

学位论文原创性声明

本人郑重声明：所提交的学位论文是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的研究成果。除文中已经加以标注引用的内容外，本论文不包含其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不含为获得浙江工业大学或其它教育机构的学位证书而使用过的材料。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人承担本声明的法律责任。

作者签名：叶晓婷

日期：2010年4月14日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权浙江工业大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

本学位论文属于

- 1、保密 ，在 _____ 年解密后适用本授权书。
- 2、不保密 。

(请在以上相应方框内打“√”)

作者签名：叶晓婷

日期：2010年4月14日

导师签名：姜旦

日期：2010年5月30日

共轭烯炔醛/酮的合成 及其在杂环化合物合成中的应用

摘要

吡咯和呋喃是两类非常重要的杂环化合物，不仅是合成天然产物的重要结构骨架，还是具有重要生物医药活性化合物的关键结构单元。长期以来这两类化合物的合成一直是研究的热点。

本文以简单易得的苯甲醛为原料，在氢氧化钠的乙醇溶液中，与乙醛反应得到肉桂醛；在氢氧化钠水溶液中，与丙酮反应，得到(*E*)-4-苯基-3-丁烯-2-酮；同样条件下与苯乙酮反应，得到查尔酮。肉桂醛、4-苯基-3-丁烯酮、查尔酮通过加溴，并消去一分子溴化氢，分别得到 α -溴代肉桂醛、(*Z*)-3-溴-4-苯基-3-丁烯-2-酮、 α -溴代查尔酮；以环己烯酮为原料，在乙醚和吡啶混合液中，通过加碘并消去一分子碘化氢，得到2-碘-2-环己烯酮。在氮气保护下， α -溴代肉桂醛、(*Z*)-3-溴-4-苯基-3-丁烯-2-酮、 α -溴代查尔酮和2-碘-2-环己烯酮，经 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 和 CuI 催化，在 THF 和二异丙胺混合液与端炔反应，合成了一系列共轭烯炔醛/酮化合物 **1a-1g**。

随后将获得的共轭烯炔醛/酮 **1a-1g** 应用于金属催化的氨环化反应研究。发现在二氯甲烷中， AgOTf 做催化剂，共轭烯炔醛 **1a-1c** 和芳胺在室温下反应可以得到1,2,4-取代吡咯化合物；而共轭烯炔酮 **1d-1g** 和芳胺在 THF 溶剂中，通过催化剂 AgOTf 的催化，在 70°C 下反应，

生成了 2,3,5-三取代呋喃化合物。

关键词：共轭烯炔醛，共轭烯炔酮，吡咯，呋喃，环化反应

Syntheses of Conjugated Enyne Aldehydes or Enynones and Applications in Synthesis of Heterocyclic Compounds

ABSTRACT

Pyrroles and furans, two classes of the most important heterocyclic compounds, are not only important building blocks in the synthesis of natural products but also key structural unit in compounds with interesting biological activities.

Using benzaldehyde as the readily starting materials, (*E*)-cinnamaldehyde or (*E*)-4-phenyl-3-butylene-2-one or chalcone was prepared accordingly in the mixture of NaOH and ethanol reacted with acetaldehyde or acetone or acetophenone. Sequently, through addition of one bromine and elimination of one hydrogen bromide, α -bromocinnamaldehyde or (*Z*)-3-bromo-4-phenyl-3-butylene-2-one or α -bromo-chalcone was obtained respectively; 2-Iodo-2-cyclohexenone was synthesized from cyclohexenone by addition of one iodine and elimination of one hydrogen iodide. Then, a series of conjugated enyne aldehydes and conjugated enynones **1a-1g** were prepared by Sonogashira coupling between α -haloalkene with terminal alkyne under using PdCl₂(PPh₃)₂ and CuI as the catalyst in the mixture of THF and *i*-Pr₂NH.

The series of conjugated enyne aldehydes and conjugated enynones **1a-1g** were used to the synthesis of heterocyclic compounds by the metal-catalyzed ammonia-cyclization. When conjugated enyne aldehydes **1a-1c** and arylamines were used as the substrates, 1,2,4-substituted pyrroles with arylamino-group function were obtained using AgOTf as

catalyst in the CH_2Cl_2 at room temperature in moderate yield; While conjugated enynones *1d-1g* and arylamines as the substrate, 2,3,5-substituted furans with arylamino-group function were formed in the THF at the temperature of 70°C with 5% AgOTf catalyst in moderate yield.

KEY WORDS: Conjugated Enyne Aldehydes, Conjugated Enynones, Pyrroles, Furans, Cyclization

目 录

摘 要.....	i
ABSTRACT.....	i
第一章 文献综述.....	3
1.1 共轭烯炔醛/酮在合成中的应用.....	3
1.1.1 金催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应.....	3
1.1.2 铜催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应.....	3
1.1.3 铂催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应.....	4
1.1.4 离子液体中金催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应.....	4
1.1.5 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮亲电环化反应.....	4
1.1.6 钨催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应.....	5
1.1.7 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮亲核加成-环化反应.....	6
1.1.8 金催化的 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环加成反应.....	8
1.1.9 3-炔基取代共轭烯酮的成环反应.....	9
1.1.10 其他共轭烯炔的成环反应.....	12
1.2 共轭烯炔的合成途径.....	13
1.3 钨催化偶联反应的机理.....	14
1.4 合成共轭烯炔醛/酮的路线设计.....	15
1.5 共轭烯炔醛/酮合成吡咯化合物的设想.....	15
参考文献.....	15
第二章 共轭烯炔醛/酮的合成.....	20
2.1 实验部分.....	20
2.1.1 实验试剂.....	20
2.1.2 实验仪器.....	20
2.1.3 实验设计和步骤.....	21
参考文献.....	29
第三章 共轭烯炔醛在合成吡咯中的应用.....	31
3.1 引言.....	31
3.2 实验部分.....	33
3.2.1 实验试剂.....	33
3.2.2 实验仪器.....	33
3.2.3 实验设计和步骤.....	33
3.3 结果.....	35
参考文献.....	40
第四章 共轭烯炔酮在咪唑合成中的应用.....	42
4.1 引言.....	42
4.2 实验部分.....	42
4.2.1 实验试剂.....	42
4.2.2 实验仪器.....	43
4.2.3 实验设计和步骤.....	43

4.3 结果.....	44
结论.....	49
附 录.....	50
致 谢.....	67
攻读学位期间发表的学术论文目录.....	68

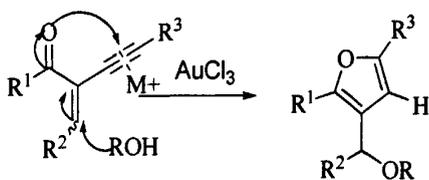
第一章 文献综述

共轭烯炔醛/酮化合物，含有烯烃、炔烃和羰基的基本结构以及双键、三键和羰基相互共轭的结构特征。此类化合物不但具有独立羰基、烯烃和炔烃的基本性质，同时又具有一些不同于它们的独特性质^[1]。由于其独特的结构及其化学性能，近年来吸引了越来越多化学家的注意。文献综述就共轭烯炔醛/酮化合物在有机合成中的应用作一回顾。同时根据文献给出合成共轭烯炔醛/酮化合物及进一步的研究设想。

1.1 共轭烯炔醛/酮在合成中的应用

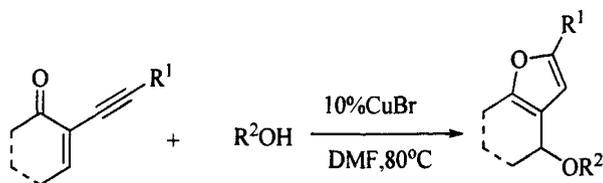
1.1.1 金催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应

2004年，Yao等人^[2]通过金催化2-(1-炔基)-2-烯-1-酮的环化，得到了一系列多取代呋喃。以三氯化金为催化剂，在甲醇溶液中的环化反应效率高，原子经济性好，反应条件温和。



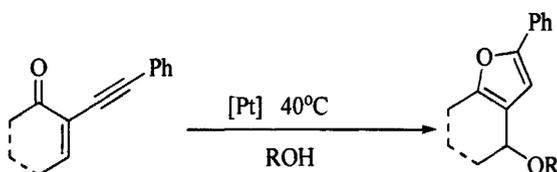
1.1.2 铜催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应

接着，Nitin等^[3]报道了以醇为亲核试剂，2-(1-炔基)-2-烯-1-酮在Cu催化剂催化下，同样可以环合得到多取代呋喃，反应在DMF溶液中进行，反应温度为80℃，产率91%。



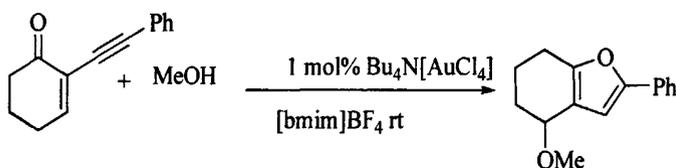
1.1.3 铂催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应

Chang报道了^[4]以甲醇为亲核试剂，在Pt催化剂催化下，2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环合得到了环并呋喃，反应温度为40°C，最高产率91%。



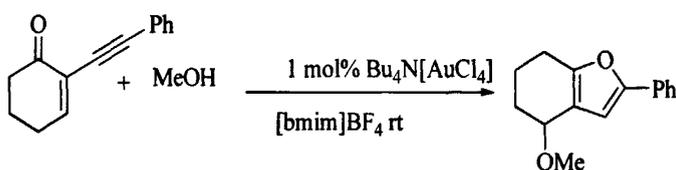
1.1.4 离子液体中金催化2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应

Liu等人^[5]报道了 $\text{Bu}_4\text{N}[\text{AuCl}_4]$ 催化剂在 $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ 离子液体中，以甲醇为亲核试剂，催化2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环合得到了环并呋喃，且反应中的离子液体可以重复利用。

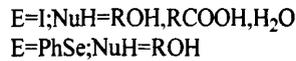
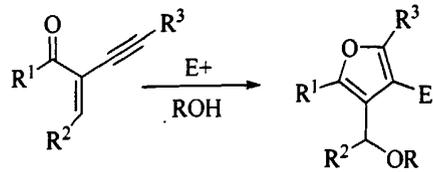


1.1.5 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮亲电环化反应

Liu报道了^[6]在 $\text{I}_2/\text{K}_3\text{PO}_4$ 体系中，2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环合得到了多取代碘化呋喃，最高产率有99%。

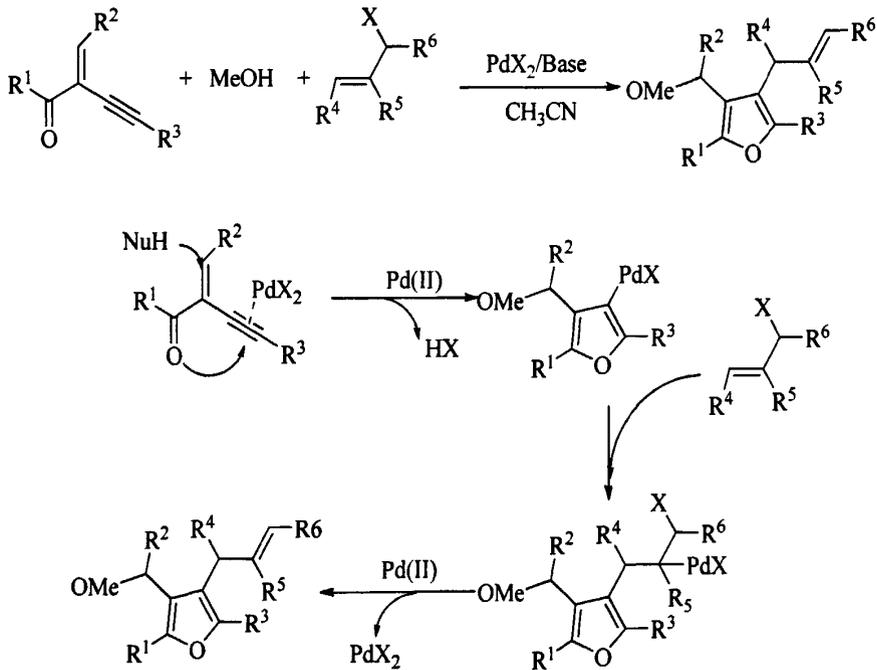


Yao等人^[7]在之前研究的基础上,通过亲电试剂(I_2 , PhSeBr)的诱导作用,同样环化2-(1-炔基)-2-烯-1-酮的得到了一系列多取代呋喃。

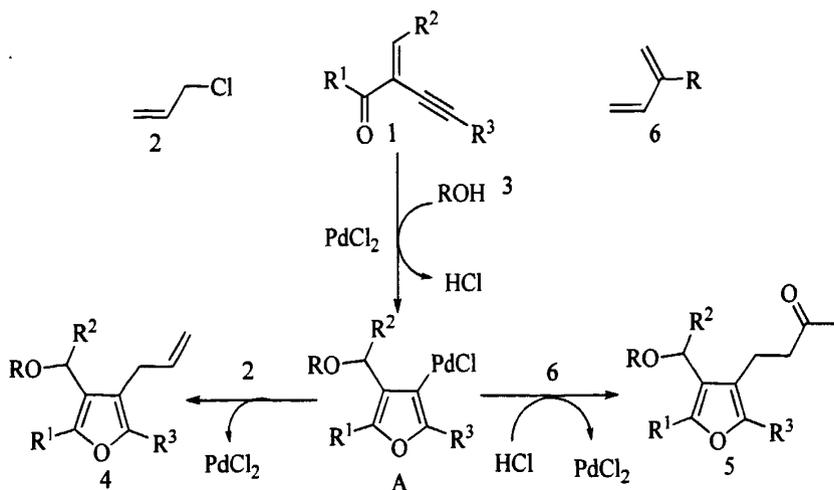


1.1.6 钯催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环化反应

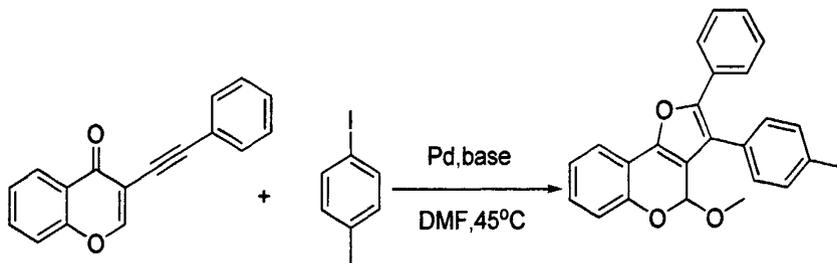
Zhang等人^[8]报道了2-(1-炔基)-2-烯-1-酮在 $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ 催化下,由多种亲核试剂以及卤代烃取代,在不同反应条件作用下,经Michael加成,环化以及交叉偶联反应,得到多取代呋喃的过程,并得到分离产率为75%。其中所用反应试剂为 CH_3CN ,催化剂 $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ 用量为5 mol%,亲核试剂为甲醇,碱性试剂为 K_2CO_3 。



Liu等人^[9]在之前报道的2-(1-炔基)-2-烯-1-酮在 $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ 催化下,经Michael加成,环化以及交叉偶联反应,得到多取代呋喃的基础上,进一步研究了这一反应,在后续的催化交叉偶联过程中加入盐酸,得到呋喃3位上的取代基为酮,而之前的工作中得到的取代基为烯烃。

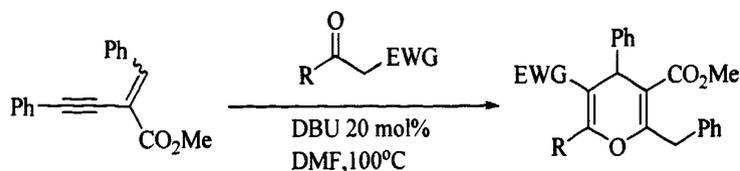


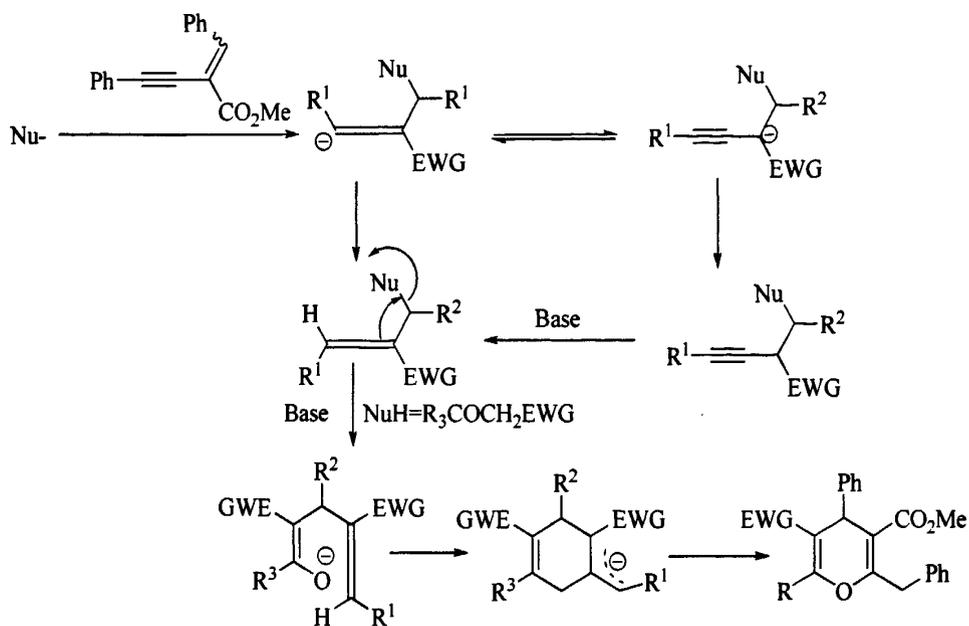
Zhao等人^[10]报道了以Pd为催化剂催化下,3-(1-苯炔基)苯并烯吡喃,对碘甲苯,和甲醇三者发生1,4-加成,得到多取代呋喃[3,2-c]苯并吡喃类化合物。



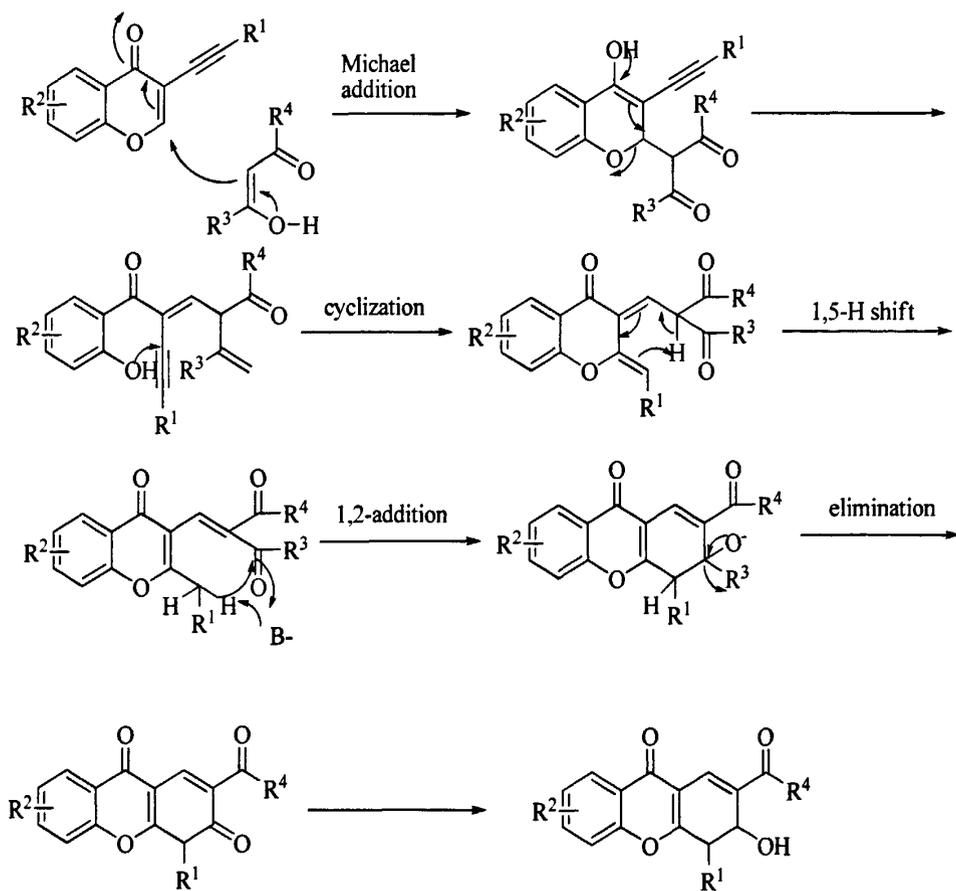
1.1.7 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮亲核加成-环化反应

Yu报道^[11]了DBU催化,1,3-共轭烯炔1与亲核试剂2发生环合的反应过程及机理。通过该反应发现,不需要金属催化剂也可以在比较温和的条件下使共轭烯炔发生环合,得到杂环化合物。

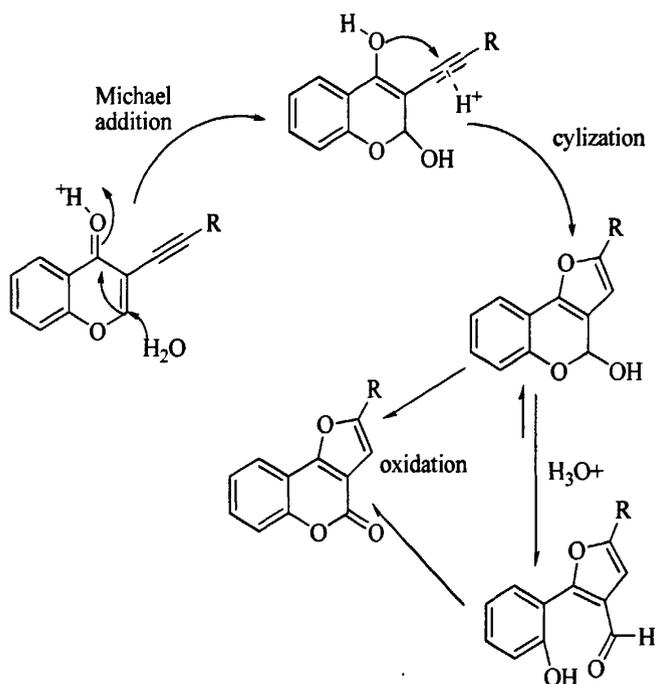
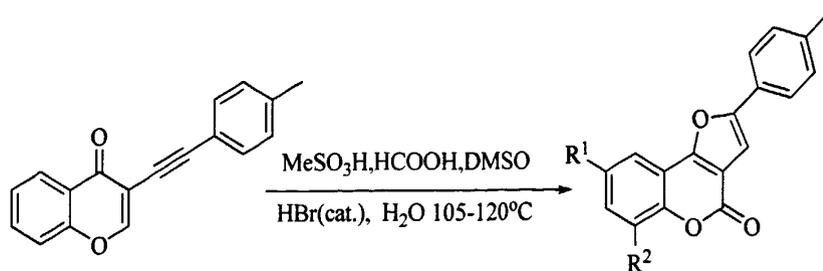




Hu等人^[12]报道了以碱为溶剂, 3-(1-炔基)-酮经Michael加成-消去、环化、1,2-加成以及消去等一系列反应过程, 生成多环杂环化合物。

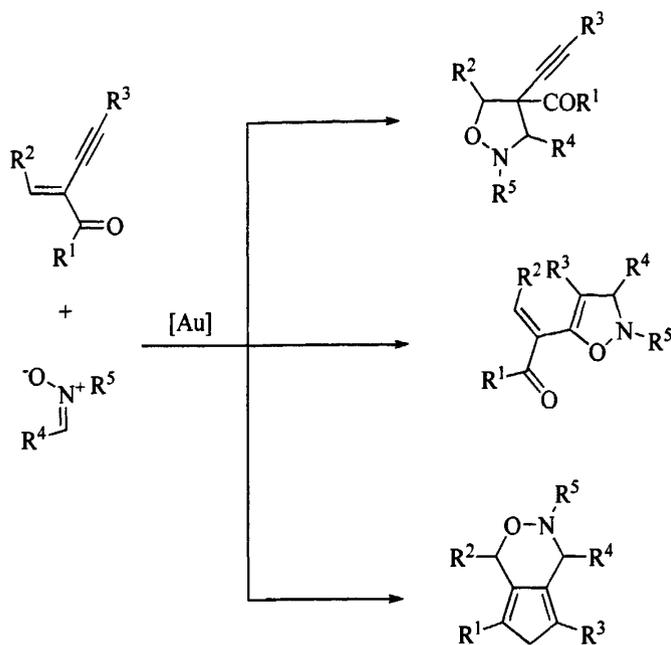


Hu 等^[13]还报道了 3-(1-炔基)-酮与 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{HCO}_2\text{H}$ 酸, 以及在 $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}/\text{HBr}$ 体系中, 发生 Michael 加成和环化反应, 得到呋喃苯并杂环化合物。

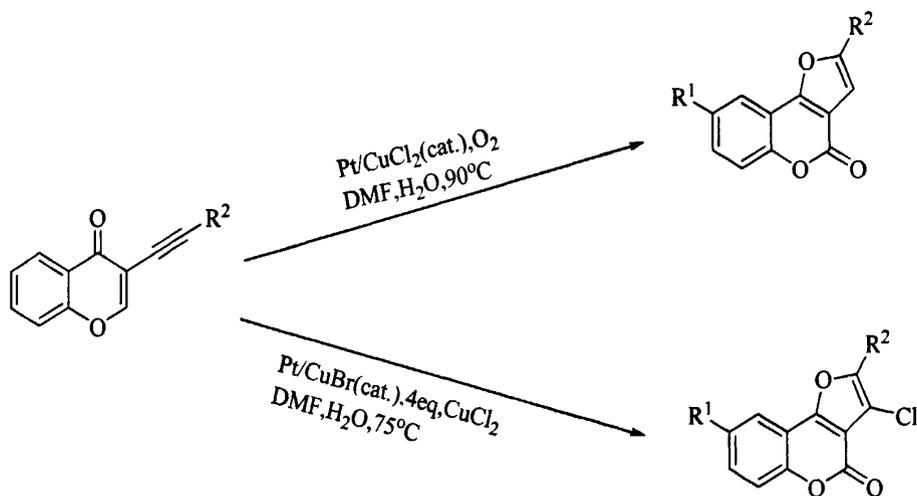


1.1.8 金催化的2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环加成反应

Zhang 等人^[14]报道了 Au 催化下, 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮经过 1,3-二极环加成, 生成多取代呋喃环 [3,4-d]-[1,2]-^[恶唑]。

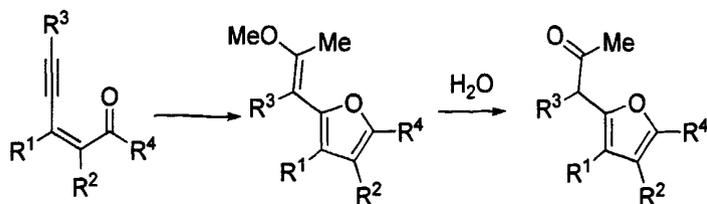


Chang还报道了^[15]在Pt/CuI催化剂催化下,在常温条件下,经加成、环加成、氧化反应,环合得到了2-取代-4*H*-咪喃环[3,2-*c*]苯并吡喃-4-酮。而在Pt/CuBr催化剂催化,CuCl₂作氧化剂时,得到了3-氯-2-取代-4*H*-咪喃[3,2-*c*]苯并吡喃-4-酮。

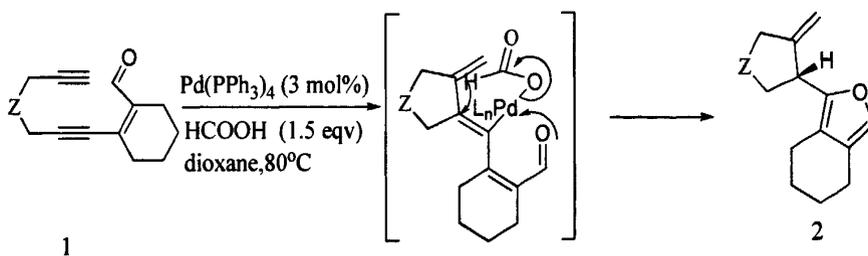


1.1.9 3-炔基取代共轭烯酮的成环反应

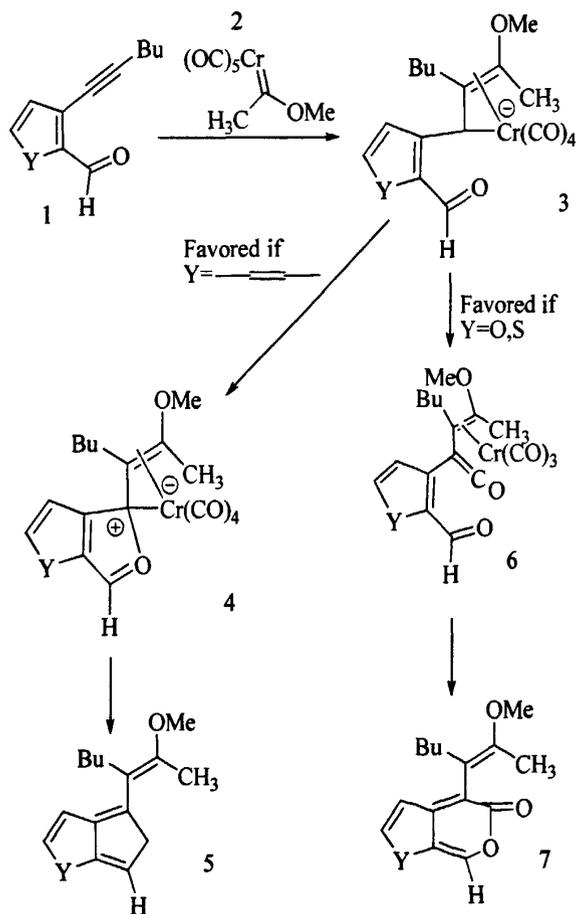
Herndon 报道了^[16]通过两步法合成的卡宾络合物与共轭烯炔-化合物偶联得到咪喃化合物的合成路线。该方法与新合成的不含杂原子的咪喃环的碳原子偶联反应不同,是通过卡宾-炔烃偶联生成的 C-C 键合成咪喃环的另一种合成方法。



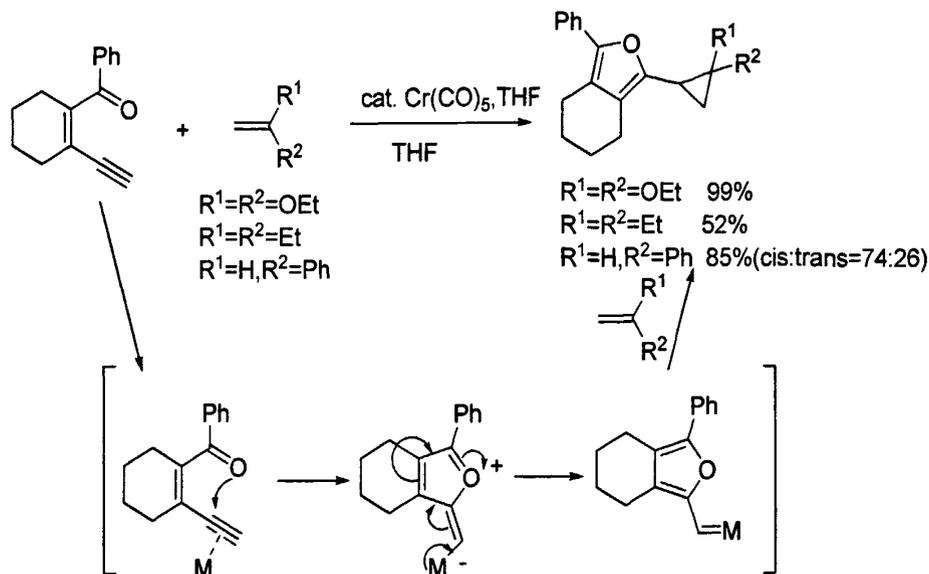
2006年, Chang等人^[17]报道了用Pd-催化环化共轭烯炔1化合物的炔单元得到相应呋喃的新方法。



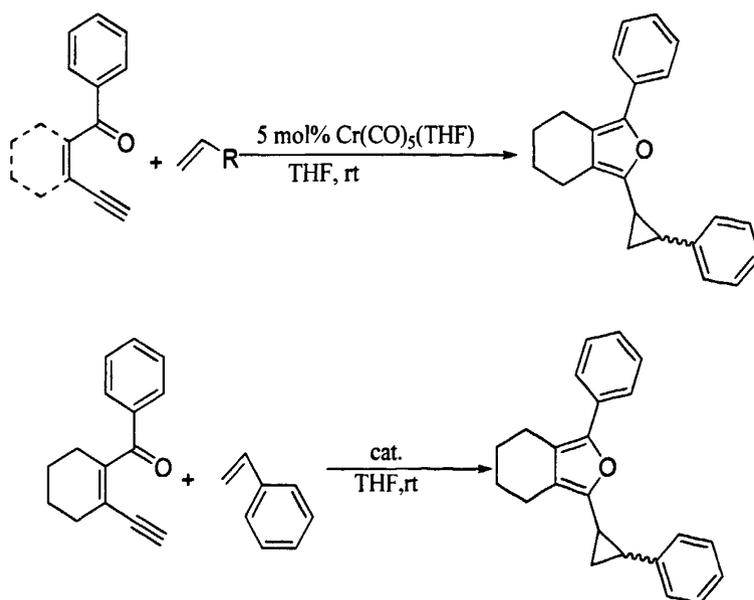
2002年, Zhang等人^[18]对Fischer卡宾络合物与3-炔基-2-异芳基甲醛的偶联反应进行了研究。该反应能通过吡喃酮一步反应的得到呋喃或噻吩。



Itaru系统地总结^[19]了1, ω -二烯、1,6-二烯、烯炔、1,6-烯炔、二炔、芳烯、芳炔以及芳烯炔等化合物的各种成环反应, 对反应类型作了详细的分类介绍, 其中芳炔以及芳烯炔的成环是共轭烯炔化合物的两个重要反应类型。

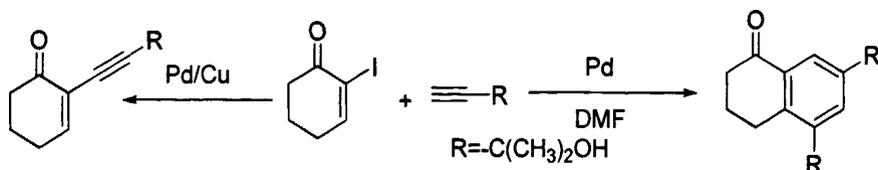


2004年, Koji等人^[20]报道了生成(2-呋喃)-卡宾化合物的催化烯炔环丙基化反应。反应以共轭烯炔酮为原料, 通过用金属络合物转化活化烯炔生成卡宾氧杂系化合物。该环化反应已经广泛用于金属络合物转化, 烯炔酮的衍生物的合成, 以及环2-呋喃烯的转化中。

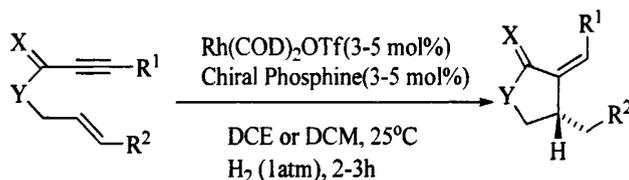


1.1.10 其他共轭烯炔的成环反应

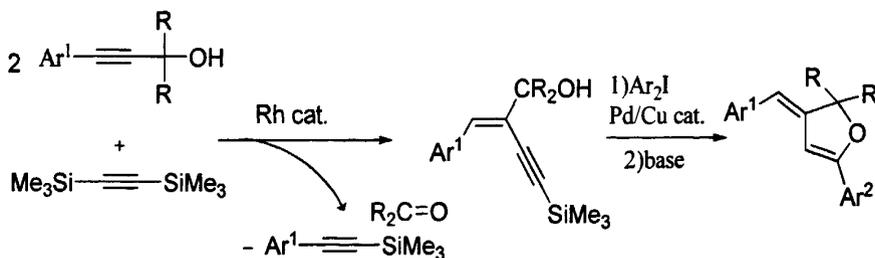
Nalivela等人^[21]在 $[(PPh_2PdCl)_2]$ 催化下, 2-碘代-2-环己烯酮与2-甲基-3-丁烯-2-醇发生的成环反应。



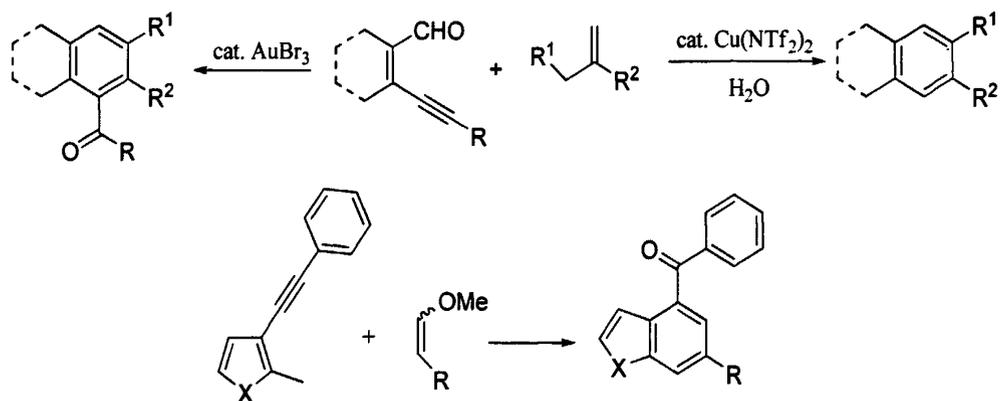
Jang等人^[22]通过Rh催化, 对1,6-烯炔进行了不对称加氢, 对映选择性还原和环化反应进行了研究, 研究围绕着氢键的激活和C-C键的形成展开, 并得到了一系列五元杂环化合物。



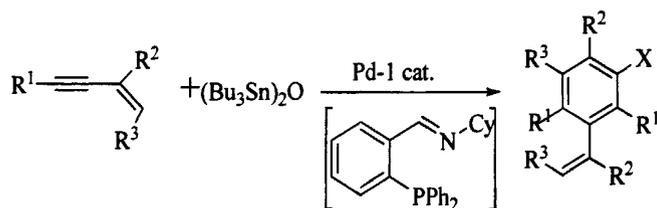
2007年, Akinobu等人^[23]研究报道了一种新的炔烃交叉-偶联反应。该反应通过C-C键和C-Si键的断裂, 激活了 δ -共轭Diels-Alder反应, 使一系列包含二氢呋喃骨架结构有了光学活性。在Rh催化剂存在下, 1,1-二取代-3-芳基-2-丙炔-1-醇通过C-C键和C-Si键的断裂, 与区域性和立体选择性的交叉偶联, 得到了相应的2-羟基基-(E)-烯炔。由碱引发催化2-羟基基-(E)-烯炔后续环化反应的进行, 生成二氢呋喃衍生物。



2006年, Naoki报道了^[24]以苯为反应溶剂, 在金催化下烯炔单元包括 o - (芳炔) 苯甲醛, 卡宾之间的[4+2]亲核加成反应。它们能反应得到产率很高的芳基环酮。文章通过苯并杂环化合物, 如吲哚和苯并呋喃衍生物来合成得到了目标杂环化合物。

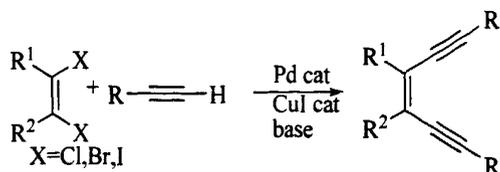


金属催化转化的立体选择性环加成反应时一步合成不饱和化合物的重要手段, 尤其是合成多取代苯。2004年, Nakao等人^[25]报道了锡活化共轭烯炔的立体选择性环加成反应, 反应在钯配体作催化剂催化下, 以 N -(2-二苯基磷苯烯基)环己胺为配体得到了各种多取代3-烷基苯化合物。



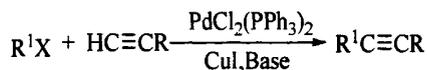
1.2 共轭烯炔的合成途径

共轭烯炔化合物的合成研究已经有五十多年, 各种不同的路线也比较成熟。关于共轭烯炔化合物的合成的综述报道比较全面, 根据反应的原料的分类、催化剂不同所生成的共轭烯炔的用途不同以及反应类型的不同, 都有详细的报道^[26,28-33]。Janet等人^[26a]在1996年综述了多种合成共轭烯炔化合物的方法, 这里给出其中的Pd催化卤代烯烃与端炔的Sonogashira偶联是合成烯炔化合物的一般方法。

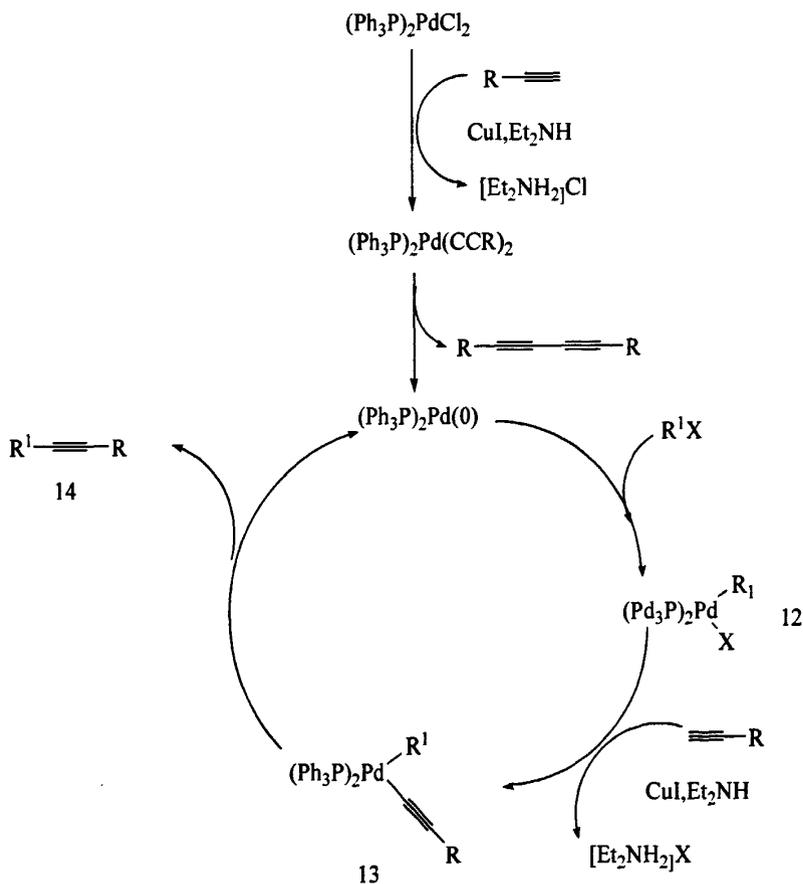


1.3 钯催化偶联反应的机理

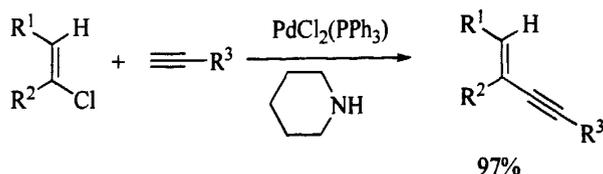
Sonogashira教授^[27]提出了卤代烃与末端炔偶联反应的反应机理。该反应在制备生成共轭烯炔醛, 以及共轭烯炔酮中得到普遍应用。



该反应是末端炔基金属试剂与钯中间体 **12** 发生金属交换反应, 生成新的钯中间体 **13**, **13** 发生还原消除反应生成取代炔烃产物 **14**, 同时再生成零价钯, 完成催化剂循环。



该反应一般只适用于溴化物、碘化物，碱在反应中有着重要的作用，如用六氢吡啶作碱，能大大加快反应。而且烯基氯化物也能发生反应，生成烯炔。

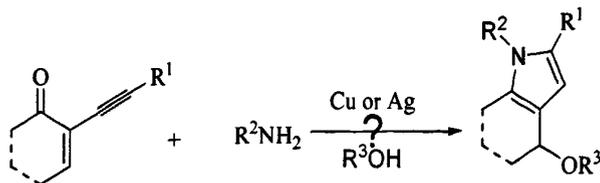


1.4 合成共轭烯炔醛/酮的路线设计

从文献综述可以得出，由 Pd 催化卤代烯烃与端炔偶联是合成烯炔化合物有比较大的优势。基于这些报道，我们期望如果能通过比较简单的原料，在金属催化剂催化下，合成 2-炔基-3-苯基-烯-1-醛或 2-炔基-3-苯基-烯-1-酮，将能对 2-炔基-3-苯基-烯-1-醛或 2-炔基-3-苯基-烯-1-酮的分子内环化得到多取代杂环吡咯提供很好的结构骨架。基于这样的设想，论文设计了以苯甲醛和环己烯酮为起始原料，经过加成，消去，偶联等反应合成含 2-炔基-3-苯基-烯-1-醛或 2-炔基-3-苯基-烯-1-酮。

1.5 共轭烯炔醛/酮合成吡咯化合物的设想

从文献综述可以得出，Zhang 等人多次报道了用 Pd-催化 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮，亲核试剂为甲醇，在碱性条件下可以环合得到多取代吡咯；Nitin 以醇为亲核试剂，在 Cu 催化剂催化下，2-(1-炔基)-2-烯-1-酮环合得到了多取代吡咯。基于这些报道，设想如果将共轭烯炔醛/酮，与胺亲核试剂反应，在成本较低的 Ag 或 Cu 催化剂的催化下，合成多取代吡咯。



参考文献

- [1]. (a) Doucet H.i, Hierso J., Palladium-Based Catalytic Systems for the Synthesis of Conjugated Enynes by Sonogashira Reactions and Related Alkynylations[J], *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46,

834-871.

(b) Grissom J. W., Gamini U. G., Klingberg D., Huang D.H., The Chemistry of Ene-diyne, Enyne Allenes and Related Compounds[J], *Tetrahedron*, 1996, 52, 19, 6453-6518,

[2]. Yao T. L., Zhang X. X. Larock R. C., AuCl₃-Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Furans from 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones[J], *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11164-11165.

[3]. Nitin T. Patil, Huanyou Wu, and Yoshinori Yamamoto, Cu(I) Catalyst in DMF: An Efficient Catalytic System for the Synthesis of Furans from 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones[J], *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4531- 4534.

[4]. Chang H. O., Reddy V. R., Kim A., Rhim C. Y., Nucleophile-assisted Pt-catalyzed cyclization of enynones: an access to synthesis of highly substituted furans[J], *Tetra. Lett.*, 2006, 47, 5307-5310.

[5]. Liu X. Y., Pan Z. L., Shu X. Z., Duan X. H., Liang Y. M., Bu₄N[AuCl₄]-Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Furans from 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones in Ionic Liquids: An Air-Stable and Recyclable Catalytic System [J], *SynLett.*, 2006, 12, 1962-1964.

[6]. Liu Y., Pan Z. L., Shu X. Z., Duan X. H., Liang Y. M., Bu₄N[AuCl₄]-Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Furans from 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones in Ionic Liquids: An Air-Stable and Recyclable Catalytic System[J], *SynLett*, 2006, 12, 1962-196401.

[7]. Yao T. L., Zhang X. X. Larock R. C., Larock, AuCl₃-Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Furans from 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones[J], *J. Org. Chem.* 2005, 70, 7679- 7685.

[8]. Xiao Y. J., Zhang J. L., Tetrasubstituted Furans by a PdII-Catalyzed Three-Component Michael Addition/Cyclization/Cross-Coupling Reaction [J], *Angew. Chem.* 2008, 120, 1929-1932.

[9]. Liu R. R., Zhang J. L., Tetrasubstituted Furans by PdII-Catalyzed Three-Component Domino Reactions of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones with Nucleophiles and Vinyl Ketones or Acrolein [J], *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 9303-9306.

[10]. Zhao L. Z., Cheng G., Hu Y. H., A novel multicomponent reaction to synthesize substituted furo[3,2-c]chromenes via a Pd-catalyzed cascade process[J], *Tetrahedron Letters*, 2008, 49, 7364-7367.

[11]. Yu X. Z., Ren H. J., Xiao Y. J., Zhang J. L., Efficient Assembly of Allenes, 1,3-Dienes, and 4H-Pyrans by Catalytic Regioselective Nucleophilic Addition to Electron-Deficient 1,3-Conjugated Enynes[J], *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 8481-8485.

- [12]. Zhao L. Z., Xie F. C., Cheng G., Hu Y. H., A Base-Promoted Tandem Reaction of 3-(1-Alkynyl)chromones with 1,3-Dicarbonyl Compounds: An Efficient Approach to Functional Xanthenes[J], *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 6520–6523.
- [13]. Cheng G., Hu Y. H., One-pot synthesis of furocoumarins through cascade addition–cyclization–oxidation [J], *Org. Lett.*, 2005, 7, 18, 3925-3927.
- [14]. Liu F., Yu Y. H., Zhang J. L., Highly Substituted Furo[3,4-d][1,2]oxazines: Gold-Catalyzed Regiospecific and Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones with Nitrones[J], *Angew. Chem.* 2009, 121, 5613–5616.
- [15]. Cheng G., Hu Y. H., Two Efficient Cascade Reactions to Synthesize Substituted Furocoumarins [J], *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4732–4735.
- [16]. Herndon J. W., Wang H. X., Coupling of Fischer Carbene Complexes with Conjugated Enyne-Aldehydes and Ketones: A Novel Synthesis of Furan Derivatives[J], *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4564-4565.
- [17]. Chang H. O., Hyun M. P., Dai I. P., Highly Functionalized and Stereocontrolled Syntheses of 2-(2-Methylenecycloalkyl)-furan Derivatives by Pd-Catalyzed Cycloreduction[J], *Organic Lett.* 2007, 9, 1191-1193.
- [18]. Zhang Y. S., Herndon J. W., Herndon, Synthesis of furano[2,3-*c*]pyran-3-one and thieno[2,3-*c*]pyran-3-one derivatives through the coupling of 3-alkynyl-2-heteroaromatic carboxaldehydes with Fischer carbene complexes: total synthesis of a *Baccharis*-derived cadinene derivative[J], *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4177-4185.
- [19]. Itaru N., Yoshinori Y., Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Heterocyclic Synthesis[J], *Chem. Rev.* 2004, 104, 2127-2198.
- [20]. Miki K., Yokoi T., Fumiaki N., et al., Catalytic cyclopropanation of alkenes via (2-furyl)carbene complexes from 1-benzoyl-*cis*-1-buten-3-yne with transition metal compounds[J], *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1557-1564.
- [21]. Swamy N. K., Tatini L. K., Babu J. M., Pd-mediated synthesis of substituted benzenes fused with carbocycle/Heterocycle[J], *Chem. Commun.*, 2007, 1035–1037.
- [22]. Jang H. Y., Hughes F. W., et al., Enantioselective reductive cyclization of 1,6-enynes via rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation: C-C bond formation precedes hydrogen activation[J], *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6174-6175.

- [23]. Horita A., Tsurugi H., Funayama A., Regio- and stereoselective Cross-Coupling of tert-propargyl alcohols with bis(trimethylsilyl)acetylene and its utilization in constructing a fluorescent Donor-Acceptor system[J], *Organic Letters*, 2007, 9, 11, 2231-2233.
- [24]. Naoki A., Haruo A., Lewis Acid-Catalyzed [4+2] Benzannulation between enynal units and enols or enol ethers: novel synthetic tools for polysubstituted aromatic compounds including indole and benzofuran derivatives[J], *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5249-5253.
- [25]. Yoshiaki N., Yasuhiro H., Stannylation cycloaddition of enynes catalyzed by Palladium-iminophosphine[J], *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15650-15651.
- [26]. (a) Grissom J. W., Gunawardena G. U., Klingberg D., Huang D. H., The Chemistry of Eneidyne, Enyne Allenes and Related Compounds[J], *Tetrahedron*, 1996, 52, 19, 6453-6518.
- (b) Kraft A., Andrew C. G., Andrew B. H., Electroluminescent Conjugated Polymers Seeing Polymers in a New Light[J], *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 402-428.
- (c) Martin R. E., Diederich F., Linear Monodisperse p-Conjugated Oligomers: Model Compounds for Polymers and More[J], *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1350-1377.
- (d) Chinchilla R., Carmen N. J., The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry[J], *Chem. Rev.* 2007, 107, 874-922.
- [27]. 麻生明, 金属参与的现在有机合成反应[M], 广东科技出版社, 2001, 276, 79.
- [28]. Takuji H., Yuya Y., et al., Iron-catalyzed enyne cross-coupling reaction [J]. *Organic Letters*, 2008, 10, 23, 5341-5344.
- [29]. Hiroto Y., Eiji S., et al., Palladium-iminophosphine-catalyzed alkynylstannylation of alkynes [J], *Organometallics*, 2000, 19, 5671-5678.
- [30]. Ge, S. Z. Norambuena Q. V. F., , Hessen B., Highly efficient regio- and stereoselective dimerization of (hetero)aromatic terminal alkynes by organo rare-earth metal catalysts[J], *Organometallics* 2007, 26, 6508-6510.
- [31]. Norio S., Ryosuke K., Naoki U., Reiko I., Takeo K., A Single-Step Synthesis of Enynes: Pd-Catalyzed Arylalkynylation of Aryl Iodides, Internal Alkynes, and Alkynylsilanes.[J]. *J. Org. Chem.* 2010, 页数还没定的
- [32]. Sromek A W, Kelin A V, Gevorgyan V, A novel 1,2-migration of acyloxy, phosphatyloxy, and sulfonyloxy groups in allenes: efficient synthesis of tri- and tetrasubstituted furans[J], *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 17, 2280-2282.

- [33]. Cho C. W., Skucas E., Krische M. J., Contrasteric regiocontrol in rhodium-catalyzed hydrogenative couplings of nonsymmetric 1,3-diynes to ethyl glyoxalate[J], *Organometallics* 2007, 26, 3860-3867.
- [34]. Xiao Y.J., Zhang J. L., Palladium(II)-Catalyzed Domino Reaction of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones with Nucleophiles: Scope, Mechanism and Synthetic Application in the Synthesis of 3,4-Fused Bicyclic Tetrasubstituted Furans[J], *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, 617-629.
- [35]. Huddleston R. R., Jang H. Y. Krische M. J., First catalytic reductive coupling of 1,3-diynes to carbonyl partners: a new region- and enantioselective C-C bond forming hydrogenation[J], *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11488-11489.

第二章 共轭烯炔醛/酮的合成

2.1 实验部分

2.1.1 实验试剂

苯甲醛、三乙胺、饱和氯化铵均为 AR，购自上海化学试剂，环己烯酮（AR，安耐吉化学公司），氢氧化钠、乙醛、乙醇均为 AR，购自杭州长征化学试剂有限责任公司，氯化钠、乙醚均为 AR，购自杭州化学试剂有限公司，无水硫酸钠、无水碳酸钾、无水乙酸钠、硫代硫酸钠、无水硫酸镁均为 AR，购自上海试四赫维化工有限公司，液溴、碘、THF、二异丙基胺均为 AR，购自国药集团化学试剂有限公司，丙酮、稀盐酸、苯、均为 AR，购自衢州巨化试剂有限公司，四氯化碳、甲醇、石油醚均为 AR，购自北京长海化工厂，吡啶（AR，无锡海硕生物有限公司），乙酸乙酯（AR，华东医药股份有限公司）；醋酸钠、镁屑（AR，杭州常青化工有限公司）；戊烷（AR，东莞江山化工有限公司）；氮气（99.999%，今工气体有限公司）；溴乙烷（AR，山东默锐化学有限公司）；正己炔（AR，百灵威化学公司）；苯乙炔（AR，上海科达化工有限公司）； $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 CuI ，均为实验室自制。

2.1.2 实验仪器

核磁共振：BRUKER DRX 500 型核磁共振仪；

磁力搅拌仪：DF-101，巩义市予华仪器有限责任公司

智能型超级恒温水槽：HH-S，巩义市英峪予华仪器厂

电热鼓风干燥箱：101-1A 型

旋转蒸发仪：R201，海申生科技有限公司

电子天平：TD2002B，余姚市金诺天平仪器有限公司

2.1.3 实验设计和步骤

以苯甲醛和环己烯酮为原料，先与烯烃偶联得到烯醛或烯酮类化合物，烯醛或烯酮类化合物再与溴或碘取代，然后与端炔发生偶联反应制备得到共轭烯炔醛/酮化合物（图 2-1）。

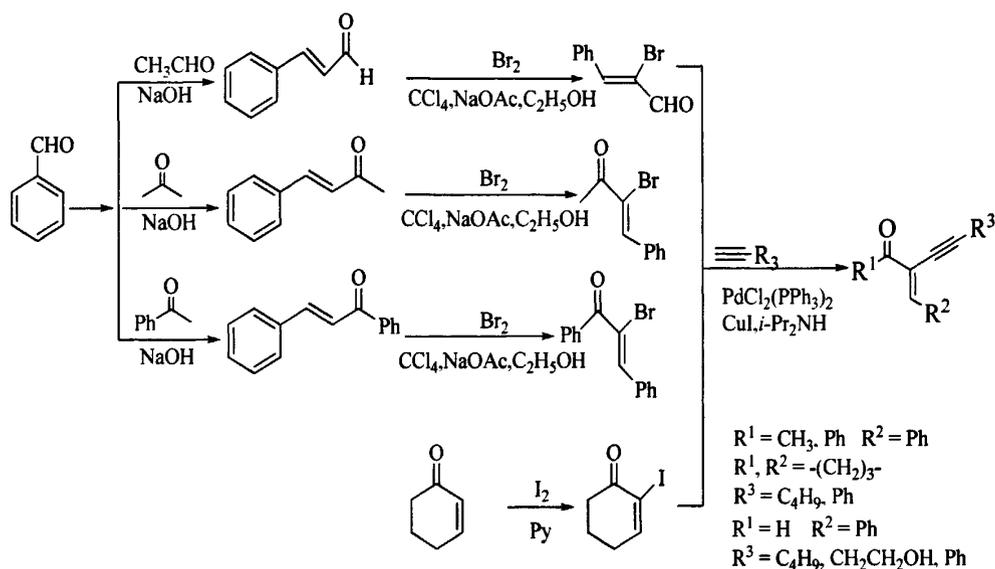
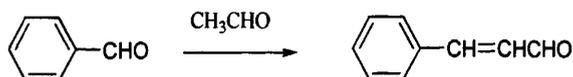


图 2-1 共轭烯炔醛/酮的设计步骤

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ^[7]

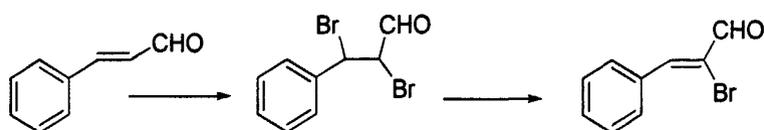
称 0.517g 的 PdCl_2 ，加 25mL 水和 0.12mL 37% 盐酸配置成溶液，将其转入滴液漏斗中备用。另称 1.592g 的 PPh_3 ，将其溶于 50mL 乙醇中，加热至约 60℃，把 PdCl_2 溶液缓慢滴加进去，约需半小时，并恒速搅拌，立刻有黄色粉状物生成。过滤，沉淀先用 16mL 50℃ 的水洗，再用 16mL 50℃ 的乙醇洗，最后用 15mL 无水乙醚洗，得 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 1.8g，产率 88%。

肉桂醛^[1]



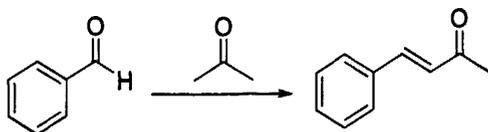
向配有搅拌器的 2L 烧瓶中, 加入 1200mL 10% 的氢氧化钠溶液、200mL 乙醇、50g (约 0.5mol) 苯甲醛和 50g (约 1mol) 乙醛, 在室温搅拌 5h。反应完成后, 转移出来, 向反应混合物中加入 100g 氯化钠, 用 400mL 乙醚分别提取 3 次。提取液加无水硫酸钠干燥, 然后在旋转蒸发仪上蒸去乙醚。将残留物进行减压蒸馏, 先蒸出的是苯甲醛[沸点 62°C/1333Pa (10 mmHg)], 后蒸出的是肉桂醛[沸点 130°C/2666Pa (20 mmHg)], 得肉桂醛 (反式) 20g, 产率 32%。

α -溴肉桂醛^[2]



向配有搅拌器、回流冷凝管和滴液漏斗的 500mL 三口烧瓶中, 加入 44g (0.33mol) 肉桂醛和 167g 冰醋酸。烧瓶用冷水浴冷却, 在激烈搅拌下加入 53.3g (0.33mol) 液溴。接着加入 23g (0.17mol) 无水碳酸钾, 搅拌。在放气停止以后, 将混合物加热回流 30min, 放置冷却, 然后转移到放置有 435mL 水的 1L 锥形瓶中, 红色粗产品析出。塞住瓶塞, 在流水冷却下激烈地摇晃。随后抽滤, 收集颗粒状固体。将滤饼压紧、抽干后, 溶于 220mL 95%乙醇中。向此乙醇溶液中加入 50mL 水, 再加热至澄清, 在室温放置结晶, 最后在冰箱中冷却, 真空抽滤, 收集得到产品 α -溴肉桂醛, 用 17mL 80%乙醇淋洗, 晾干, 产量 60g, 产率 85%。

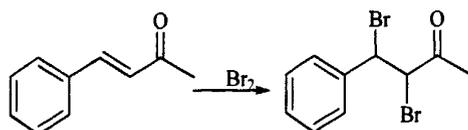
4-苯基-3-丁烯-2-酮^[3]



向配有机械搅拌、分液漏斗的 2L 烧瓶中, 加入 635g 丙酮、420g 新蒸出的苯甲醛和 400mL 水。由分液漏斗向此混合物液体中加入 100mL 10%氢氧化钠水溶液,

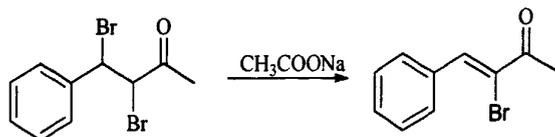
烧瓶用水浴冷却，边加边搅，温度维持在 25-31℃，约需 0.5-1h 加完。在室温下继续搅拌 15-30min，加入稀盐酸直至混合物对石蕊试纸呈酸性反应。转移至分液漏斗，分出油层，下面水层用 100mL 苯提取。合并油层和苯层，架 100mL 水洗后，分离，蒸去苯，然后减压蒸馏，收集 148-160℃/3333Pa (25mmHg) 馏分得到产品 470g。再重蒸一次，收集 137-142℃/2133Pa (16mmHg) 馏分得 375g 4-苯基-3-丁烯-2-酮，产率 65%。放置凝固，熔点 40-42℃。

3,4-二溴-4-苯基-2-丁酮



向配有高效机械搅拌器、温度计和 125mL 滴液漏斗的 1L 三口烧瓶中，加入 100g (0.68mol) 新蒸的 4-苯基-3-丁烯-2-酮和 300mL 四氯化碳。将烧瓶浸入冰水浴，使反应混合物温度维持在 10-20℃。开动搅拌，滴加 109.5g (0.68mol) 溴和 60ml 四氯化碳配成的溶液，尽快滴加以免溴褪色。加溴过程中，应将烧瓶保护起来以免受日光照射。加溴完毕后，搅拌 5min，滤出产物，用 100mL 温热的 75%乙醇洗涤。粗品溶于 1000mL 沸腾甲醇，在冰浴中冷却 4h。滤出产品，在隔绝光线的真空干燥器中干燥 24h，得到 110g 白色针状晶体 3,4-二溴-4-苯基-2-丁酮，产率 52%，熔点 124-125℃。

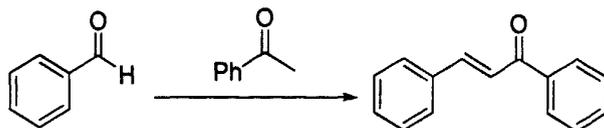
4-苯基-3-溴-3-丁烯-1-酮



向配有密封搅拌器和回流冷凝器的 1L 三口烧瓶中，加入 120g (0.41mol) 3,4-二溴-4-苯基-2-丁酮，41g (0.5mol) 无水乙酸钠和 250mL 95%乙醇。将混合物搅拌回流 5h。反应结束后，用漏斗滤去溴化钠，滤液在减压下蒸去乙醇。剩余盐油混合物用乙醚提取 (2X25mL)，再用 5%碳酸氢钠溶液洗涤 (2X25mL)，然后用无水

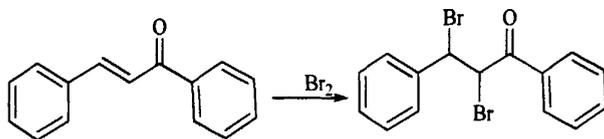
硫酸钠在室温下干燥 24h。再蒸去乙醚，将剩余油状物转移至烧瓶中用油浴加热减压蒸馏，收集 42-45°C/1333Pa (10mmHg) 馏分，得到淡黄色油状物 4-苯基-3-溴-3-丁烯-1-酮。产量 70g，产率 76%。产物冷却后结晶，熔点 46°C。

查尔酮

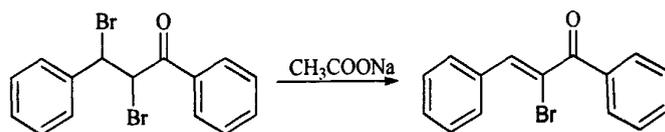


向配有机械搅拌，分液漏斗的 2L 烧瓶中，加入 1314g 苯乙酮、420g 新蒸出的苯甲醛和 400mL 水。由分液漏斗向此混合物液体中加入 100mL 10%氢氧化钠水溶液，烧瓶用水浴冷却，边加边搅，温度维持在 25-31°C，约需 0.5-1h 加完。在室温下继续搅拌 15-30min，加入稀盐酸直至混合物对石蕊试纸呈酸性反应。分出油层，下面水层用 100mL 苯提取。合并油层和苯层，架 100mL 水洗后，分离，蒸去苯，然后减压蒸馏，收集 163-174°C/3333Pa (25mmHg) 馏分得产品 451g。再重蒸一次，收集 152-155°C/2133Pa (16mmHg) 馏分得 375g 查尔酮，产率 65%，熔点 82-83°C。

1,3-二苯基-2, 3-二溴-1-丙酮

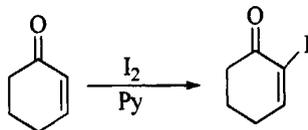


向配有高效机械搅拌器，温度计和 125mL 滴液漏斗的 1L 三口烧瓶中，加入 141g (0.68mol) 新蒸的查尔酮和 300mL 四氯化碳。将烧瓶浸入冰水浴，使反应混合物温度维持在 10-20°C。开动搅拌，滴加 109.5g (0.68mol) 溴和 60ml 四氯化碳配成的溶液，尽快地滴加以免溴褪色。加溴过程中，应将烧瓶保护起来以免受日光照射。加溴完毕后，搅拌 4-5min，滤出产物，用 100mL 温热的 75%乙醇洗涤。粗品溶于 1000mL 沸腾甲醇，在冰浴中冷却 4h。滤出产品，在隔绝光线的真空干燥器中干燥 24h，得到 120g 白色针状晶体 1,3-二苯基-2, 3-二溴-1-丙酮，产率 48%，熔点 176-178°C。

1,3-二苯基-2-溴-2-丙烯-1-酮^[4]

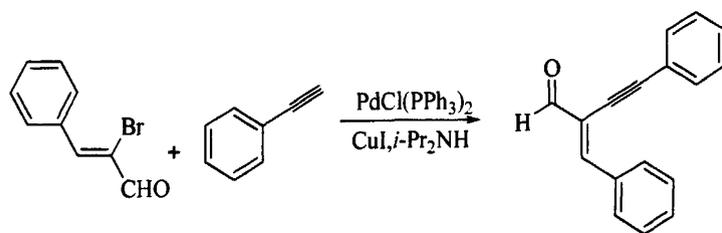
向配有密封搅拌器和回流冷凝器的 1L 三口烧瓶中，加入 150g (0.41mol) 1,3-二苯基-2,3-二溴-1-丙酮，41g (0.5mol) 无水乙酸钠和 250mL 95%乙醇。将混合物搅拌回流 5h。滤去溴化钠，滤液在减压下蒸除乙醇。剩余盐油混合物用乙醚提取 (2X25mL)，再用 5%碳酸氢钠溶液洗涤 (2X25mL)。用无水硫酸钠在室温下干燥 24h。蒸去乙醚，剩余油状物置于可视烧瓶中用油浴加热减压蒸馏，收集 170-173°C/133Pa (1mmHg) 馏分，得到淡黄色油状物 1,3-二苯基-2-溴-2-丙烯-1-酮。产量 100g，产率 85%。产物冷却后结晶，熔点 128°C。

2-碘-2-环己烯-酮



在 500mL 三口瓶中，加入 75mL 的无水乙醚和 75mL 的吡啶，搅拌下慢慢加入 53g(0.21mol) 碘。继续搅拌 20min 使碘全部溶解。在冰水浴下，慢慢滴加 9.53mL(9.46g, 98.4mmol)的环己烯酮，滴加完后撤去冰水浴，在室温下继续搅拌 2.5h，反应液倒入分液漏斗中，加入 200mL 乙醚，用 150mL 2M 的盐酸溶液洗，3X150mL 的硫代硫酸钠的水溶液洗，无水 MgSO₄干燥，抽除溶剂的黄色固体，用乙醚/戊烷重结晶。得 2-碘-2-环己烯-酮 15.1g 产率 69%，熔点 37°C。

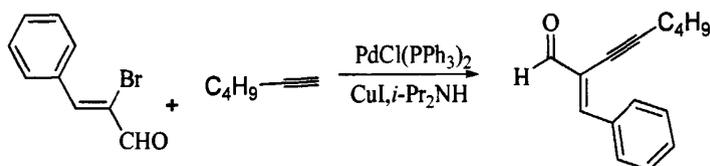
(Z)-2-苯乙炔基-3-苯基-丙烯-1-醛 (1a)



在氮气保护下, 50mL 三口瓶中加入 α -溴肉桂醛(450mg, 2.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70.2mg, 0.05equiv)、苯乙炔 (408mg, 4.0mmol)、 CuI (38 mg, 0.1 equiv), 用注射器注入14mL THF。在 0°C 下加入二异丙基胺(0.84mL, 3.0equiv)。继续反应45min。反应完毕后, 转移至250mL分液漏斗中, 加入100mL 乙醚, 用1M HCl(50mL)和饱和食盐水(20mL)洗, 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用6:1 石油醚/乙酸乙酯作淋洗剂通过快速柱层析, 得(E)-2-苯乙炔基-3-苯基-丙烯-1-醛379mg, 产率82%。

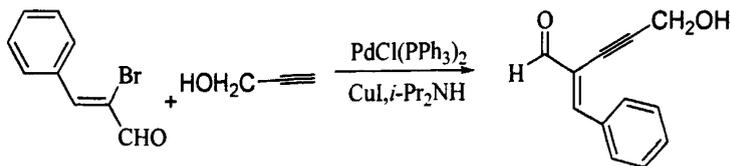
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38(m, 3H), 7.46-7.49(m, 3H), 7.54(s, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.13-8.16(m, 2H), 9.65(s, 1H).

(Z)-2-己炔基-3-苯基-丙烯-1-醛 (1b)



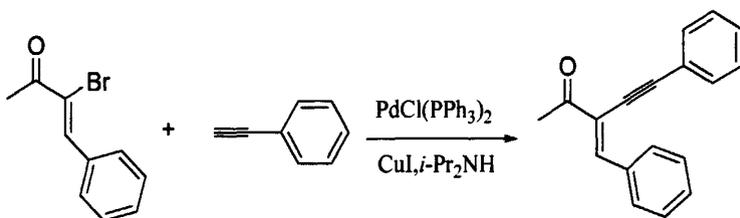
在氮气保护下, 50mL 三口瓶中加入 α -溴肉桂醛(450mg, 2.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70.2mg, 0.05equiv)、正己炔 (328mg, 4.0mmol)、 CuI (38 mg, 0.1 equiv), 用注射器注入14mL THF。在 0°C 下加入二异丙基胺(0.84mL, 3.0equiv)。继续反应45min。反应完毕后, 转移至250mL分液漏斗中, 加入100mL 乙醚, 用1M HCl(50mL)和饱和食盐水(20mL)洗, 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用6:1 石油醚/乙酸乙酯作淋洗剂通过快速柱层析, 得(E)-2-己炔基-3-苯基-丙烯-1-醛275.6mg, 产率65%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.97(t, $J=7.23\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.56(m, 2H), 1.64-1.70(m, 2H), 2.57(t, $J=7.09\text{Hz}$, 2H), 7.42(s, 1H), 7.43-7.46(m, 3H), 8.09-8.11(m, 2H), 9.56(s, 1H).

(Z)-2-丙炔醇-3-苯基-丙烯-1-醛 (1c)

在氮气保护下, 50mL 三口瓶中加入 α -溴肉桂醛(450mg, 2.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70.2mg, 0.05equiv)、丙炔醇 (224mg, 4.0mmol)、 CuI (38 mg, 0.1 equiv), 用注射器注入14mL THF。在 0°C 下加入二异丙基胺(0.84mL, 3.0equiv)。继续反应45min。反应完毕后, 转移至250mL分液漏斗中, 加入100mL 乙醚, 用1M HCl(50mL)和饱和食盐水(20mL)洗, 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用6:1 石油醚/乙酸乙酯作淋洗剂通过快速柱层析, 得(E)-2-丙炔醇-3-苯基-丙烯-1-醛301.3mg, 产率81%。

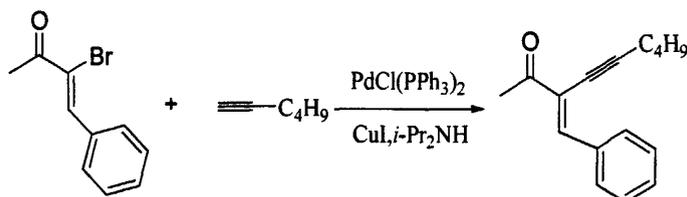
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.61(s, 2H), 7.45-7.49(m, 3H), 7.50(s, 1H), 8.05-8.08(m, 2H), 9.57(s, 1H).

(Z)-2-苯乙炔基-3-苯基-丁烯-2-酮 (1d)

在氮气保护下, 50mL 三口瓶中加入4-苯基-3-溴-3-丁烯-1-酮(450mg, 2.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70.2mg, 0.05equiv)、苯乙炔 (408mg, 4.0mmol)、 CuI (38 mg, 0.1 equiv), 用注射器注入14mL THF。在 0°C 下加入二异丙基胺(0.84mL, 3.0equiv)。继续反应45min。反应完毕后, 转移至250mL分液漏斗中, 加入100mL 乙醚, 用1M HCl(50mL)和饱和食盐水(20mL)洗, 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用6:1 石油醚/乙酸乙酯作淋洗剂通过快速柱层析, 得(E)-2-苯乙炔基-3-苯基-丁烯-2-酮265mg, 产率72%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.62(s, 3H), 7.39-7.46(m, 6H), 7.54-7.56(m, 2H), 7.82(s, 1H), 8.09-8.10(m, 2H).

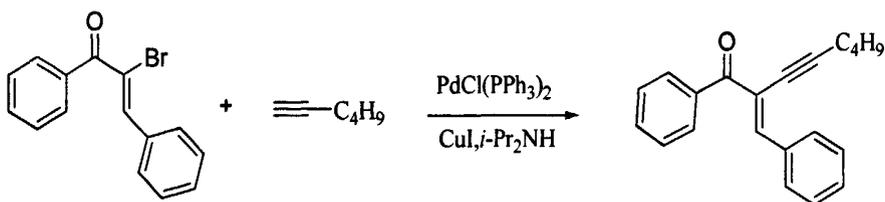
(Z)-2-己炔基-3-苯基-丁烯-2-醛 (1e)



在氮气保护下, 50mL 三口瓶中加入4-苯基-3-溴-3-丁烯-1-酮(450mg, 2.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70.2mg, 0.05equiv)、正己炔 (328mg, 4.0mmol)、 CuI (38 mg, 0.1 equiv), 用注射器注入14mL THF。在 0°C 下加入二异丙基胺(0.84mL, 3.0equiv)。继续反应45min。反应完毕后, 转移至250mL分液漏斗中, 加入100mL 乙醚, 用1M HCl(50mL)和饱和食盐水(20mL)洗, 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用6:1 石油醚/乙酸乙酯作淋洗剂通过快速柱层析, 得(E)-2-己炔基-3-苯基-苯丙烯-2-酮307.4mg, 产率68%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97(t, $J=7.29\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.56(m, 2H), 1.63-1.69(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.55(t, $J=7.01\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.41(m, 3H), 7.69(s, 1H), 8.02-8.04(m, 2H).

(Z)-2-己炔基-3-苯基-苯丙烯-2-酮 (1f)

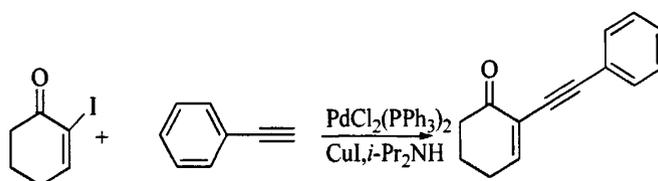


在氮气保护下, 50mL 三口瓶中加入4-苯基-3-溴-3-苯丙烯-1-酮(574mg, 2.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70.2mg, 0.05equiv)、正己炔 (328mg, 4.0mmol)、 CuI (38 mg, 0.1 equiv), 用注射器注入14mL THF。在 0°C 下加入二异丙基胺(0.84mL, 3.0equiv)。

继续反应45min。反应完毕后，转移至250mL分液漏斗中，加入100mL 乙醚，用1M HCl(50mL)和饱和食盐水(20mL)洗，萃取，无水MgSO₄干燥，浓缩，用6:1 石油醚/乙酸乙酯作淋洗剂通过快速柱层析，得(E)-2-己炔基-3-苯基-苯丙烯-2-酮525mg，产率91%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ0.89(t, J=7.31Hz, 3H), 1.35-1.43(m, 2H), 1.52-1.56(m, 2H), 2.46(t, J=6.88Hz, 2H), 7.38-7.47(m, 6H), 7.54-7.57(m, 1H), 7.90-7.93(m, 2H), 8.04-8.06(m, 2H).

2-苯乙炔基-2-环己烯-酮 (1g)^[5]



在氮气保护下，50mL 三口瓶中加入2-碘-2-环己烯-酮(444mg, 2.0mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(70.2mg, 0.05equiv)、苯乙炔(408mg, 4.0mmol)、CuI(38 mg, 0.1 equiv)，用注射器注入14mL THF。在0℃下加入二异丙基胺(0.84mL, 3.0equiv)。继续反应45min。反应完毕后，转移至250mL分液漏斗中，加入100mL 乙醚，用1M HCl(50mL)和饱和食盐水(20mL)洗，萃取，无水MgSO₄干燥，浓缩，用6:1 石油醚/乙酸乙酯作淋洗剂通过快速柱层析，得2-苯乙炔基-2-环己烯-酮333mg，产率85%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ2.04-2.10(m, 2H), 2.48-2.55(m, 4H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.36(t, J=4.31Hz, 1H), 7.48-7.51(m, 2H).

参考文献

- [1] Windholz Martha ed al., The Merck index. 11th ed al., Rahway (New Jersey): Merck & Co., Inc., 1988.2298.
- [2] 霍宁, EC主编, 南京大学有机教研室译, 有机合成[M], 第3集, 北京: 科学出版社, 1981.450.
- [3] 盖尔曼 H主编, 南京大学有机教研室译, 有机合成[M], 第1集, 北京: 科学出版社, 1957.59.
- [4] 霍宁, EC主编, 南京大学有机教研室译, 有机合成[M], 第3集, 北京: 科学出版社, 1981.77.
- [5] Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R., Direct α -iodination of cycloalkenones[J], Tetrahedron Letters 1992, 33, 917-918.

[6] Takuji Hatakeyama, Yuya Yoshimoto, Toma Gabriel, ed al. , Iron-catalyzed enyne cross-coupling reaction[J], *Organic Letters*, 2008, 10, 23, 5341-5344.

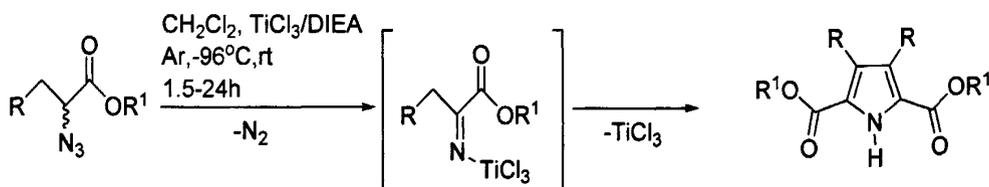
[7].Hiroshi Itatani, John, John C. Baibar, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1967, 44, 147.

第三章 共轭烯炔醛在合成吡咯中的应用

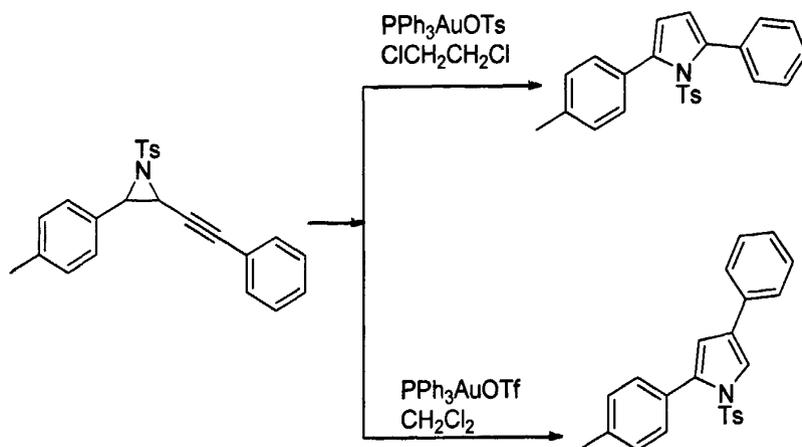
3.1 引言

吡咯衍生物是一类重要的五元氮杂环化合物，不仅是合成天然产物的重要中间体，还是具有各种生物活性化合物的重要结构单元。近年来发现，在材料化学领域，吡咯作为分子结构单元在分子表征研究时有着很广泛的应用^[1]。合成吡咯的方法有很多，最常用的方法有伯胺与1,4-二羰基化合物以及环加成反应^[2]。然而这些常用反应所用的试剂大多是强酸强碱溶液，所以条件温和的金属催化合成的方法成为研究热点。在此就近几年来，用金属催化剂催化合成吡咯的方法作一回顾。

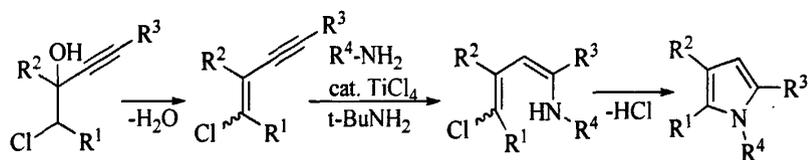
Dariusz等人^[3]报道了在金属Ti(VI)盐的催化下，2-羰基酯发生氧化反应，得到2-亚胺中间体，再通过偶联环合反应生成芳基吡咯环化合物。



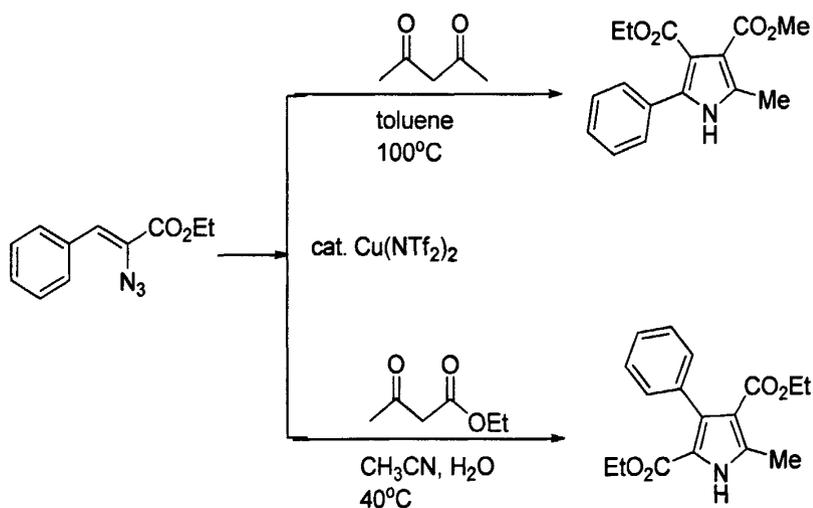
Paul等人^[4]报道了在Au盐催化下，苯取代N-甲苯磺酰基烯氮丙烷通过扩环得到了2,5-二取代吡咯环。



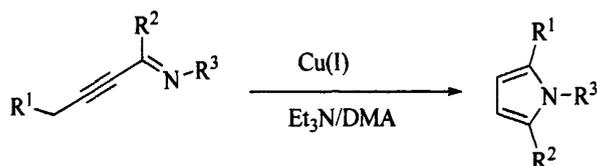
Lutz等人^[5]报道了TiCl₄/t-BuNH₂催化(E/Z)-氯代烯炔的分子内环氮化反应,在80℃得到了多取代吡咯,产率达80%以上。



Shunsuke等人^[6]报道了Cu(II)催化下, α -叠氮基肉桂酸乙酯与1,3-二羰基化合物发生1,4-加成,得到了两种吡咯化合物。



Alexander 参考^[7]了 Cu 盐催化合成咪唑的反应,同样用 Cu 盐催化炔基亚胺盐,在 Et₃N-DMA 溶液中得到了吡咯。



我们设想通过金属催化共轭烯炔醛/酮和胺反应来获得不同取代基的多取代吡咯化合物,这样的反应还未见文献报道。

3.2 实验部分

3.2.1 实验试剂

苯胺(AR, 上海化学试剂有限公司); 甲苯(AR, 衢州巨化试剂有限公司); 乙腈(AR, 上海凌峰化学试剂有限公司); CH_2Cl_2 (AR, 华东医药股份有限公司); 无水干燥 Na_2SO_4 (AR, 华东医药股份有限公司); 石油醚(AR, 北京长海化工厂); 乙酸乙酯(AR, 华东医药股份有限公司); AgOTf (AR, 北京大田丰拓化学技术有限公司)。

3.2.2 实验仪器

高效液相色谱仪: Waters1525 型, 美国 Waters 技术有限公司

红外光谱仪: Thermo Nicolet 6700 spectrometer, Thermo Nicolet 公司

质谱仪: Thermo ITQ 1100, Waters GCT Premier, Perkin Elmer 公司

核磁共振谱仪: AVANCE III 500 MHz, Bruker

恒温加热磁力搅拌仪: DF-101, 巩义市予华仪器有限责任公司

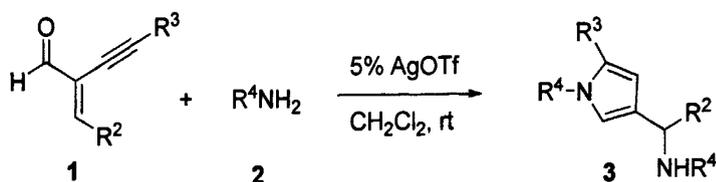
智能型超级恒温水槽: HH-S, 巩义市英峪予华仪器厂

电热鼓风干燥箱: 101-1A 型

旋转蒸发仪: R201, 海申生科技有限公司

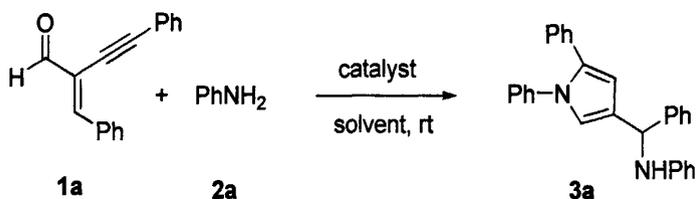
电子天平: TD2002B, 余姚市金诺天平仪器有限公司

3.2.3 实验设计和步骤



反应的具体过程为: 将(*E*)-2-苯乙炔基-3-苯基-丙烯-1-醛 (**1a**) (60 mg, 0.259 mmol)和苯胺 **2a** (52.9 mg, 0.569 mmol)溶解在 2 mL 的 CH_2Cl_2 溶液中, 在室温下搅

拌并加入 AgOTf (3.3 mg, 0.0129 mmol), 搅拌 0.5h。之后用 10 mL 的 H₂O 稀释, Et₂O (15 mL × 3) 萃取, 无水干燥 Na₂SO₄ 干燥。减压除去去溶剂, 并用新制的薄层色谱板 (silica/ Petroleum ether – ethyl acetate 40:1 to 3:1 v/v) 分离提纯得到产品 **3a**。



论文研究了催化剂及溶剂对共轭烯炔醛成环反应的影响, 实验结果见表 3-1。

表 3-1 不同催化剂和溶剂对反应的影响

Entry	Catalyst	Solvent	Time(h)	Yield (%) ^a
1	Cu(OTf) ₂	C ₂ H ₅ OH	16	20
2	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	16	48
3	Zn(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	16	42
4	CuBr	CH ₂ Cl ₂	16	36
5	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	0.5	88(75)
6	AgOTf	C ₂ H ₅ OH	16	22
7	AgOTf	PhCH ₃	2	78
8	AgOTf	CH ₃ CN	1.5	48
9	AgOTf	THF	0.5	82
10 ^b	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	0.5	84

^a产率是用 ¹H NMR 谱仪测定的, 以为 CH₂Br₂ 内标。^b 加入了 10 mol % *L*-proline。

研究了不同的 Lewis 酸-铜、锌和银金属盐催化剂对反应的催化作用。反应在 EtOH 溶剂中进行, 用 Cu(OTf)₂ (5 mol %) (表 3-1, entry 1) 作催化剂, 得到的是含有一个远程 C-N 的吡咯产物 (表 3-1, entry 1), 而没有分离得到醇进攻的吡咯化合物。通过进一步地观察金属盐对产率的影响发现, 在 AgOTf 催化的反应中, 产率有了明显地提高 (表 3-1, entry 5)。接下来我们对反应的溶剂进行了选择 (表 3-1, entries 6-9)。经反应发现, 在以 CH₂Cl₂ 做溶剂时的反应产率最高的。而加入 *L*-proline 作为辅催化

剂对反应并没有多大的影响 (表3-1, entry 10)。

通过对反应条件的优化(表3-1, entry 5), 对其他共轭烯炔醛也进行同样条件下的反应, 所得到的产物, 以及产率和反应时间见表3-2。结果显示, 芳胺做亲核试剂时, 共轭烯炔醛可以环合得到多取代吡咯化合物(表3-2, entries 1-7, 9-10)。然而, 以脂肪胺做亲核试剂时, 却没有得到吡咯化合物(表3-2, entry 7)。

表 3-2 AgOTf 催化共轭烯炔醛合成吡咯

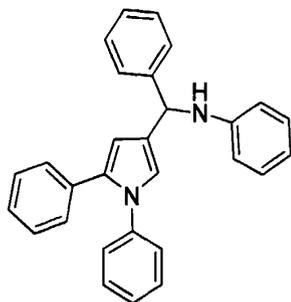
Entry	R ² /R ³	R ⁴	Product	Yield (%) ^c
1	C ₆ H ₅ /C ₆ H ₅ , 1a	C ₆ H ₅ , 2a	3a	75
2	1a	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , 2b	3b	81
3	1a	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ , 2c	3c	83
4	1a	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ , 2d	3d	84
5	1a	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ , 2e	3e	86
6	1a	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ , 2f	3f	30
7	1a	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ , 2g	3g	70
8	1a	C ₆ H ₅ CH ₂ , 2h	3h	trace
9	C ₆ H ₅ /C ₄ H ₉ , 1b	2a	3i	43
10	C ₆ H ₅ /CH ₂ OH, 1c	2a	3j	53

^c 反应是以 **1a** (0.258 mmol), **2a** (2.2 equiv)和催化剂 (5 mol %)在室温条件下进行, 溶剂2 mL。

3.3 结果

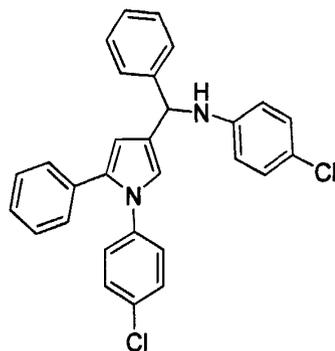
所有的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图都是用Bruker Avance III 500 MHz (125MHz) 谱仪在CDCl₃ 作溶剂下测定得到, TMS为内标。IR谱图用Thermo Nicolet 6700 spectrometer, EIMS 的测定所用仪器为Thermo ITQ 1100质谱仪。HRMS 在Waters GCT Premier 仪器上测定。熔点未作校正。溶剂在使用前未作处理。

3a: 1,2-二苯基-4-(*N*-苯甲基-2-苯胺)-吡咯



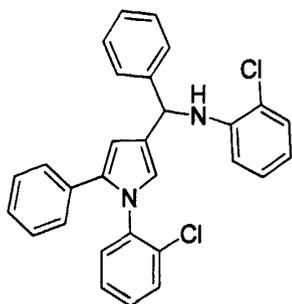
solid, m.p. 62-64 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.54(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38-7.11(m, 15H), 6.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63-6.61 (m, 3H), 6.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 4.43 (br, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 147.49, 143.26, 140.29, 134.16, 132.64, 129.07, 128.95, 128.52, 128.14, 128.05, 127.00, 126.98, 126.59, 126.40, 125.59, 122.63, 117.26, 113.33, 110.02, 56.55; MS(70eV, EI) m/z (%): 400(M^+ , 1.1); HRMS: Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2$: 400.1939. Found: 400.1956; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3413, 3050, 3025, 1600, 1499, 763, 697.

3b: 1-对氯苯基-2-苯基-4-(*N*-苯甲基-2-对氯苯胺)-吡咯



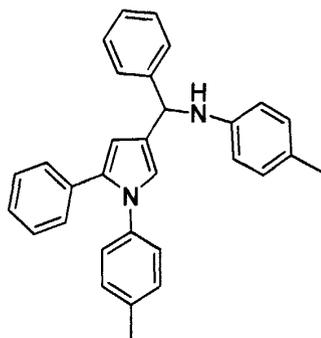
solid, m.p. 76-78 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.46(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28-7.01(m, 12H), 6.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.48(s, 1H), 4.39 (br, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.96, 142.73, 138.83, 134.43, 132.41, 132.33, 129.17, 128.94, 128.66, 128.25, 128.09, 127.26, 126.98, 126.75, 126.72, 122.35, 122.07, 114.51, 110.27, 56.69; MS(70eV, EI) m/z (%): 468(M^+ , 1.5); HRMS: Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$: 468.1160. Found: 468.1144; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3419, 3060, 1598, 1494.

3c: 1-邻氯苯基-2-苯基-4-(*N*-苯甲基-2-邻氯苯胺)-吡咯



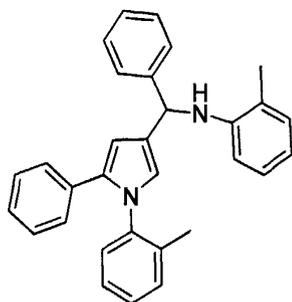
oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.38-6.96(m, 14H), 6.41-6.58(m, 4H), 5.61(s, 1H), 5.08 (br, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.24, 142.60, 138.11, 135.53, 132.47, 131.91, 130.31, 129.88, 128.95, 128.90, 128.56, 128.07, 127.59, 127.44, 127.40, 127.25, 127.16, 127.04, 126.46, 122.95, 119.08, 117.19, 112.60, 108.63, 56.33; MS(70eV, EI) m/z (%): 468(M^+ ,0.4); HRMS: Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$: 468.1160. Found: 468.1137; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3421, 3064, 3027, 1595, 1491, 760, 697.

3d: 1-对甲基苯基-2-苯基-4-(*N*-苯甲基-2-对甲基苯胺)-吡咯



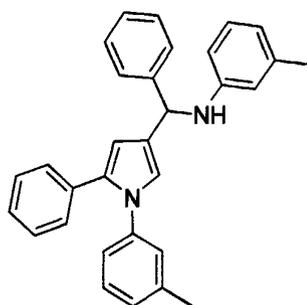
solid, m.p. 64-66 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.24-7.05(m, 8H), 6.97(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.57(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.50(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.34(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.49(s, 1H), 4.28 (br, 1H), 2.31(s, 3H), 2.19(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.30, 143.52, 137.85, 136.38, 134.05, 132.78, 129.55, 129.51, 128.46, 128.10, 128.00, 127.00, 126.86, 126.33, 126.28, 125.40, 122.65, 113.43, 109.75, 56.81, 20.93, 20.33; MS(70eV, EI) m/z (%): 428(M^+ ,2.1); HRMS: Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2$: 428.2252. Found: 428.2268; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3411, 3058, 3025, 2917, 1614, 515, 808, 762, 699.

3e: 1-邻甲基苯基-2-苯基-4-(*N*-苯甲基-2-邻甲基苯胺)-吡咯

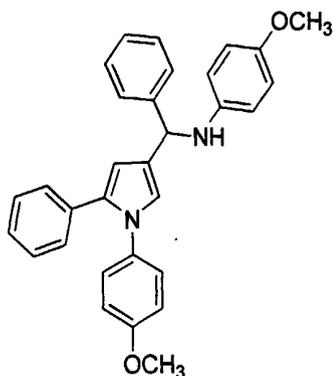


oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.31(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.23-6.96(m, 12H), 6.60(dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H), 6.52(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.44-6.38(m, 2H), 5.60(s, 1H), 4.23 (br, 1H), 2.21(s, 3H), 1.86(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.45, 143.41, 139.79, 135.42, 135.16, 132.84, 130.79, 129.84, 128.43, 128.04, 127.97, 127.01, 126.98, 126.93, 126.90, 126.45, 126.17, 122.84, 121.67, 116.81, 111.10, 108.07, 56.49, 17.73, 17.54; MS(70eV, EI) m/z (%): 428(M^+ , 1.6); HRMS: Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2$: 428.2252. Found: 428.2270; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3436, 3060, 3027, 2921, 1602, 1499, 750, 698.

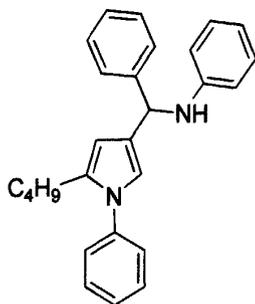
3f: 1-间甲基苯基-2-苯基-4-(*N*-苯甲基-2-间甲基苯胺)-吡咯



solid, m.p. 58-60 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.33(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.22-6.96(m, 10H), 6.84(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.57(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.48(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.40-6.35(m, 2H), 5.52(s, 1H), 4.33 (br, 1H), 2.27(s, 3H), 2.21(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 147.58, 143.43, 140.23, 138.97, 138.75, 134.09, 132.72, 128.97, 128.63, 128.47, 128.08, 128.05, 127.98, 127.34, 127.00, 126.88, 126.30, 126.07, 122.86, 122.63, 118.21, 114.19, 110.30, 109.88, 56.54, 21.59, 21.22; MS(70eV, EI) m/z (%): 428(M^+ , 2.5); HRMS: Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2$: 428.2252. Found: 428.2267; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3413, 3035, 2923, 1601, 1492, 762, 698.

3g: 1-对甲氧基苯基-2-苯基-4-(*N*-苯甲基-2-对甲氧基苯胺)-吡咯

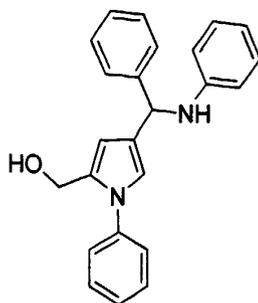
oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.31(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23-7.07(m, 6H), 7.00(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.76(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.69(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.55-6.52 (m, 3H), 6.34(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.45(s, 1H), 4.15 (br, 1H), 3.73(s, 3H), 3.66(s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 158.14, 151.87, 143.62, 141.87, 134.09, 133.46, 132.70, 128.43, 128.01, 127.98, 127.95, 126.98, 126.84, 126.77, 126.20, 122.65, 114.73, 114.46, 114.06, 109.38, 57.31, 55.68, 55.33; MS(70eV, EI) m/z (%): 460(M^+ , 4); HRMS: Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: 460.2151. Found: 460.2165; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3405, 3058, 3012, 2942, 1511, 1242, 1037, 759.

3j: 1-苯基-2-丁基-4-(*N*-苯甲基-2-苯胺)-吡咯

oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.53(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.43(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39-7.14(m, 8H), 6.70(t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.40(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 5.53(s, 1H), 4.43 (br, 1H), 2.53(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.56-1.50(m, 2H), 1.35-1.30(m, 2H), 0.88(t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 147.58, 143.53, 140.18, 134.82, 129.02, 128.96, 128.38, 126.96, 126.94, 126.77, 126.01, 119.74, 117.06, 113.26, 106.12, 56.61, 31.13, 26.50, 22.43, 13.80; MS(70eV, EI) m/z (%): 380(M^+ , 0.2); HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2$: 380.2252. Found: 380.2267; IR ν_{max} (cm^{-1}):

3417, 3053, 2956, 2928, 1600, 1500, 750, 697.

3j: 1-苯基-2-甲醇基-4-(*N*-苯甲基-2-苯胺)-吡咯



oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45-7.27(m, 8H), 7.17-7.14(m, 2H), 6.71(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63-6.61(m, 3H), 6.29(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.53(s, 1H), 4.48(s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 147.38, 143.27, 139.48, 132.92, 129.14, 129.01, 128.47, 127.16, 127.10, 126.91, 126.88, 125.26, 121.29, 117.20, 113.26, 109.84, 56.40, 56.15; MS(70eV, EI) m/z (%): 354(M^+ , 1.2); HRMS: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 354.1732. Found: 354.1756; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3406, 3053, 2928, 1600, 1500.

参考文献

- [1]. (a) Electronic Materials: The Oligomer Approach; Müllen, K., Wegner, G., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1997.
- (b) Matano, Y.; Imahori, H., Phosphole-Containing Calixpyrroles, Calixphyrins, and Porphyrins: Synthesis and Coordination Chemistry [J], Acc. Chem. Res. 2009, 42, 1193.
- (c) Higgins, S. , Conjugated polymers incorporating pendant functional groups—synthesis and characterisation[J], Chem. Soc. Rev. 1997, 26, 247.
- [2]. (a) Sundberg, R. J. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry[M], Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; 2, 119-206.
- (b) Gilchrist, T. L. Pyrrole Syntheses by Multicomponent Coupling Reactions[J], J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 2849.
- (c) Silva C D, Walker D A, Acid-Base Catalysis in the Synthesis of Arylmethylene and Alkylmethine Pyrroles[J], J. Org. Chem., 1998, 63, 6715-6720.
- [3]. Dariusz Ciez, A Direct Preparation of N-Unsubstituted Pyrrole-2,5-dicarboxylates from

2-Azidocarboxylic Esters [J], *Organic Letters*, 2009, 11, 4282-4285..

[4]. Paul W. Davies, Nicolas Martin, Counterion Effects in a Gold-Catalyzed Synthesis of Pyrroles from Alkynyl Aziridines [J], *Organic Letters*, 2009, 11, 2293-2296.

[5]. Lutz Ackermann, René Sandmann, Ludwig T. Kaspar, Two Titanium-Catalyzed Reaction Sequences for Syntheses of Pyrroles from (E/Z)-Chloroenynes or *r*-Haloalkynols[J], *Organic Letters*, 2009, 11, 2031-2034.

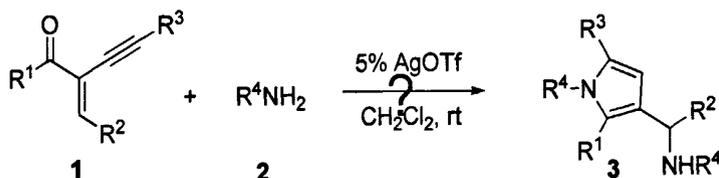
[6]. Shunsuke Chiba, Yi-Feng Wang, Guillaume Lapointe, Koichi Narasaka, Synthesis of Polysubstituted N-H Pyrroles from Vinyl Azides and 1,3-Dicarbonyl Compounds [J], *Organic Letters*, 2008, 10, 313-316.

[7]. Alexander V. Kel'in and Vladimir Gevorgyan, Efficient Synthesis of 2-Mono- and 2,5-Disubstituted Furans via the CuI-Catalyzed Cycloisomerization of Alkynyl Ketones[J], *J. Org. Chem.* 2002, 67, 95-98.

第四章 共轭烯炔酮在咪喃合成中的应用

4.1 引言

课题在研究进行到将共轭烯炔醛环合得到了 1,2,4-三取代吡咯环时,对共轭烯炔酮能否按照共轭烯炔醛的反应路线得到 1,2,4-三取代吡咯化合物呢?



待对共轭烯炔酮 **1d** 进行了实验之后,发现并没有得到 1,2,4-三取代吡咯环,而得到的是 2,3,5-三取代咪喃环 **4a**,进一步实验发现用 THF 做溶剂,反应温度在 70°C 时可以得到 85% 产率得到咪喃化合物 **4a**。

据文献可知,多取代的咪喃化合物存在于许多天然产物当中,而且也应用于医药,植物生长调节剂,食品添加剂,印染等领域中。同时在合成化学中,也是合成复杂的天然产物或非天然产物的重要合成中间体,因此对它们的合成和转化的研究一直是有机化学方法学研究的热点。如此一来,能将共轭烯炔醛和共轭烯炔酮分类研究,分别得到吡咯环和咪喃环,也不失为课题的一大所得。

4.2 实验部分

4.2.1 实验试剂

苯胺(AR, 上海化学试剂有限公司); 甲苯(AR, 衢州巨化试剂有限公司); 乙腈(AR, 上海凌峰化学试剂有限公司); THF(AR, 国药集团化学试剂有限公司); 无水干燥 Na₂SO₄(AR, 华东医药股份有限公司); 石油醚(AR, 北京长海化工厂); 乙酸乙酯(AR, 华东医药股份有限公司); AgOTf(AR, 北京大田丰拓化学技术有限公司)。

4.2.2 实验仪器

高效液相色谱仪: Waters1525 型, 美国 Waters 技术有限公司

红外光谱仪: Thermo Nicolet 6700 spectrometer, Thermo Nicolet 公司

质谱仪: Thermo ITQ 1100, Waters GCT Premier, Perkin Elmer 公司

核磁共振谱仪: AVANCE III 500 MHz, Bruker

恒温加热磁力搅拌仪: DF-101, 巩义市予华仪器有限责任公司

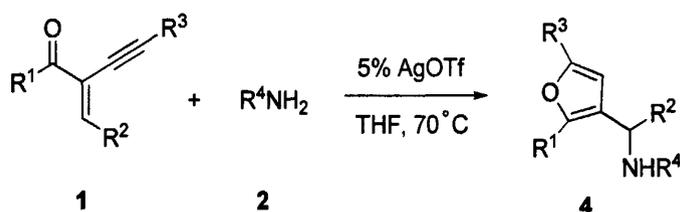
智能型超级恒温水槽: HH-S, 巩义市英峪予华仪器厂

电热鼓风干燥箱: 101-1A 型

旋转蒸发仪: R201, 海申生科技有限公司

电子天平: TD2002B, 余姚市金诺天平仪器有限公司

4.2.3 实验设计和步骤



反应具体过程: (*E*)-2-苯乙炔基-3-苯基-丁烯-2-酮 (**1d**) 和苯胺 **2a** (27.2 mg, 0.293 mmol)溶解在 2 mL 的 THF 溶液中, 在 70 °C 下搅拌并加入 AgOTf (3.1 mg, 0.0122 mmol), 搅拌 1h。之后用 10 mL 的 H₂O 稀释, Et₂O (15 mL × 3)萃取, 无水 Na₂SO₄干燥。真空萃去溶剂, 并用新制的薄层色谱板(silica/ Petroleum ether – ethyl acetate 30:1 to 3:1 v/v)分离提纯得到产品 **4**。

表 4-1 AgOTf 催化共轭烯炔酮合成呋喃

Entry	R ¹ /R ² /R ³	R ⁴	Product	Yield (%) ^a
1	CH ₃ /C ₆ H ₅ /C ₆ H ₅ , 1d	2a	4a	85
2	1d	2b	4b	89
3	1d	2c	4c	71

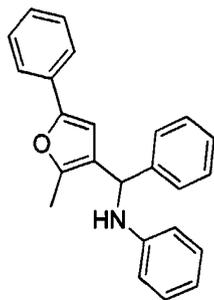
4	1d	2d	4d	72
5	1d	2e	4e	80
6	1d	2g	4f	trace
7	CH ₃ /C ₆ H ₅ /C ₄ H ₉ , 1e	2a	4g	68
8	C ₆ H ₅ /C ₆ H ₅ /C ₄ H ₉ , 1f	2a	4h	87
9	-(CH ₂) ₃ -/C ₆ H ₅ , 1g	2a	4i	90

通过实验发现, 共轭烯炔酮2-(1-炔基)-2-烯基-1-酮 **1d-1g**和亲核试剂芳胺的反应, 得到的是多取代咪喃化合物, 结果如表3所列。其中, 以脂肪胺做亲核试剂时, 没有得到相应的咪喃化合物 **4f** (表3, entry 6)。

4.3 结果

所有的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图都是用Bruker Avance III 500 MHz (125MHz) 谱仪在CDCl₃ 作溶剂下测定得到, TMS为内标。IR谱图用Thermo Nicolet 6700 spectrometer, EIMS 的测定所用仪器为Thermo ITQ 1100质谱仪。HRMS 在Waters GCT Premier 仪器上测定。熔点未作校正。溶剂在使用前未作特殊处理。

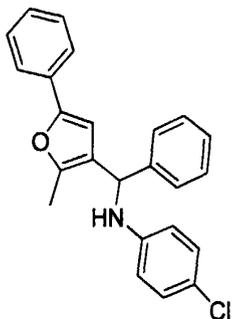
4a: 2-甲基-3-(1-苯甲基-2-N-苯胺)-5-苯基咪喃



solid, m.p. 114-116 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ7.66(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.44-7.02(m, 8H), 6.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.54(s, 1H), 5.49(s, 1H), 4.25 (br, 1H), 2.43(s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ151.76, 147.70, 147.35, 142.51, 130.70, 129.10, 128.69, 128.50, 127.22, 126.91, 126.77, 123.88, 123.26, 117.68, 113.40, 105.51, 54.87, 12.10; MS(70eV, EI) *m/z* (%):

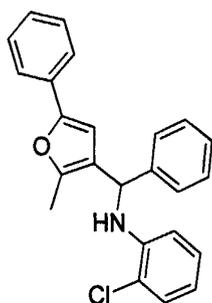
339(M^+ , 11.5); HRMS: Calcd for $C_{24}H_{21}NO$: 339.1623. Found: 339.1611; IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3418, 2921, 1599, 1501, 756, 699.

4b: 2-甲基-3-(1-苯甲基-2-*N*-对氯苯胺)-5-苯基呋喃



solid, m.p. 90-92 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39-7.25(m, 7H), 7.18(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.46(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.41(s, 1H), 5.33(s, 1H), 4.16(br, 1H), 2.32(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 151.88, 147.78, 145.80, 142.01, 130.61, 128.94, 128.78, 128.54, 127.41, 127.02, 126.72, 123.49, 123.29, 122.34, 114.49, 105.35, 54.95, 12.12; MS(70eV, EI) m/z (%): 373(M^+ , 11); HRMS: Calcd for $C_{24}H_{20}ClNO$: 373.1233. Found: 373.1222; IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3423, 3029, 2919, 1597, 1494816, 756, 697.

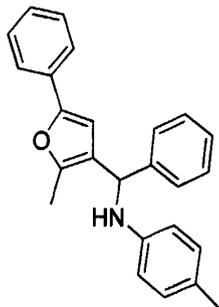
4c: 2-甲基-3-(1-苯甲基-2-*N*-邻氯苯胺)-5-苯基呋喃



solid, m.p. 130-132 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.42-7.22(m, 7H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.67(dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.67(dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 5.50(s, 1H), 4.88(br, 1H), 2.40(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 151.90, 147.89, 143.05, 141.86, 130.66, 129.01, 128.83, 128.55, 127.68, 127.46, 127.02, 126.73, 123.34, 119.27, 117.66, 112.50, 105.55,

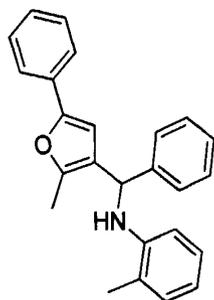
54.62, 12.17; MS(70eV, EI) m/z (%): 373(M^+ ,12); HRMS: Calcd for $C_{24}H_{20}ClNO$: 373.1233. Found: 373.1232; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3427, 3062, 3027, 1596, 1497, 755, 696.

4d: 2-甲基-3-(1-苯甲基-2-*N*-对甲基苯胺)-5-苯基咪喃



oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.50(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.42-7.25(m, 6H), 7.01(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.57(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 5.44(s, 1H), 4.10 (br, 1H), 2.41(s, 3H), 2.29(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 151.73, 147.66, 145.15, 142.73, 130.75, 129.61, 128.67, 128.51, 127.17, 126.90, 126.88, 126.78, 124.06, 123.27, 113.53, 105.54, 55.14, 20.34, 12.12; MS(70eV, EI) m/z (%): 353(M^+ ,26); HRMS: Calcd for $C_{25}H_{23}NO$: 353.1780. Found: 353.1779; IR ν_{max} (cm^{-1}): 3409, 3058, 3027, 2919, 1601, 1514, 1452, 808, 760, 697.

4e: 2-甲基-3-(1-苯甲基-2-*N*-邻甲基苯胺)-5-苯基咪喃



solid, m.p. 110-112 $^{\circ}C$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.50(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.43-7.07(m, 8H), 6.74(dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H), 6.55(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 5.53(s, 1H), 4.07 (br, 1H), 2.42(s, 3H), 2.28(s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 151.78, 147.73, 145.21, 142.57, 130.70, 129.96, 128.72, 128.52, 127.23, 127.02, 126.94, 126.74, 124.04, 123.29, 121.99, 117.33, 111.11, 105.54, 54.71, 17.65, 12.14; MS(70eV, EI) m/z (%): 353(M^+ ,23); HRMS: Calcd for $C_{25}H_{23}NO$:

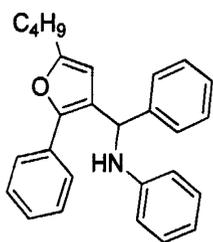
353.1780. Found: 353.1788; IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3435, 3056, 3020, 2919, 1603, 1502, 1447, 1306, 747, 697.

4g: 2-甲基-3-(1-苯甲基-2-*N*-苯胺)-5-丁基呋喃



oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.48(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 6.76(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.84(s, 1H), 5.40(s, 1H), 4.21 (br, 1H), 2.57(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.67-1.61(m, 2H), 1.46-1.39(m, 2H), 0.99(t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 154.44, 147.47, 145.64, 142.93, 129.04, 128.57, 126.97, 126.65, 122.00, 117.46, 113.34, 104.80, 54.88, 30.06, 27.72, 22.31, 13.78, 11.86; MS(70eV, EI) m/z (%): 319(M^+ , 9.5); HRMS: Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$: 319.1936. Found: 319.1939; IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3413, 3053, 3023, 2956, 2927, 1602, 1500, 749, 697.

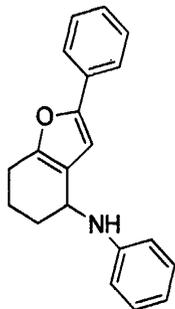
4h: 2-苯基-3-(1-苯甲基-2-*N*-苯胺)-5-丁基呋喃



solid, m.p. 108-1110 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41-7.28(m, 6H), 7.14(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.72(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.55(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.90(s, 1H), 5.73(s, 1H), 4.34 (br, 1H), 2.63(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.67-1.63(m, 2H), 1.43-1.39(m, 2H), 0.96(t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.86, 147.58, 147.00, 142.38, 131.06, 129.12, 128.68, 128.65, 127.23, 127.14, 125.82, 123.76, 117.54, 113.31, 107.20, 54.48, 30.04, 27.85, 22.33, 13.79;

MS(70eV, EI) m/z (%): 381(M^+ ,15); HRMS: Calcd for $C_{27}H_{27}NO$: 381.2093. Found: 381.2102; IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3411, 3052, 2956, 2928, 1601, 1498, 745, 697.

4i: 2,3-环丁基(1-*N*-苯胺)-5-苯基呋喃



solid, m.p. 74-76 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28(t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 6.81(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 4.62(s, 1H), 3.86 (br, 1H), 2.81-2.67(m, 2H), 2.05-2.03(m, 2H), 1.92-1.87(m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 152.25, 152.05, 147.18, 130.94, 129.32, 128.54, 126.87, 123.28, 121.40, 117.23, 113.05, 104.83, 46.72, 29.20, 23.07, 19.62; MS(70eV, EI) m/z (%): 289(M^+ ,18); HRMS: Calcd for $C_{20}H_{19}NO$: 289.1467. Found: 289.1463; IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3407, 3051, 2938, 1601, 1503, 1313, 755, 692.

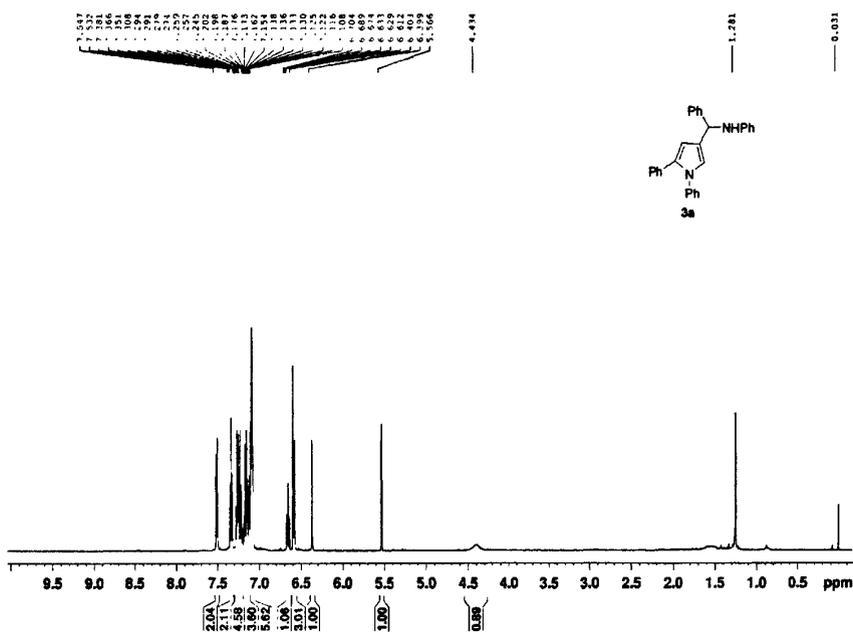
结论

1. 以苯甲醛为原料, 在氢氧化钠的乙醇溶液中, 与乙醛反应得到肉桂醛; 在氢氧化钠水溶液中, 与丙酮或苯乙酮反应得到的(*E*)-4-苯基-3-丁烯-2-酮或查尔酮。上述烯炔通过加溴和消除一分子溴化氢, 分别得到 α -溴代肉桂醛、(*Z*)-3-溴-4-苯基-3-丁烯-2-酮、 α -溴代查尔酮; 以环己烯酮为原料, 在乙醚和吡啶混合液中, 通过加碘并消去一分子碘化氢, 得到 2-碘-2-环己烯酮。在氮气保护下, 经 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 和 CuI 催化, 在 THF 和二异丙胺混合液与端炔反应, 合成了一系列共轭烯炔醛/酮化合物 **1a-1g**。

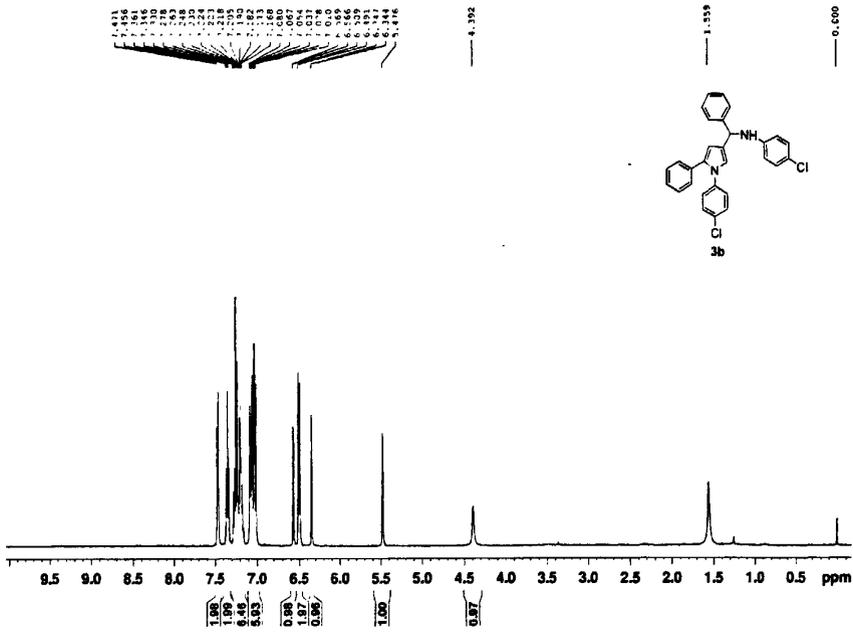
2. 研究了共轭烯炔醛/酮 **1a-1g** 和胺在金属催化下的胺环化反应, 发现共轭烯炔醛 **1a-1c** 在二氯甲烷中, 以 AgOTf 做催化剂, 和芳胺在室温下反应可以得到 1,2,4-取代吡咯化合物; 而共轭烯炔酮 **1d-1g** 和芳胺在 THF 溶剂中, 通过催化剂 AgOTf 的催化, 在 70°C 下反应, 生成了 2,3,5-三取代咪唑化合物。通过 NMR、IR、MS 等检测确定了结构, 并发现该反应中 AgOTf 作为催化剂比 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 CuBr 具有更高的催化活性。

附录

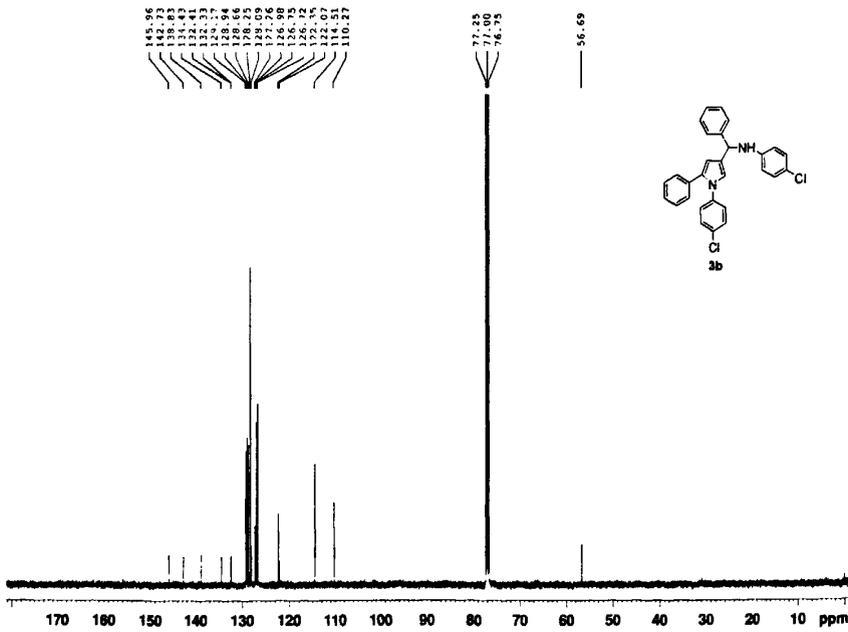
附录 1 $^1\text{H-NMR}$ 谱



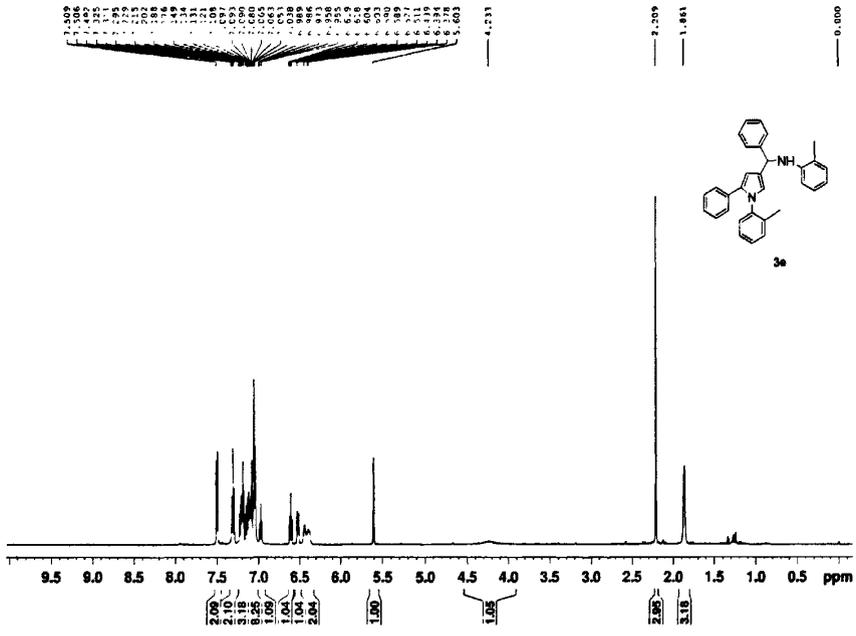
附录3 $^1\text{H-NMR}$ 谱



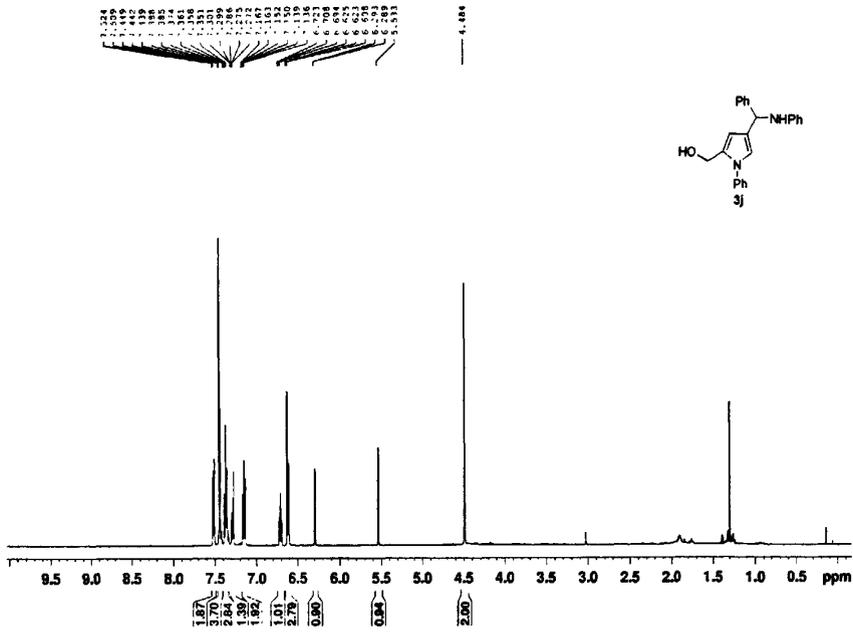
附录4 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱



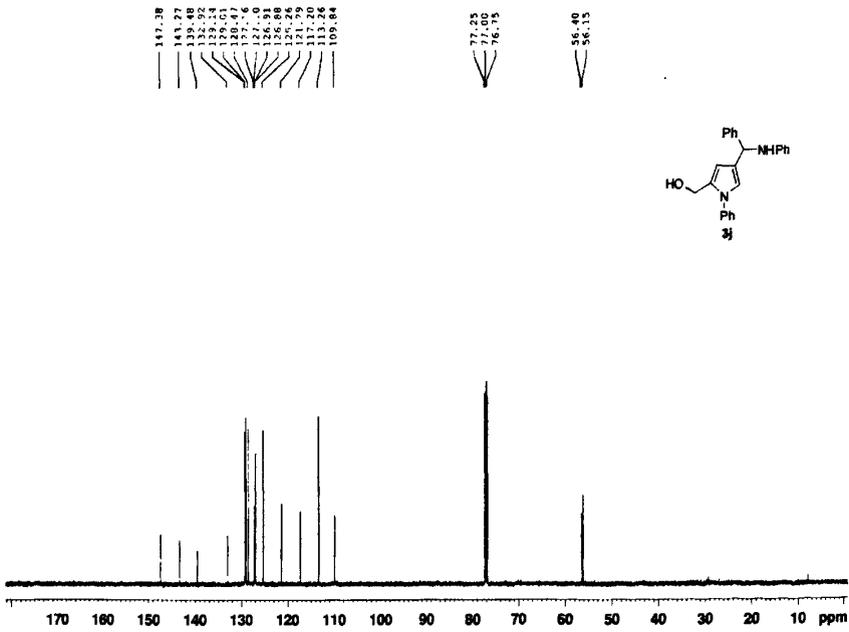
附录 9 $^1\text{H-NMR}$ 谱



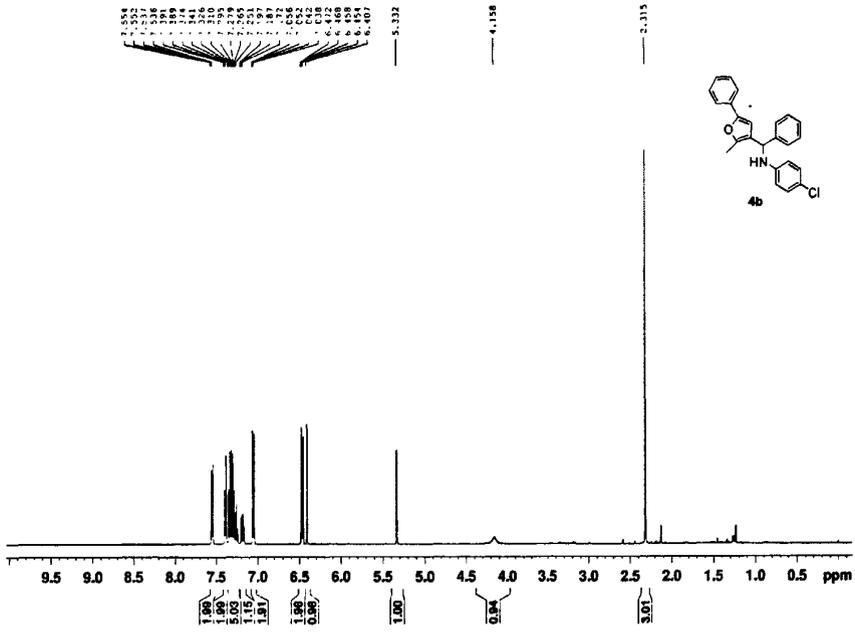
附录 17 $^1\text{H-NMR}$ 谱



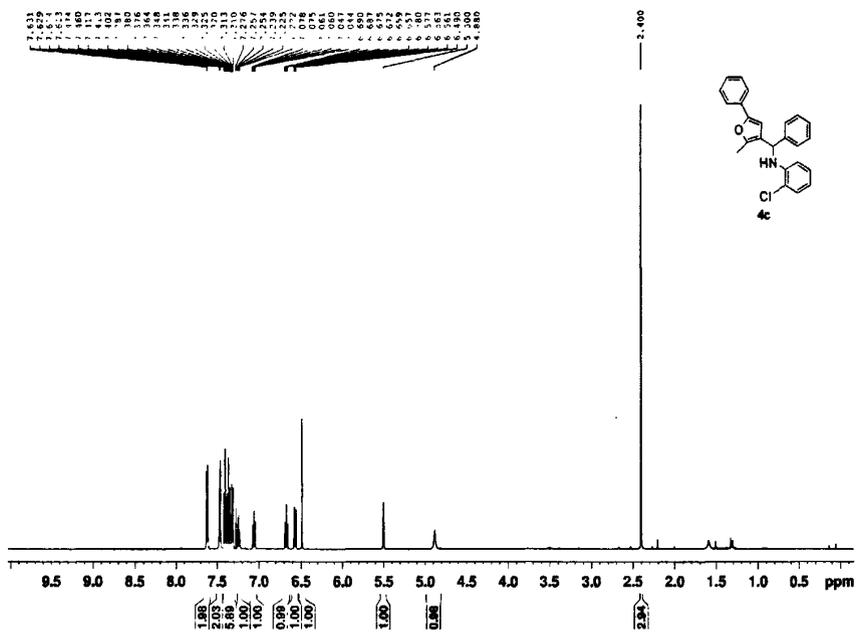
附录 18 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱



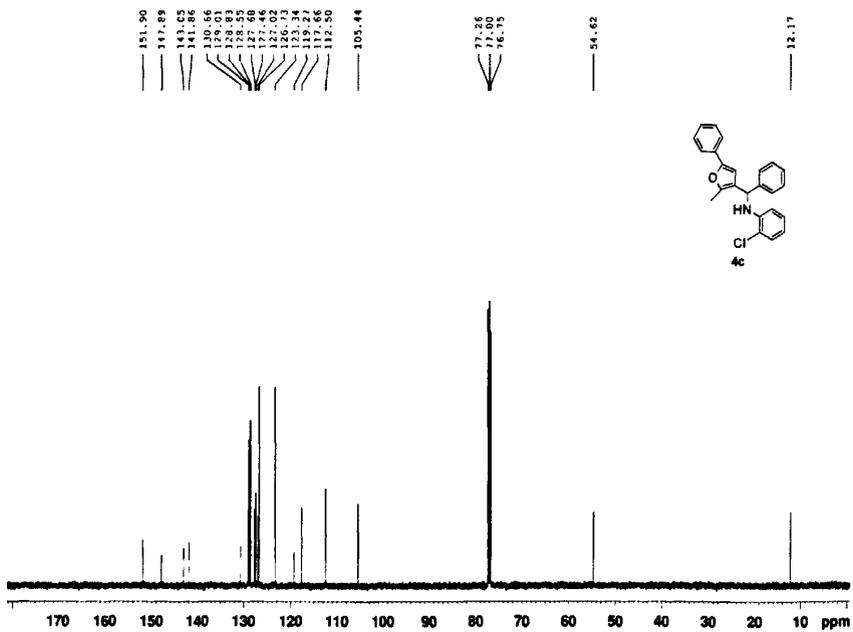
附录 21 $^1\text{H-NMR}$ 谱



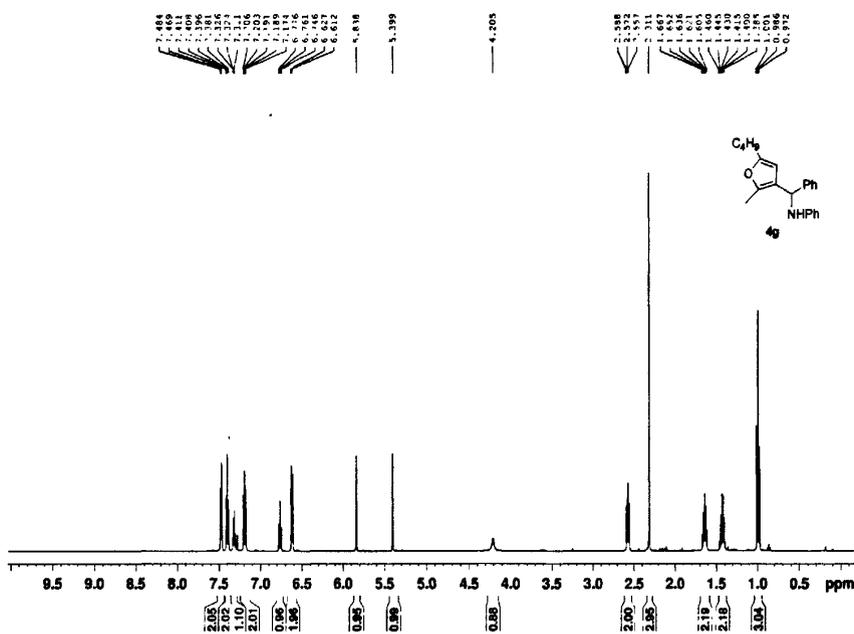
附录 23 $^1\text{H-NMR}$ 谱



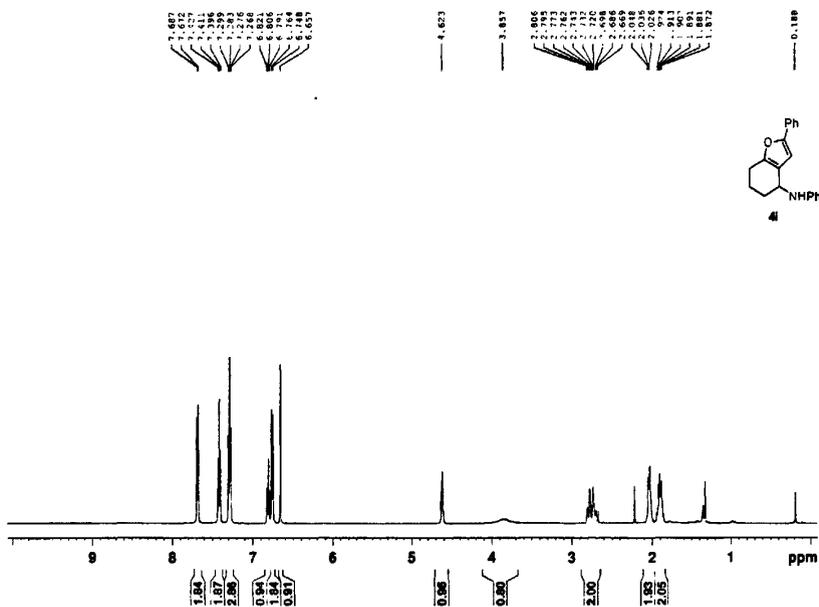
附录 24 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱



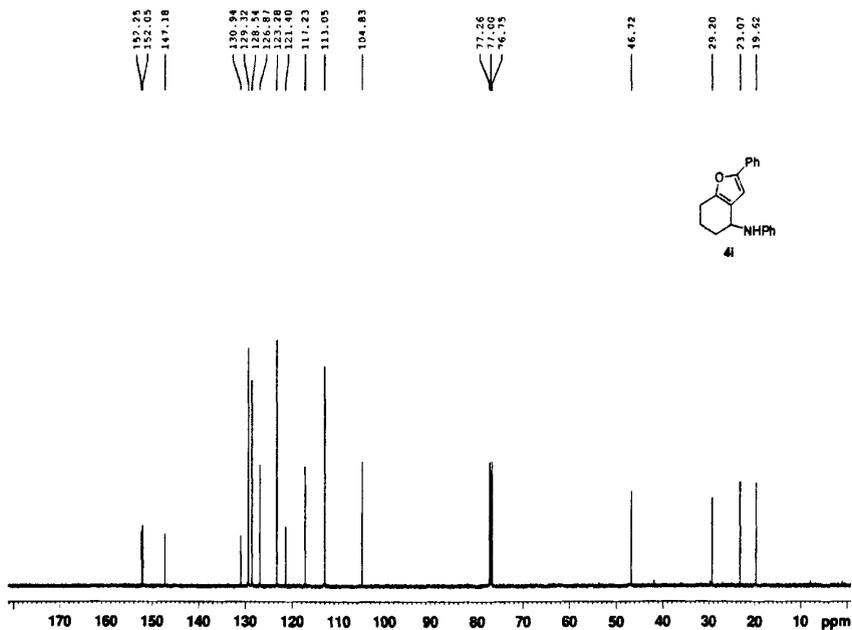
附录 29 $^1\text{H-NMR}$ 谱



附录 33 $^1\text{H-NMR}$ 谱



附录 34 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱



致 谢

时光飞逝，转瞬间三年的硕士生活已接近尾声，回想起几年来的点点滴滴，我深切地感受到自己是在老师、同学和朋友的关怀下，才一步一步地走到今天。至此，谨向三年来所有指导、帮助和关心过我的师友表示衷心的感谢。

三年来，我尊敬的导师胡伟、莫卫民、陈万里老师在科研、学习和生活各个方面给予了我殷切地关怀和不遗余力地帮助和指导，使我的科研能力、理论水平、研究方法、组织与协调能力等方面得到很大的提高；在获取知识的同时，导师在学术上严谨求是的态度和生活上平易近人的作风也对我产生了深刻的影响。他对于我成长的无微不至的关怀，我将终生难忘。

感谢同实验室的师兄弟与师妹提供的支持和帮助，大家生活中互相帮助，实验中一起共同探讨和学习。还要感谢在过去的三年里一直帮助和鼓励我的同学、朋友。

我的家人和亲戚朋友在这三年的学习中一直给予我默默的关怀，给予我最大的精神支持，成为我完成学业的坚强后盾。正是由于以上的鼓励和鞭策，使我能够顺利完成自己的学习任务 and 学位论文。谨以此文献给所有关心和帮助过我的老师、同学、朋友，以及养育我的、始终关心支持我的父母和家人。

叶鹿婷

二零一零年 四月十四日

攻读学位期间发表的学术论文目录

- [1] 核磁共振波谱分析头孢孟多酯钠的结构,理化检验化学分册[J],2009,45,221-222., ISBN 978-7-308-050654-0.2/3.
- [2] AgOTf-catalyzed Cyclization of Enynals or Enynones with Amines: an Efficient Synthesis of 2, 4-disubstitued Substitued Pyrroles or 1, 3, 4-Trisubstitued Furans, to be published.