（图 4-15）。底物 **1** 在光照条件下激发，得到烯醇中间体 **3**。在铜的作用下三键被活化，烯醇中间体 **3** 在返回酮的过程中对活化的三键进行亲核加成，形成中间体 **4a**。**4a** 被分子内的质子质解形成 **5**。**5** 能够烯醇互变的到芳构化的产品 **2**。

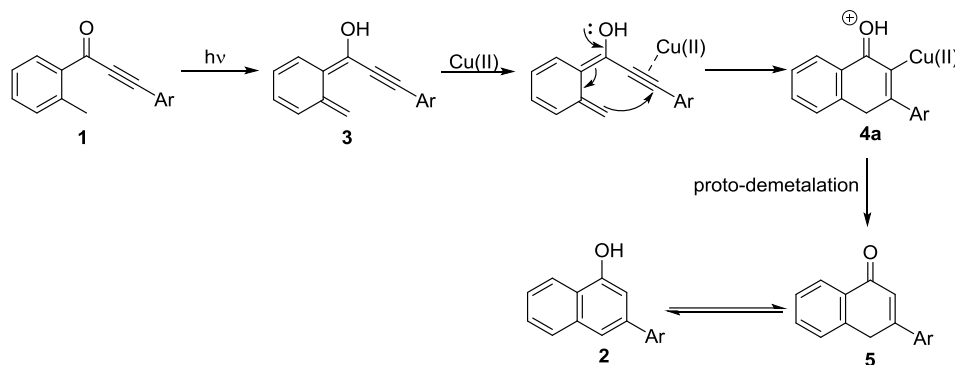


图 4-15 可能的反应机理

4.4 本章小结

在本章的研究工作中，我们利用三氟甲磺酸铜作为催化剂，实现了光照条件下炔烃化合物的分子内环化反应。在可见光的照射下，邻甲基苯基苯乙炔基酮类化合物发生 Norrish II 型光化学反应，之后重排生成二烯炔类中间体，二烯炔类中间体在三氟甲磺酸铜的催化活下发生分子内环化，生成 1-萘酚衍生物。该合成反应具有明显的电子效应，具有强吸电子基团的反应底物环化反应很难发生，或者即使环化反应得以进行，但是后续的芳香化也是不能够进行的。而且在该合成方法适用于具有大共轭体系的炔烃化合物，当炔烃部分的取代基为烷基取代基时，该反应是完全不能够进行的。虽然该反应对于 1-萘酚类衍生物的合成具有重要的意义，但是，基于底物普适性的拓展研究，以及激励方面的更多研究将由我们课题组成员在未来继续研究。

4.5 参考文献

- [1] (a) J. Sperry, P. Bachu, M. A. Brimble, Pyranonaphthoquinones-isolation, biological activity and synthesis [J]. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25: 376-400; (b) Y. S. Cai, Y. W. Guo, K. Krohn, Structure, bioactivities, biosynthetic relationships and chemical synthesis of the spirodioxynaphthalenes [J]. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27: 1840-1870; (c) J. K. Son, S. J. Jung, J. H. Jung, Anticancer constituents from the roots of *rubia cordifolia* L [J]. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56: 213-216; (d) G. D. Wilson, M. A. Doherty, G. M. Cohen, Selective toxicity of 1-naphthol to human colorectal tumour tissue [J]. *Br. J. Cancer* **1985**, 51: 853-863.
- [2] (a) K. Urbahns, T. Yura, M. Mogi, Naphthol derivatives as TRPV1 inhibitors for the treatment of urinary incontinence [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21: 3354-3357; (b) N. Kongkathip, K. N. Hasitapan, Pradidphol. Synthesis of noval 2-(2'-cyclopentyl)- and 2-(2'-cyclohexyl)- substituted 1-naphthol derivatives with anticyclooxygenase activity [J]. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13: 3663-3674; (c) K. ongkathip B, C. Sangma, K. I Kirtikara, nhibitory effects of 2-substituted-1-naphthol derivatives on cyclooxygenase I and II [J]. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13: 2167-2175; (d) M. B. Tollefson, W. F. Vernier, H. C. Huang, A noval class of apical sodium Co-dependent bile acid transporter inhibitor: the 2,3-disubstituted-4-phenylquinolines [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10: 277-279.
- [3] (a) J. L. Charlton, C. J. Oleschuk, G. L. Chee, Hindered rotation in aryl-naphthalene lignans [J]. *J. Org. Chem.* **1996**, 61: 3452-3457; (b) M. Sugahara, Y. Moritani, Y. Terakawa, A synthesis of 1-pyridynaphthalene lignin analogs [J]. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39: 1377-1380; (c) T. Ukita, Y. Nakamura, A. Kubo, 1-Arylnaphthalene lignin: a noval scaffold for type 5 phosphodiesterase inhibitor [J]. *J. Med. Chem.* **1999**, 42: 1293-1305; (d) T. Hamura, M. Miyamoto, K. Imura, Stereochemical anomaly in the thermal conversion of 7,8-dioxy-7-alkenylbenzocyclobutenes to dihydronaphthalenes [J]. *Org. Lett.* **2002**, 4: 1675-1678.
- [4] (a) X. Huand, J. Xue, A noval multicomponent reaction of arynes, α -keto sulfones, and Michal-type acceptor: a direct synthesis of polysubstituted naphthols and naphthalenes [J]. *J. Org. Chem.* **2007**, 72: 3965-3968; (b) K. Okuma, R. Itoyama, A. Sou, Tandem carbon-carbon bond insertion and intramolecular aldol reaction of benzyne with aroylactones: novel formation of 4,4'-disubstituted 1,1'-binaphthols [J]. *Chem. Commun.* **2012**, 48: 11145-11147.
- [5] (a) K. H. Dotz, Synthesis of the naphthol skeleton from pentacarbonyl-

- [methoxy(phenyl)carbine]chromium(O) and tolan [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14: 644-645; (b) K. H. Dotz, Carbene complexes in organic synthesis [new synthetic methods (47)] [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23: 587-608; (c) B. A. Anderson, J. Bao, T. A. Brandvold, Intramolecular reactions of fischer carbene complexes with alkynes and a mechanistic study of the interception of reactive intermediates with added acetylenes [J]. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115: 10671-10687; (d) M. W. Davies, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, A novel and highly regioselective Cr-mediated route to functionalized quinine boronic ester derivatives [J]. *Chem. Commun.* **1999**, 20: 2107-2108; (e) M. W. Davies, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, Synthesis of novel quinone boronic ester derivatives via a highly regioselective Cr-mediated benzannulation reaction and their application in Pd-catalyzed coupling processes [J]. *J. Org. Chem.* **2001**, 66: 3525-3532; (f) T. J. Jackson, J. W. Herndon, Annulation selectivity in the coupling of Fischer carbene complexes with *o*-alkynylbiphenyl and *o*-alkynylstyrene derivatives [J]. *Tetrahedron* **2001**, 57: 3859-3868; (g) B. B. Snider, Q. Zhang, Synthesis of Okicenone and aloesaponol III [J]. *J. Org. Chem.* **1993**, 58: 3185-3187; (h) J. A. Nieman, M. D. Ennis, Synthesis of 3-methoxycarbonylmethyl derivatives of dihydroquinolone and dihydrochromenone [J]. *J. Org. Chem.* **2001**, 66: 2175-2177; (i) M. Y. Chang, C. K. Chan, S. Y. Lin, One-pot access to 2-naphthols and benzofurans via the aerobic wacker-type oxidation/intramolecular Aldol cyclization [J]. *Tetrahedron* **2013**, 69: 1532-1538.
- [6] (a) M. A. Ciufflini, T. J. Weiss, A useful benzannulation reaction [J]. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35: 1127-1130; (b) T. R. Hoyer, L. Mi, A convenient synthesis of 1-bromo-4,5-dimethoxy-7-methylnaphthalene, a naphthol derivative useful for construction of naphthylisoquinoline alkaloids [J]. *J. Org. Chem.* **1997**, 62: 8586-8588; (c) A. I. Meyeras, J. J. Willemsen, An oxazoline based approach to (S)-gossypol [J]. *Tetrahedron* **1998**, 54: 10493-10511; (d) R. Ocampo, W. R. J. Dolbier, The reformatsky reaction in organic synthesis recent advances [J]. *Tetrahedron* **2004**, 60: 9325-9374; (e) K. I. Imamura, E. Yoshikawa, V. Gevorgyan, The first addition of silyl enol ethers to internal unactivated alkynes [J]. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40: 4081-4084; (f) Z. S. Ding, S. Xue, W. D. Wulf, A succinct synthesis of the vaulted biaryl ligand vanol via a dienone-phenol rearrangement [J]. *Chem. Asian. J.* **2011**, 6: 2130-2146; (g) P. S. Heerden, B. C. B. Bezuidenhout, D. Ferreira, Tetramethylethylene diamine/trimethylsilyl chloride mediated addition of benzyl copper reagents to α,β -unsaturated esters [J]. *Tetrahedron* **1996**, 52: 12313-12322;

- (h) A. Scopton, T. R. Kelly, Synthesis of HKI 0231B [J]. *J. Org. Chem.* **2005**, 70: 10004-10012.
- [7] (a) F. M. Hauser, R. P. Rhee, New synthetic methods for the regioselective annelation of aromatic rings: 1-hydroxy-2,3-disubstituted naphthalenes and 1,4-dihydroxy-2,3-disubstituted naphthalenes [J]. *J. Org. Chem.* **1978**, 43: 178-180; (b) G. A. Kraus, H. Sugimoto, An annelation route to quinones [J]. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19: 2263-2266; (c) D. Mal, S. R. De, Total synthesis of euplectin, a natural product with a chromone fused indenone [J]. *Org. Lett.* **2009**, 11: 4398-4401; (d) A. Jana, D. Mal, A rapid entry to C-prenylcarbazoles: total synthesis of clausamine C-D, clausevatin D and clausine F [J]. *Chem. Commun.* **2010**, 46: 4411-4413; (e) K. Tatsuta, S. Tokishita, T. Fukuda, The first total synthesis and structural determination of antibiotics K1115B1s (alunmycins) [J]. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52: 983-986; (f) J. S. Swenton, J. N. Freskos, P. Dalidowicz, A facile entry into naphthopyran quinones via an annelation reaction of levoglucosenone. The synthesis of (-)-Hongconin [J]. *J. Org. Chem.* **1996**, 61: 459-464.
- [8] (a) M. P. Sibi, J. W. Dankwardt, V. Sineckus, Anionic aromatic ring annelation of o-allylbenzamides, regiospecific synthesis of naphthols and naphthoquinones [J]. *J. Org. Chem.* **1986**, 51: 271-273; (b) F. Makra, J. C. Rohloff, A. V. Muehldorf, General preparation of 3-alkyl-1-naphthols [J]. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36: 6815-6818; (c) T. Hattori, A. Takeda, K. Suzuki, Accelerating effect of meta substituents in the ester-mediated nucleophilic aromatic substitution reaction [J]. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 22: 3661-3671; (d) E. Matrinez, L. Martinez, M. Treus, From phenylacetylphenylacetic acids and 1-benzylisoquinolines to 6,11-dihydrobenzo[2,3-*d*]furan-6,11-diones, 6*H*-dibenzo[*c,h*]chroman-6-ones and 7,12-dihydro-5-*H*-dibenzo[*c,g*]chroman-5,7,12-triones via 2-phenyl-3-hydroxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalenediones or 2-phenyl-1-naphthols [J]. *Tetrahedron* **2000**, 56: 6023-6030.
- [9] E. Hasegawa, Y. Tamura, E. Tosaka, Photoreaction of halomethyl substituted benzocyclic ketones with amines: radical cyclization and ring expansion reaction promoted through photoinduced electron transfer processes [J]. *Chem. Commun.* **1997**, 19: 1895-1896.
- [10] L. Dell'Amico, A. Vega-PeÇaloza, S. Cuadros, P. Melchiorre, Enantioselective organocatalytic Diels-Alder trapping of photochemically generated hydroxy-*o*-quinodimethanes [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55: 3313-3317

- [11] L. DellQAmico, V. M. Fernndez-Alvarez, F. Maseras, P. Melchiorre, Light-driven enantioselective organocatalytic *b*-benzylation of enals [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56: 3304-3308.

第五章 实验部分

5.1 实验通则

本实验所使用的实验仪器包括：JA 2003 型电子天平，MST digital 型磁力搅拌器，EYELA 型旋转蒸发仪， ^1H NMR(400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz), AVANCE III 400 核磁共振仪，Avatar 360 FT-IR 傅里叶变换红外光谱仪上，Bruker micr OTOF II MS (EI, 70 eV) 电喷雾高分辨质谱仪，低分辨质谱仪，WRS-2 熔点仪上，X 射线单晶结构采用 Bruker SMART Apex CCD 单晶衍射仪测试，计算使用 SHELXS-97 晶体结构软件包。

文中所用的反应容器均为玻璃容器，采购于 Synthware 公司。薄板层析采用 GF254 色谱胶板，柱层析采用 300-400 目硅胶，以上色谱柱以及硅胶板均采购于烟台黄海硅胶开发有限公司。论文中涉及的洗脱剂比例均为良溶剂和不良溶剂体积比，购自国药。文中所用惰性气体均为高纯氩气（99.99%）。无水无氧操作使用标准 Schlenk 技术。

文中所使用的溶剂如无特别说明，均为无水溶剂。无水二氯甲烷，无水乙腈，无水硝基甲烷，无水甲醇的干燥是使用氢化钙回流蒸出，并于活化后 4Å 分子筛中保存。无水四氢呋喃，无水苯，甲苯的干燥是在钠丝下回流后蒸出，并于活化后的 4Å 分子筛中保存。无水三乙胺的干燥使用氢氧化钠回流后蒸出，并于活化 4Å 分子筛中保存。无水丙酮干燥使用无水硫酸镁静置后分离出液相后蒸出。

5.2 三氯化铝催化炔烃分子内氢芳基化反应研究

所有的 ^1H NMR (400 MHz)和 ^{13}C (100 MHz) NMR 都是以氘代氯仿为溶剂在 AVANCE III 400 核磁共振仪上测定。以下原料 **1a**,^[1] **1b**,^[1] **1c**,^[1] **1d**,^[1] **1e**,^[1] **1f**,^[1] **1g**,^[2] **1h**,^[1] **1i**,^[1] **1j**,^[3] **1k**,^[1] **1l**,^[3] **1m**,^[3] **1n**,^[3] **1o**,^[1] **1p**,^[3] **1q**,^[3] and **1r**^[3] 均是采用文献方法合成。

氢芳基化反应的一般方法

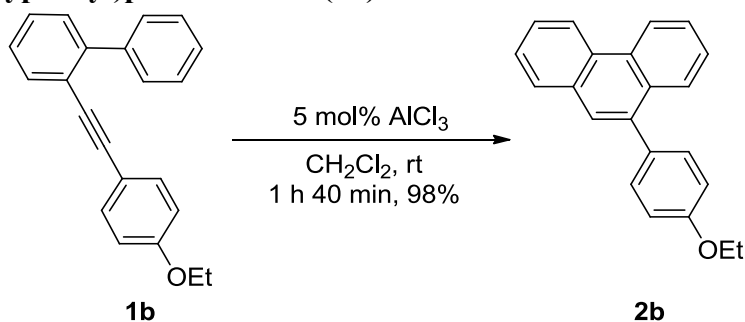
合成 9-(4-methoxyphenyl)phenanthrene (**2a**)^[3]



向 25 毫升的玻璃管中加入 **1a** (114 mg, 0.4 mmol), AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol), 以及无水 CH_2Cl_2 (6 mL)。将体系置于氩气气氛中常温搅拌。TLC 点板监测反应 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 50:1), 3 小时后结束。将溶剂于旋转蒸发仪上蒸干, 柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚) 得纯品 **2a** 为固体。(108 mg, 94%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.68-7.57 (m, 4 H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H).

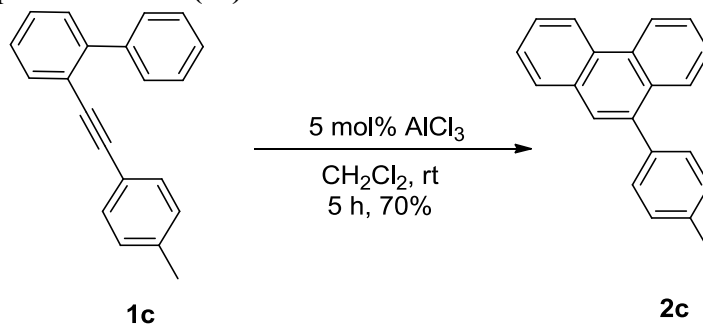
以下化合物的合成方法均与 **2a** 的合成方法一致。

(1) 9-(4-Ethoxyphenyl)phenanthrene (2b)^[3]



1b (119 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2b** (117 mg, 98%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.67-7.47 (m, 5 H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

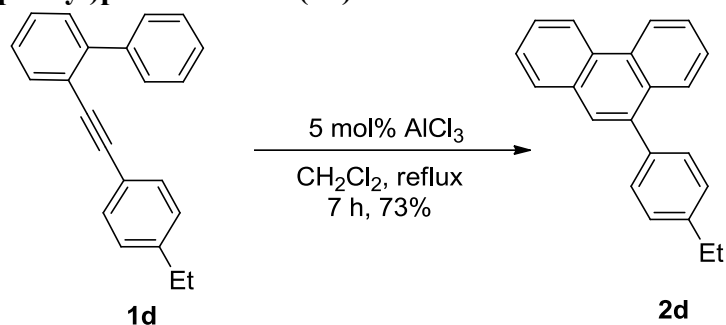
(2) 9-(p-Tolyl)phenanthrene (2c)^[3]



1c (107 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反

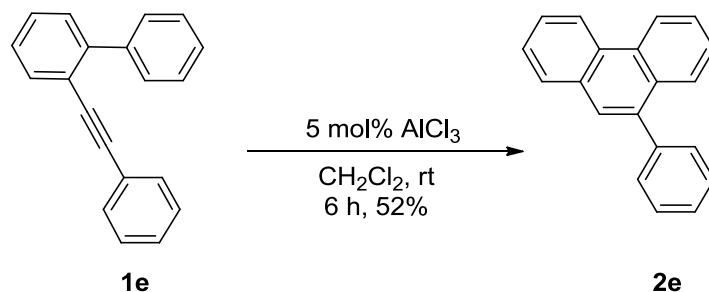
应生成固体产品 **2c** (75 mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.68-7.57 (m, 4 H), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H).

(3) 9-(4-Ethylphenyl)phenanthrene (2d)^[2]



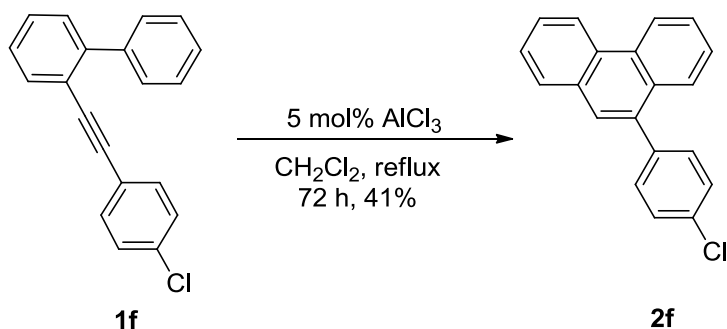
1d (113 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2d** (83 mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.68-7.55 (m, 4 H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

(4) 9-Phenylphenanthrene (2e)^[3]



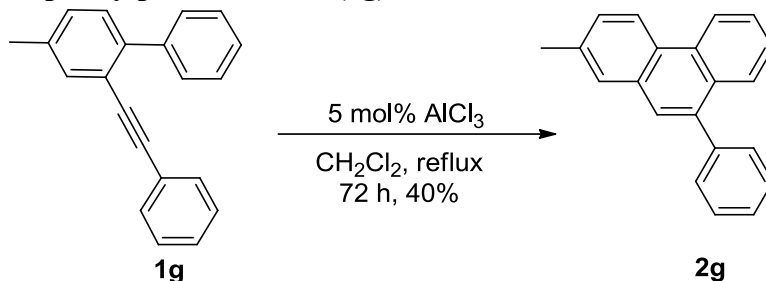
1e (102 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成液体产品 **2e** (53 mg, 52%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.95-7.84 (m, 2 H), 7.70-7.41 (m, 10 H).

(5) 9-(4-Chlorophenyl)phenanthrene (2f)^[3]



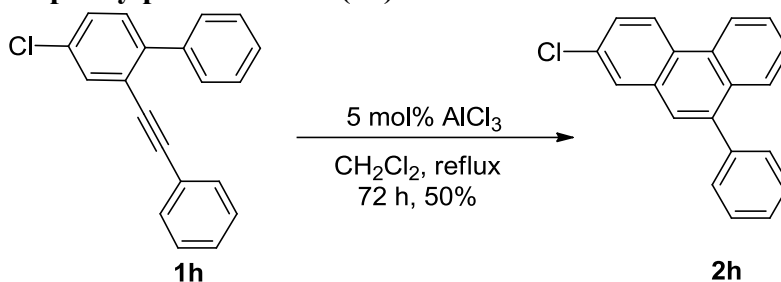
1f (116 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2f** (48 mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.92-7.82 (m, 2 H), 7.72-7.58 (m, 4 H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 4 H).

(6) 2-Methyl-9-phenylphenanthrene (2g)^[2]



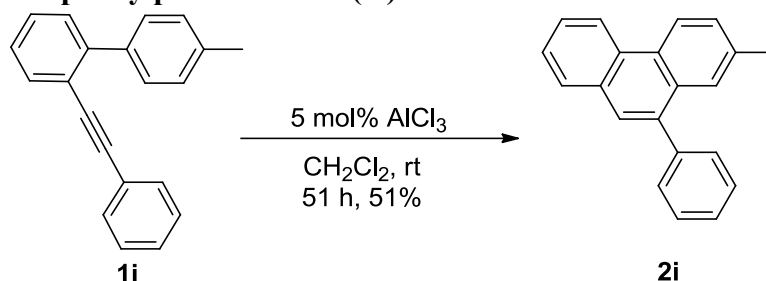
1g (107 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成液体产品 **2g** (43 mg, 40%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.68-7.60 (m, 3 H), 7.57-7.43 (m, 7 H), 2.57 (s, 3 H).

(7) 2-Chloro-9-phenylphenanthrene (2h)^[2]



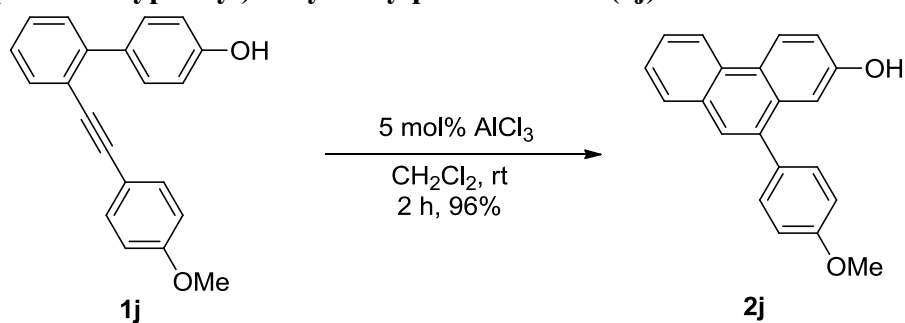
1h (116 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成液体产品 **2h** (58 mg, 50%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.63-7.44 (m, 8 H).

(8) 2-Methyl-10-phenylphenanthrene (2i)^[2]



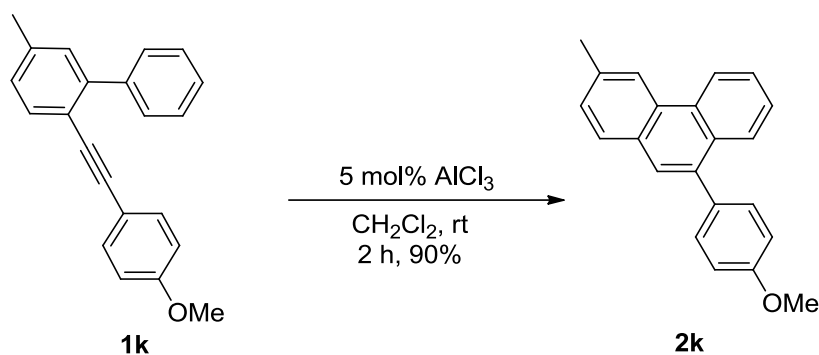
1i (107 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成液体产品 **2i** (55 mg, 51%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.44-7.31 (m, 4 H), 7.29-7.22 (m, 6 H), 2.42 (s, 3 H).

(9) 10-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxyphenanthrene (2j)^[3]



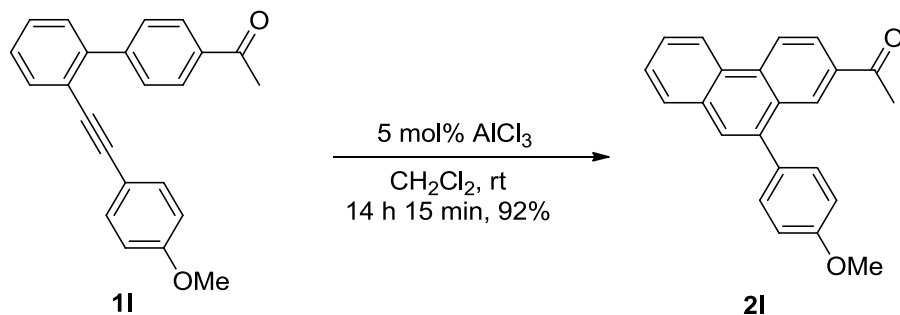
1j (120 mg, 0.4 mmol) 以及 $AlCl_3$ (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2j** (115 mg, 96%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H).

(10) 9-(4-Methoxyphenyl)-3-methylphenanthrene (2k)^[3]

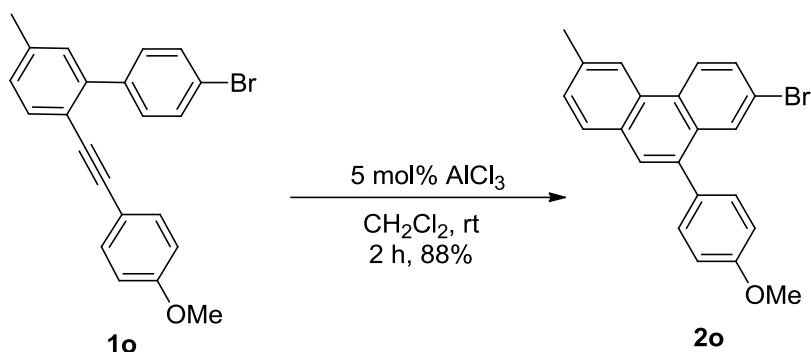


1k (119 mg, 0.4 mmol) 以及 $AlCl_3$ (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2k** (107 mg, 90%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.63-7.55 (m, 2 H), 7.52-7.36 (m, 4 H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H).

(11) 10-(4-Methoxyphenyl)-2-acetylphenanthrene (2l)^[3]

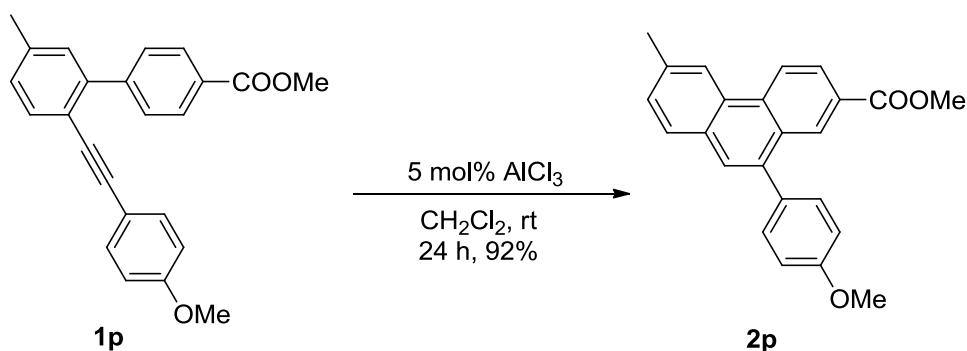


1l (131 mg, 0.4 mmol) 以及 $AlCl_3$ (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2l** (121 mg, 92%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.20 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1



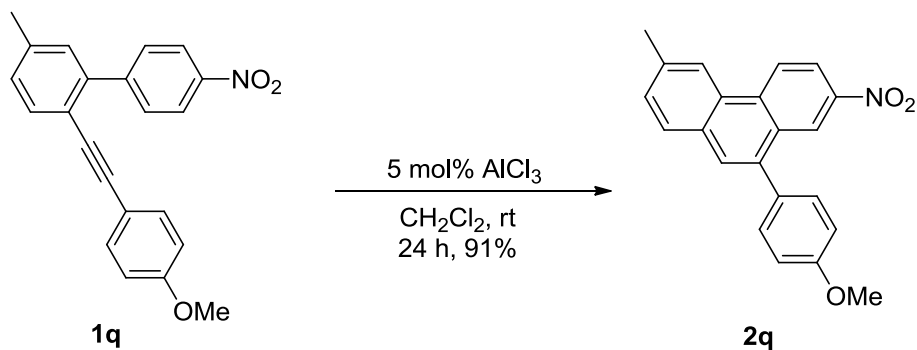
1o (151 mg, 0.4 mmol) 以及 $AlCl_3$ (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2o** (133 mg, 88%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.67 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45-7.37 (m, 3 H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H).

(15) 10-(4-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-methoxycarbonylphenanthrene (2p)^[3]



1p (142 mg, 0.4 mmol) 以及 $AlCl_3$ (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2p** (131 mg, 92%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.50-7.42 (m, 3 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 6 H), 2.63 (s, 3 H).

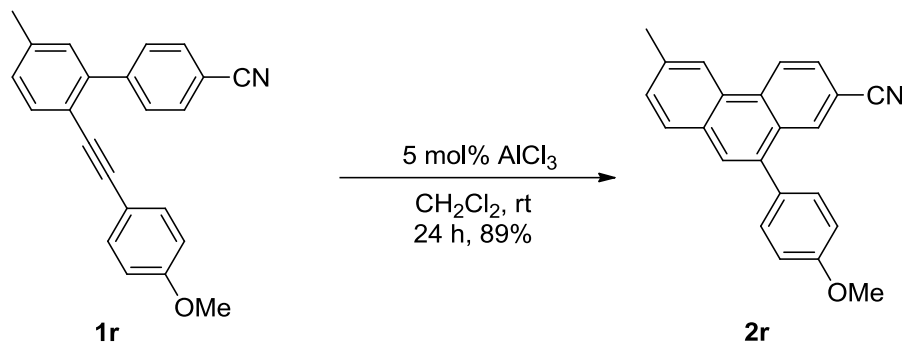
(16) 10-(4-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-nitrophenanthrene (2q)^[3]



1q (137 mg, 0.4 mmol) 以及 $AlCl_3$ (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2q** (125 mg, 91%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87-8.81 (m, 2

H), 8.50 (s, 1 H), 8.39 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H).

(17) 10-(4-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-cyanophenanthrene (2r)^[3]



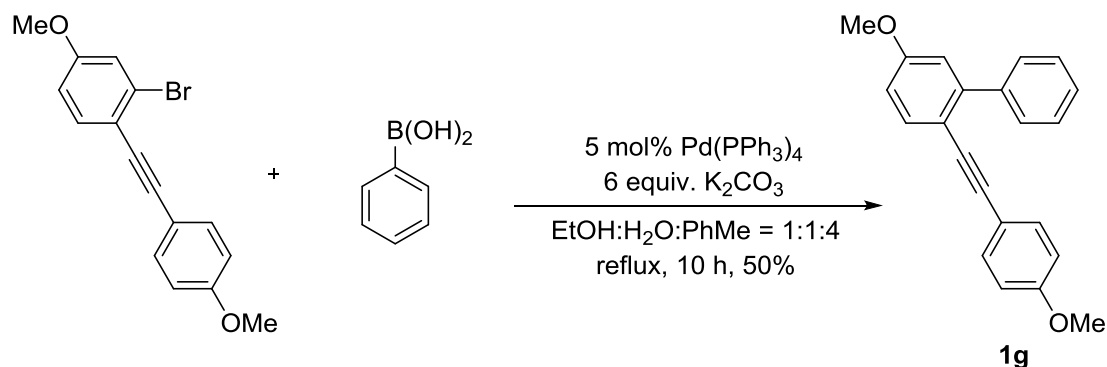
1r (129 mg, 0.4 mmol) 以及 AlCl_3 (3 mg, 0.02 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中反应生成固体产品 **2r** (115 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.83-7.76 (m, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H).

5.3 三氟甲磺酸铁催化的炔烃分子内氢芳基化反应研究

以下原料 **1a**, ^[1] **1b**, ^[1] **1c**, ^[1] **1d**, ^[1] **1e**, ^[1] **1f**, ^[1] **1j**, ^[2] **1k**, ^[2] **1l**, ^[1] **1m**, ^[2] **1n**, ^[2] **1o**, ^[1] and **1p**^[3] 是根据实验方法合成的。

合成分子内炔烃的通用方法 I

合成 5-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (**1g**)

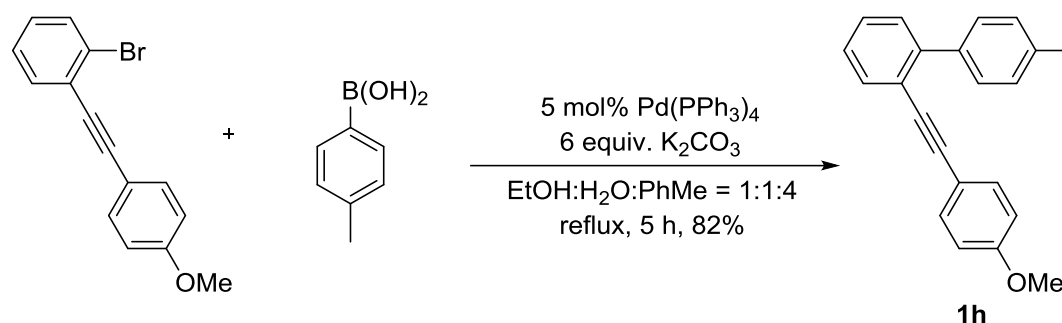


向 100 毫升的干燥三口烧瓶中依次加入 2-Bromo-4-methoxy-1-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (636 mg, 2 mmol), phenylboronic acid (492 mg, 4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (119 mg, 0.1 mmol), K_2CO_3 (1.657 g, 12 mmol), EtOH (4 mL), H_2O

(4 mL), 和 PhMe (16 mL). 向加有上述反应原料的烧瓶加热至回流。反应经历 10 小时后完成, 反应的进度可以通过 TLC 检测 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1). 反应完成后冷却体系至室温。反应液使用饱和碳酸氢钠猝灭并用乙酸乙酯萃取三次。(250 mL x 2). 合并有机相后有机相用无水硫酸镁干燥 2 小时, 然后过滤得到澄清液, 旋转蒸发仪旋干后通过快速柱层析分开。(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1) 分离后得到纯净固体 **1g** (630 mg, 50%); mp 94.1-94.6 °C (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.49-7.35 (m, 3 H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 159.1, 145.1, 140.5, 133.8, 132.4, 129.2, 127.7, 127.4, 115.8, 114.7, 114.2, 113.8, 112.9, 90.6, 87.8, 55.3, 55.2; IR (neat) 1607, 1556, 1513, 1482, 1465, 1445 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 315.1380, found 315.1378.

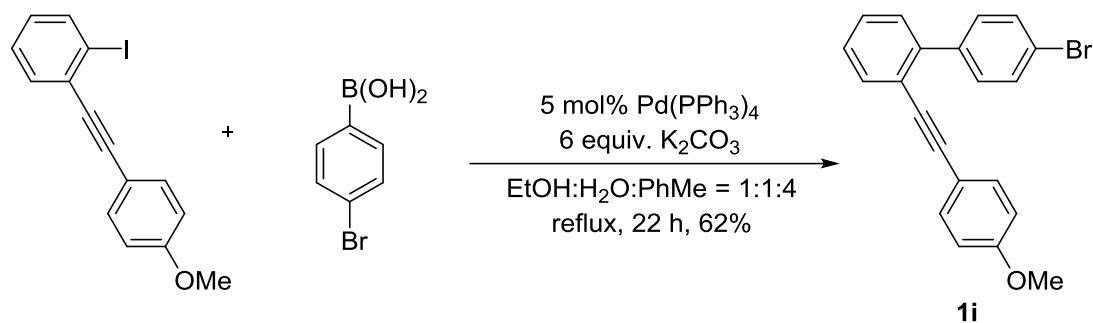
下面的原料的合成方法以及分离手段请参照上述步骤 I

1) 4'-Methyl-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (1h**)**



The reaction of 1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (1.436 g, 5 mmol), *p*-tolylboronic acid (1.361 g, 10 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (293 mg, 0.25 mmol), K_2CO_3 (4.436 g, 32 mmol), EtOH (10 mL), H_2O (10 mL), and PhMe (40 mL) afforded **1h** as a liquid (1.226 g, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.51 (m, 3 H), 7.43-7.16 (m, 7 H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 143.5, 137.7, 137.1, 132.8, 132.7, 129.4, 129.2, 128.6, 128.1, 126.7, 121.8, 115.7, 113.9, 92.1, 88.2, 55.2, 21.2; IR (neat) 1604, 1569, 1510, 1476, 1463, 1443 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}$ (M^+) 298.1358, found 298.1365.

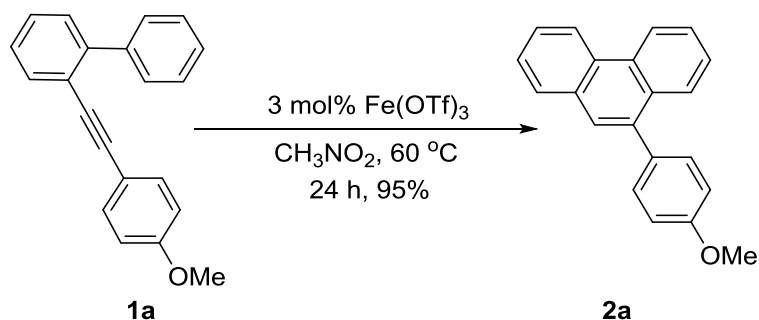
2) 4'-Bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (1i**)**



1-Iodo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (431 mg, 1.4 mmol), (4-bromophenyl)boronic acid (333 mg, 1.7 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (85 mg, 0.07 mmol), K_2CO_3 (1.152 g, 8.3 mmol) 在 EtOH (2.8 mL), H_2O (2.8 mL) 和 PhMe (11.1 mL) 中反应生成固体 **1i** (312 mg, 62%); mp 74.6-75.0 °C (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.50 (m, 5 H), 7.40-7.22 (m, 5 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 142.2, 139.6, 132.8, 131.03, 130.97, 129.2, 128.2, 127.4, 121.8, 121.7, 115.3, 114.0, 92.7, 87.6, 55.3; IR (neat) 1607, 1513, 1470 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{OBr}$ (M^+) 362.0306, found 362.0310.

氢芳基化反应的通用步骤 II.

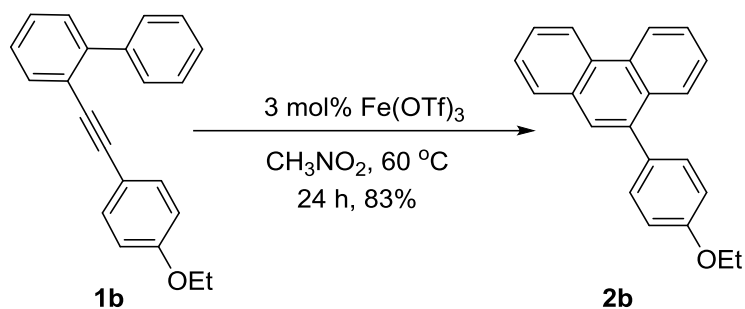
合成 9-(4-methoxyphenyl)phenanthrene (**2a**)^[2]



氩气氛围中, 向 25 毫升封管中加入 **1a** (57 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)_3 (3 mg, 0.006 mmol) 和无水 CH_3NO_2 (3 mL). 将反应液加热至 60 °C, 点半监测反应进度 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1), 24 小时后原料消失, 反应完成。反应液通过快速柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1), 分离得到固体纯品 **2a** (54 mg, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.68-7.42 (m, 7 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H).

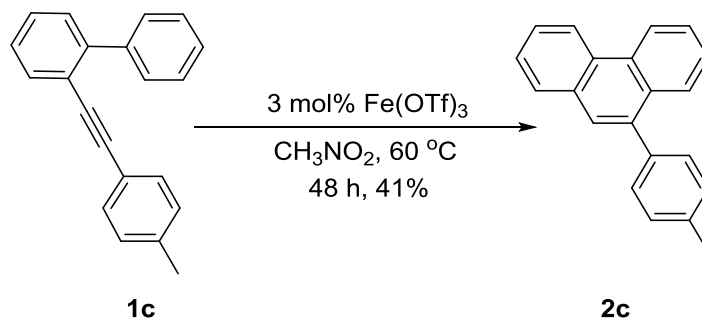
下列化合物的合成均通过步骤 II 实现。

1) 9-(4-Ethoxyphenyl)phenanthrene (**2b**)^[3]



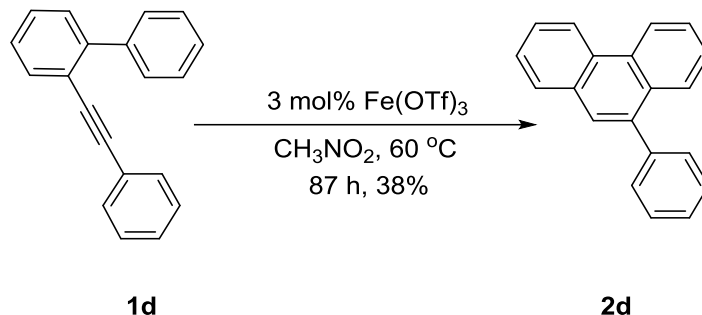
1b (59 mg, 0.2 mmol), $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (3 mg, 0.006 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2b** (49 mg, 83%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.73-7.53 (m, 5 H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

2) 9-(*p*-Tolyl)phenanthrene (**2c**)^[3]



1c (54 mg, 0.2 mmol), $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (3 mg, 0.006 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2c** (22 mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.70-7.48 (m, 5 H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H).

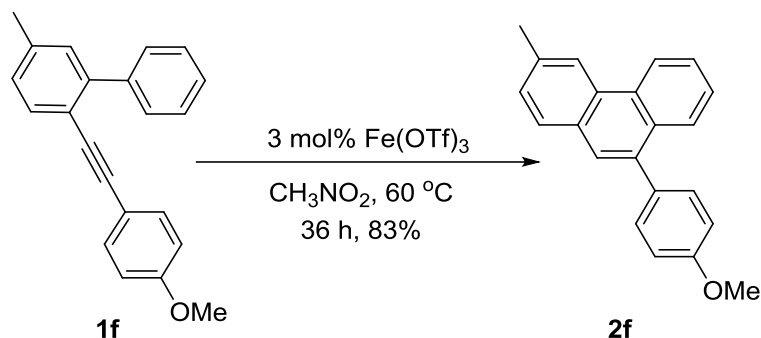
3) 9-Phenylphenanthrene (**2d**)^[2]



1d (53 mg, 0.21 mmol), $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (3 mg, 0.006 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中

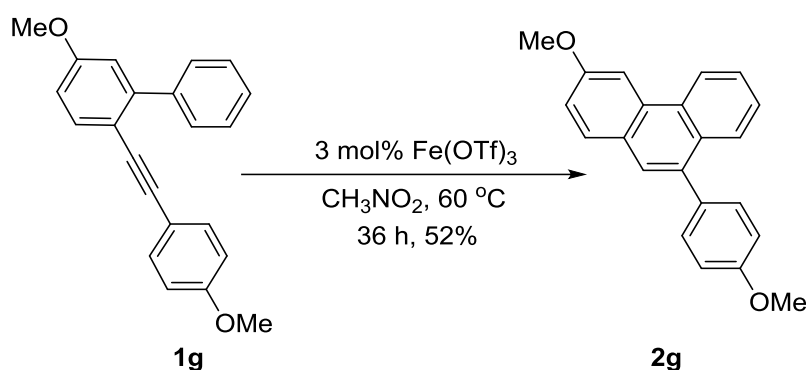
反应生成固体 **2d** (20 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.96-7.86 (m, 2 H), 7.72-7.58 (m, 4 H), 7.57-7.42 (m, 6 H).

4) 9-(4-Methoxyphenyl)-3-methylphenanthrene (**2f**)^[3]



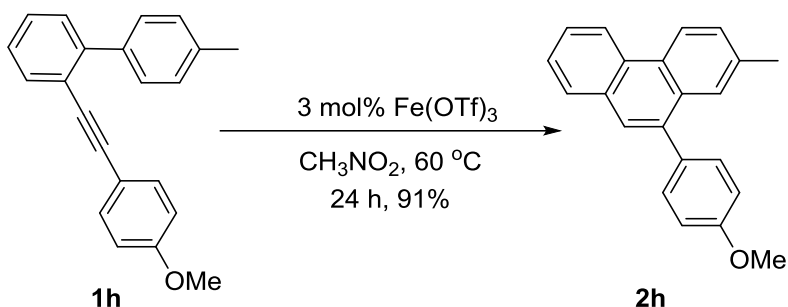
1f (60 mg, 0.2 mmol), $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (3 mg, 0.006 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2f** (50 mg, 83%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.69-7.60 (m, 2 H), 7.56-7.39 (m, 4 H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H).

5) 3-Methoxy-9-(4-methoxyphenyl)phenanthrene (**2g**)



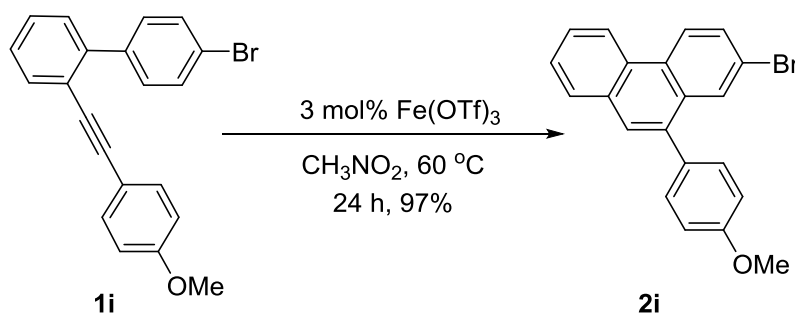
The reaction of **1g** (63 mg, 0.2 mmol), $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (5 mg, 0.01 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2g** (32 mg, 52%); mp $114.3\text{--}115.1\text{ }^\circ\text{C}$ (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.69-7.59 (m, 2 H), 7.58-7.50 (m, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 158.3, 135.9, 133.2, 131.6, 131.1, 129.9, 127.0, 126.8, 126.4, 126.3, 125.9, 122.8, 116.9, 113.6, 103.7, 55.4, 55.3; IR (neat) 1614, 1526, 1504, 1462, 1429 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calce for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 315.1380, found 315.1370.

6) 10-(4-Methoxyphenyl)-2-methylphenanthrene (2h)



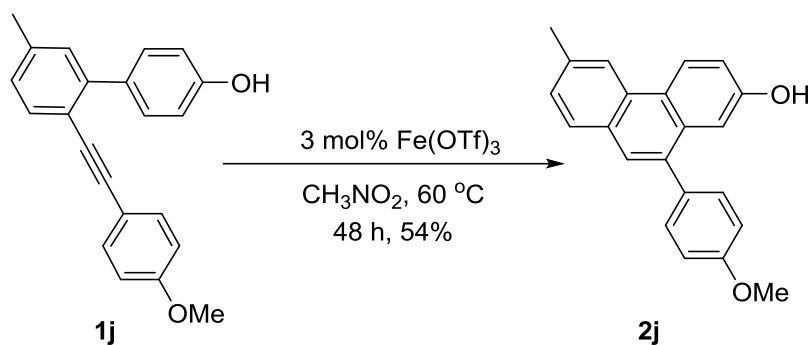
The reaction of **1h** (58 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)_3 (5 mg, 0.01 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2h** (53 mg, 91%); mp $110.1\text{--}110.4^\circ\text{C}$ (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.68–7.42 (m, 6 H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 138.0, 136.1, 133.2, 131.4, 131.1, 131.0, 129.8, 128.4, 128.0, 127.4, 126.3, 126.2, 122.7, 122.2, 113.6, 55.3, 21.6; IR (neat) 1608, 1512, 1486, 1453, 1439 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}$ (M^+) 298.1358, found 298.1364.

7) 2-Bromo-10-(4-methoxyphenyl)phenanthrene (2i)



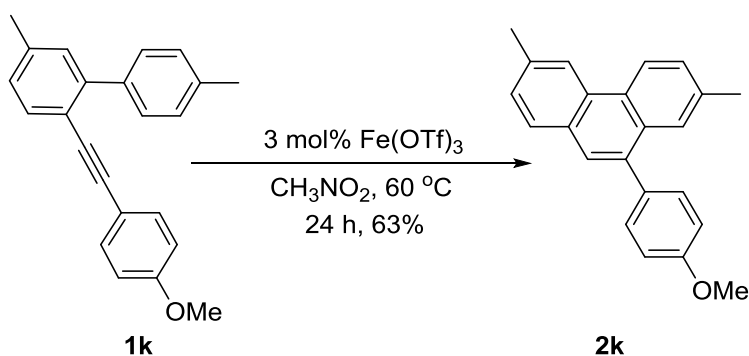
The reaction of **1i** (73 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)_3 (3 mg, 0.006 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2i** (71 mg, 97%); mp $143.6\text{--}143.7^\circ\text{C}$ (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.66–7.54 (m, 3 H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 137.4, 132.9, 132.2, 131.5, 131.0, 129.4, 129.34, 129.26, 129.1, 128.6, 128.5, 127.1, 126.8, 124.6, 122.3, 120.8, 113.9, 55.3; IR (neat) 1612, 1507, 1482, 1439 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrO}$ (M^+) 362.0301, found 362.0307.

8) 2-Hydroxy-10-(4-methoxyphenyl)-6-methylphenanthrene (2j)^[2]



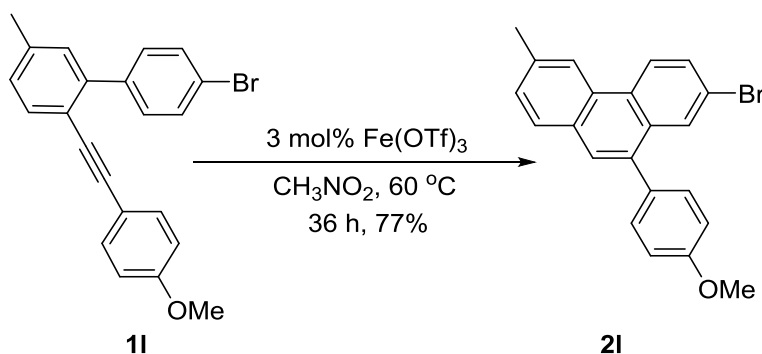
The reaction of **1j** (63 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)_3 (5 mg, 0.01 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2j** (34 mg, 54%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H).

9) 10-(4-Methoxyphenyl)-2,6-dimethylphenanthrene (**2k**)^[2]



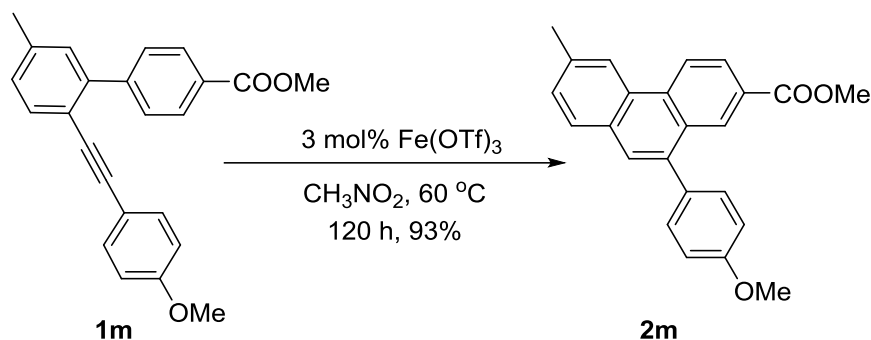
The reaction of **1k** (64 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)_3 (5 mg, 0.01 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2k** (40 mg, 63%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.49-7.43 (m, 3 H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H).

10) 2-Bromo-10-(4-methoxyphenyl)-6-methylphenanthrene (**2l**)^[3]



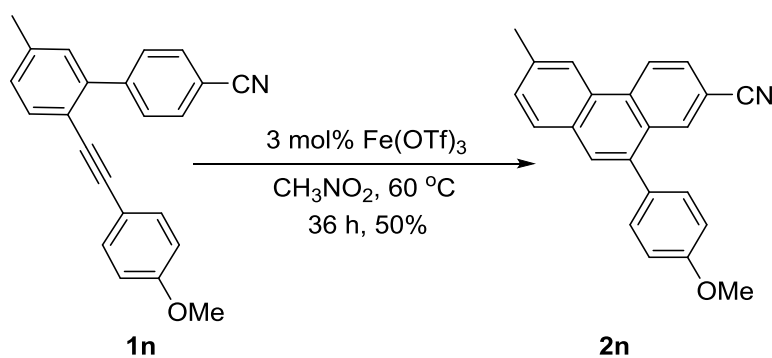
The reaction of **1l** (75 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)₃ (5 mg, 0.01 mmol), 在无水 CH₃NO₂ (3 mL) 中反应生成固体 **2l** (58 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.50-7.39 (m, 3 H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H).

11) 2-Methoxycarbonyl-10-(4-methoxyphenyl)-6-methylphenanthrene (2m)^[2]



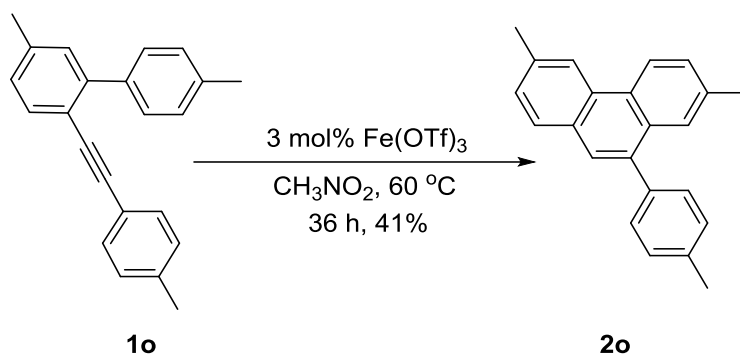
The reaction of **1m** (71 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)₃ (3 mg, 0.006 mmol), 在无水 CH₃NO₂ (3 mL) 中反应生成固体 **2m** (66 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.53-7.42 (m, 3 H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 2.64 (s, 3 H).

12) 10-(4-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-cyanophenanthrene (2n)^[3]



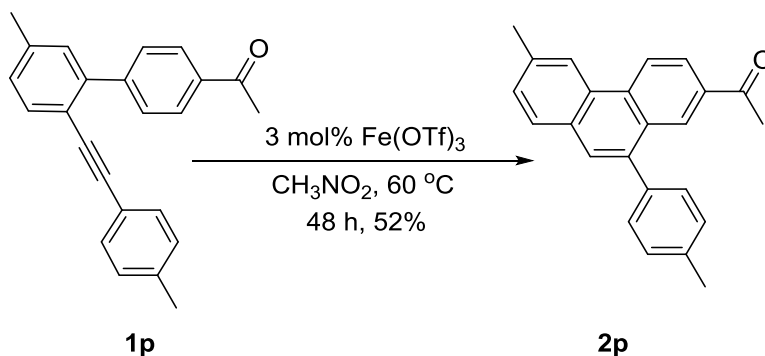
The reaction of **1n** (65 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)₃ (5 mg, 0.01 mmol), 在无水 CH₃NO₂ (3 mL) 中反应生成固体 **2n** (32 mg, 50%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H).

13) 2,6-Dimethyl-10-(4-methylphenyl)phenanthrene (2o)^[3]



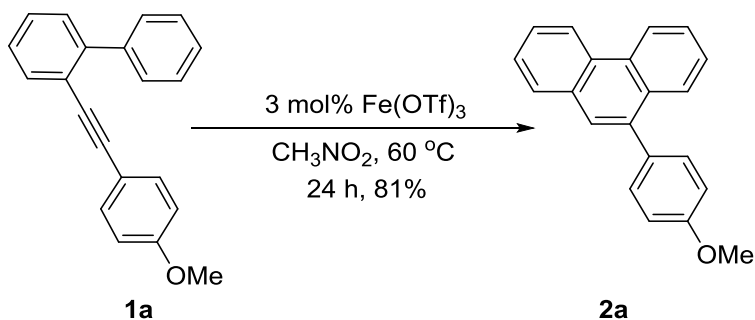
The reaction of **1o** (59 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)_3 (4 mg, 0.008 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2o** (24 mg, 41%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.51-7.37 (m, 4 H), 7.33 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H).

14) 10-(4-Methylphenyl)-6-methyl-2-acetylphenanthrene (**2p**)^[3]



The reaction of **1p** (66 mg, 0.2 mmol), Fe(OTf)_3 (4 mg, 0.008 mmol), 在无水 CH_3NO_2 (3 mL) 中反应生成固体 **2p** (34 mg, 52%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.20 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.45 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.35 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H).

15) The gram-scale reaction of **1a**^[3].

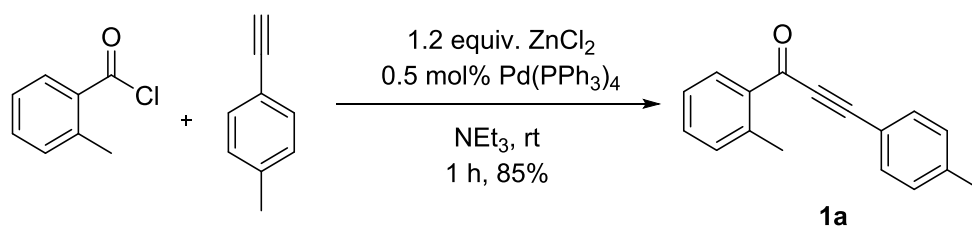


The reaction of **1a** (1.036 g, 3.6 mmol), Fe(OTf)₃ (55 mg, 0.11 mmol), 在无水 CH₃NO₂ (54 mL) 中反应生成固体 **2a**³ (839 mg, 81%).

5.4 三氟甲磺酸铜催化的炔烃分子内光环化反应研究

所有的光反应中所用到的光源为长度为 8-10 cm 的发光二极管(1 m strip × 2, Greethink 5050, 12 V/m)。所有的 ¹H (400 MHz), ¹³C (100 MHz) ¹⁹F (376 MHz)均 是以 CDCl₃ 或 DMSO-*d* 作为氘代试剂在 AVANCE III 400 核磁共振波谱仪上测定的。高分辨质谱 (EI) 是在 Water GCT CA176 质谱仪上测定的。高分辨质谱 (ESI) 是在 Bruker Daltonics APEXIII™ ESI-FTICRMS 质谱仪上测定的。熔点 是用 WRS-2 型熔点仪测定的, 红外仪器的型号是 Avatar 360 傅里叶变换红外光谱仪。

步骤一、合成 1-(o-Tolyl)-3-(p-tolyl)prop-2-yn-1-one (**1a**)^[4]

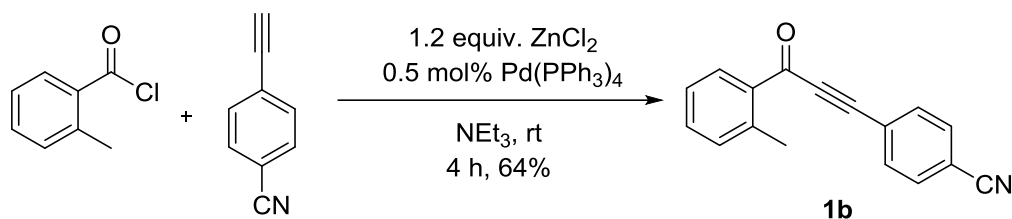


ZnCl₂ (164 mg, 1.2 mmol) 和 NEt₃ (0.3 mL) 相继加入到一个 5 mL 离心管中, 室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 2-甲基苯甲酰氯(0.13 mL, 1 mmol), 4-甲氧基苯乙炔 (0.13 mL, 1 mmol)和四三苯基膦钯 Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.005 mmol)在室温下搅拌。反应体系通过硅胶板点板(展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=50:1)检测在 2 个小时后反应终止。之后再反应体系中加入碳酸氢钠进行淬灭, 乙酸乙酯萃取(5 mL x 3), 有机部分用无水硫酸镁干燥, 除去溶剂, 通过硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=300:1)分离纯化, 得到液体产品 **1a** (200 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.49-7.39 (m, 1 H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H).

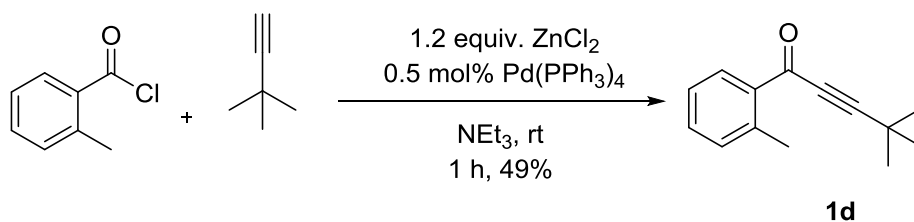
下面产物均是按照步骤一的方法来合成的。

(1) 3-(4-Nitrilephenyl)-1-(o-tolyl)prop-2-yn-1-one (**1b**)



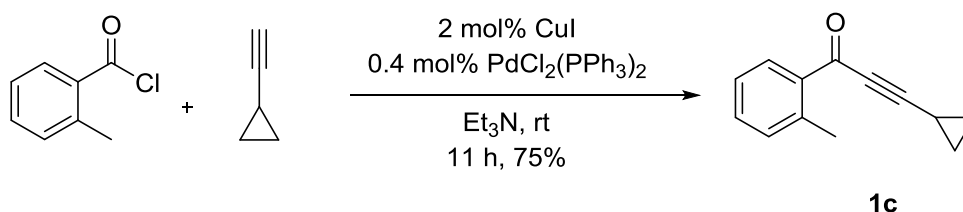
2-Methylbenzoyl chloride(154 mg, 1 mmol), 4-ethynylbenzonitrile(127 mg, 1 mmol), ZnCl_2 (164 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (6 mg, 0.005 mmol)和 NEt_3 (0.3 mL)中反应生成固体产品 **1b** (1.106 g, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.78-7.64 (m, 4 H), 7.53-7.45 (m, 1 H), 7.41-7.33 (m, 1 H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.0, 140.8, 135.1, 133.4, 133.3, 133.1, 132.3, 132.2, 126.0, 125.2, 117.9, 113.8, 90.8, 88.4, 21.9; IR (neat) 2238, 2200, 1646, 1601, 1570, 1496, 1453, 1311 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}$ 245.0841, found 245.0833.

(2) 4,4-Dimethyl-1-(o-tolyl)pent-2-yn-1-one (**1d**)^[4]



2-Methylbenzoyl chloride(154 mg, 1 mmol), 3,3-dimethylbut-1-yne (82 mg, 1 mmol), ZnCl_2 (164 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (6 mg, 0.005 mmol)和 NEt_3 (0.3 mL)中反应生成液体产品 **1d** (214 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.46-7.38 (m, 1 H), 7.35-7.28 (m, 1 H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.62 (s, 1 H), 1.36 (s, 3 H).

步骤二、合成 3-Cyclopropyl-1-(o-tolyl)prop-2-yn-1-one (**1c**)^[4]



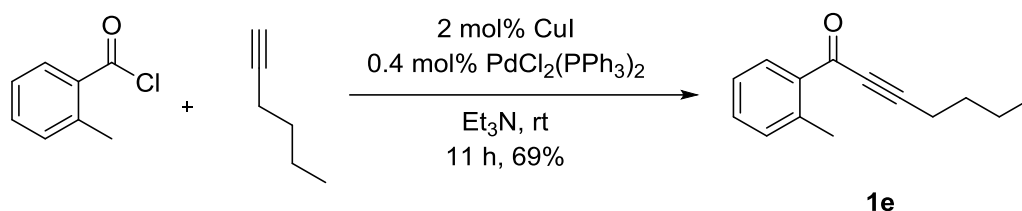
环丙基乙炔 (0.85 mL, 10 mmol), 碘化亚铜 (38 mg, 0.2 mmol), 二氯二三苯基膦吧 (28 mg, 0.04 mmol), 三乙胺(20 mL) 相继加入到一个 100 mL 的 Schlenk 瓶中, 然后向反应体系中滴加 2-甲基苯基酰氯 (1.5 mL, 10 mmol)。反应体系通过

硅胶板点板（展开剂：石油醚：乙酸乙酯=50:1）检测在 11 个小时后反应终止。之后再反应体系中加入饱和氯化铵进行淬灭，乙酸乙酯萃取(15 mL x 3)，有机部分用无水硫酸镁干燥，除去溶剂，通过硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=100:1→50:1）分离纯化，得到液体产品 **1c** (1.384 g, 75%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32-7.20 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.51-1.42 (m, 1 H), 1.20-0.92 (m, 4 H).

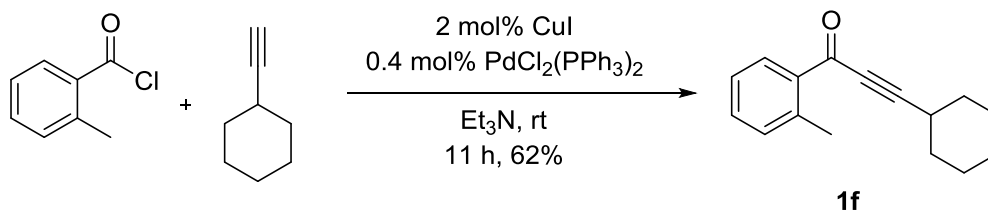
下面产物均是按照步骤二的方法来合成的。

1) 1-(*o*-Tolyl)hept-2-yn-1-one (**1e**)^[4]



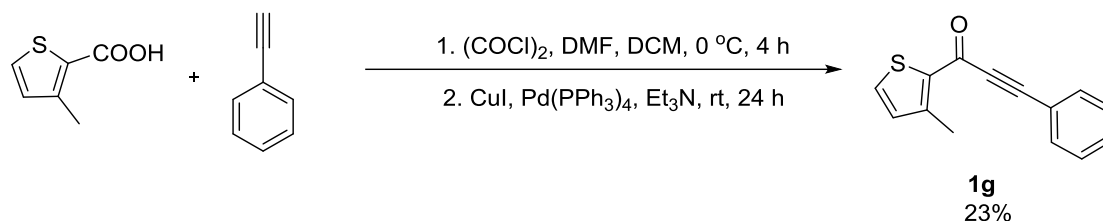
2-Methylbenzoyl chloride(1.5 mL, 10 mmol), hex-1-yne (1.2 mL, 10 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28 mg, 0.04 mmol)和 NEt_3 (20 mL)中反应生成液体产品 **1e** (1.381 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.70-1.42 (m, 2 H), 1.01-0.91 (m, 2 H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 1 H).

2) 3-Cyclohexyl-1-(*o*-tolyl)prop-2-yn-1-one (**1f**)^[4]



2-Methylbenzoyl chloride(1.5 mL, 10 mmol), ethynylcyclohexane (1.3 mL, 10 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28 mg, 0.04 mmol)和 NEt_3 (20 mL)中反应生成液体产品 **1f** (1.381 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1 H), 7.46-7.38 (mz, 1 H), 7.35-7.26 (mz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 1.94-1.88 (m, 2 H), 1.83-1.60 (m, 2 H), 1.59-1.57 (m, 3 H), 1.40-1.36 (m, 3 H).

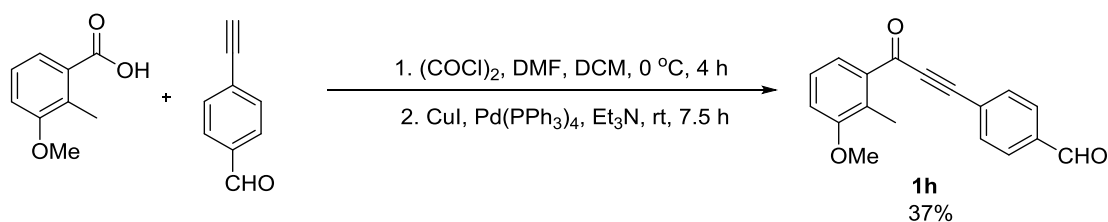
步骤三、合成 1-(3-Methylthiophen-2-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (**1g**)^[4]



3-甲基噻吩-2-甲酸 (2.133 g, 15 mmol) 在氩气条件下加入到一个干燥的 100 mL 的 Schlenk 反应瓶中。然后加入 10 mL 干燥的二氯甲烷, 在 0 °C 的温度下搅拌, 之后再混合物中滴加三滴 N,N'-二甲基甲酰胺。0 °C 的温度下搅拌, 之后往体系中滴加草酰氯(1.9 mL, 22.5 mmol), 搅拌 2 个小时。旋干除去溶剂得到 3-甲氧基-2-甲基苯甲酰氯。将旋干后得到的 3-甲氧基-2-甲基苯基酰氯加入 10 mL 的二氯甲烷中溶解备用。苯乙炔 (1.1 mL, 10 mmol), 碘化亚铜 (38 mg, 0.2 mmol), 二氯二三苯基膦吧 (28 mg, 0.04 mmol), 三乙胺 (20 mL) 相继加入一个干燥的 100 mL 的 Schlenk 反应瓶中, 之后缓慢滴加备用的 3-甲氧基-2-甲基苯基酰氯溶液, 室温下搅拌。反应体系通过硅胶板点板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=50:1) 检测在 24 个小时后反应终止。之后再反应体系中加入碳酸氢钠进行淬灭, 乙酸乙酯萃取(5 mL x 3), 有机部分用无水硫酸镁干燥, 除去溶剂, 通过硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=200: 1) 分离纯化, 得到液体产品 **1g** as a liquid (761 mg, 23%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.60 (m, 2 H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.50-35 (m, 3 H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H).

下面产物均是按照步骤三的方法来合成的。

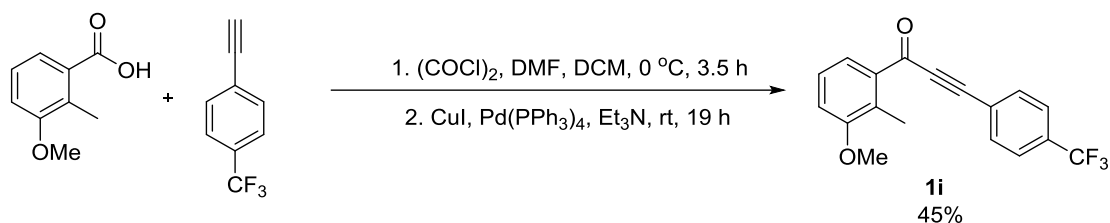
1) 1-(3-Methoxy-2-methylphenyl)-3-(4-benzaldehyde)prop-2-yn-1-one (**1h**)



3-Methoxy-2-methylbenzoic acid (1.664 g, 10 mmol), oxalyl chloride (1.3 mL, 15 mmol), 几滴 DMF, 和干燥的 CH₂Cl₂ (10 mL) 得到粗产品 3-methoxy-2-methylbenzoyl chloride. 3-Methoxy-2-methylbenzoyl chloride, 4-ethynylbenzaldehyde (1.310 g, 10 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28 mg, 0.04 mmol), 和 NEt₃ (20 mL) 得到固体 **1h** (1.038 g, 37%); mp 124.1-124.8 °C (ethyl acetate/petroleum ether). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1 H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.83-7.74 (m, 3 H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H),

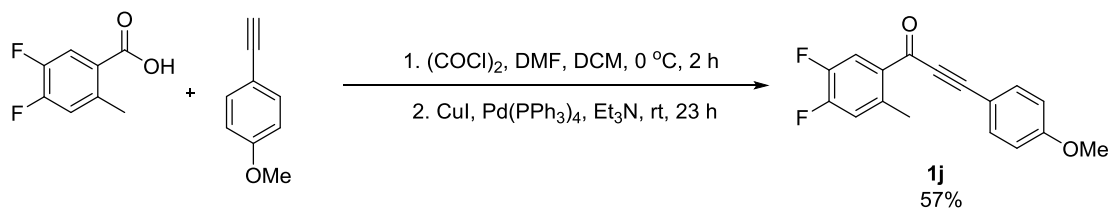
3.88 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.2, 179.7, 158.2, 137.0, 136.9, 133.3, 129.6, 126.3, 126.2, 124.4, 114.8, 91.0, 89.5, 55.9, 12.5; IR (neat) 2203, 1706, 1638, 1605, 1576, 1564, 1472, 1318, 1277, 1224, 1204, 1021 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 279.1023, found 279.1016.

2) 1-(3-Methoxy-2-methylphenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-one (1i)



3-Methoxy-2-methylbenzoic acid (1.665 g, 10 mmol), oxalyl chloride (1.3 mL, 15 mmol), 几滴 DMF, 和干燥的 CH_2Cl_2 (10 mL) 得到粗产品 3-methoxy-2-methylbenzoyl chloride. 3-Methoxy-2-methylbenzoyl chloride, 1-ethynyl-4-(trifluoromethyl)benzene (1.701 g, 10 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (28 mg, 0.04 mmol), 和 NEt_3 (20 mL) 得到固体 **1i** (1.431 g, 45%); mp 95.6-96.1 $^\circ\text{C}$ (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.7, 158.3, 137.1, 133.0, 131.9, 129.0, 126.2, 125.6, 125.5, 124.4, 122.2, 114.8, 90.0, 89.3, 56.0, 12.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -63.1; IR (neat) 2202, 1651, 1635, 1610, 1575, 1461, 1440, 1317, 1276, 1262, 1170, 1129, 1063, 1029, 1014 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ 318.0868, found 318.0869.

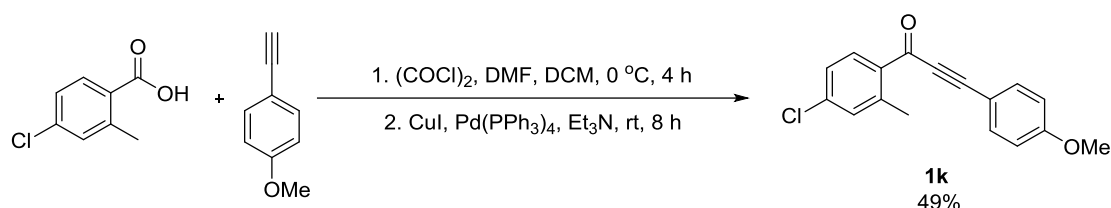
3) 1-(4,5-Difluoro-2-methylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (1j)



4,5-Difluoro-2-methylbenzoic acid (2.535 g, 15 mmol), oxalyl chloride (2 mL, 22.5 mmol), 几滴 DMF, 干燥 CH_2Cl_2 (15 mL) 得到粗产品 4,5-difluoro-2-methylbenzoyl chloride. 4,5-Difluoro-2-methylbenzoyl chloride, 1-ethynyl-4-methoxybenzene (1.323 g, 10 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (28 mg, 0.04 mmol), 和 NEt_3 (20 mL) 得到固体 **1j** (1.635 g, 57%); mp 128.2-129.0 $^\circ\text{C}$ (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.68-

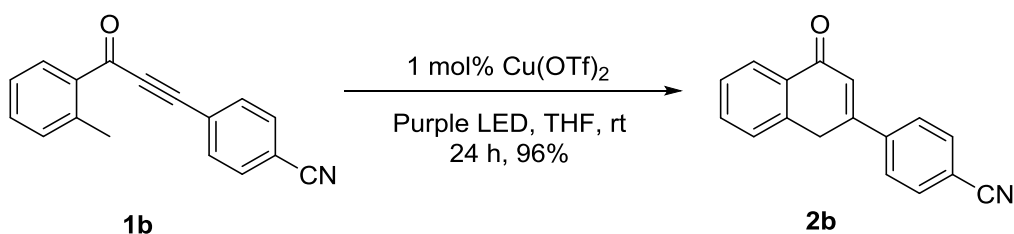
7.57 (m, 2 H), 7.08 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.98-6.91 (m, 1 H), 3.91-3.88 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 161.9, 153.8, 153.7, 151.1, 149.1, 149.0, 146.6, 138.2, 135.1, 132.3, 121.9, 121.7, 120.8, 120.6, 114.5, 111.6, 55.4, 21.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -130.59, -130.61, -130.62, -130.64, -130.65, -130.67, -130.70, -140.49, -140.51, -140.52, -140.54, -140.55, -140.57, -140.58, -140.60; IR (neat) 3390, 2924, 2850, 2191, 1936, 1638, 1604, 1592, 1513, 1448, 1388, 1326, 1297, 1260, 1198, 1181, 1164, 1132, 1115, 1076, 1025, cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 287.0875, found 287.0878.

4) 1-(4-Chloro-2-methylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**1k**)



4-Chloro-2-methylbenzoic acid (1.712 g, 10 mmol), oxalyl chloride (1.3 mL, 15 mmol), 几滴 DMF, 和干燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 得到 4-chloro-2-methylbenzoyl chloride 作为粗产品. 4-Chloro-2-methylbenzoyl chloride, 1-ethynyl-4-methoxybenzene (1.331 g, 10 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (28 mg, 0.04 mmol), 和 NEt_3 (20 mL) 得到固体 **1k** (1.395 g, 49%); mp 126.8-128.1 $^\circ\text{C}$ (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.6, 161.7, 142.2, 138.8, 135.0, 134.33, 134.26, 132.0, 126.0, 114.4, 111.8, 93.4, 88.1, 55.4, 21.7; IR (neat) 3077, 2972, 2206, 1638, 1609, 1558, 1513, 1445, 1314, 1201, 1110, 1036 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ 284.0604, found 284.0605.

步骤四、合成 3-(4-Menthylphenyl)naphthalen-1-ol (**2a**)^[5]

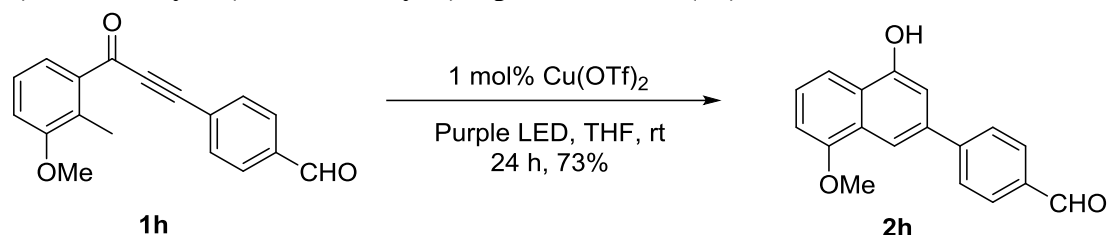


1b (49 mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), and 无水四氢呋喃 (10 mL) 相继加入一个干燥的 25 mL Schlenk 反应管。反应体系在室温条件下, 置于紫色

LED（发光二极管）下照射进行反应。反应体系通过硅胶板点板（展开剂：石油醚：乙酸乙酯=20:1）检测在 24 个小时后反应终止。除去溶剂，通过硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=50: 1→20: 1）分离纯化，得到液体产品 **2b** (47mg, 96%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.77-7.54 (m, 6 H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.54-7.40 (m, 2 H), 4.07 (s, 1 H).

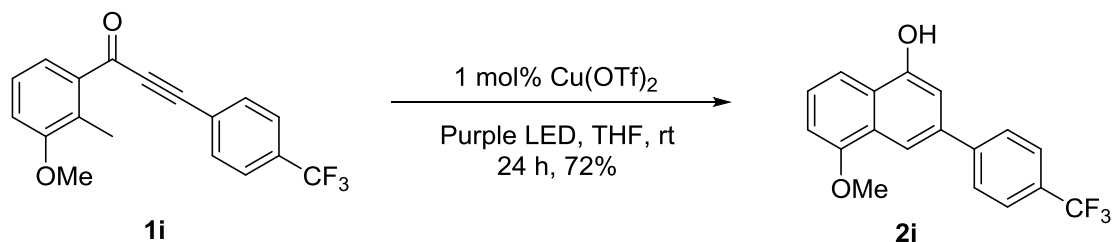
下面产物均是按照步骤四的方法来合成的。

1) 5-Methoxy-3-(4-benzaldehyde)naphthalen-1-ol (**2h**)



1h (56 mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), 和干燥的 THF (10 mL) 得到液体 **2h** (41 mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 193.2, 155.6, 154.4, 146.9, 136.6, 135.5, 130.8, 127.9, 126.8, 126.2, 125.9, 114.6, 111.3, 107.9, 105.9, 56.1; IR (neat) 3306, 2936, 2831, 1695, 1602, 1565, 1509, 1462, 1404, 1263, 1210, 1173, 1067, 1040 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 278.0943, found 278.0937.

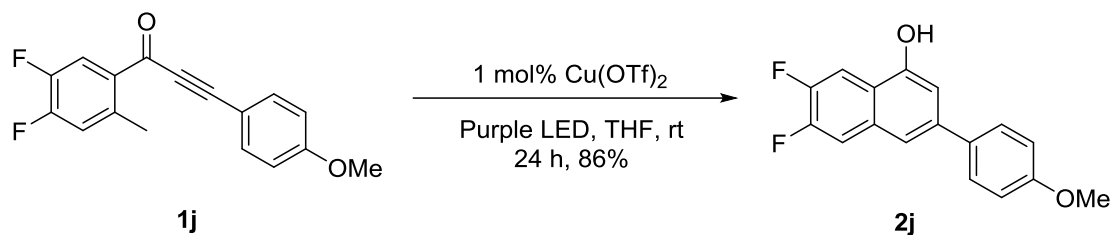
2) 5-Methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)naphthalen-1-ol (**2i**)



1i (64 mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), 和干燥的 THF (10 mL) 得到固体 **2i** (46 mg, 72%); mp 172.3-172.9 $^{\circ}\text{C}$ (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.5, 154.4, 145.2, 136.3, 128.0, 126.8, 126.4, 126.3, 126.0, 125.7, 114.6, 111.0, 107.9, 105.8, 56.1; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.8. IR (neat) 2938, 2837, 1619, 1600, 1513, 1462, 1402, 1330, 1269, 1170, 1113, 1067, 1038, 1014 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ ($\text{M} - \text{H}^+$)

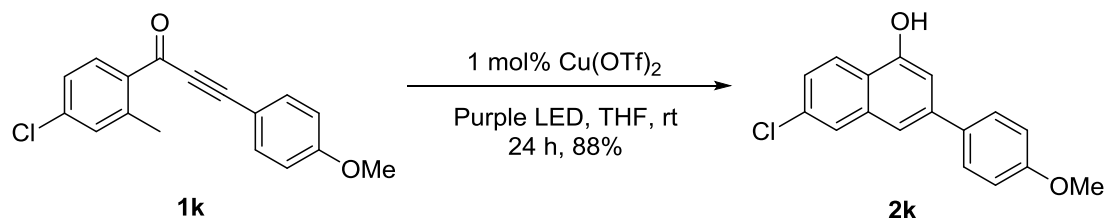
317.0793, found 317.0784.

3) 6,7-Difluoro-3-(4-methoxyphenyl)naphthalen-1-ol (2j)



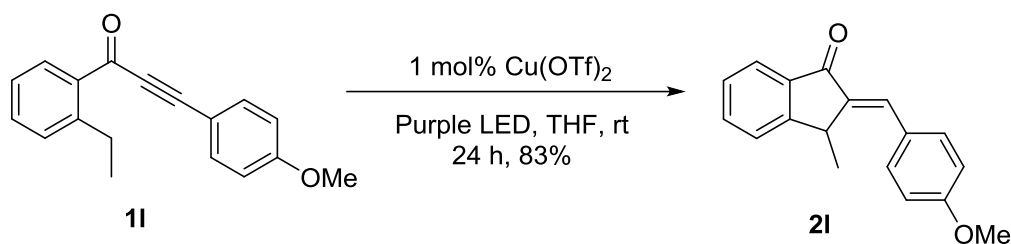
1j (57 mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), 和干燥的 THF (10 mL) 得到固体 **2j** (49 mg, 86%); mp 158.1-159.0 °C (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.59 (s, 1 H), 7.99-7.85 (m, 2 H), 7.71-7.58 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 159.5, 153.6, 151.1, 151.0, 149.7, 149.5, 148.7, 148.5, 147.2, 147.1, 139.2, 132.6, 132.3, 132.2, 120.52, 120.47, 115.2, 114.8, 114.2, 114.0, 108.9, 108.7, 107.7, 55.5; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -138.06, -138.085, -138.092, -138.12, -138.14, -138.15, -138.17, -139.28, -139.305, -139.314, -139.34, -139.36, -139.37, -139.40; IR (neat) 3059, 2838, 1613, 1587, 1513, 1493, 1402, 1287, 1249, 1182, 1145, 1031 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$ 286.0805, found 286.0807.

4) 6-Chloro-3-(4-methoxyphenyl)naphthalen-1-ol (2k)



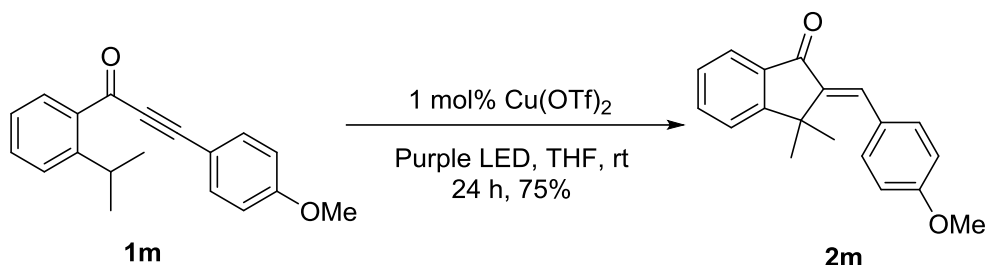
1k (57mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), 和干燥的 THF (10 mL) 得到固体 **2k** (50 mg, 88%), mp 163.8-164.4 °C (ethyl acetate/petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.49 (s, 1 H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 159.6, 154.2, 139.9, 136.0, 132.8, 131.7, 128.4, 126.6, 125.2, 124.8, 122.3, 115.1, 114.9, 107.9, 55.7; IR (neat) 2836, 1630, 1610, 1592, 1577, 1504, 1389, 1283, 1246, 1183, 1090, 1030 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ 284.0604, found 284.0609

5) 3-(4-Methoxyphenyl)-4-methylnaphthalen-1(4H)-one (2l)



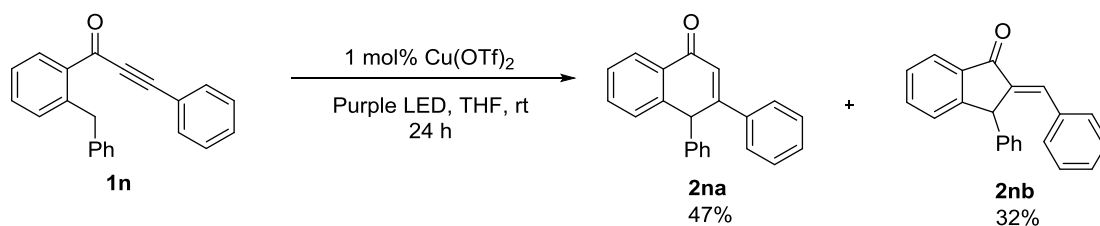
1l (53 mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), 和干燥的 THF (10 mL) 得到液体 **2l** (43 mg, 83%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.65-7.56 (m, 4 H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

6) 3-(4-Methoxyphenyl)-4-methylnaphthalen-1(4H)-one (2l)



1m (56 mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), 和干燥的 THF (10 mL) 得到液体 **2m** (42 mg, 75%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.68-7.49 (m, 4 H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H).

7) 3-(4-Methoxyphenyl)-4-methylnaphthalen-1(4H)-one (2na) and 2-benzylidene-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (2nb)



1n (59 mg, 0.2 mmol), Cu(OTf)_2 (1 mg, 0.002 mmol), 和干燥的 THF (10 mL) 得到固体 **2na** (28 mg, 47%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.49-7.14 (m, 10 H), 6.77 (s, 1 H), 5.09 (s, 1 H).

固体 **2nb**(19 mg, 32%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.5-7.46 (m, 2 H), 7.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.29-7.21 (m, 7 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 5.38 (s, 1 H).

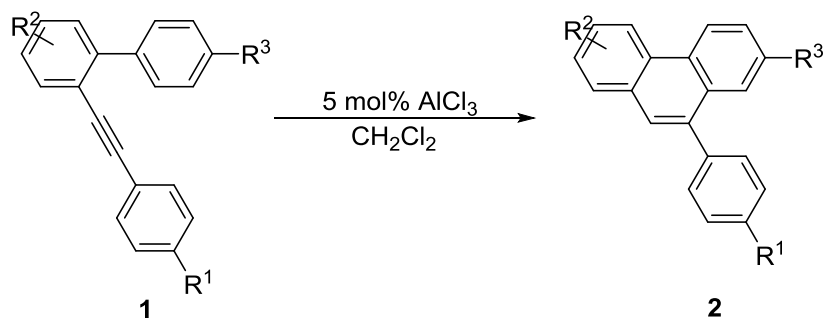
5.5 参考文献

- [1] W. Liu, J. Chen, R. Jin, D. Xu, Y. Li, F. Ba, G. Gu, Y. Kuang, H. Guo. CuBr₂-promoted cyclization and bromination of arene-alkynes: C-Br bond formation via reductive elimination of Cu(III) species [J]. *Org. Chem. Front.*, **2016**, 3: 852-855.
- [2] R. Jin, Y. Chen, W. Liu, D. Xu, Y. Li, A. Ding, H. Guo. Merging photoredox catalysis with Lewis acid catalysis: activation of carbon-carbon triple bonds [J]. *Chem. Commun.*, **2016**, 52: 9909-9912.
- [3] D. Xu, R. Jin, W. Liu, F. Ba, Y. Li, A. Ding, H. Guo. Neodymium-catalyzed intramolecular alkyne-hydroarylation with arenes [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57: 3235-3238.
- [4] B. Yu, H. Sun, Z. Xie. Privileged ynone synthesis via palladium-catalyzed alkynylation of “super-active esters” [J]. *Org. Lett.* **2015**, 17: 298-3301.
- [5] J. F. Hooper, A. B. Chaplin, C. González-Rodríguez. Aryl methyl sulfides as substrates for Rhodium-catalyzed alkyne carbonylation: arene functionalization with activating group recycling [J]. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134: 2906-2909.

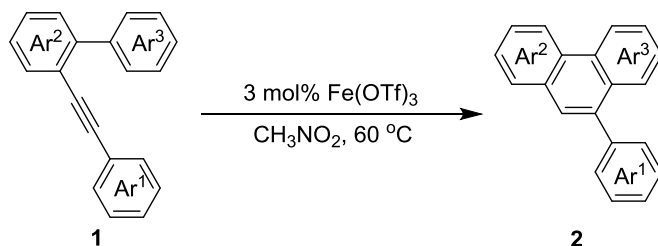
第六章 全文总结与展望

本论文基于路易斯酸与炔基配位形成 π -金属化合物，从而活化炔烃，使之接受亲核试剂进攻的原理，设计并合成了一系列分子内的炔烃，通过选择不同的路易斯酸，完成了不同路易斯酸催化的炔烃分子内氢芳基化反应，成功合成了具有不同官能团取代的菲类衍生物。同时，本文在小组之前研究工作基础上，发展了三氟甲磺酸铜催化的炔烃分子内光环化反应，合成了萘酚结构。通过本论文的研究，我们取得了以下一些成果。

(1) 通过筛选主族路易斯酸，我们成功发展了一种由主族元素铝的路易斯酸 AlCl_3 催化的炔烃分子内氢芳基化反应。对该反应进行了一系列底物普适性研究工作后发现三氯化铝催化的炔烃氢芳基化反应具有不错的官能团容忍性，在一定范围内该反应对吸电子基团也具有较好的容忍性。通过同位素追踪反应研究，我们提出了之前三氟甲磺酸铈催化的氢芳基化不同的反应机理。

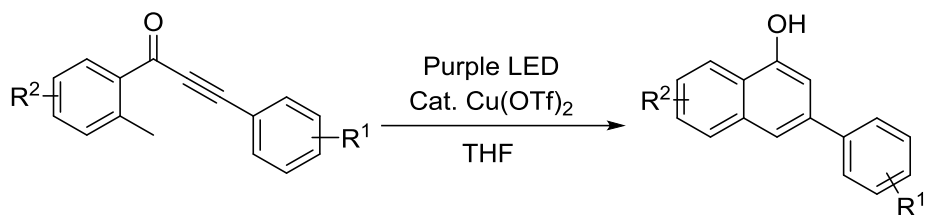


(2) 基于主族元素催化的炔烃分子内氢芳基化反应研究，我们寻找了一种三价铁 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 催化的炔烃分子内氢芳基化反应。相比三氯化铝催化的炔烃分子内氢芳基化反应，该反应所需要的催化量更低，底物的普适性也广。在官能团容忍性方面同样优秀。基于潜在的工业应用价值，我们对该反应进行了扩大反应，在扩大反应的条件下，反应产率依然优秀。基于铁路易斯酸的实用性，该反应为菲类衍生物在工业以及医药行业的应用提供了切实可行的方法。



(3) 在之前小组的研究工作基础上，我们发展了一种三氟甲磺酸铜催化的炔烃分子内光环化反应。在可见光的照射下，邻甲基苯基苯乙炔基酮类化合物发生 Norrish II 型光化学反应，之后重排生成二烯炔类中间体，二烯炔类中间体在

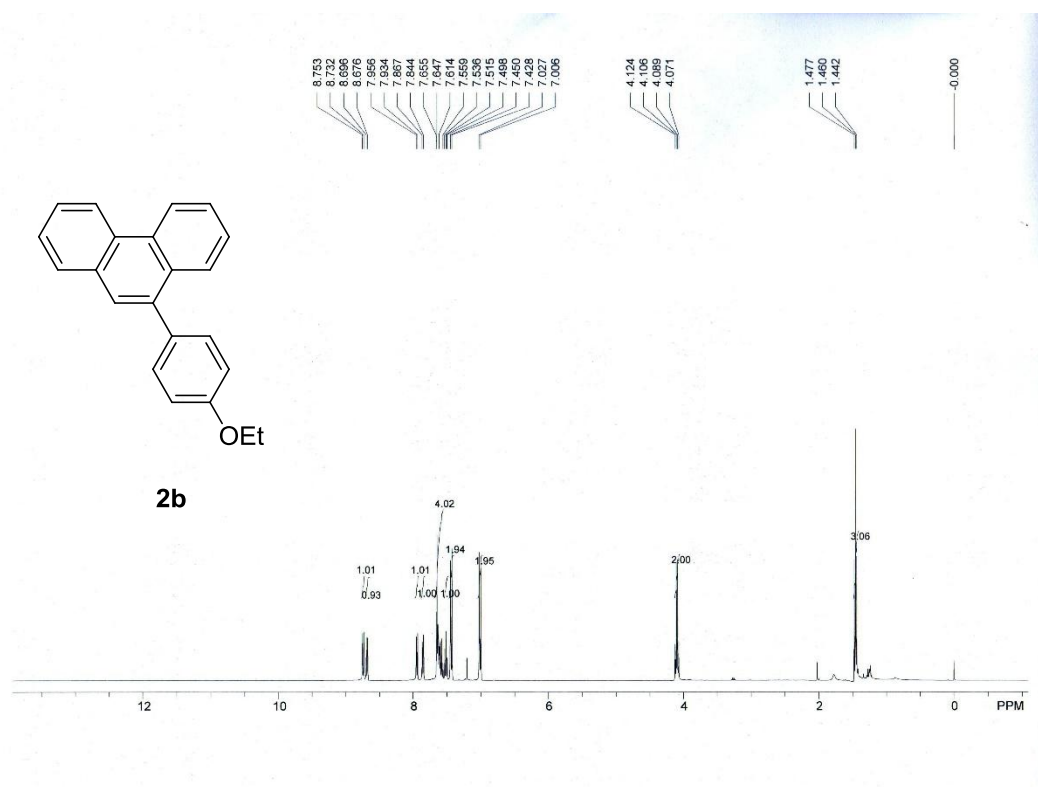
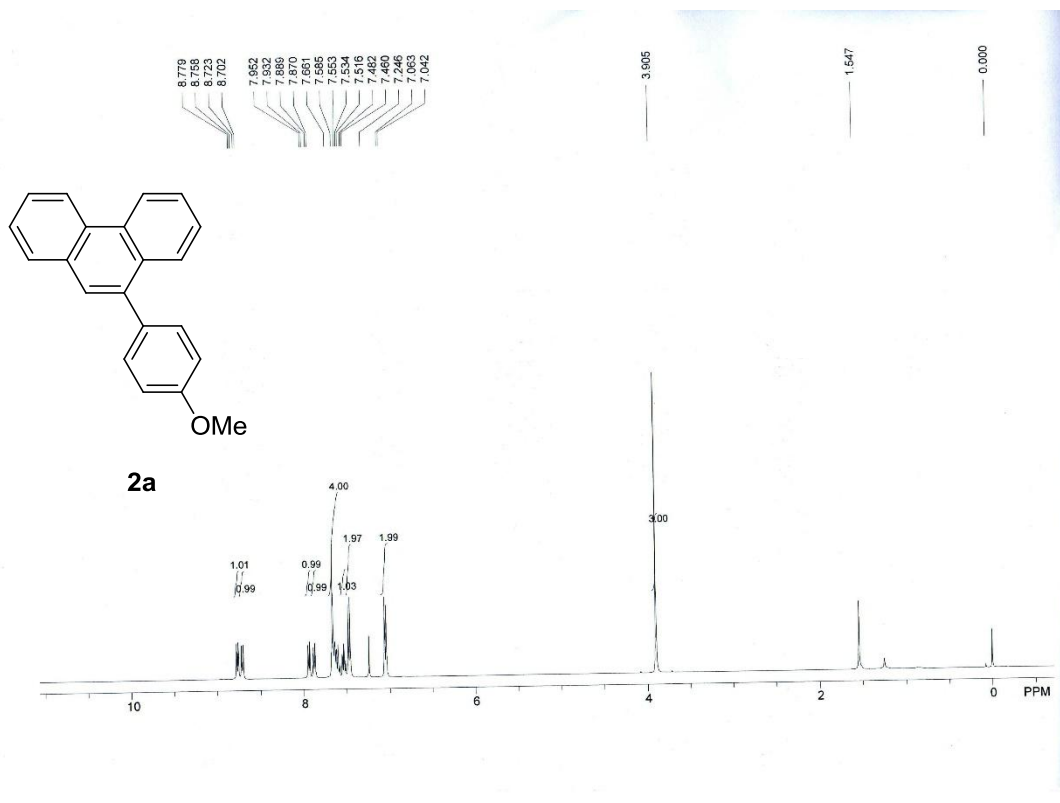
三氟甲磺酸铜的催化活下发生分子内环化，生成 1-萘酚衍生物。该反应能够为天然产物的合成提供了有用的路径。

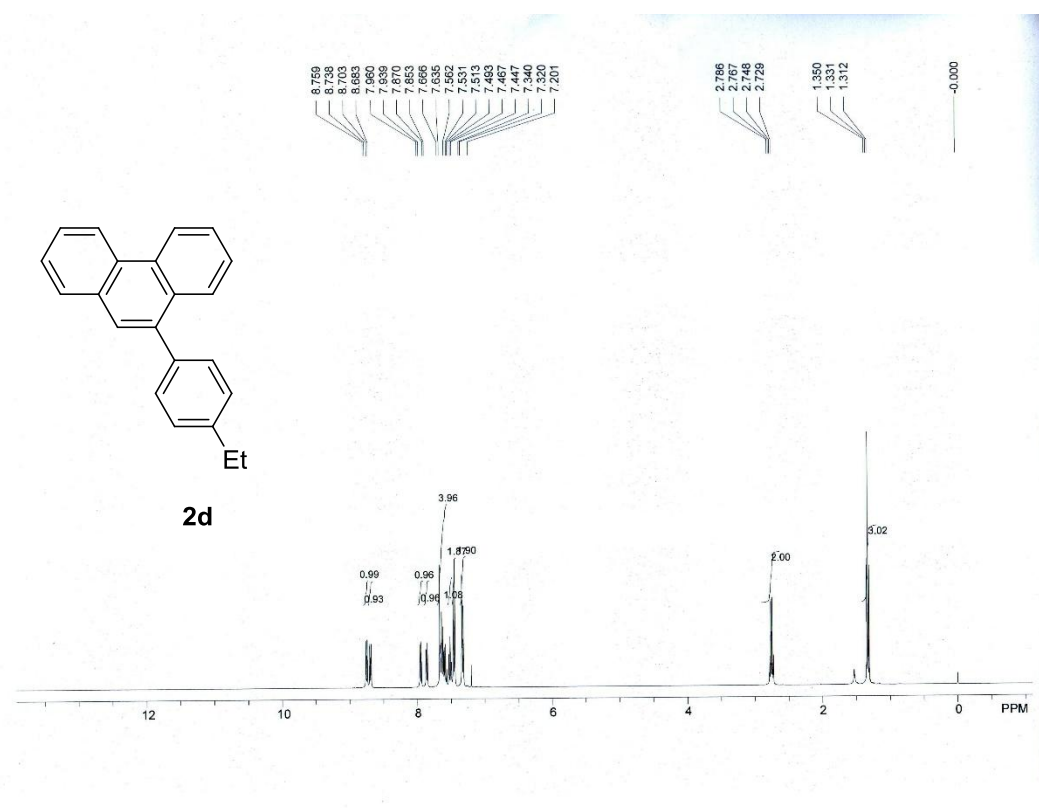
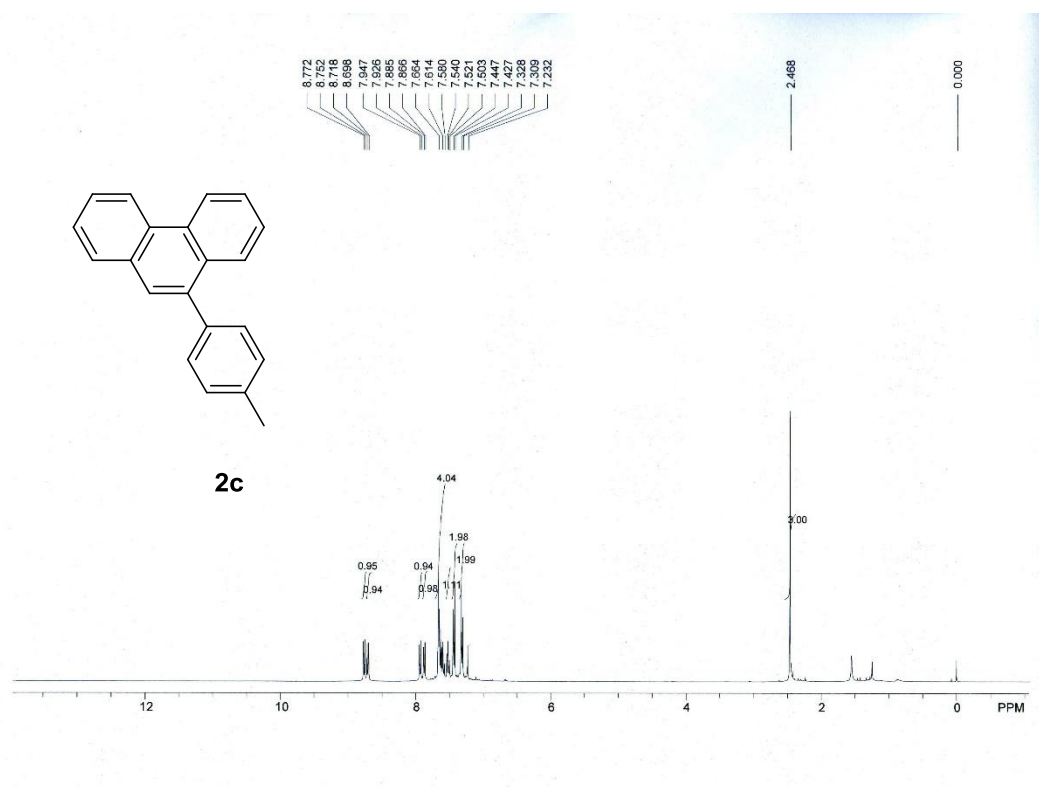


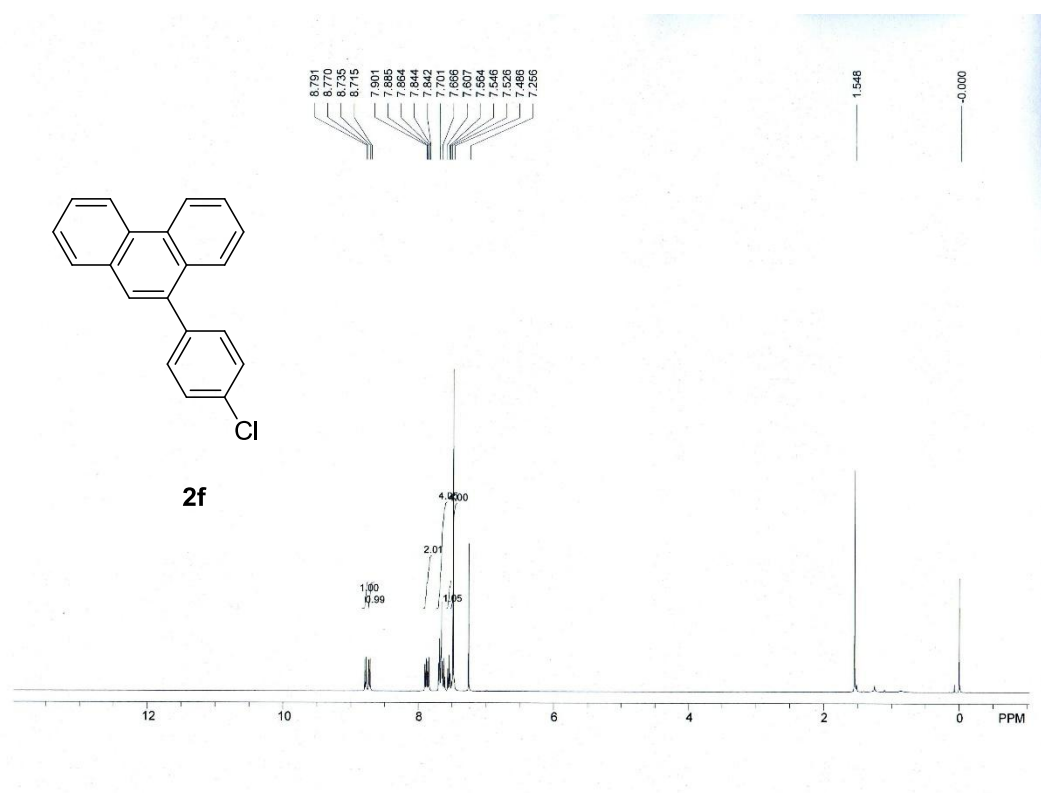
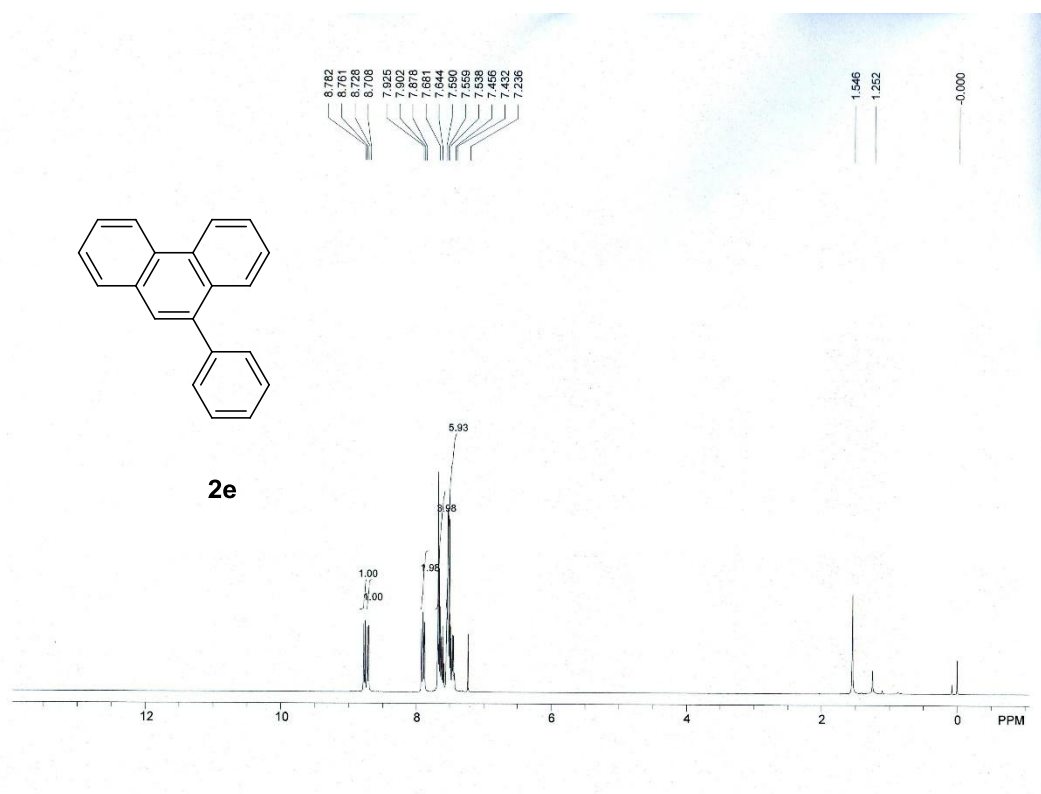
总而言之，为了进一步探索路易斯酸作用下炔基的反应性质，在今后的工作中，路易斯酸催化下炔基和其他官能团的反应将是我们继续研究的重点。此外，三氟甲磺酸铜催化下的炔烃分子内光环化反应研究的形成机理尚不明确，这也将是今后一段时间我们研究小组的研究方向。

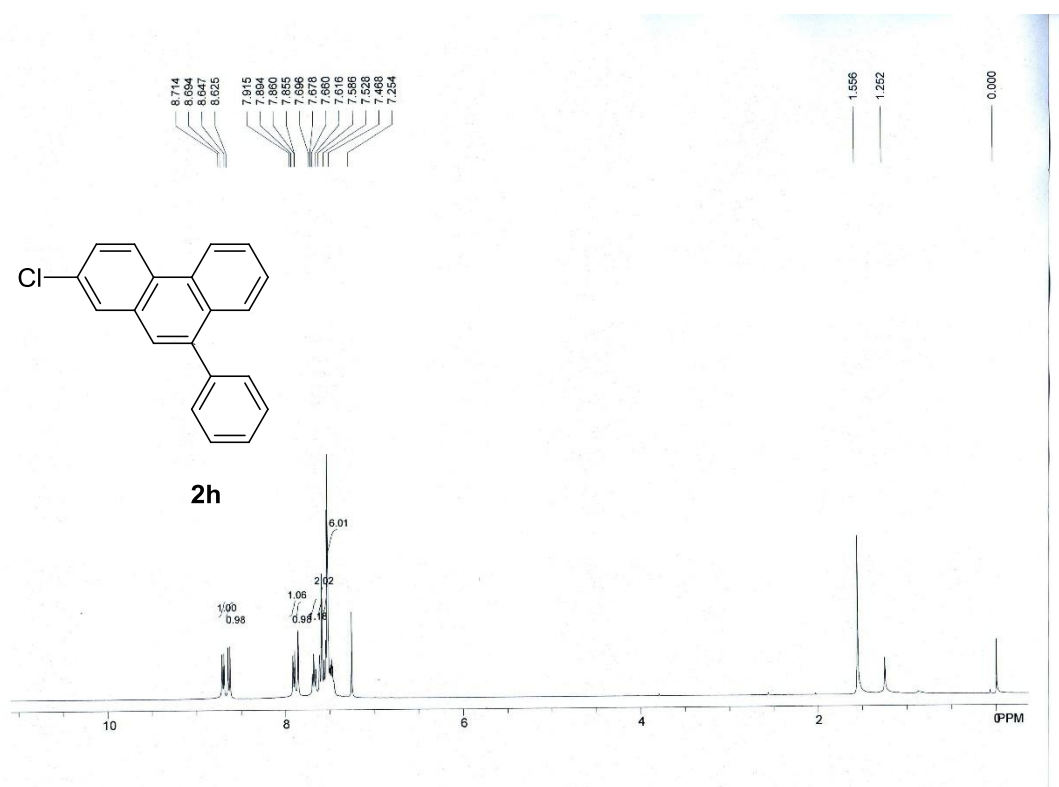
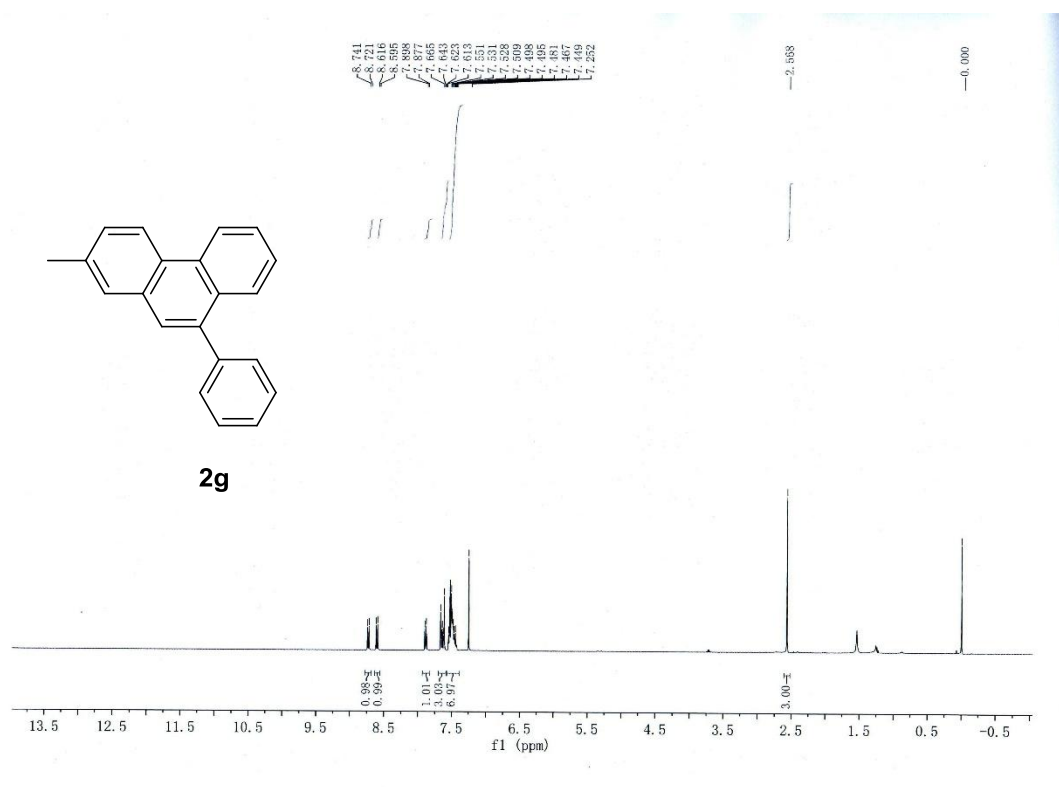
附录 部分原料和产物的核磁谱图

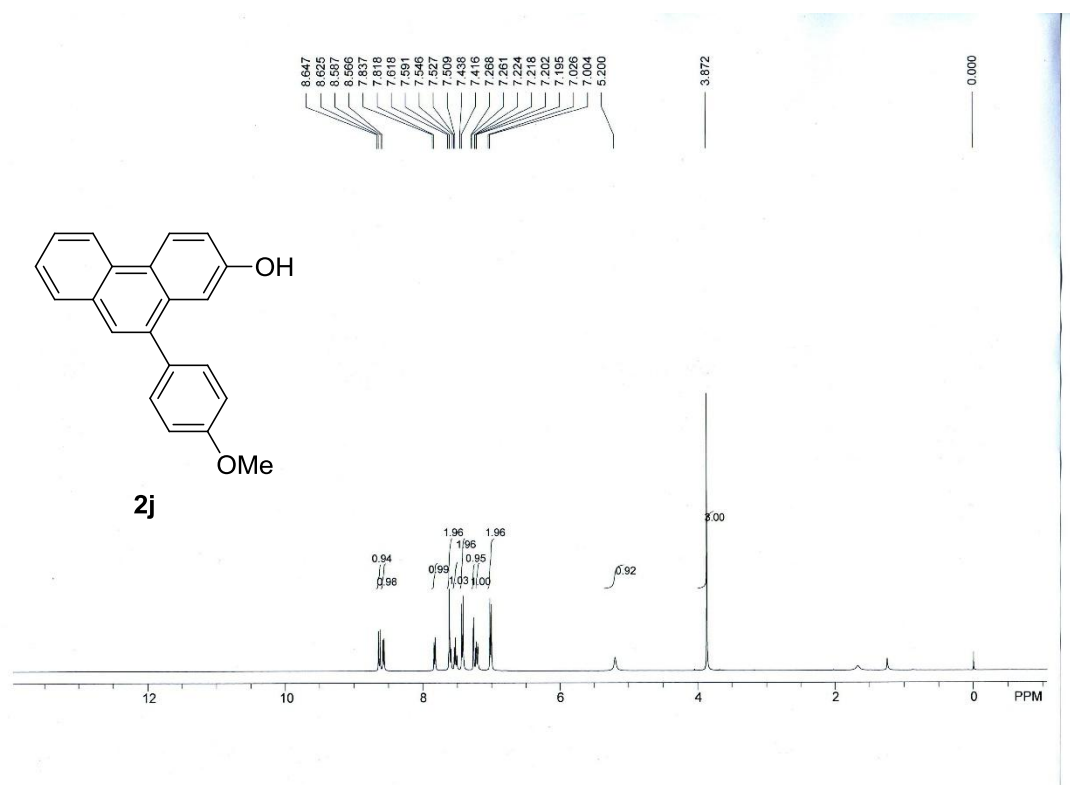
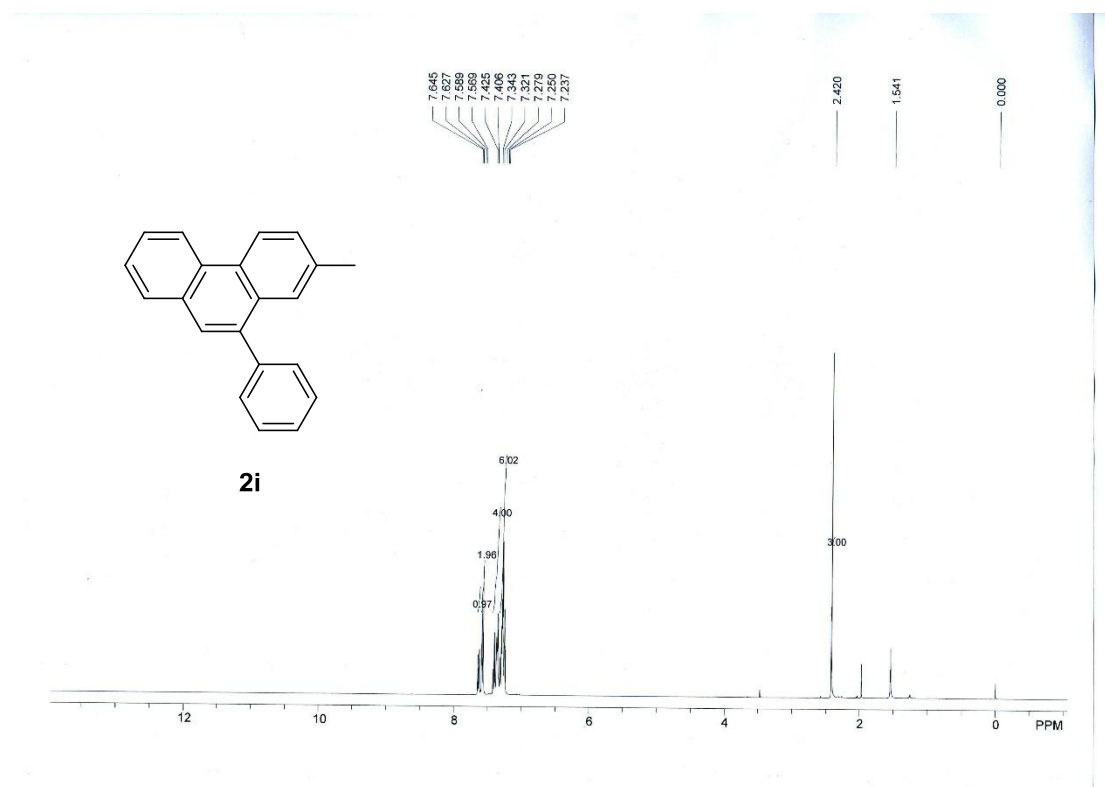
第二章 三氯化铝催化炔烃分子内氢芳基化反应研究

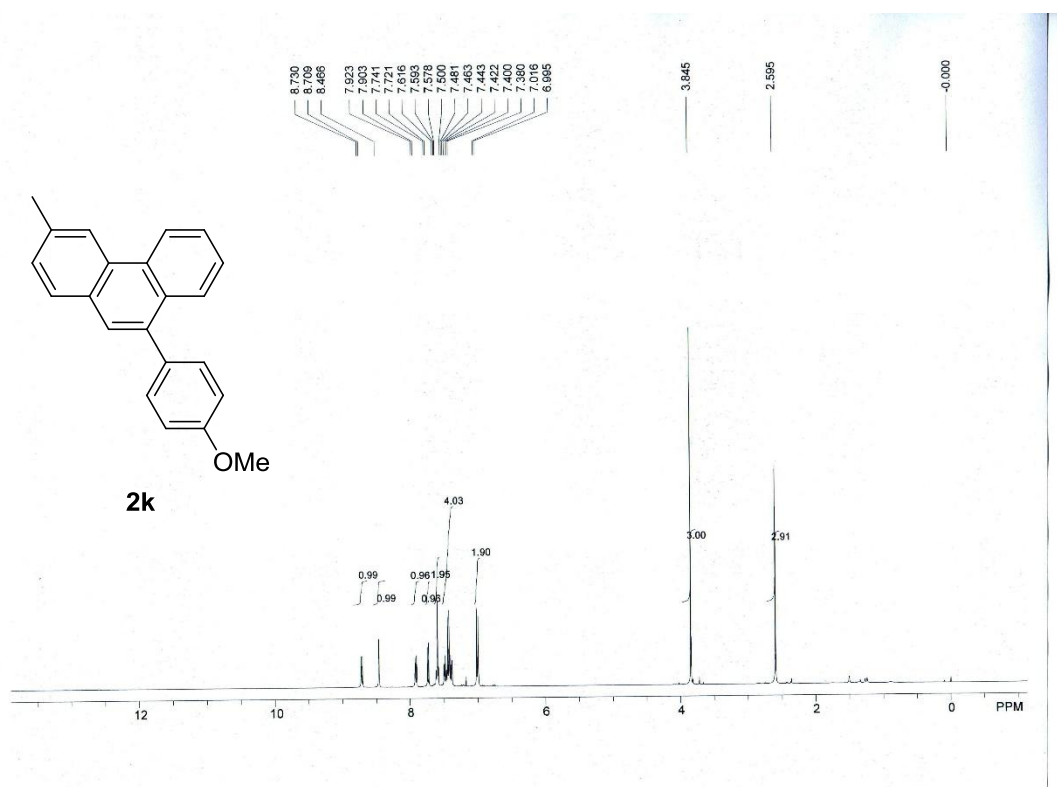


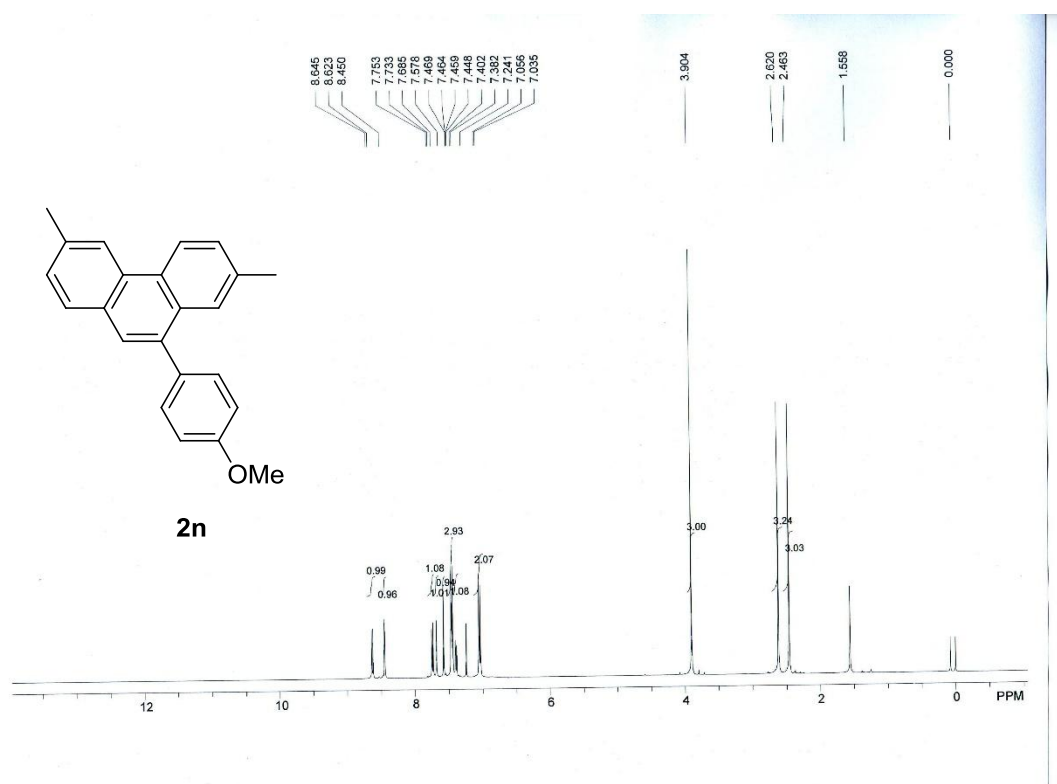
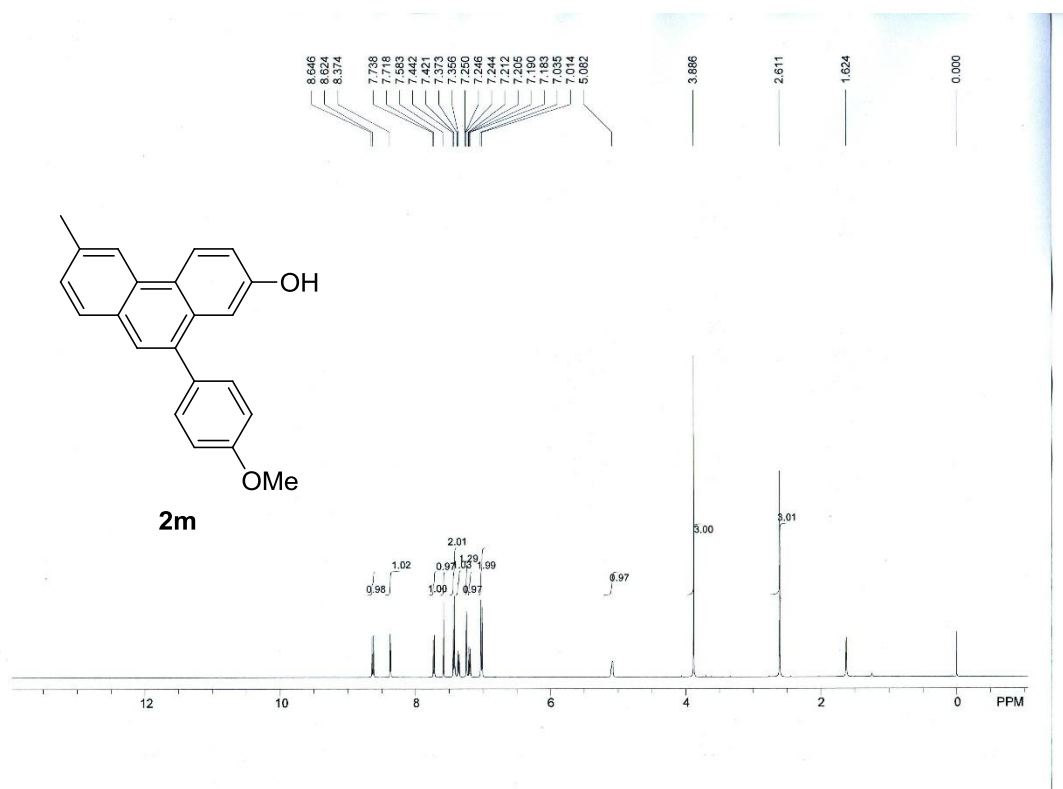


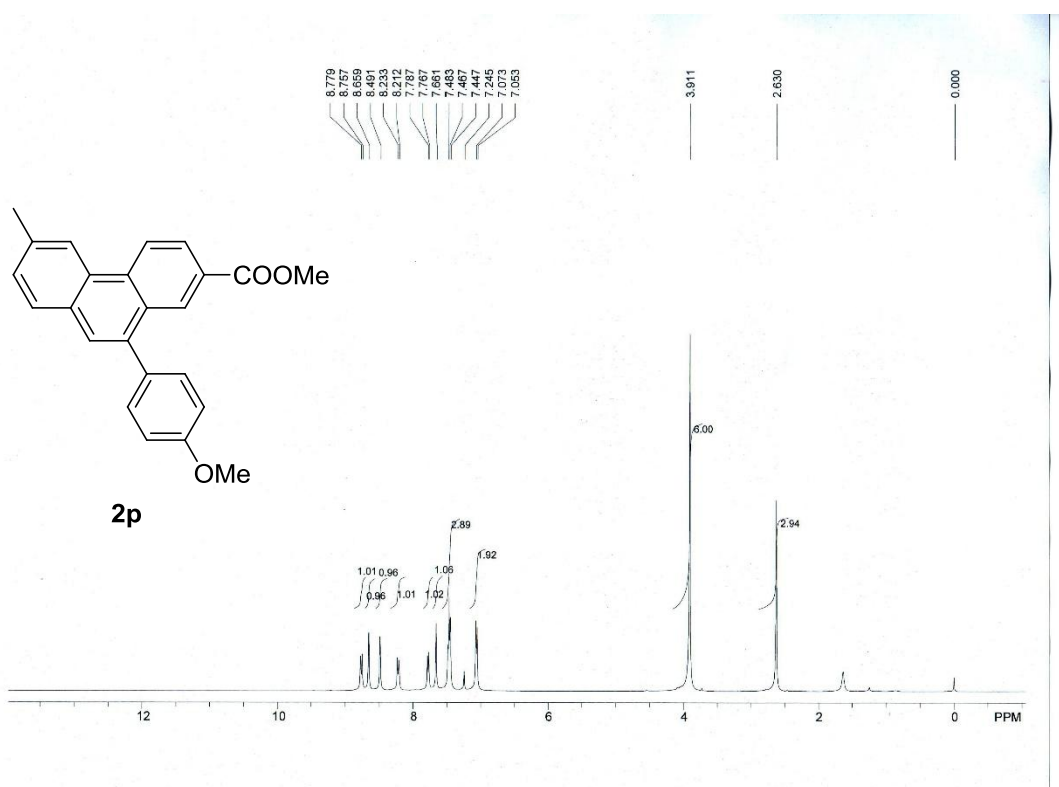
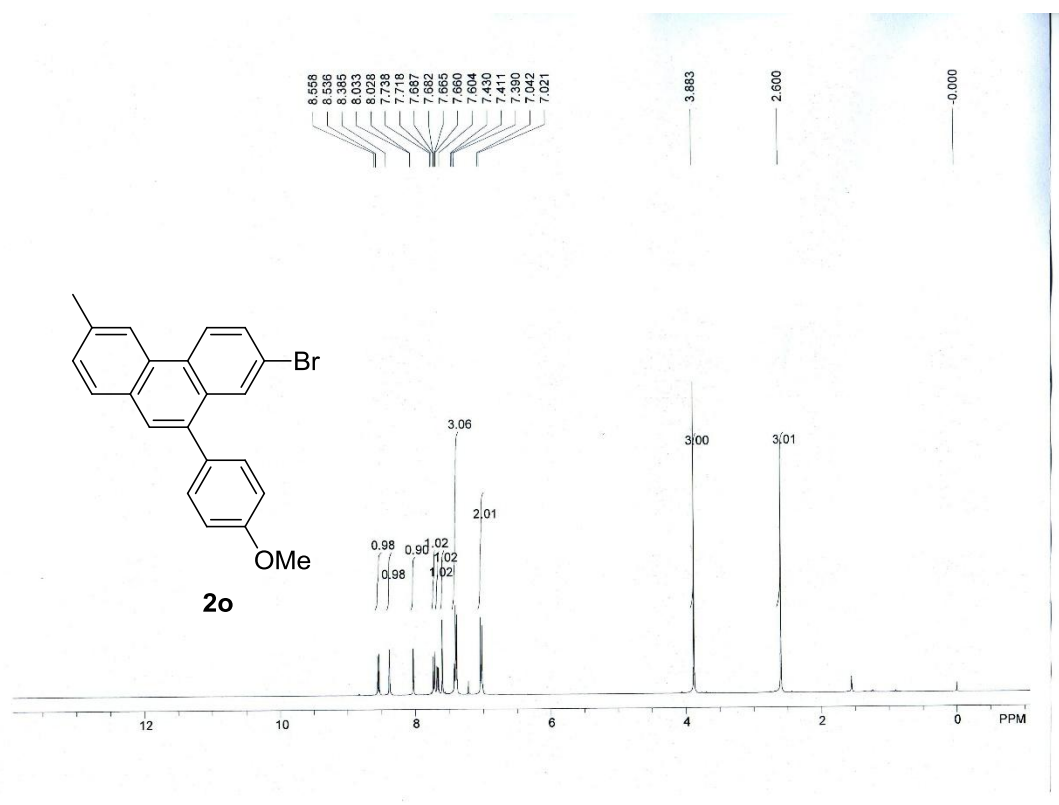


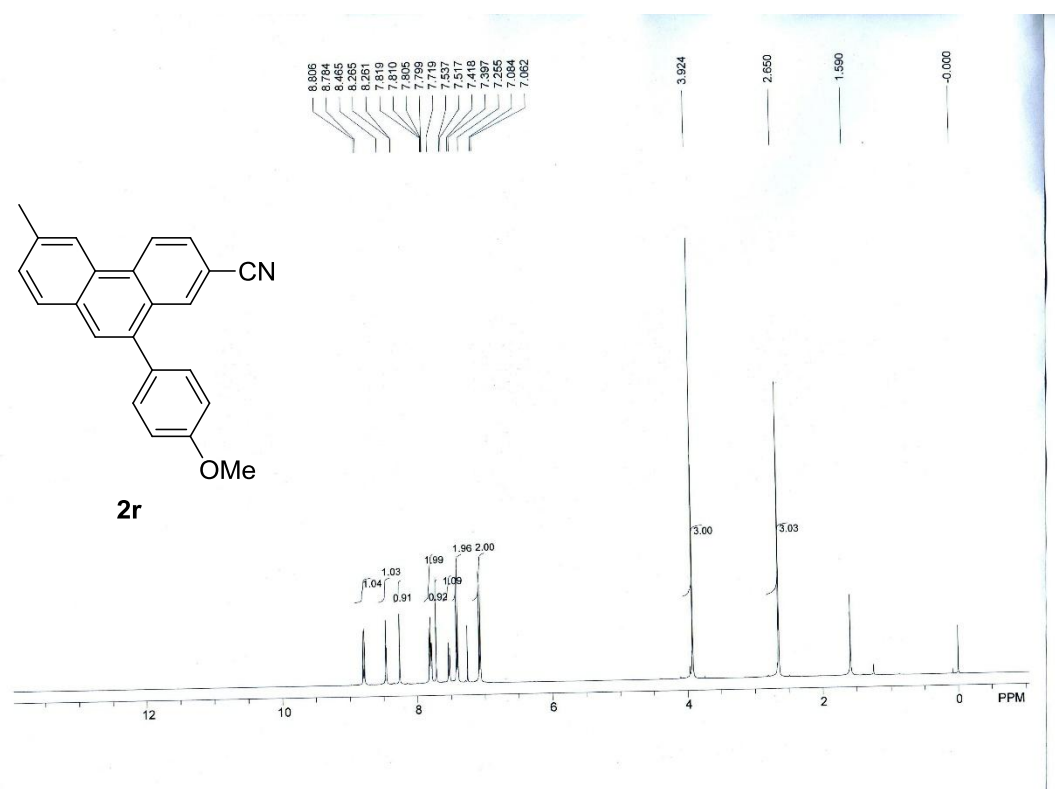
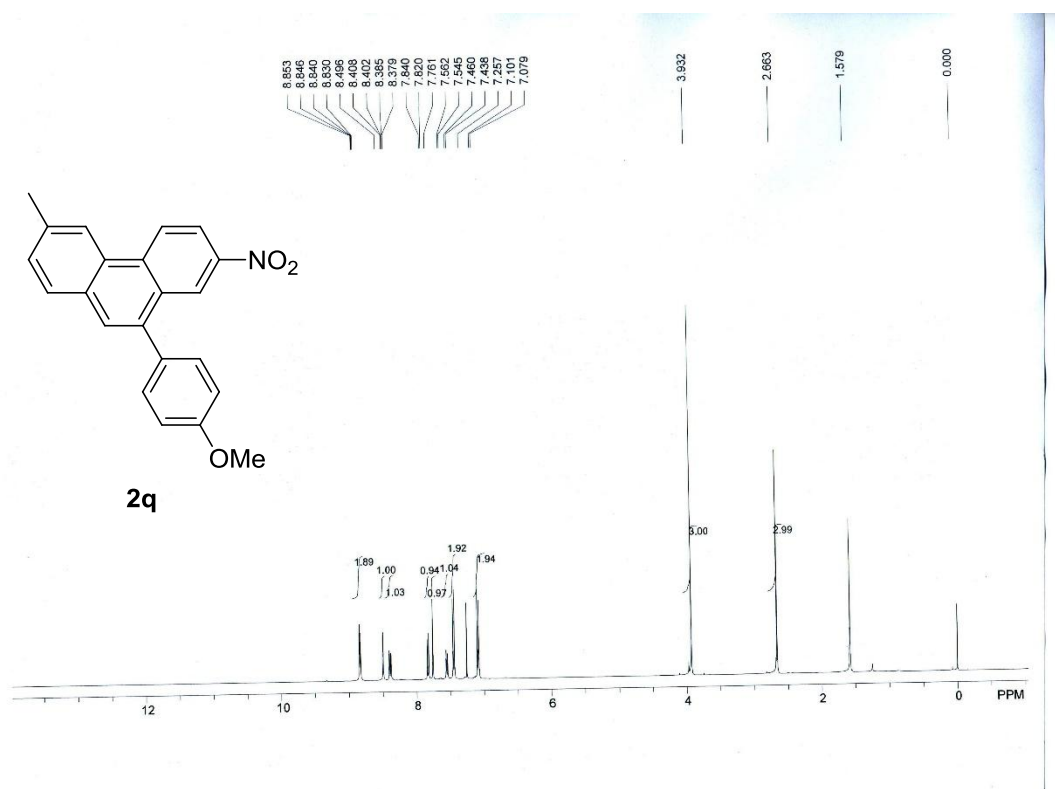


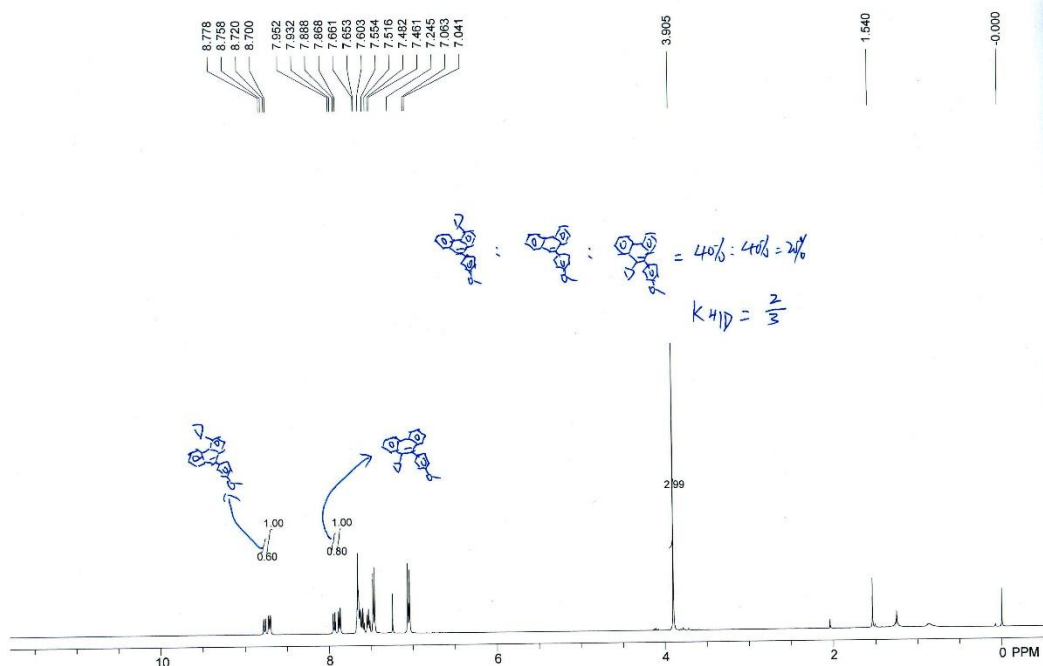




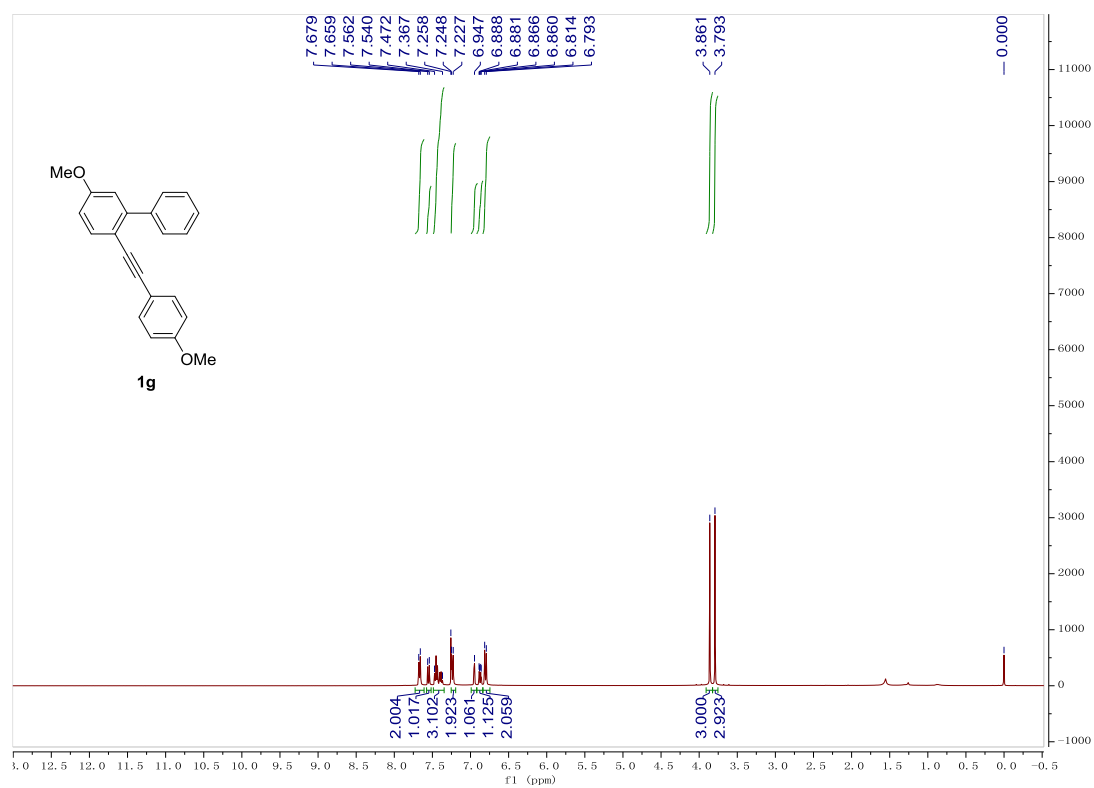


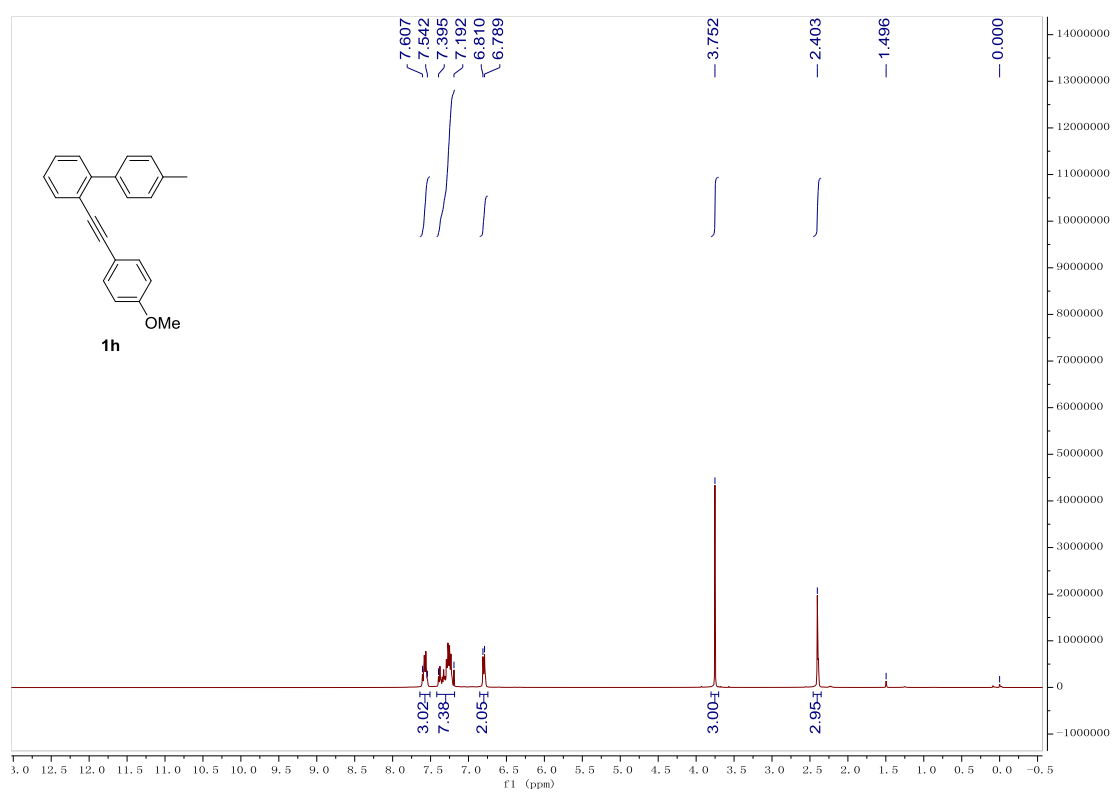
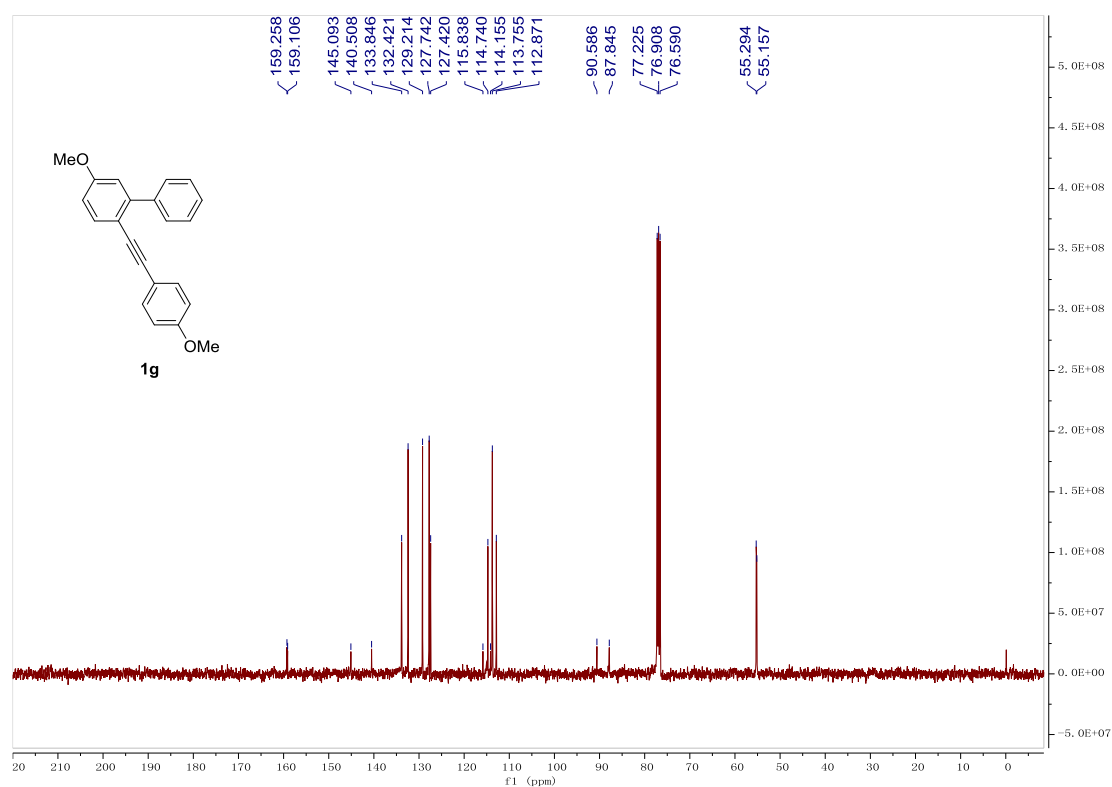


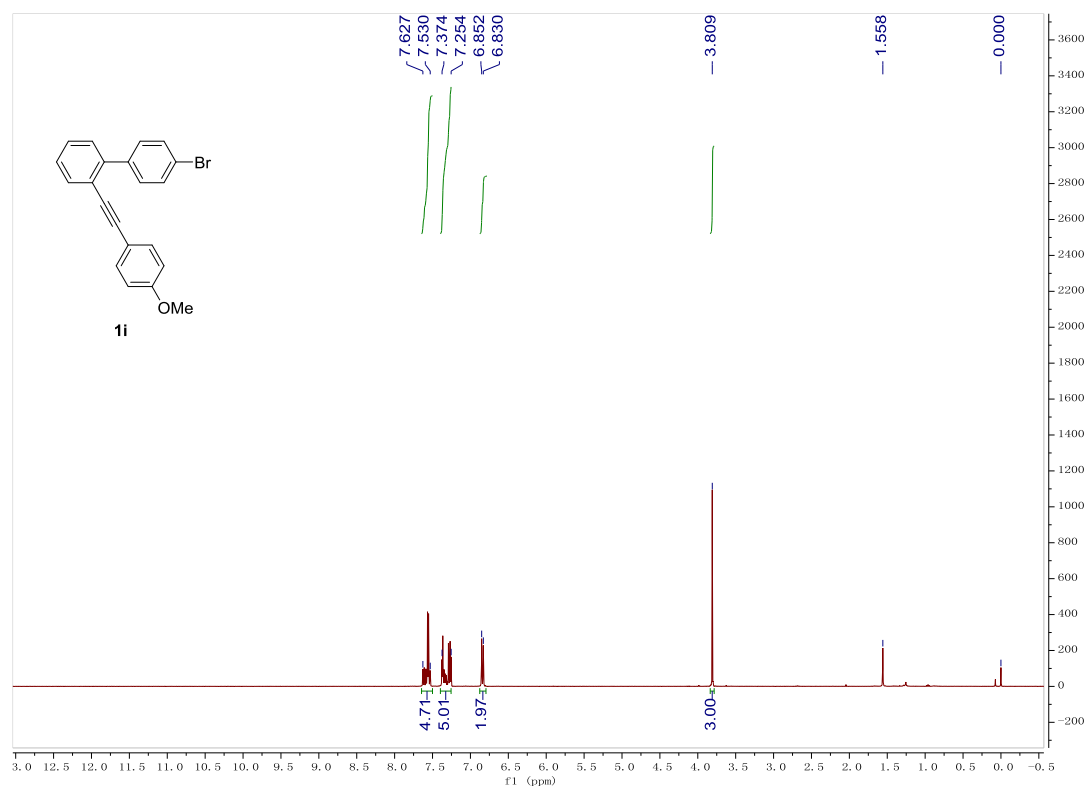
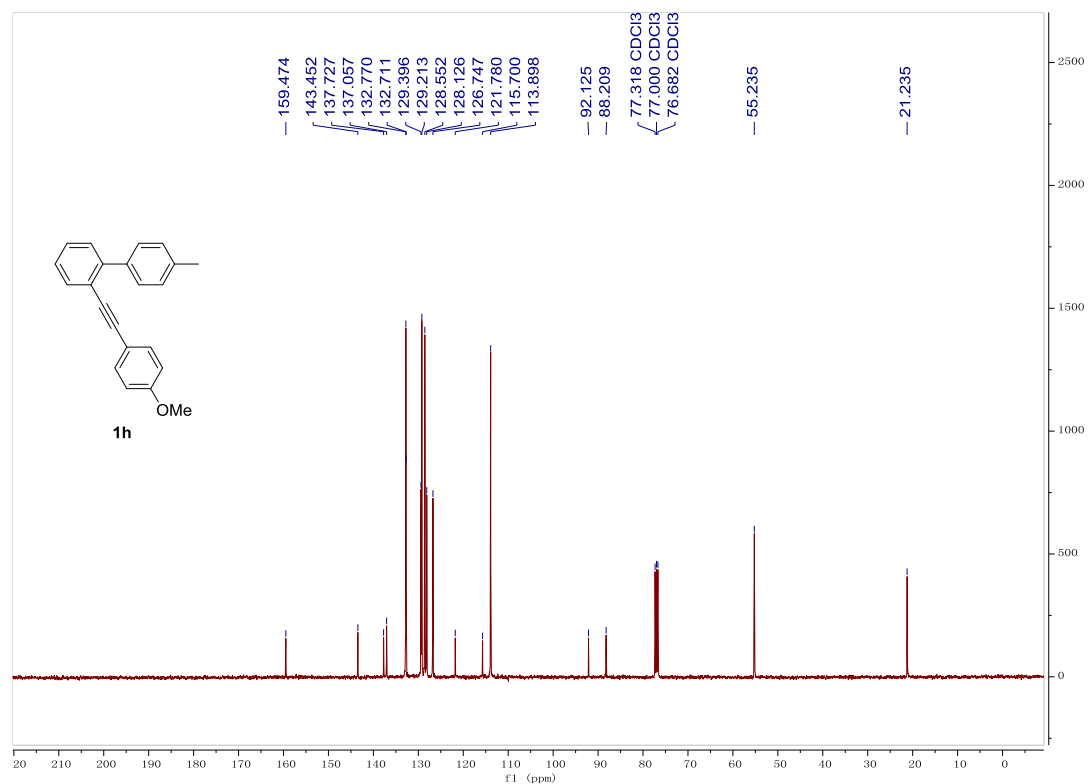


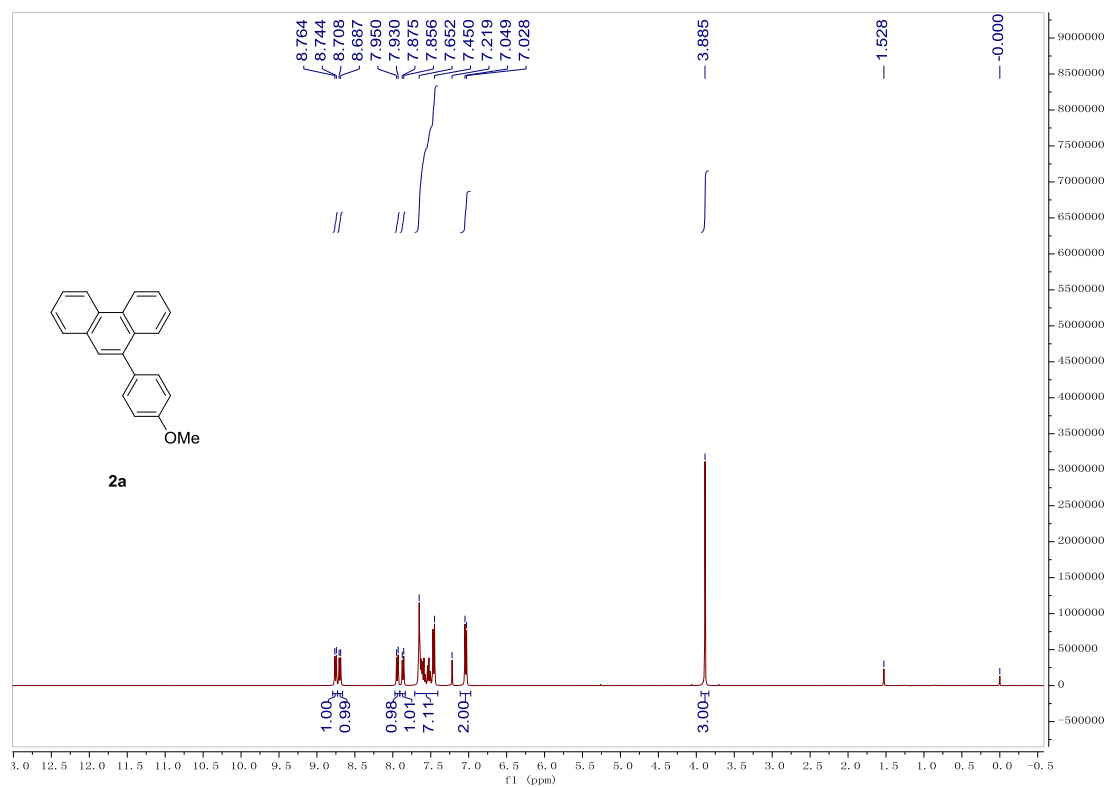
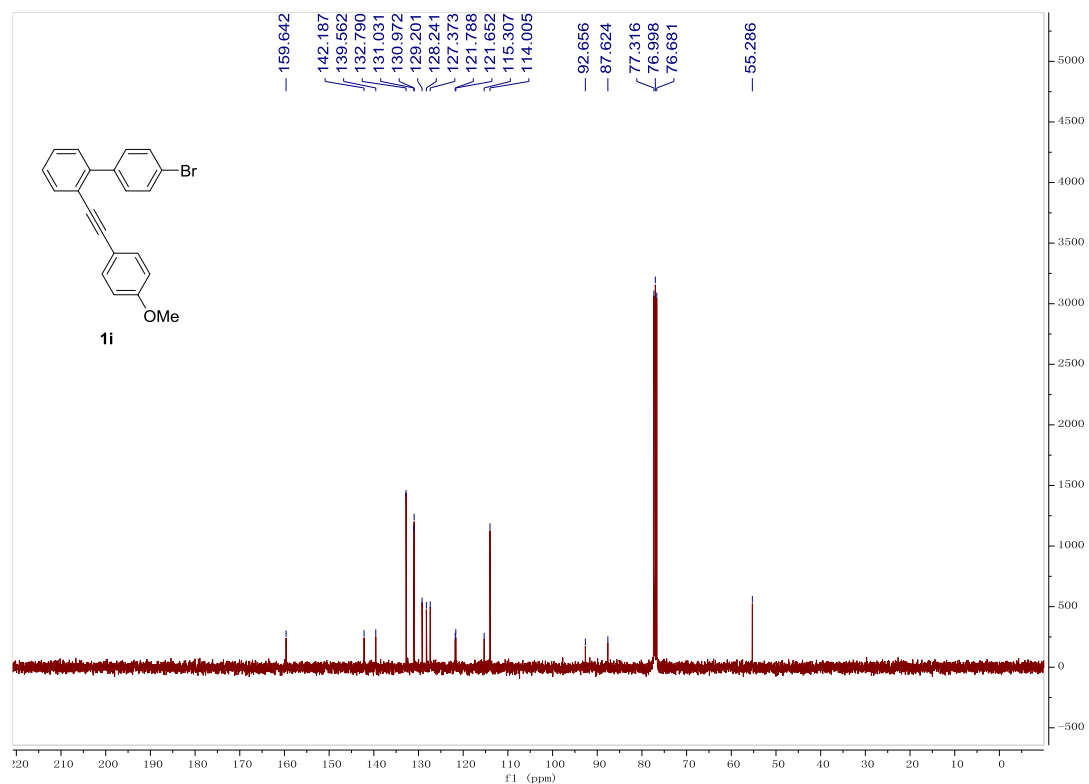


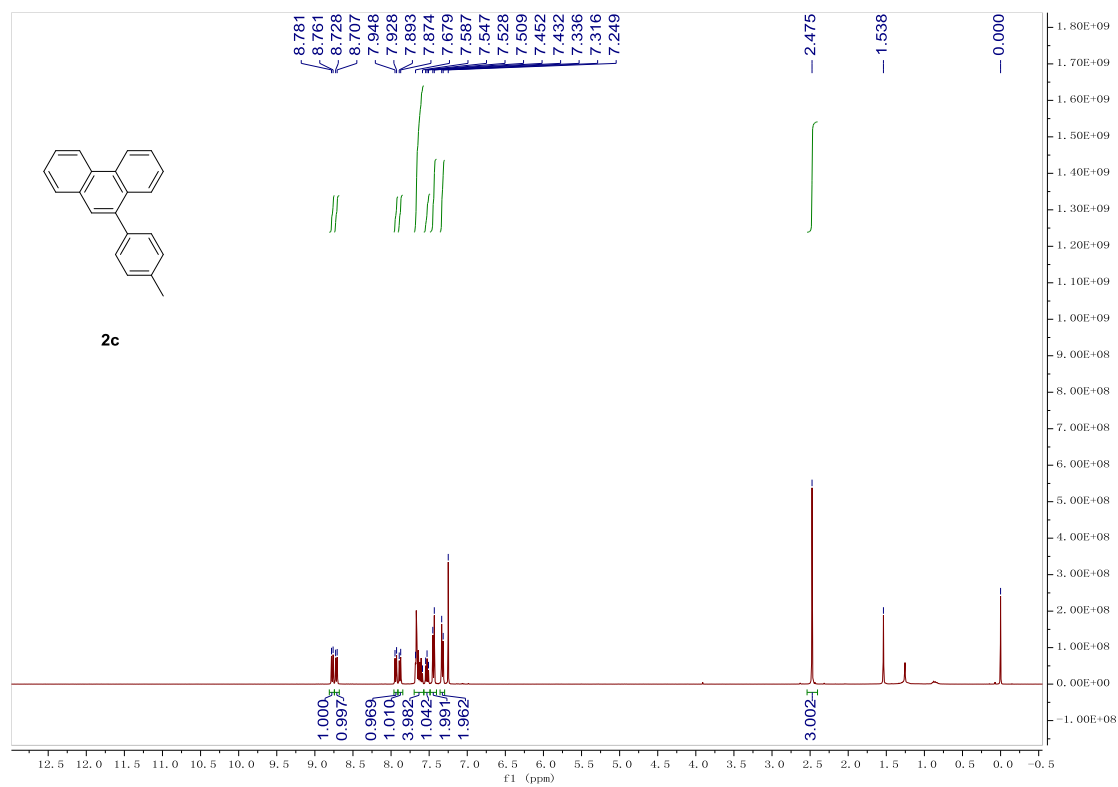
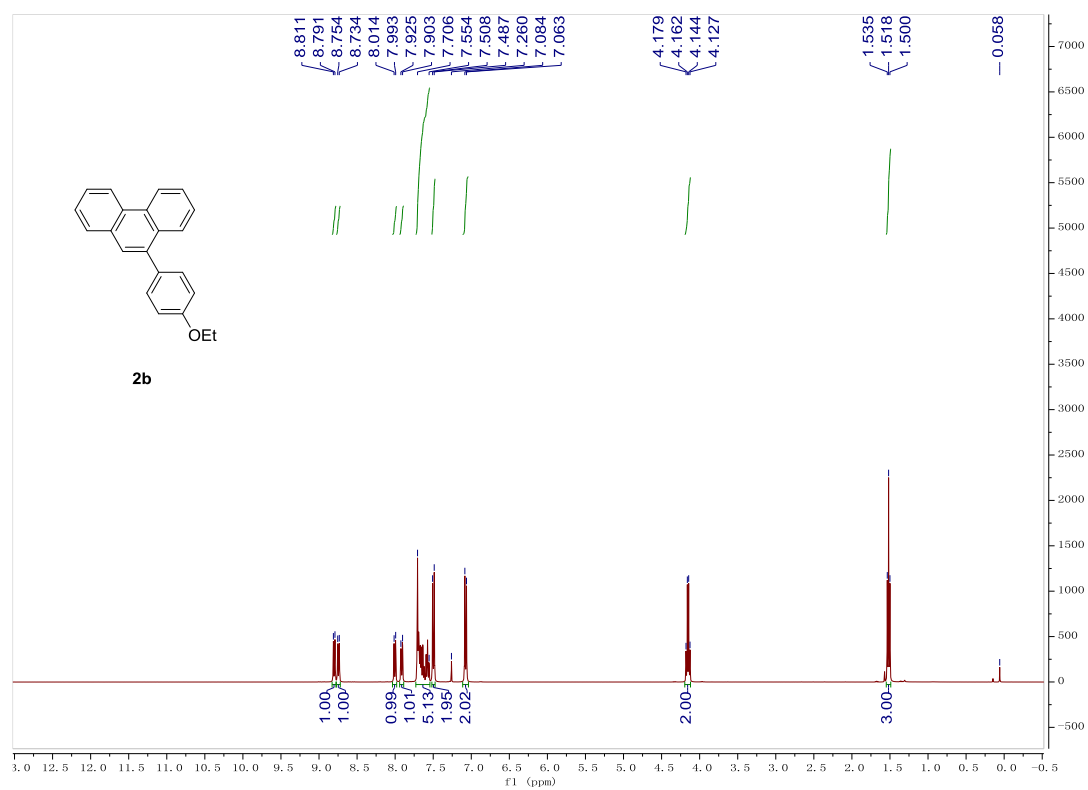
第三章 三氟甲磺酸铁催化的炔烃分子内氢芳基化反应研究

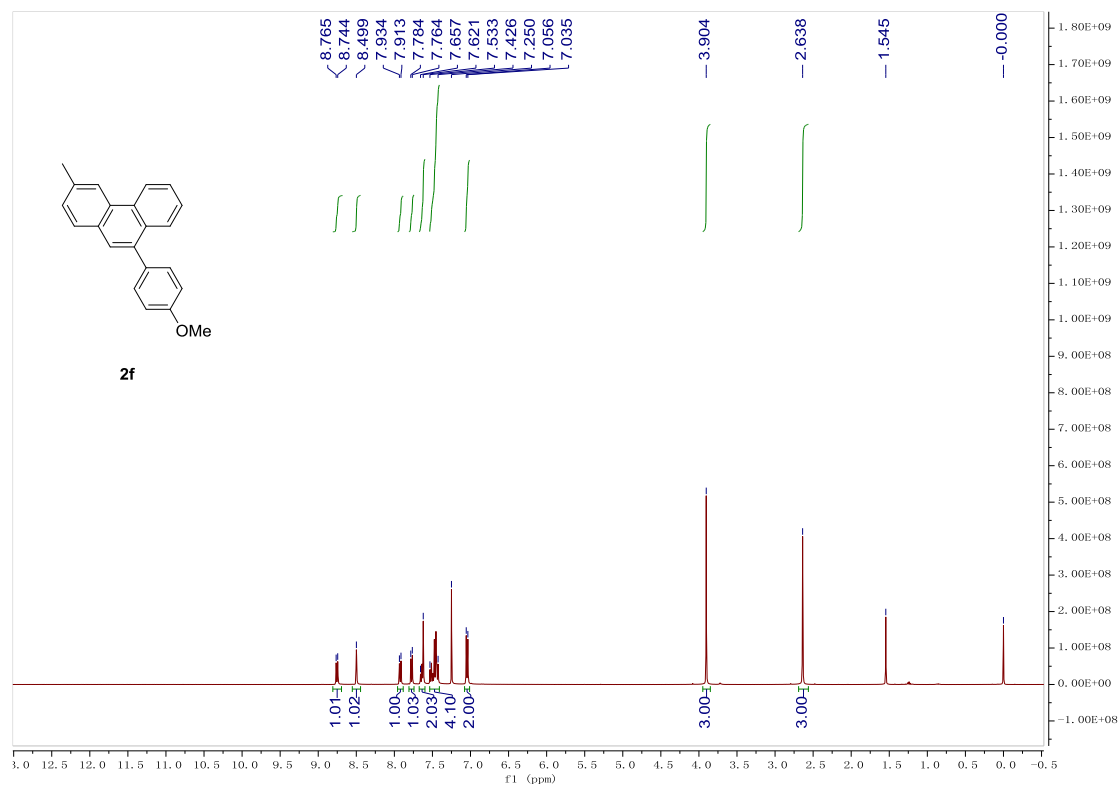
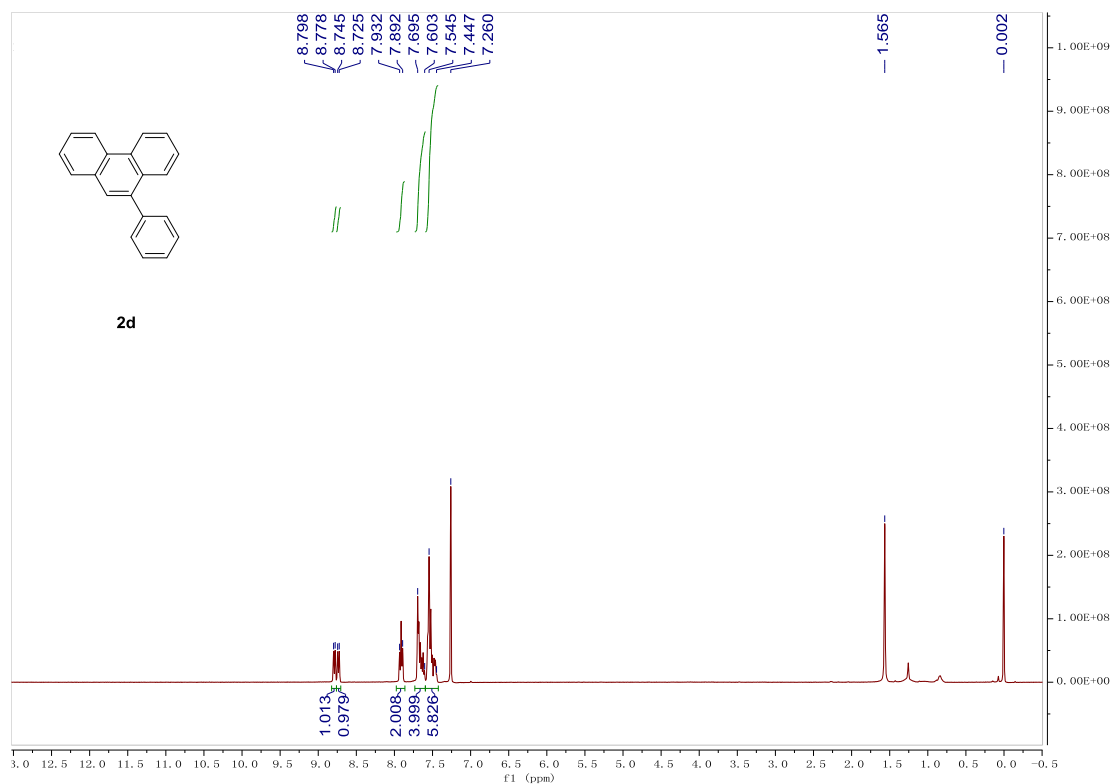


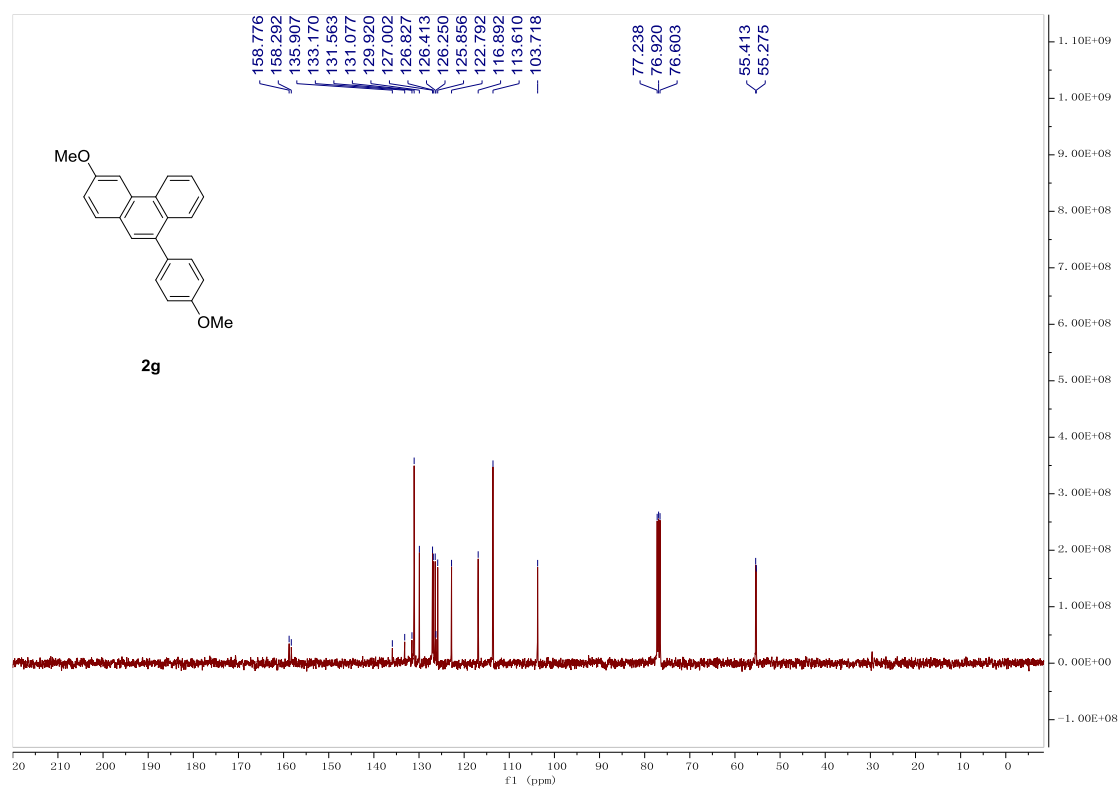
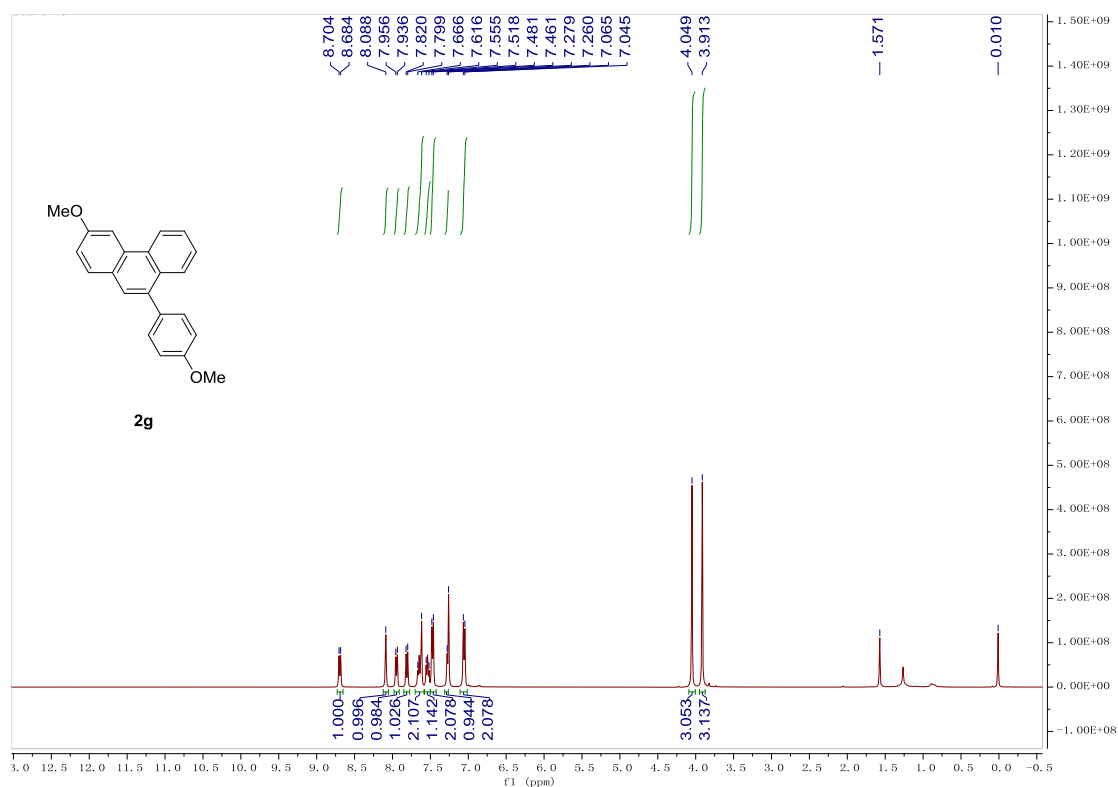


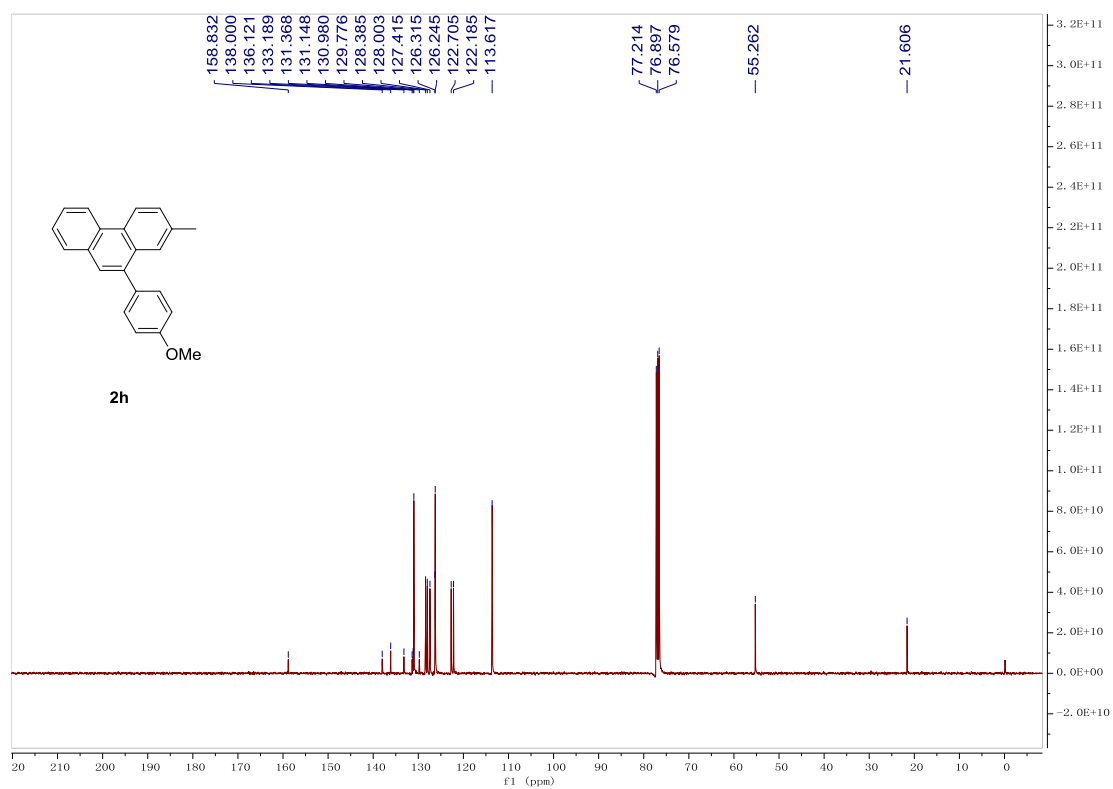
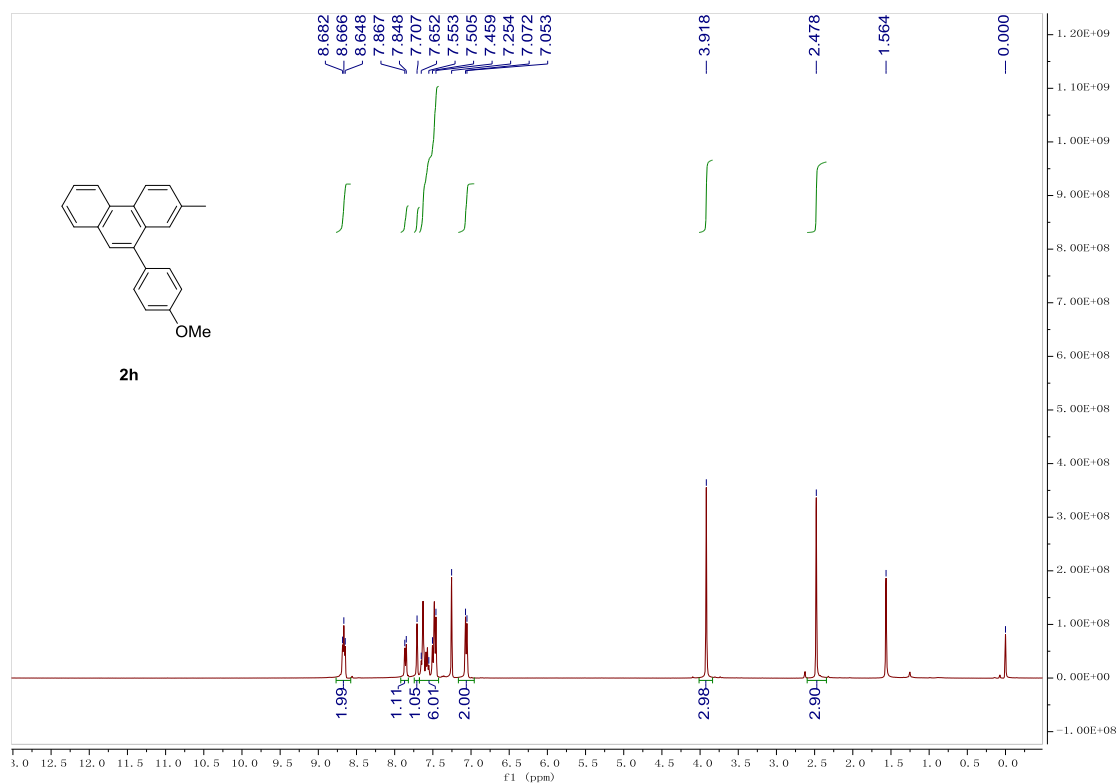


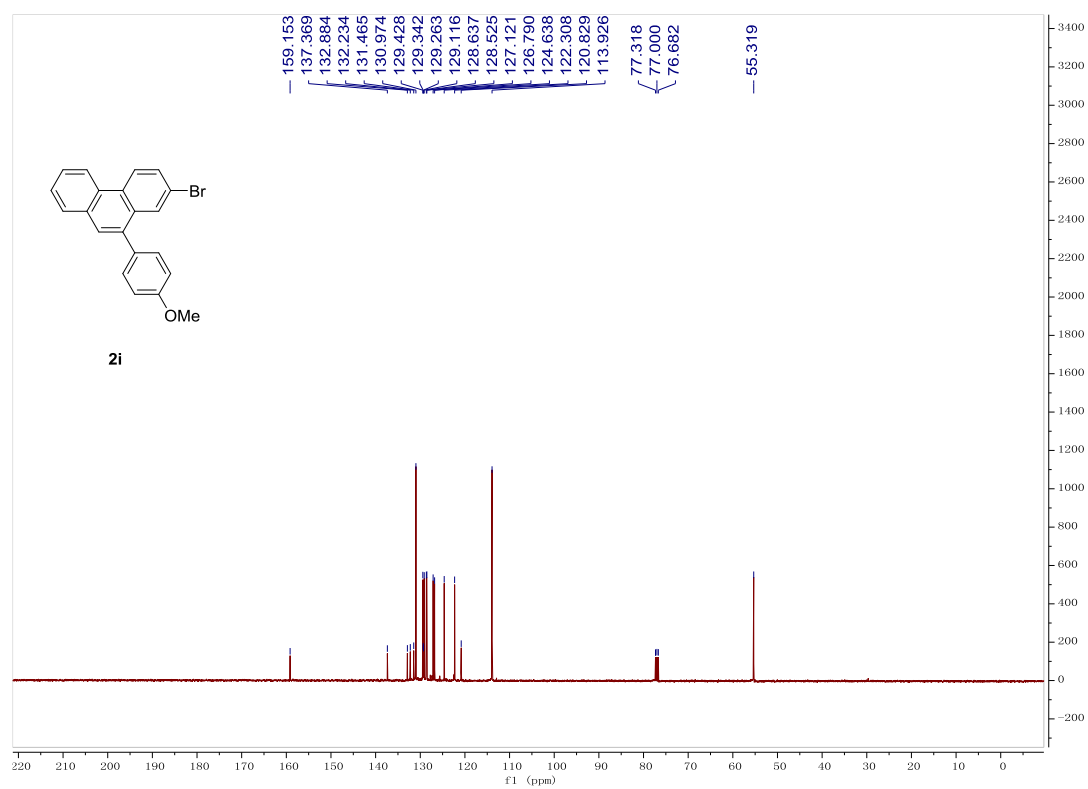
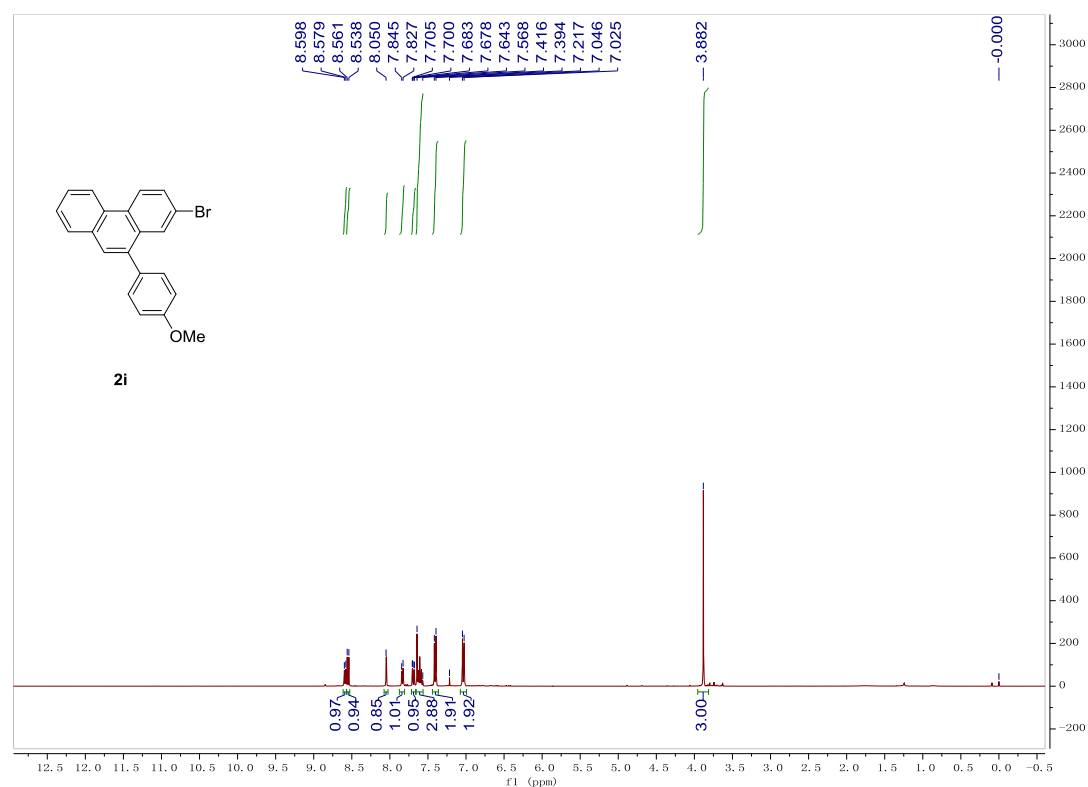


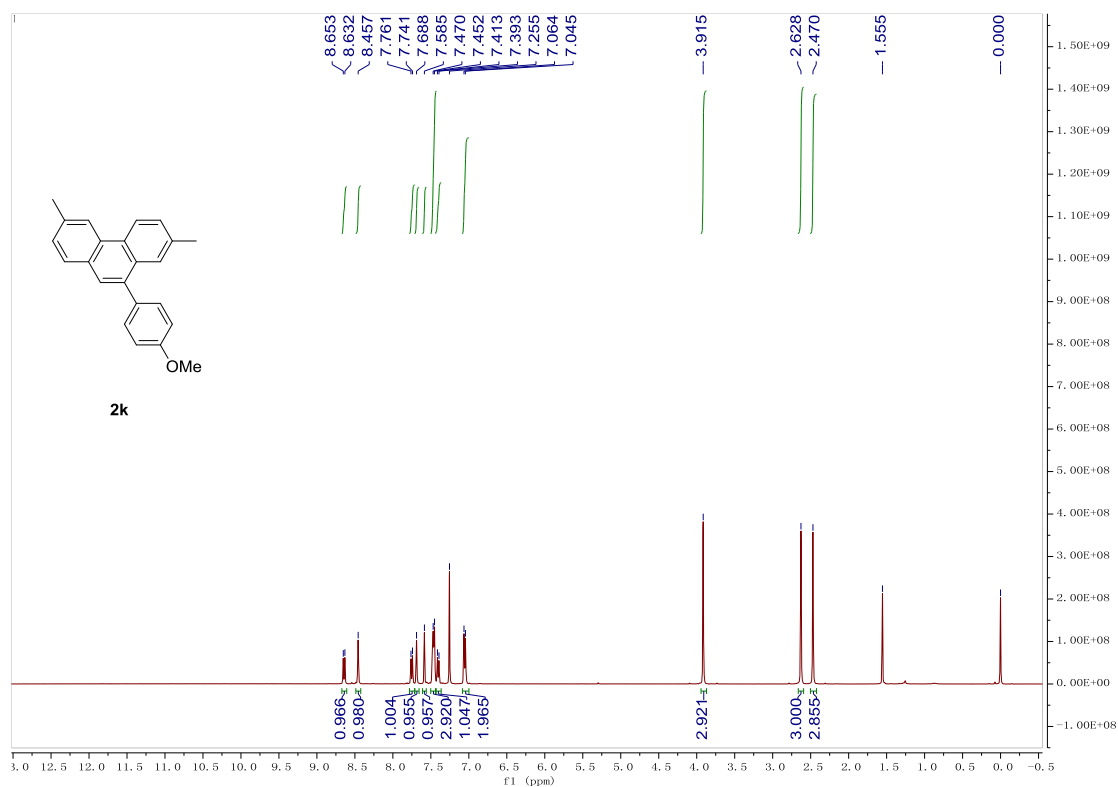
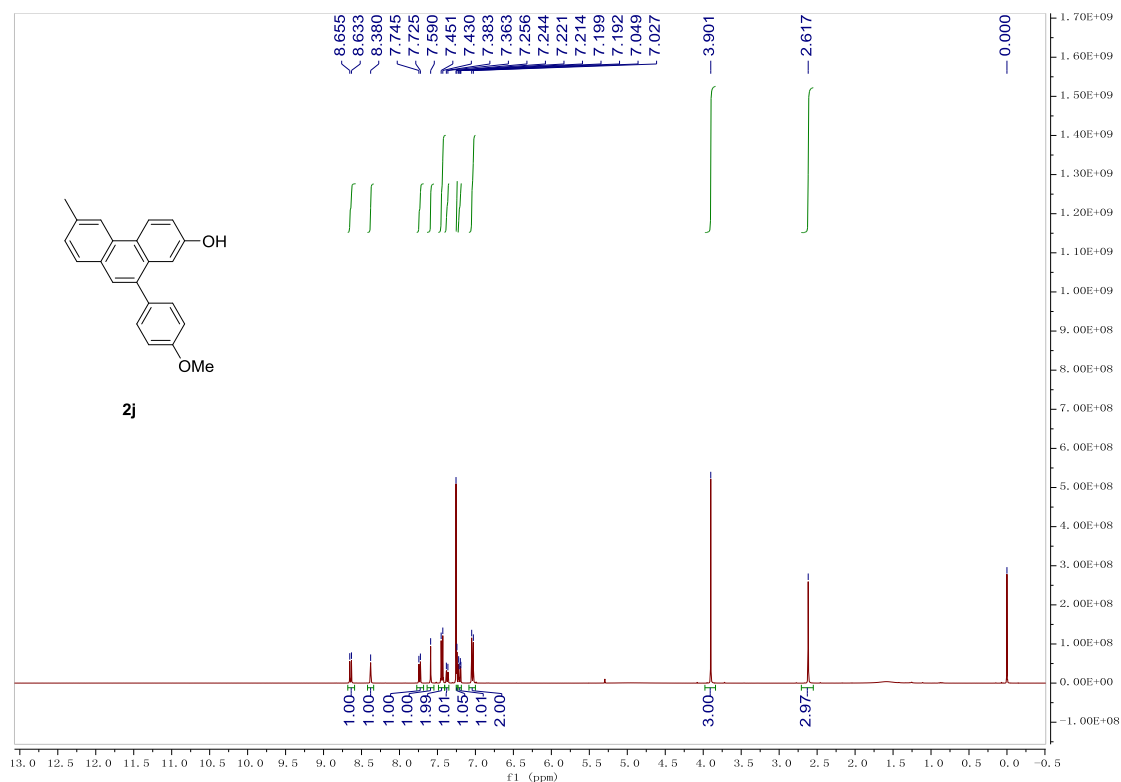


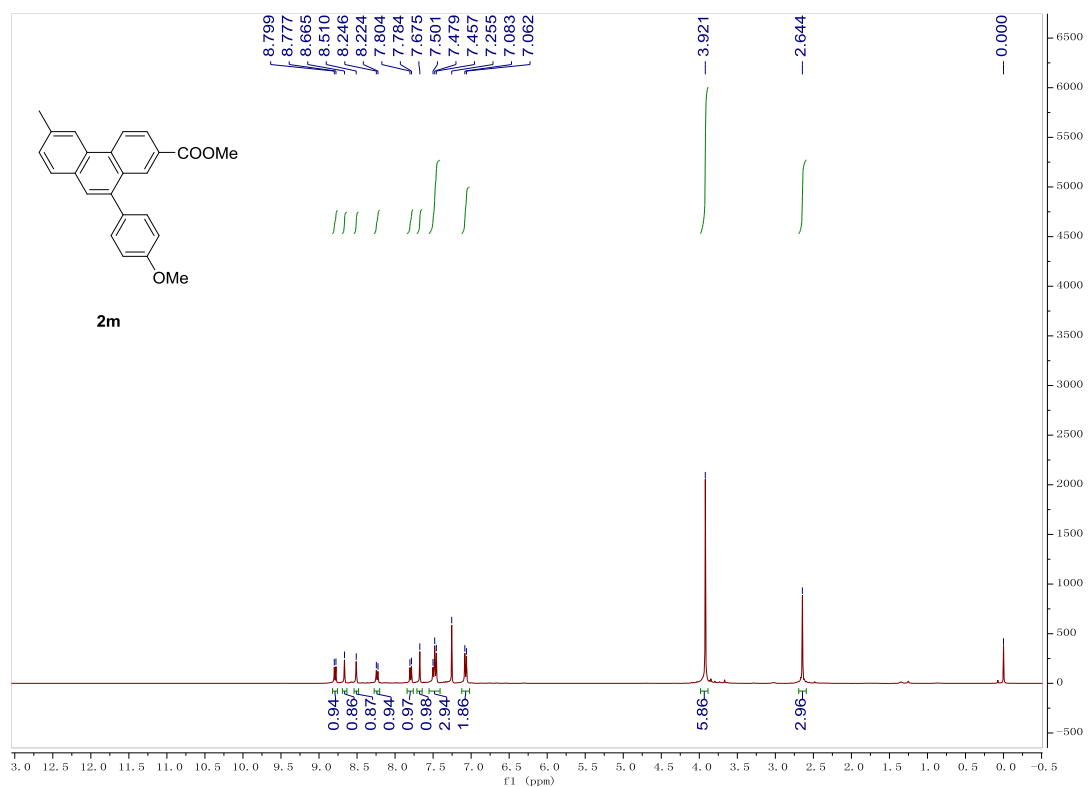
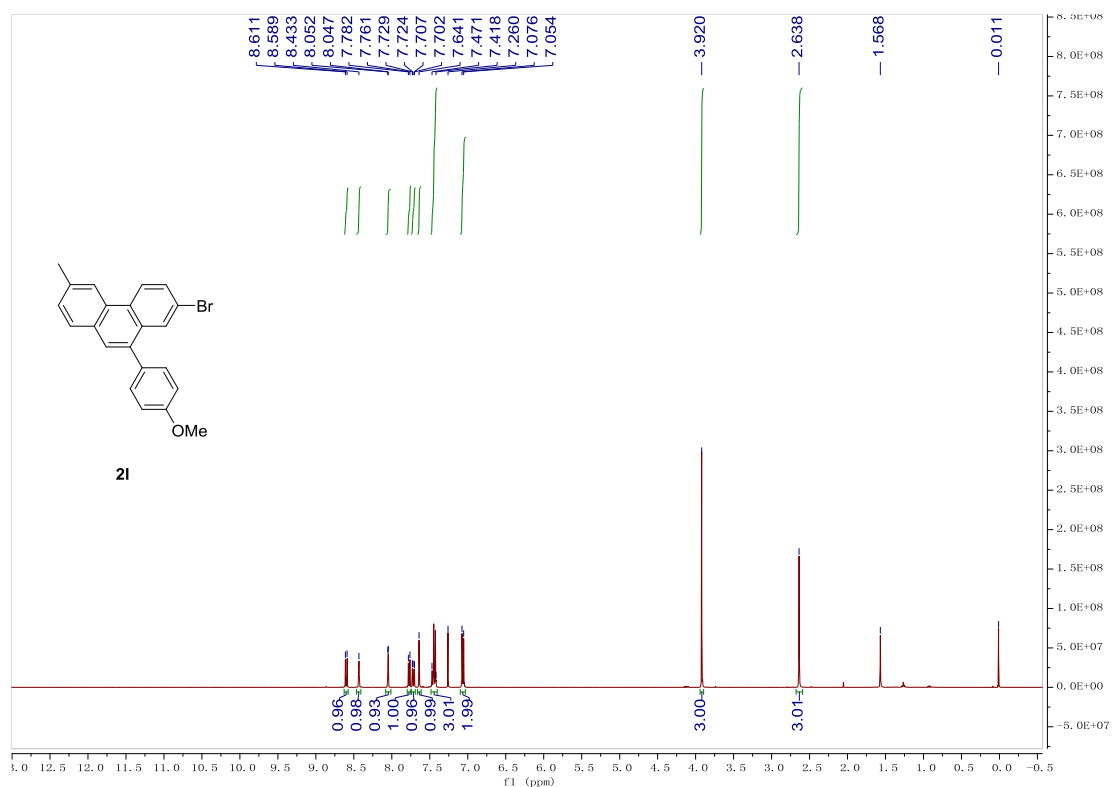


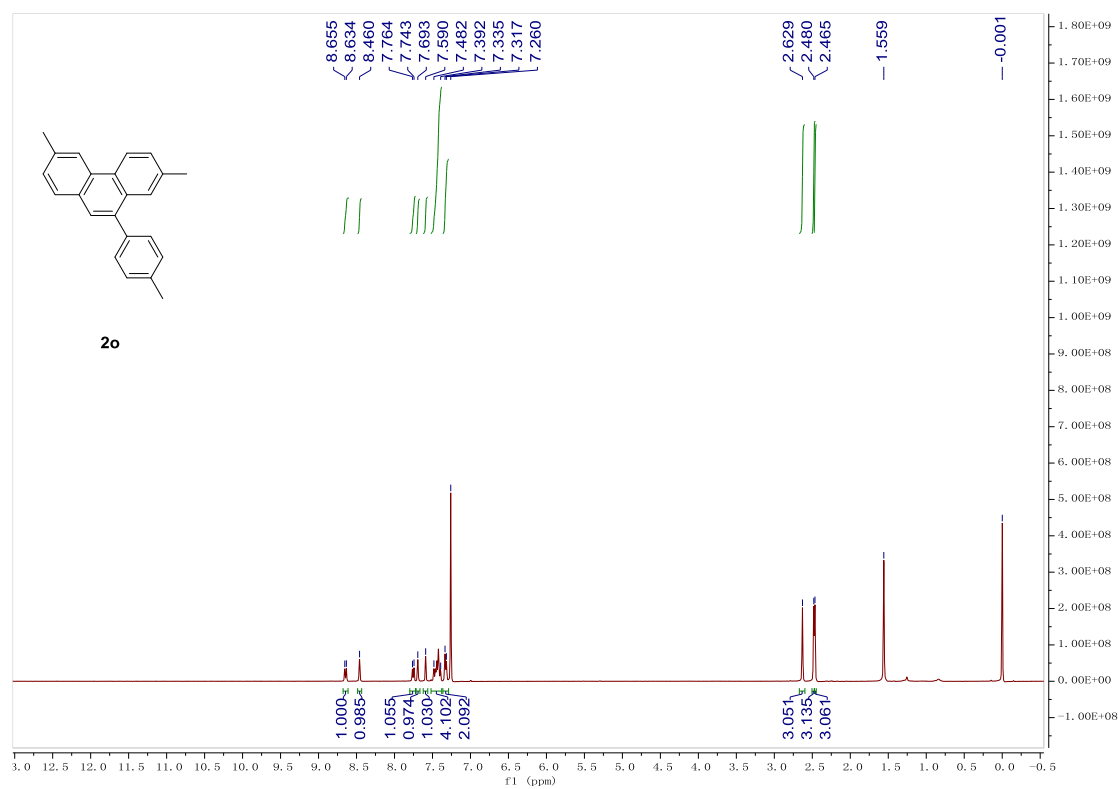
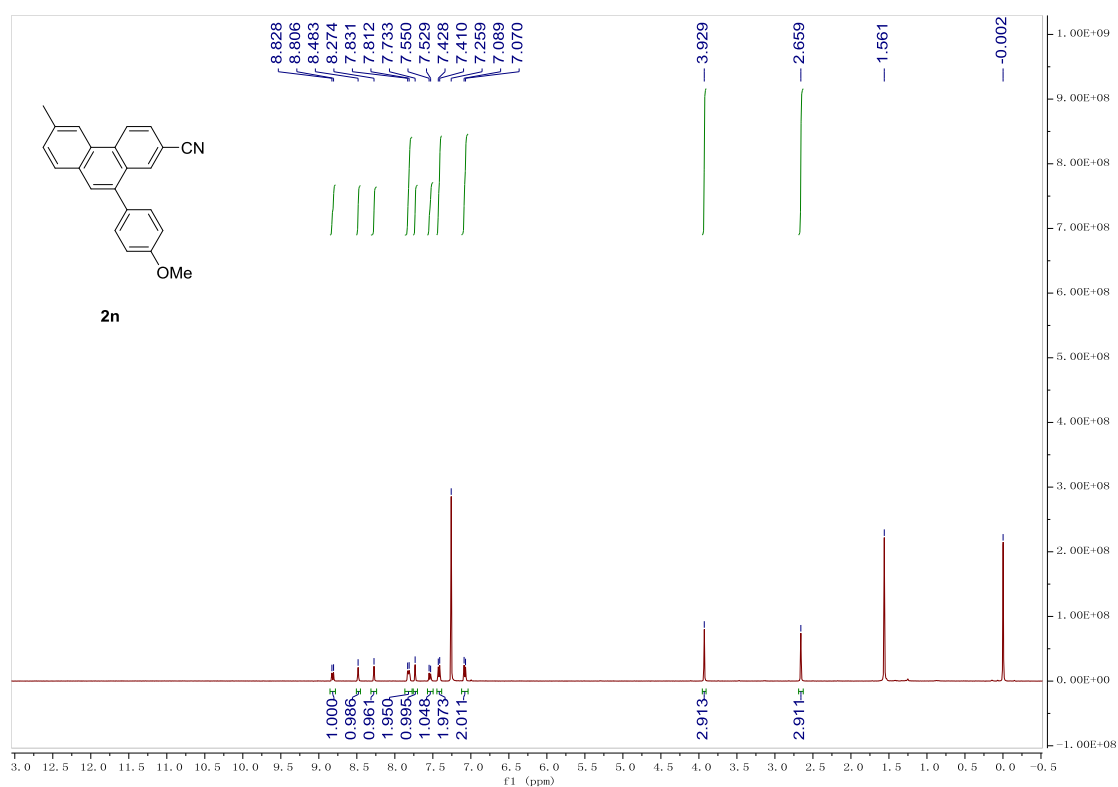


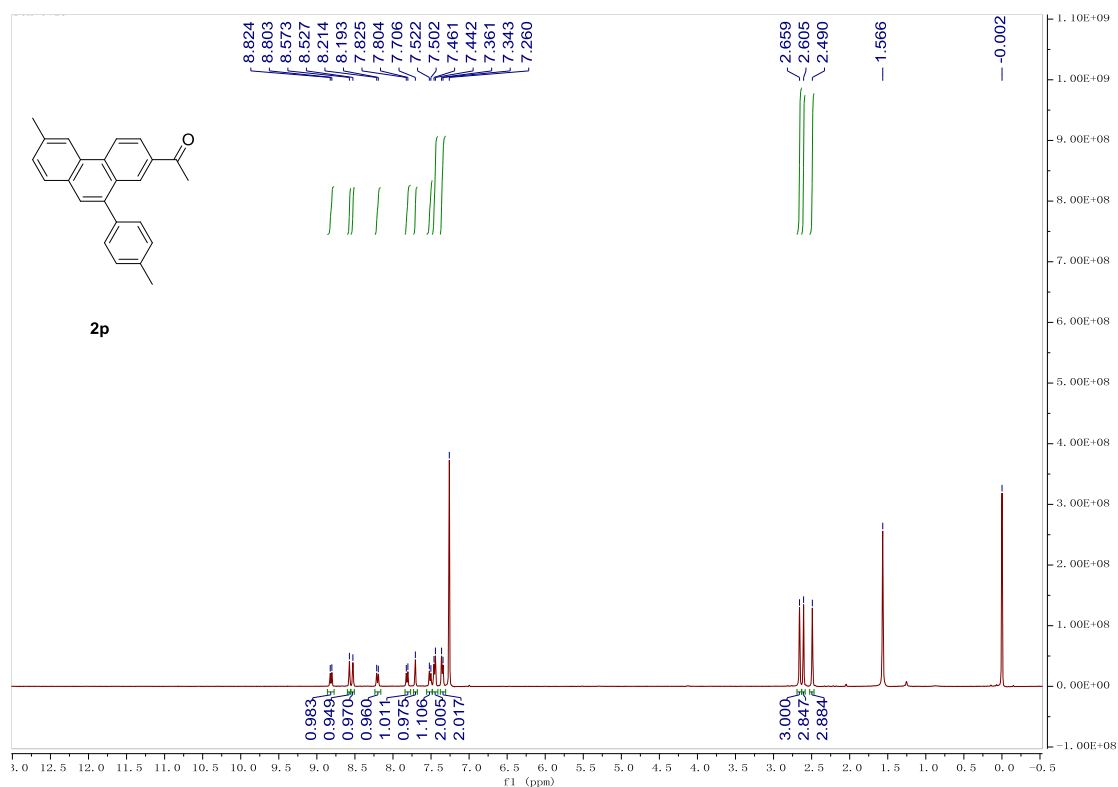




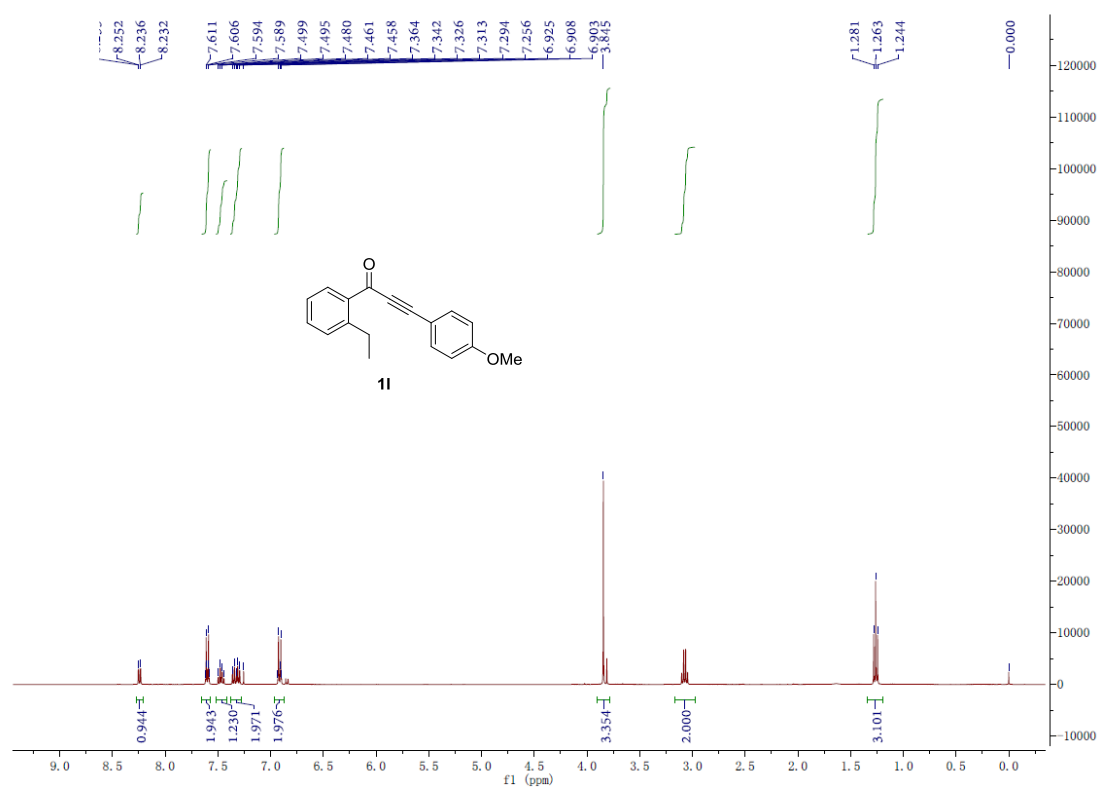


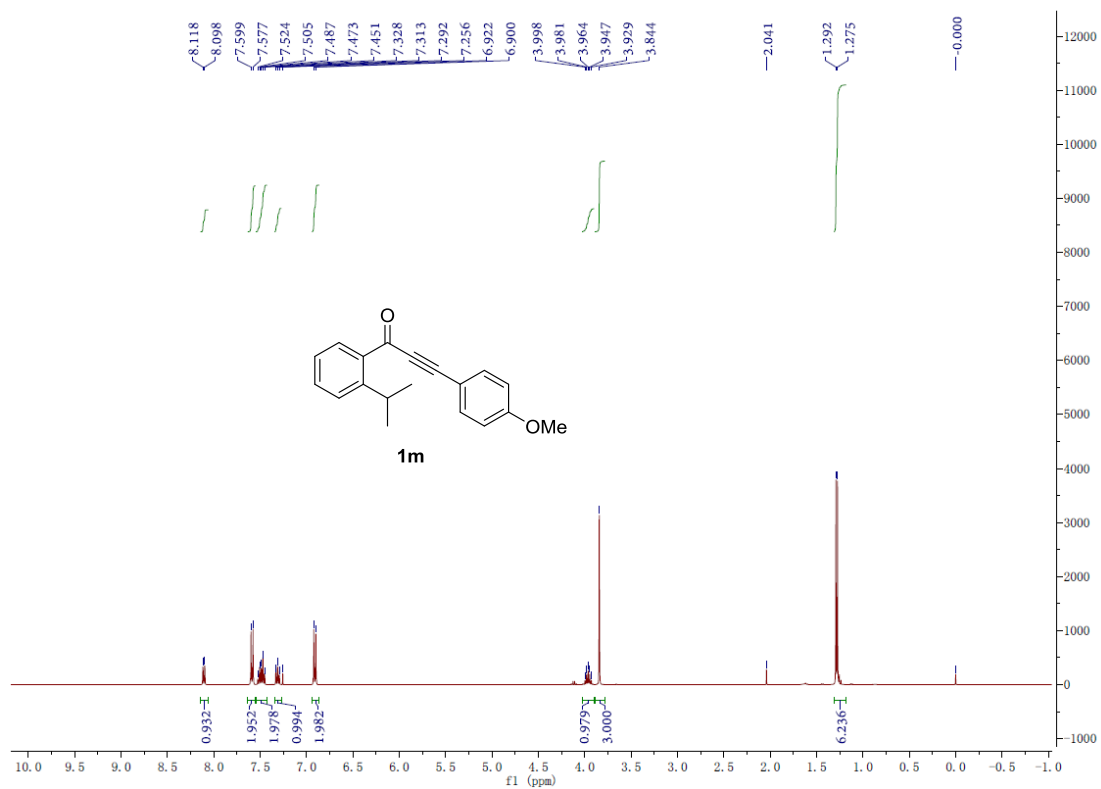
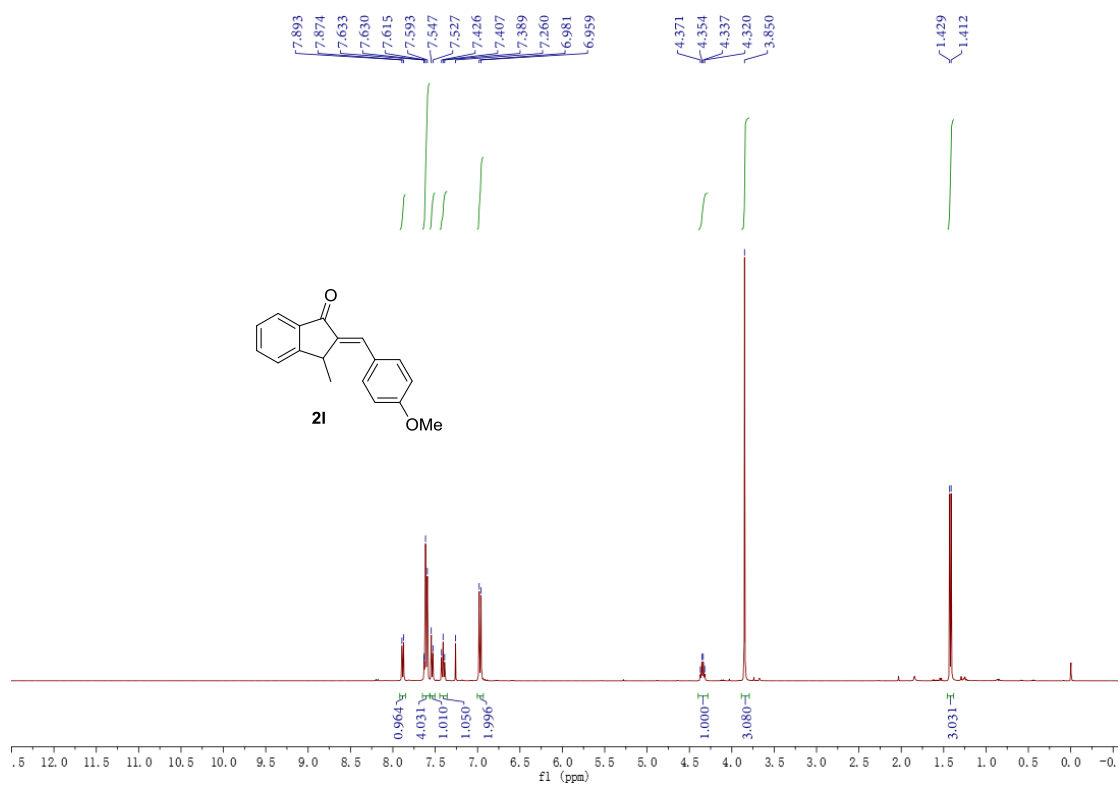


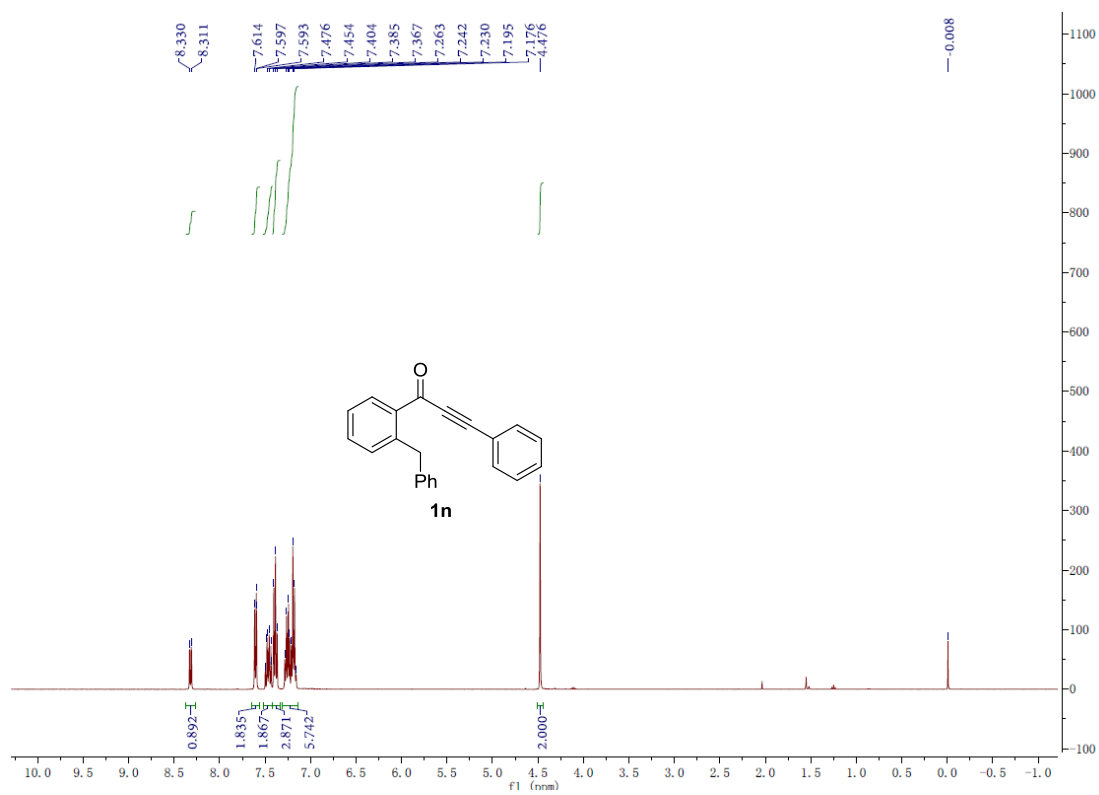
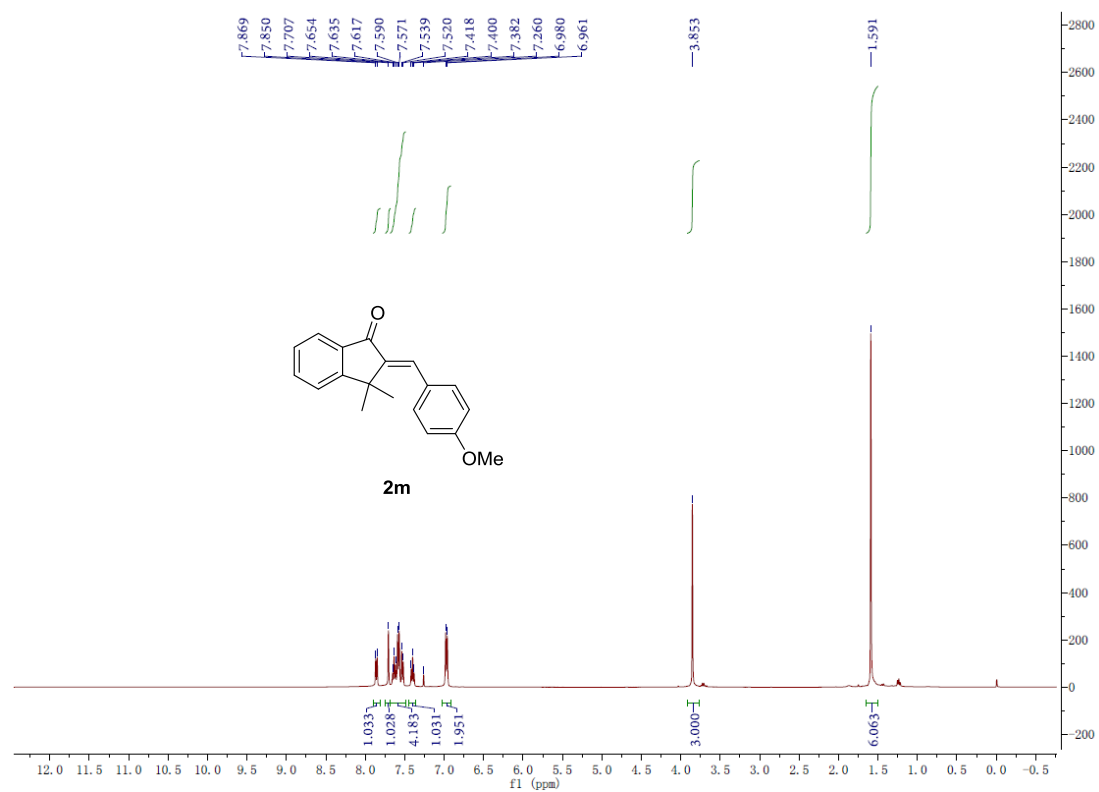


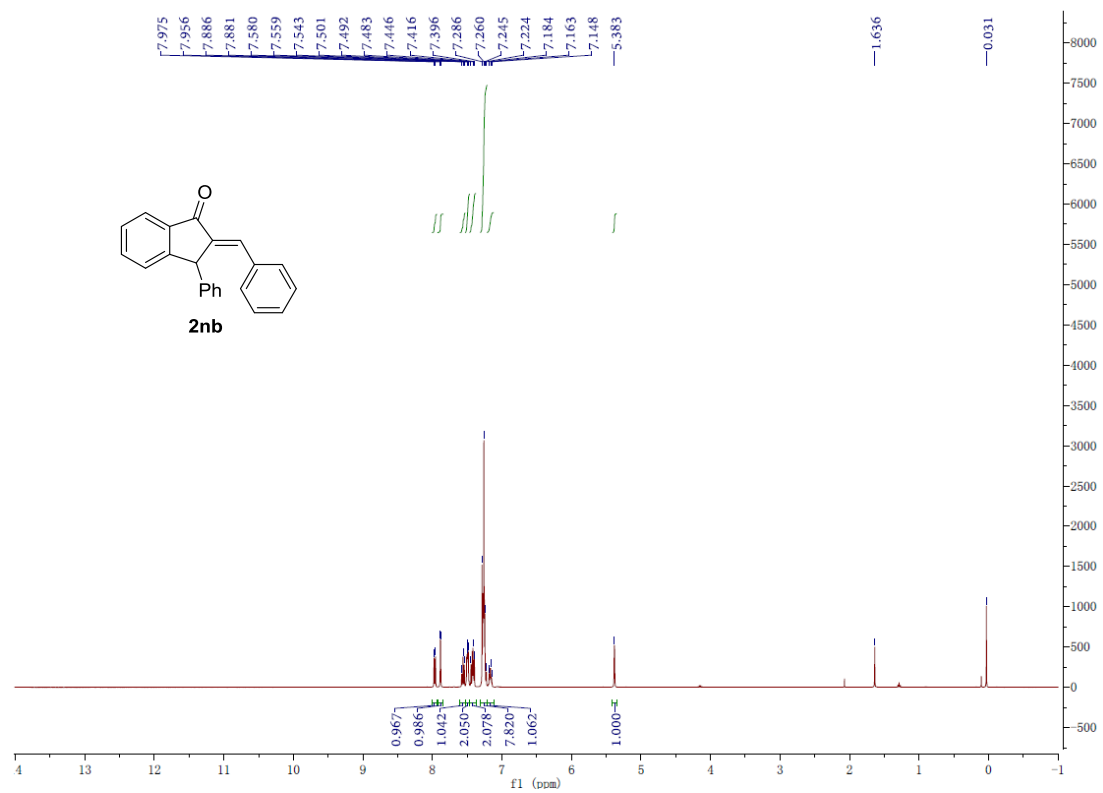
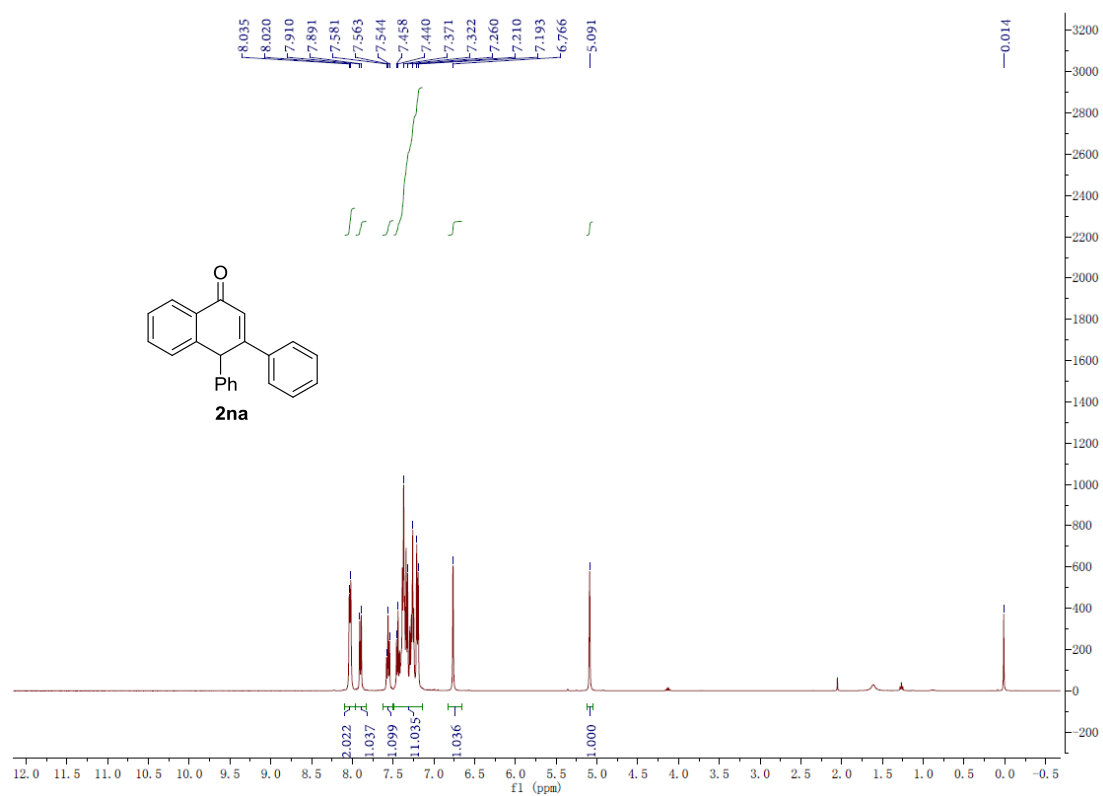


第四章 三氟甲磺酸铜催化炔烃分子内光环化反应研究









发表论文清单

1. **Yang Li**, Yu Wang, Dawen Xu, Ruiwen Jin, Guangxin Gu,* Hao Guo,* AlCl₃-catalyzed intramolecular hydroarylation of arenes with alkynes, *Synlett* **2017**, 28, 2159-2162.
2. **Yang Li**, Yawei Li, Xiao Hu, Guangxing Pan, Wangsheng Liu, Hao Guo,* Iron-catalyzed synthesis of phenanthrenes via intramolecular hydroarylation of Arene-Alkynes, *J. Saudi. Chem. Soc.*, **2019**, doi:10.1016/j.jscs.2019.05.004
3. Ruiwen Jin, **Yang Li**, Guangxing Pan, Cong Ye, Yanbin Zhang,* Hao Guo,* Photochemistry enolation enabled 6 π cyclization catalyzed by Cu(II) (to be submitted)
(共同一作)

致谢

时光荏苒，如同白驹过隙，近三年的博士生涯即将进入尾声。三年来对我读博士给予支持、帮助的人众多，每一位我都心存感激。正是有了您们的关心、支持，我的复旦博士求学生涯才充满着绚丽的色彩。

首先，我要感谢我的导师郭浩副研究员，导师严谨求实的治学态度、谦虚和蔼的品格和高度的责任感深深地影响着我，每当别人提起他时，都对他的学术水平和人格魅力赞赏有加。导师不仅给我们提供了良好的科研条件、宽松的学术氛围，同时在生活上也给予我无微不至的关怀。在此，学生谨向导师表示最诚挚的谢意！

感谢化学系范仁华教授、王全瑞教授、涂涛教授、侯军利教授、韩英锋教授等，他们在我课程的学习、实验的开展、论文的写作以及学习生活中给予我极大的关怀和指导。

感谢本课题组的丁爱顺、张彦斌、刘旺盛、靳瑞文、潘光兴、陈阳、徐金诚、董浩等师兄们，他们更像是我朝昔相处的家人，在我读博期间他们默默的承担了课题组的其他小组工作，三年来朝夕相处的美好生活令我终生难忘！

最后，我要感谢我的父母，感谢他们对我攻读博士学位期间的理解和支持。感谢我的爱人刘思雨女士，感谢我的儿子李泽晨、女儿李婧宸，感谢他们在生活上对我的照顾和包容！

感谢在百忙之中评阅、指导本文的评审专家和答辩委员会的专家老师们！

博士即将毕业，感谢每一位给予过我帮助和支持的人，愿您们一切都好！感谢人生中还有这样一段经历，让自己沉淀下来，重拾学生时代的美好，此生难忘！

李阳

2019年3月

论文独创性声明

本论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。论文中除了特别加以标注和致谢的地方外，不包含其他人或其它机构已经发表或撰写过的研究成果。其他同志对本研究的启发和所做的贡献均已在论文中作了明确的声明并表示了谢意。

作者签名：_____ 日期：_____

论文使用授权声明

本人完全了解复旦大学有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权保留送交论文的复印件，允许论文被查阅和借阅；学校可以公布论文的全部或部分内容，可以采用影印、缩印或其它复制手段保存论文。保密的论文在解密后遵守此规定。

作者签名：_____ 导师签名：_____ 日期：_____