学校编码：10384　　分类号_____密级_____
学号：20620141151438　　UDC_____

厦门大学

硕　士　学　位　论　文

过渡金属催化炔酰胺胺化/氧化反应合成2*H*-吡咯/α-官能团化酰胺研究

Transition Metal-Catalyzed Amination / Oxidation of Ynamides for the Synthesis of 2*H*-Pyrroles / α-Functionalized Amides

李新玲

指导教师姓名：尹应武 教授
　　叶龙武 教授
企业导师姓名：刘向阳
企业导师单位：河南志远净化工程技术有限公司
专　业　名　称：化　学　工　程
论文提交日期：2017 年　月
论文答辩时间：2017 年　月
学位授予日期：2017 年　月

答辩委员会主席：_____
评　　阅　　人：_____

2017 年　月

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（　　）课题（组）的研究成果，获得（　　）课题（组）经费或实验室的资助，在（　　）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年　　月　　日

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（）1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于　年　月　日解密，解密后适用上述授权。

（）2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年　月　日

厦门大学博硕士论文摘要库

符号缩写表

符号	英文含义	中文含义
Ac	Acetyl	乙酰基
Ar	Aryl	芳基
Boc	*tert*-Butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
Bs	4-Bromobenzenesulfonyl	对溴苯磺酰基
Cat	Catalyst	催化剂
DCE	1,2-Dichloroethane	1,2-二氯乙烷
DCM	Dichlormethane	二氯甲烷
DMF	Dimethyl Formamide	二甲基甲酰胺
EA	Ethyl Acetate	乙酸乙酯
ESI	Electron Spray Ionization	电喷雾离子源
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry	高分辨质谱
IR	Infrared Spectrometry	红外光谱
MBS	4-Methoxybenzenesulfonyl	对甲氧基苯磺酰基
Ms	Methanesulfonyl	甲磺酰基
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁共振
Ns	4-Nitrobenzenesulfonyl	对硝基苯磺酰基
PE	Petroleum Ether	石油醚
PMB	4-Methoxybenzene	对甲氧基苄基
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃
TLC	Thin Layer Chromatography	薄层色谱
Ts	4-Methylbenzenesulfonyl	对甲基苯磺酰基
XRD	X-Ray Diffraction	X 射线衍射仪
d	Day	天
h	Hour	小时
rt	Room Temperature	室温

厦门大学博硕士论文摘要库

目　录

摘 要..... V

Abstract..... VI

第一章 前言 1

1.1 炔酰胺的官能团化反应 1

1.2 串联反应和均相金催化的发展 10

1.3 金催化炔烃氧化反应 21

1.4 金催化炔烃产生 α-亚胺金卡宾研究进展..... 29

第二章 金催化与路易斯酸催化的组合应用：2*H*-吡咯类化合物的简易合成方法研究 40

2.1 课题提出 40

2.2 金催化与路易斯酸催化的组合应用合成 2*H*-吡咯类化合物..... 43

2.2.1 条件优化..... 44

2.2.2 底物普适性研究..... 46

2.2.3 机理研究..... 49

2.3 本章小结 50

第三章 锌催化炔酰胺氧化反应合成 α-硫氰酸酯酰胺研究 53

3.1 课题提出 53

3.2 锌催化炔酰胺氧化反应合成 α-硫氰酸酯酰胺..... 56

3.2.1 条件优化..... 57

3.2.2 底物普适性研究..... 58

3.2.3 机理研究..... 60

3.3 本章小结 61

第四章 钪催化炔酰胺氧化反应合成 α-烷氧基酰胺研究 64

4.1 课题提出 64

4.2 钪催化炔酰胺氧化反应合成 α-烷氧基酰胺..... 66

4.2.1 条件优化..... 67

厦门大学博硕士论文摘要库

4.2.2 底物普适性研究.....68
4.2.3 机理研究.....69
4.3 本章小结 70
全文总结 74
实验部分 76
发表文章 108
致谢 109

厦门大学博硕士论文摘要库

Content

Abstract (in Chinese) V

Abstract VI

Chapter 1 Preface 1

1.1 Studies on the Functionalization of Ynamides 1

1.2 Tandem Reaction and Homogeneous Gold Catalysis 10

1.3 Gold-Catalyzed Oxidation of Alkynes 21

1.4 Research Progress of α-Amino Carbenes Generated by Gold Catalysis . 29

Chapter 2 Combination of Gold Catalysis and Lewis Acid Catalysis: Facile Synthesis of 2*H*-Pyrroles 40

2.1 Initail Design 40

2.2 Combination of Gold Catalysis and Lewis Acid Catalysis for the Synthesis of 2*H*-Pyrroles 43

2.2.1 Optimization of Reaction Conditions 44

2.2.2 Reaction Scope Study 46

2.2.3 Mechanism Study 49

2.3 Conclusions 50

Chapter 3 Catalytic Alkyne Oxidation Strategy for the Preparation of α-Thiocyanato Amides 53

3.1 Initail Design 53

3.2 Znic-Catalyzed Intermolecular Oxidation of Ynamides for the Synthesis of α-Thiocyanato Amides 56

3.2.1 Optimization of Reaction Conditions 57

3.2.2 Reaction Scope Study 58

3.2.3 Mechanism Study 60

3.3 Conclusions 61

Chapter 4 Catalytic Alkyne Oxidation Strategy for the Preparation of α-Alkoxy Amides 64

4.1 Initail Design 64

厦门大学博硕士论文摘要库

4.2 Scandium-Catalyzed Intermolecular Oxidation of Ynamides for the Synthesis of α-Alkoxy Amides 66
4.2.1 Optimization of Reaction Conditions 67
4.2.2 Reaction Scope Study 68
4.2.3 Mechanism Study. 69
4.3 Conclusions 70
Conclusions 74
Experimental Section 76
Publication 108
Acknowledgments 109

厦门大学博硕士论文摘要库

摘 要

近年来炔酰胺成为有机化学领域高度关注的研究热点之一。同时，炔酰胺化学也取得了很大的研究进展。炔酰胺分子中氮原子的供电子效应使得其碳碳三键高度极化，因而使得炔酰胺在反应过程中显示出较高的活性和优秀的区域选择性。

本论文研究结果包括三个部分：（1）金催化与路易斯酸催化的组合应用：2*H*-吡咯类化合物的简易合成方法研究；（2）锌催化的炔烃氧化反应来合成 α-硫氰酸酯酰胺类化合物；（3）铱催化的炔烃氧化反应来合成 α-烷氧基酰胺类化合物。

论文第一部分研究了金催化与路易斯酸催化的组合应用来合成多取代 2*H*-吡咯类化合物。该反应的亮点在于：通过金催化与路易斯酸组合催化的异噁唑和炔酰胺的反应，以高收率得到了重要的药物活性中间体—多取代 2*H*-吡咯化合物，该方法操作简单且具有很好的普适性。另外，从理论和实验上论证了，该反应经历 α-亚氨金卡宾这一关键中间体过程。

论文第二部分研究了通过锌催化的炔烃氧化方式来构建α-硫氰酸酯酰胺的反应。开发了一种从易于获得的炔胺通过有效且实用的路易斯酸的催化合成多功能α-硫氰酸酯酰胺的方法。相较于传统的以无机盐作为硫氰基的来源方法，本论文以有机来源的硫氰基为底物并大大提高了目标产物的收率，具有很高的应用前景。

论文第三部分研究了通过铱催化的炔烃氧化方式来构建 α-烷氧基酰胺的反应。它使用了廉价的铱催化剂，进一步增强了该方法的实用价值。该方法原料简单易得，操作简便，反应条件温和，底物适应范围广。

关键词：炔酰胺化学；金属催化；氧化反应；

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

In recent years, ynamide has become one of the hotspots of organic chemistry. At the same time, ynamide chemistry has also made great progress. The electron-donating ability of the nitrogen of ynamide strongly polarizes the triple bond, which allows for exceptionally high levels of reactivity and regioselectivities.

The research contents of this thesis include three parts: (1) combination of gold catalysis and Lewis acid catalysis: facile synthesis of 2*H*-pyrroles; (2) zinc-catalyzed alkyne oxidation for the synthesis α-thiocyanate ester amides; (3) scandium-catalyzed alkyne oxidation for the synthesis α-alkoxy amides.

The first part of the paper focuses on the synthesis of poly-substituted 2*H*-pyrrole compounds by combination of gold catalysis and Lewis acid catalysis. The poly-substituted pyrrole compound is obtained by the reaction of isoxazoles and ynamides catalyzed by gold and Lewis acid, and the method has good universality. Moreover, an α-imino gold carbene is the most likely intermediate based on both mechanistic studies and theoretical calculations.

The second part of the paper focuses on the zinc-catalyzed alkyne oxidation for the construction of α-thiocyanate amides. A method for the synthesis of polyfunctional α-thiocyanate amides from readily available alkynes through an effective and practical Lewis acid catalysis has been developed. Compared with the traditional method of using inorganic salts as the source of thiocyanato, this paper uses organic sulfuric acid as substrate and greatly improves the yield of the target product and has a very high application prospects.

The third part of the paper focuses on the reaction of scandium -catalyzed alkyne oxidation for the synthesis of α-alkoxylamides. This reaction is catalyzed by the non-noble metal and it provides a more practical alternative to the alkyne oxidation reaction. Other notable features of this method include widespread availability of the substrates, a simple procedure, and mild reaction conditions.

Key words: ynamide chemistry; Metal catalysis; oxidation

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 前言

1.1 炔酰胺的官能团化反应

炔酰胺在有机合成中具有广泛的应用，它是碳碳叁键与氮原子直接相连的一类有机化合物（图 1-1）[1]。由于炔酰胺分子中氮原子的供电子效应，使其比普通炔烃更为活泼，但是可以通过在氮原子上引入吸电子效应的保护基，来避免炔酰胺过于活泼。同时，可以选择不同保护基来调节炔酰胺分子的电性，控制其在反应中的活性。此外，炔酰胺上的保护基也可作为导向基团参与到反应中去。

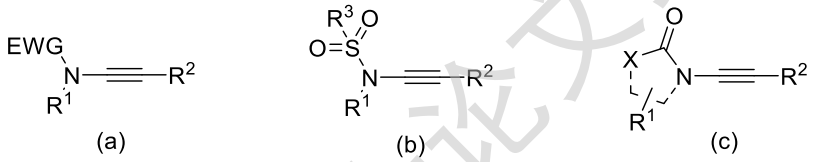
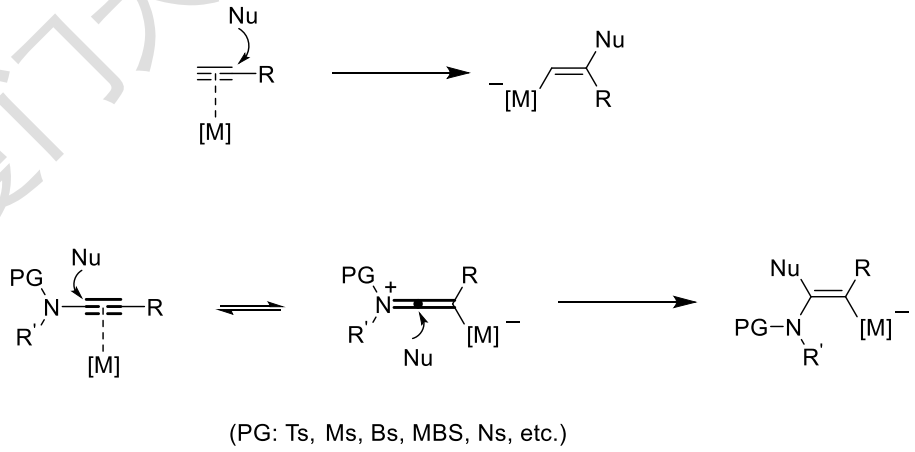


图 1-1 几类常见的炔酰胺分子

当亲核试剂进攻被过渡金属活化的炔酰胺时，炔酰胺会展示出与普通末端炔烃不同的选择性（图 1-2）。这是因为炔酰胺分子中供电作用的氮原子的存在，使得过渡金属活化下的炔酰胺能形成烯酮亚胺结构。



(PG: Ts, Ms, Bs, MBS, Ns, etc.)

图 1-2 亲核试剂进攻炔酰胺与普通炔烃时选择性的不同

厦门大学博硕士论文摘要库

近年来,有机化学家们陆续发展了一些较为实用、简便的方法来合成炔酰胺[2],为炔酰胺的研究和应用奠定了良好的基础。与此同时，对于炔酰胺的研究取得了广泛的关注，根据其反应的特点,大致上可以分为如下几种反应类型：

（1）加成反应。炔酰胺与普通炔烃类似，可发生加成反应，但其反应位点与普通末端炔烃相反，亲核试剂进攻的是靠近氮原子的炔碳。大多数情况下，该类反应需要 Lewis/Brönsted 酸或者过渡金属来活化炔酰胺分子。

其中，卤化反应[3-5]最能代表炔酰胺的反应特性（图 1-3）：在末端炔烃参与的反应中，氢离子加成到末端炔碳上；而在涉及炔酰胺的反应中，加成反应的方式则相反。如下所示，在 Brönsted 酸活化下，炔酰胺首先生成烯酮亚胺中间体，然后再接受卤离子进攻，得到的产物以反式烯烃为主。

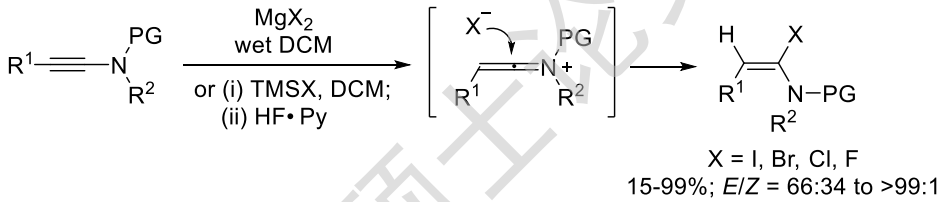


图 1-3 炔酰胺的卤化反应

其它一些亲核试剂也能很好地与炔酰胺反应。例如，Skrydstrup 小组[6] 于 2009 年报道了在金催化剂作用下利用炔酰胺与芳香胺生成亚胺的反应（图 1-4），反映了炔酰胺在反应中具有良好的区域选择性。

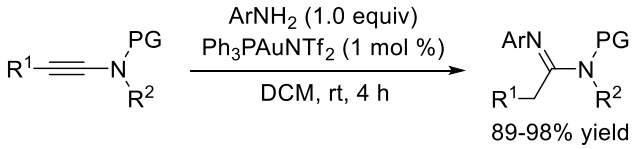


图 1-4 金催化的炔酰胺与芳香胺生成亚胺的反应

（2）环加成反应。普通炔烃在环加成反应中常面临着选择性不佳的挑战，获得的产物一般是混合物。而炔酰胺分子中由于碳碳三键的高度极化，使得其可以高效地运用到环加成反应中。所以以炔酰胺为底物，可以很好的避免选择性差

厦门大学博硕士论文摘要库

的问题。例如，Johnson 小组[7] 于 2014 年报道了炔酰胺与环丙烷化合物在钪催化下发生的[3+2]环加成反应得到了环戊烯化合物，产率为一般到优秀（图 1-5）。

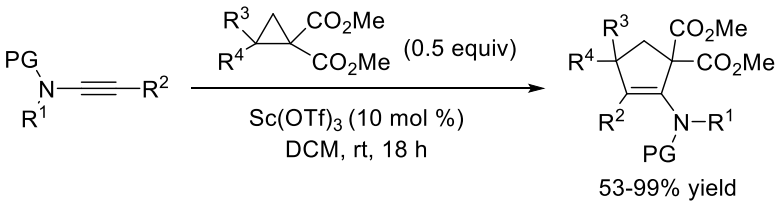


图 1-5 炔酰胺与环丙烷化合物反应合成环戊烯类化合物

2015 年，刘元红小组[8]在金催化下通过修饰炔酰胺分子，实现了环戊并[*b*]吲哚的合成（图 1-6）。在该环化反应中，酯羰基以 5-*exo-dig* 的方式进攻炔烃；再发生 1,2-酰基迁移，产生金卡宾，而炔酰胺的氮原子能够稳定此时产生的金卡宾。

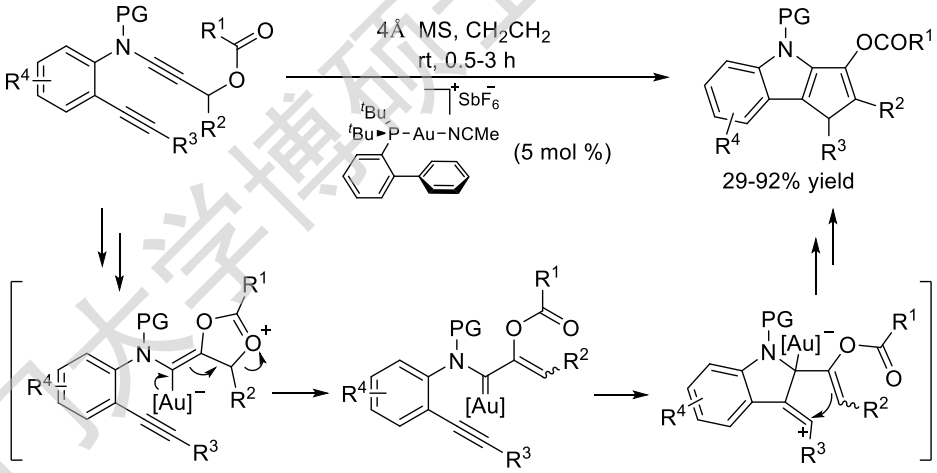


图 1-6 金催化的环戊并[*b*]吲哚的合成

Sahoo 小组[9]于同年报道了对甲基苯磺酸促进下的金催化炔酰胺的环化反应来合成三环化合物的方法（图 1-7）。该反应的底物中包含三个碳碳三键，由于与氮原子直接相连的碳碳三键比普通炔烃活泼，故其先与对甲苯磺酸发生加成反应。

厦门大学博硕士论文摘要库

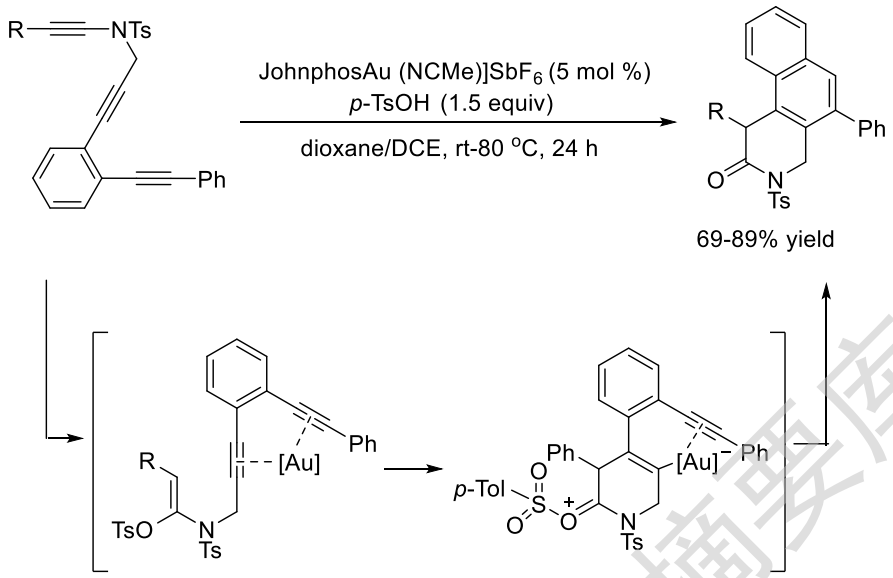


图 1-7 对甲基苯磺酸促进的金催化炔酰胺的环化反应

（3）环异构化反应。当炔酰胺分子中引入一个碳碳双键时，在过渡金属催化下，可发生环异构化反应。在该类反应中，炔酰胺分子中的烯烃部分可以作为亲核试剂进攻过渡金属活化的碳碳三键。而且通过选择不同类型的催化剂，以及对底物结构进行适当改造，可以衍生出许多不同的反应类型。

当前，研究比较多的是 1,6-烯炔的环异构化反应。例如， Courillon 小组 [10] 于 2006 年以末端烯炔酰胺为底物，在二氯化铂的催化作用下，最终以较高产率得到了二氢吡咯化合物（图 1-8）。该反应很可能经历了一个含铂卡宾的三元环中间体，而炔酰胺的氮原子在该卡宾中间体的形成中扮演了重要角色。

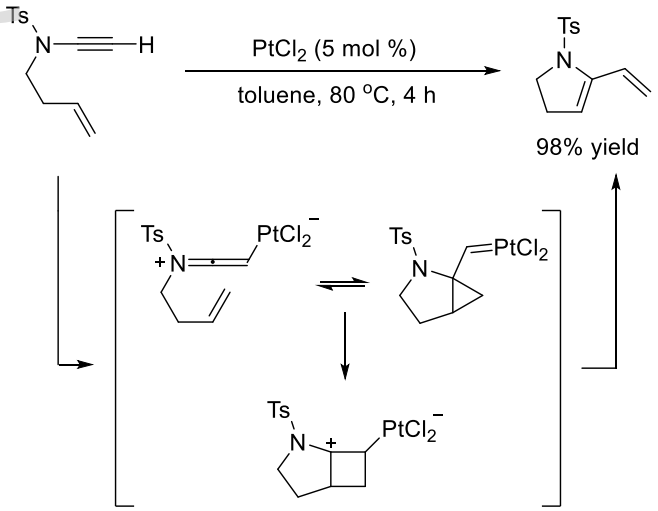


图 1-8 末端烯炔胺的环异构化反应

厦门大学博硕士论文摘要库

2013 年，Anderson 小组[11]报道了非末端炔酰胺底物在钯催化下发生的环异构化反应，以一般到优秀的产率得到了含两个环外双键的五元杂环化合物（图 1-9）。这进一步说明通过修饰炔酰胺分子可以实现不同类型的反应。

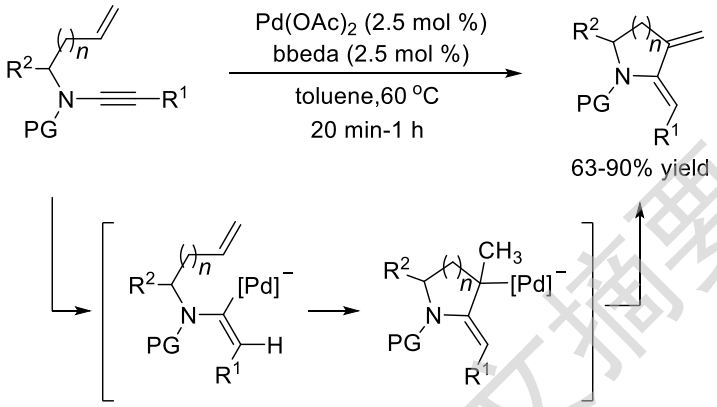


图 1-9 非末端烯炔胺的环异构化反应

（4）氧化反应。这类反应通常需要炔酰胺分子自带氧化基或外加氧化剂，而且在大多数情况下，氧化剂会进攻靠近氮原子的炔烃碳。

例如，2011 年刘瑞雄小组[12]利用 8-甲基喹啉氮氧为氧化剂，在金催化下产生 α-羰基金卡宾，最后生成了双环化合物，产率为中等到优秀（图 1-10）。

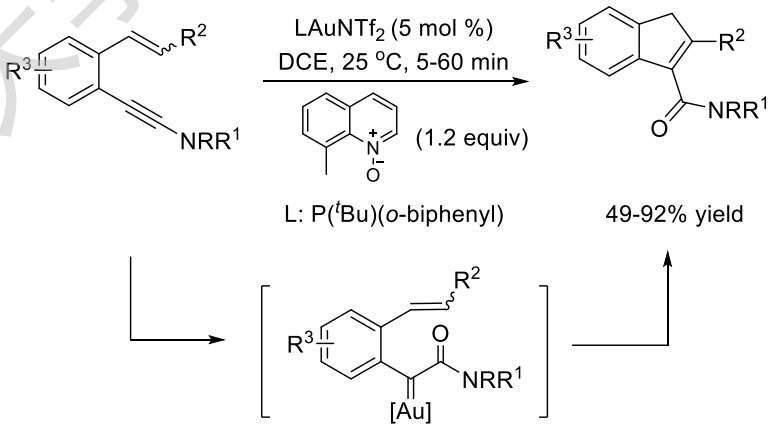


图 1-10 金催化的 8-甲基喹啉氮氧氧化炔酰胺的反应

除了上述金催化的炔酰胺氧化反应，2013 年 Tang[13]小组发现铑也可以催化该类氧化反应（图 1-11）。反应中生成的铑卡宾被炔酰胺分子的烯烃部分捕获，

厦门大学博硕士论文摘要库

最终形成了五并环丙烷化合物。

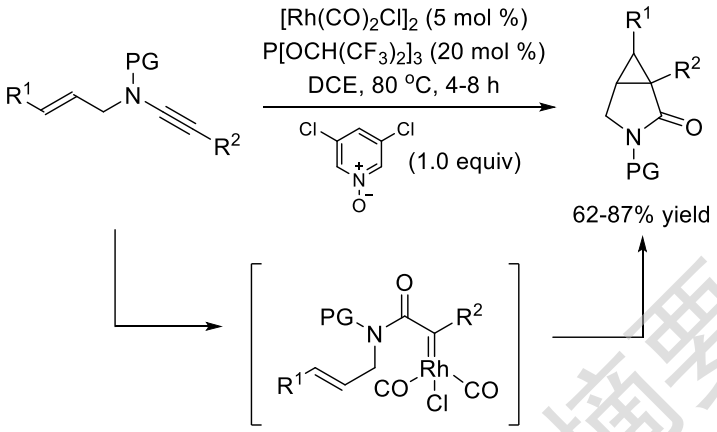


图 1-11 铑催化的炔酰胺的氧化反应

（5）胺化反应。与炔酰胺的氧化反应类似，该类反应通过分子内或者分子间的氮试剂氧化炔酰胺产生 α-亚胺金卡宾 [14]的中间体，进而实现一系列串联反应，而且以分子内的胺化反应居多。目前产生 α-亚胺金卡宾的方式大多集中于两类策略：一、叠氮化合物与炔烃反应；二、氮叶立德与炔烃反应。

2011 年，张立明小组[15]在他们发展的吡啶氮氧氧化剂的基础上，采用与炔烃氧化反应类似的策略：使用 3,5-二氯吡啶氮叶立德化合物与炔酰胺反应，生成 α-亚氨金卡宾，随后进行一步 1,2-氢迁移得到 α-不饱和亚胺化合物（图 1-12）。

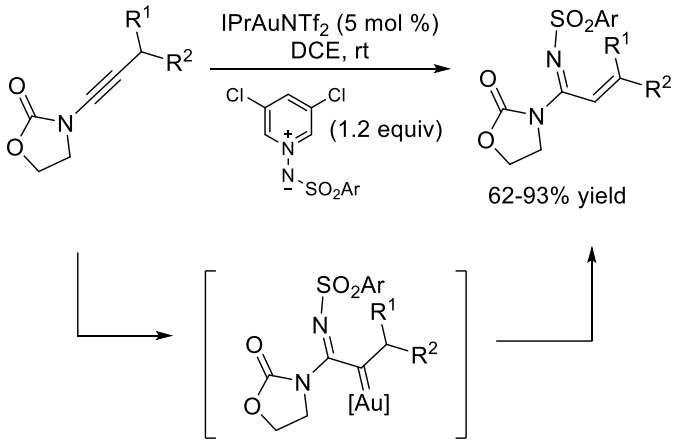


图 1-12 利用 3,5-二氯吡啶氮叶立德化合物产生 α-亚氨金卡宾

厦门大学博硕士论文摘要库

Degree papers are in the "Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database". Full texts are available in the following ways:
1. If your library is a CALIS member libraries, please log on http://etd.calis.edu.cn/ and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库