

学校编码: 10384
学号: 20520141151551

分类号____密级____
UDC_____

廈門大學

硕士学位论文

**NaBARF 催化二炔分子间氧化环化
反应研究**

**NaBARF-Catalyzed Intermolecular Oxidative
Cyclization of Dialkynes**

王彩明

指导教师姓名: 叶龙武 教授
Eric Meggers 教授
专业名称: 有机化学
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(化学化工学院 叶龙武)课题(组)的研究成果,获得(化学化工学院 叶龙武)课题(组)经费或实验室的资助,在(化学化工学院 叶龙武)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

符号缩写表

符号	英文含义	中文含义
Ar	Aryl	芳基
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
Cat	Catalyst	催化剂
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	对甲氧基苄基
TFA	Trifluoroacetic acid	三氟乙酸
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene	1,8-二氮杂双环 [5.4.0]十一碳-7-烯
(<i>n</i> -Bu) ₃ N	Tributylamine	三正丁胺
EtOAc	Ethyl acetate	乙酸乙酯
IR	Infrared Spectrometry	红外光谱
XRD	X-Ray Diffraction	X 射线衍射仪
ESI	Electron Spray Ionization	电喷雾离子源
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高效液相色谱
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry	高分辨质谱
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁共振
E ₃ N	Triethylamine	三乙胺
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol	异丙醇
Dr	Diastereomeric Ratio	非对映异构体比例
ee	Enantiomeric Excess	对映异构体过量
TLC	Thin Layer Chromatography	薄层色谱
d	Day	天
h	Hour	小时
rt	Room Temperature	室温

目录

摘要	IV
Abstract	V
第 1 章 前言	1
1.1 过渡金属催化炔烃的氧化反应	1
1.1.1 金催化炔烃分子内氧化反应	1
1.1.2 金催化炔烃分子间氧化反应	3
1.2 炔酰胺化学	4
1.2.1 炔酰胺的性质	4
1.2.2 炔酰胺的氧化反应	5
1.3 金催化二炔的串联环化反应	7
第 2 章 NaBARF 催化二炔的双氧化反应	15
2.1 课题提出	15
2.1.1 课题组关于炔酰胺氧化反应的研究进展	16
2.1.2 吡咯酮化合物合成研究进展	18
2.1.3 贵金属催化 1,5-二炔的氧化环化反应	19
2.2 反应设计	21
2.3 条件筛选	22
2.4 底物普适性研究	24
2.5 本章总结	29
第 3 章 NaBARF 催化 1,5-二炔的氧化串联环化反应	33
3.1 课题提出	33
3.2 反应设计	36
3.4 底物普适性研究	39
3.5 本章总结	46
全文总结	48
实验部分	50
发表文章	125
致谢	126

Contents

Abstract(Chinese)	IV
Abstract(English)	V
Chapter 1 Preface	1
1.1 Transition Metal-Catalyzed Oxidation of Alkynes	1
1.1.1 Gold-Catalyzed Intramolecular Oxidation of Alkynes	1
1.1.2 Gold-Catalyzed Intermolecular Oxidation of Alkynes	3
1.2 Ynamide Chemistry	4
1.2.1 Properties of Ynamides	4
1.2.2 Oxidation Reaction of Ynamides	5
1.3 Gold-Catalyzed Cyclization of Dialkynes	7
Chapter 2 NaBARF-Catalyzed Double Oxidation of Dialkynes	15
2.1 Reaction Background	15
2.1.1 Research Progress on Oxidation of Ynamides	16
2.1.2 Progress in the Synthesis of Pyrrole Derivatives	18
2.1.3 Noble Metal-Catalyzed Oxidation and Cyclization of 1,5-Dialkynes	19
2.2 Reaction Design	21
2.3 Optimization of Reaction Conditions	22
2.4 Substrate Scope Study	24
2.5 Summary	29
Chapter 3 NaBARF-Catalyzed Oxidation and Tandem Cyclization of Dialkynes	33
3.1 Reaction Background	33
3.2 Reaction Design	36
3.3 Optimization of Reaction Conditions	37
3.4 Substrate Scope Study	39
3.5 Summary	46
Conclusions	48
Experimental Section	50
Publication	125

Acknowledgments	126
------------------------------	-----

摘要

二炔化合物是有机合成中重要的中间体,近几年其参与的反应受到科学家们的广泛关注,其中在 Lewis 酸催化二炔的氧化环化反应中取得了一定的进展。本论文主要通过 NaBARF 来催化二炔的双氧化及二炔的分子间氧化串联环化反应。内容分为以下两个部分:

论文第一部分研究了 NaBARF 催化二炔的双氧化反应合成各种不同的吡咯酮及哌啶酮衍生物。传统二炔的双氧化反应都由铑,金等贵金属催化来实现,然而我们仅用 NaBARF 就很好地催化了 1,5-二炔的双氧化反应,而且把该二炔化合物拓展到 1,6-二炔,同样得到较好的结果。这一过程的实现为二炔的双氧化研究提供了一种新的实用的途径。

第二部分研究了 NaBARF 催化 1,5-二炔的分子间氧化串联环化反应合成多环芳香化合物。该部分在第一部分工作的基础上对底物进行改造,使其发生分子内串联环化而非双氧化反应,合成三环芳香化合物。同时我们把二炔和吲哚体系相结合,合成具有吲哚骨架的四环芳香化合物。最重要的是在该部分中,我们通过在底物中引入手性中心,使产物产生新的手性中心,得到手性的三环和四环化合物,实现不对称合成,为二炔的氧化环化实现不对称合成提供了重要的手段。

关键词: NaBARF 催化; 二炔化合物; 氧化反应

Abstract

Dialkyne compound is an important intermediate in organic synthesis, in recent years, scientists have paid more and more attention to the reaction which contains dialkynes, and some progress has been made in the cascade oxidation reaction of dialkynes catalyzed by Lewis acid. In this thesis, we mainly use NaBARF salt as a catalyst to catalyze the double oxidation reactions of dialkynes and the intermolecular oxidation and tandem cyclization reactions of dialkynes. The content is divided into the following two parts:

In the first part, we have synthesized a series of pyrrolidone and piperidone derivatives through the double oxidation of dialkynes which is catalyzed by NaBARF. In traditional ways, these reactions are catalyzed by rhodium, gold and other noble metal catalysts. However, we only employ NaBARF to catalyze the double oxidation of 1,5-dialkynes, moreover, we extend the dialkyne compounds to 1,6-dialkynes, and get excellent results. Thus, this protocol provides a new and practical approach for the study of the double oxidation of dialkynes.

In the second part, the intermolecular cascade oxidation reactions of 1,5-dialkynes catalyzed by NaBARF are studied to synthesize polycyclic aromatic compounds (PACs). On the basis of the work of the first part, the substrate is modified to make the intramolecular cyclization of dialkynes rather than the double oxidation reaction to synthesize tricyclic aromatic compounds. At the same time, we combine dialkynes with indole system to synthesize tetracyclic aromatic compounds with indole skeleton. The most important is that in this part, we introduce chiral centers in the substrate to produce new chiral centers in final product to realized asymmetric synthesis. It provides an important means for the asymmetric synthesis of dialkynes.

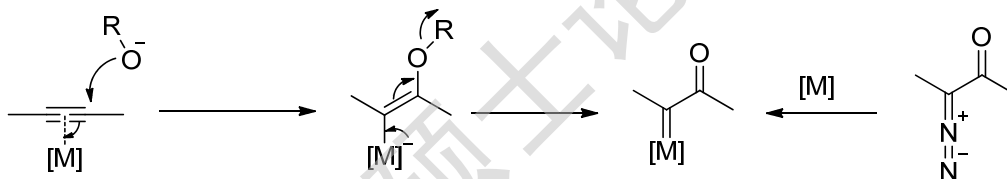
Key words: NaBARF Catalysis; Dialkyne Compound; Oxidation Reaction.

第 1 章前言

1.1 过渡金属催化炔烃的氧化反应

过渡金属催化炔烃的氧化反应是近几年的研究热门之一。炔烃由于碳碳三键的 sp 杂化，容易在金属催化剂的活化下接受氧化试剂的进攻，生成不同种类的烯基金属中间体，再由金属的电子反馈回来得到 α -羰基金属卡宾，该方法可以很好地避免使用危险性极高的重氮化合物（易爆炸，有毒）产生金属卡宾的过程，为形成 α -羰基金属卡宾提供了一种新的途径（图 1-1）。这其中，金催化炔烃的氧化产生 α -羰基金卡宾中间体的过程发展较为迅速^[1]。

图 1-1 过渡金属催化炔烃氧化产生金属卡宾中间体



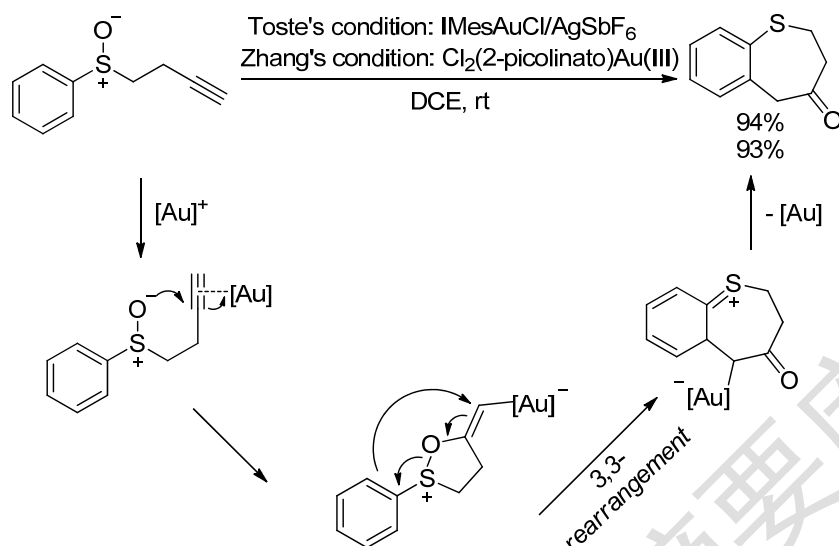
但不是所有反应中金催化炔烃的氧化都是产生卡宾中间体的过程。2014 年 Roithová 课题组^[2]对金催化炔烃的分子间氧化反应进行了细致的研究，证实该反应并没有经历卡宾中间体，而是经历烯基金中间体的过程。

1.1.1 金催化炔烃分子内氧化反应

金催化炔烃的氧化包括分子内氧化和分子间氧化，分子内氧化主要在底物分子中内置氧化剂，使其在金催化剂的作用下发生分子内的氧化反应，该类反应具有底物复杂难以制备等缺点，但是，近几年也取得了一定的发展。

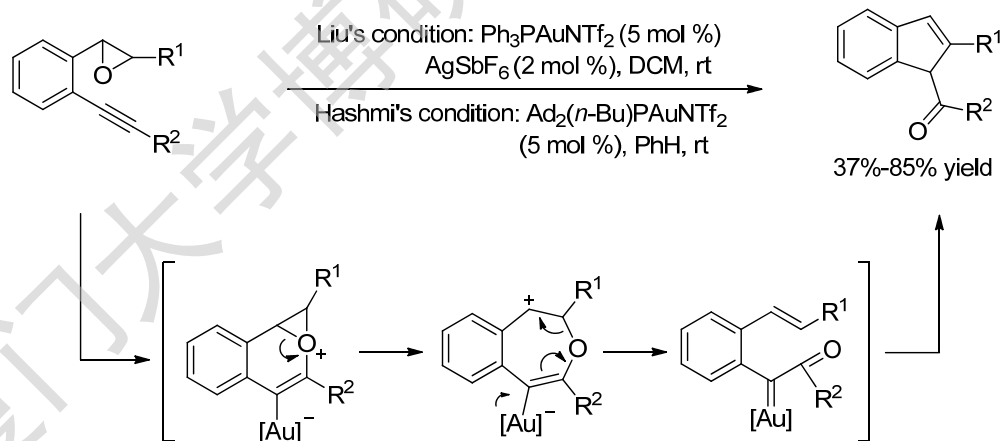
2007 年，Toste 课题组^[3a]和张立明课题组^[3b]分别利用 $\text{IMesAuCl} / \text{AgSbF}_6$ 和 $\text{Cl}_2(2\text{-picolinato})\text{Au(III)}$ 作为催化剂催化炔烃的分子内氧化反应，通过机理实验表明，该反应并不是经历金卡宾的过程，而是经过烯基金中间体，随后发生 3,3-重排得到最终目标产物（图 1-2）。

图 1-2 金催化分子内氧化合成七元环化合物



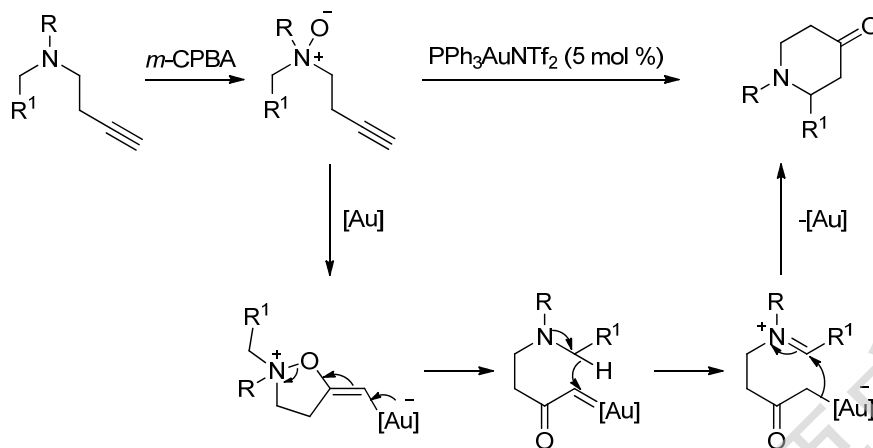
2008 年，刘瑞雄课题组^[4a]和 Hashmi^[4b]课题组分别报道了在炔烃分子内引入环氧基，在金催化剂作用下，发生分子内氧化环化合成茚类衍生物。在金催化剂的作用下，环氧对炔烃发生加成反应，随后开环产生烯基金中间体，金上的电子反馈回来得到 α -羰基金卡宾中间体，进一步发生分子内环化反应得到最终产物（图 1-3）。

图 1-3 金催化分子内氧化合成茚类化合物



2009 年，张立明课题组^[5]报道了金催化炔烃分子内的氧化反应，作者通过 *m*-CPBA 氧化炔基哌啶原位产生氮氧化物，而后在金催化剂的作用下，发生分子内氧化，产生烯基金中间体，然后产生 α -羰基金卡宾中间体，随后经过 1,6-氢迁移，Mannich 环化得到最终的哌啶酮衍生物（图 1-4）。

图 1-4 金催化分子内氧化合成哌啶酮衍生物

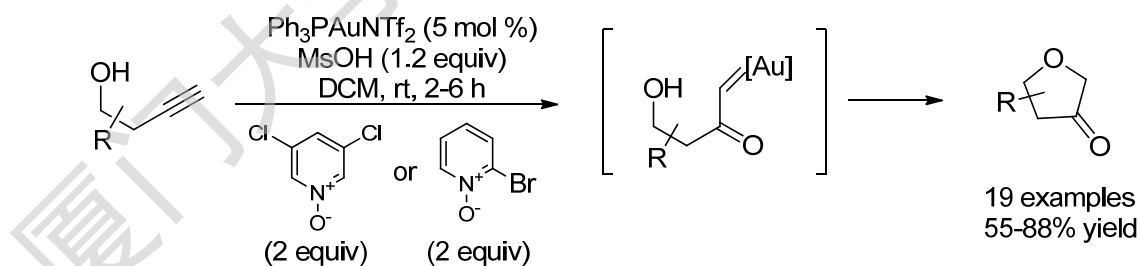


1.1.2 金催化炔烃分子间氧化反应

炔烃分子间的氧化反应由于是多组分的反应，因此存在副反应多，效率低等缺点，但是其也有底物容易合成，普适度广等优点，科学家们也在这一方面取得了一些进展。

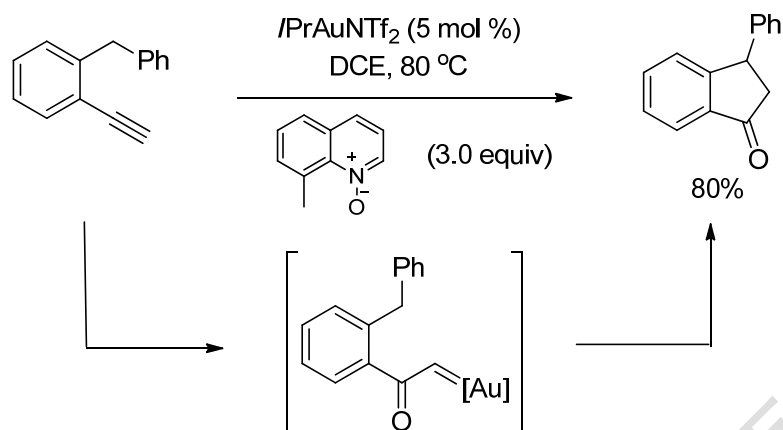
2010 年，张立明课题组^[6]首次报道了金催化末端炔烃的氧化合成咪喃酮类产物的反应，该反应在金催化剂的作用下首先产生 α -碳基金卡宾中间体，随后羟基对卡宾的插入发生串联环化反应得到最终产物，该方法可以高效地构建一系列咪喃酮类衍生物（图 1-5）。

图 1-5 金催化分子间氧化合成咪喃酮类化合物



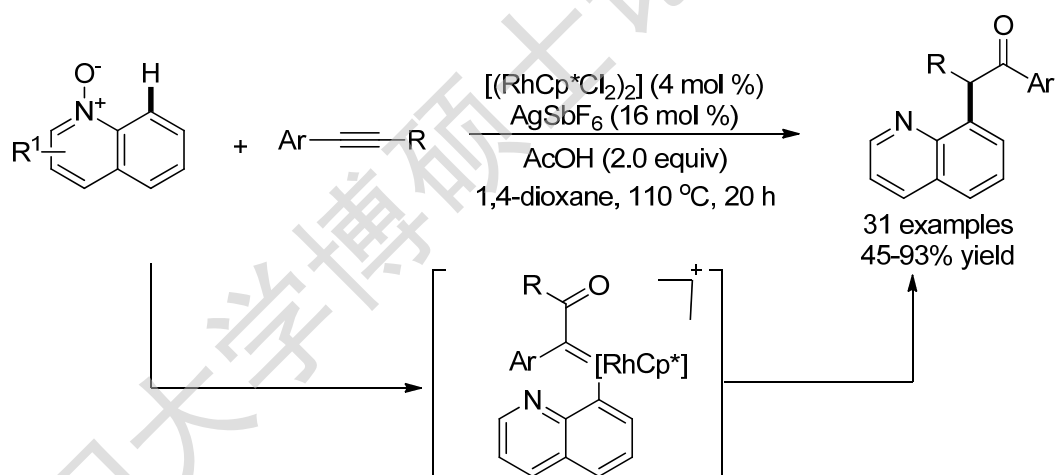
2012 年，刘瑞雄课题组^[7]报道了金催化炔烃的分子间氧化产生 α -碳基金卡宾，该反应通过喹啉氮氧化炔烃产生 α -碳基金卡宾中间体，随后发生分子内环化反应得到最终产物（图 1-6）。

图 1-6 金催化分子间氧化合成酮类化合物



除了金，其他金属也能够催化炔烃的氧化反应，如 Rh, Ir^[8a]等。2014 年，李兴伟课题组^[8b]报道了铑催化分子间喹啉氮氧对炔烃的氧化反应（图 1-7）。在铑催化剂的作用下，喹啉氮氧进攻活化了炔烃随后经过还原消除得到 α -羰基铑卡宾中间体。随后经过对卡宾的迁移插入，环金属化反应得到最终喹啉衍生物。

图 1-7 铑催化炔烃的分子间氧化反应合成喹啉衍生物



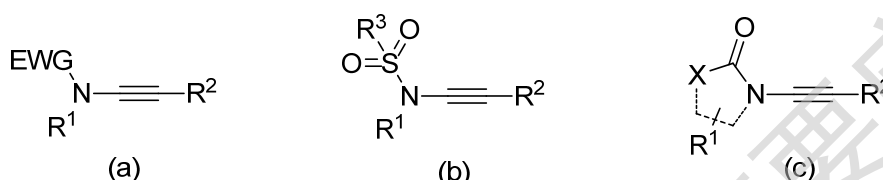
1.2 炔酰胺化学

1.2.1 炔酰胺的性质

炔酰胺是炔烃直接和氮原子直接相连的一类化合物^[9]，是许多天然产物及生物活性分子的重要中间体^[10]，在有机合成中具有重要的作用。由于氮原子的给电子效应，使得一般的炔胺相比于普通的炔烃更加活泼且不稳定，在催化剂的作

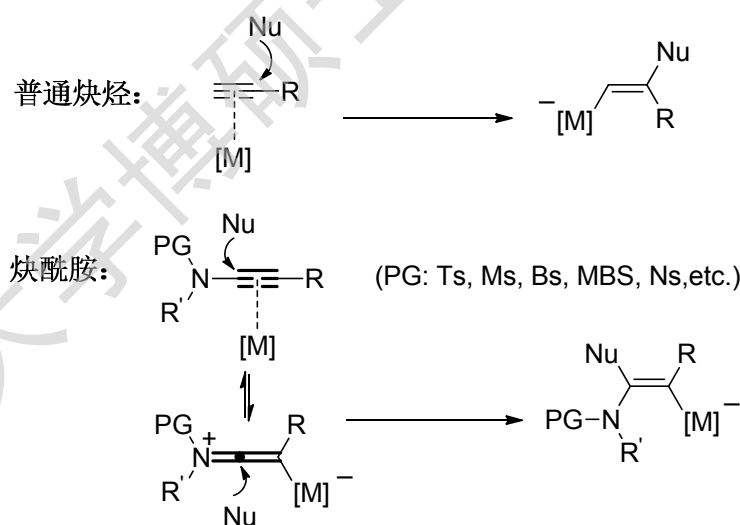
用下极易发生各种副反应。因此，为了增加它的稳定性及改变反应活性，往往在氮原子上引入吸电子的基团（图 1-8），使炔胺分子上的电性降低，该基团的引入大大地增加了炔酰胺在反应中的选择性，同时，吸电子基也可以在反应中充当导向基团参与反应。

图 1-8 常见的炔酰胺分子



在过渡金属的催化条件下，炔酰胺容易接受亲核试剂的进攻发生各种不同反应如：氧化反应，胺化反应，环加成反应，环异构化反应等。且能够表现出与普通炔烃不一样的性质，这是因为炔酰胺在催化剂作用下能够形成烯亚胺正离子的结构，很好地控制了反应的选择性（图 1-9）。

图 1-9 炔酰胺与炔烃性质比较



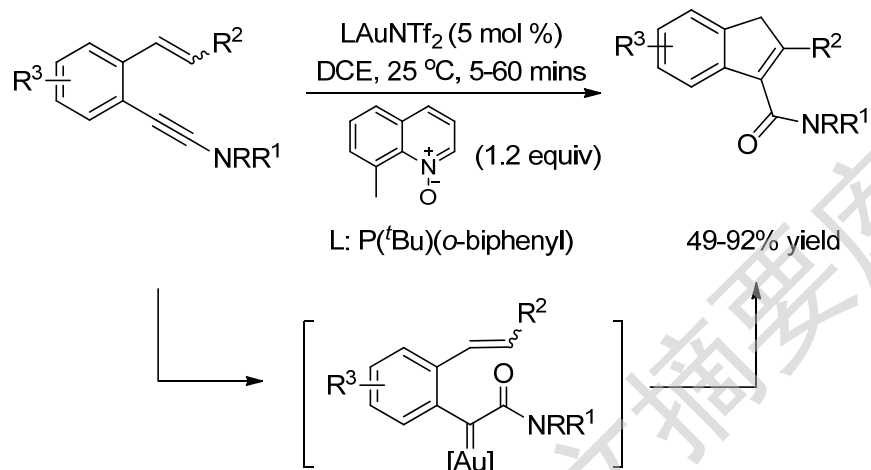
1.2.2 炔酰胺的氧化反应

在炔酰胺参与的反应中，氧化反应是一类比较重要且研究的相对少的一类反应。在过渡金属催化下，氧化剂进攻与氮原子相连的炔碳生成烯基金属或羰基金属卡宾中间体，随后发生后续的串联环化反应。

2011 年，刘瑞雄课题组^[11]报道了金催化条件下，8-甲基喹啉氮氧化炔酰

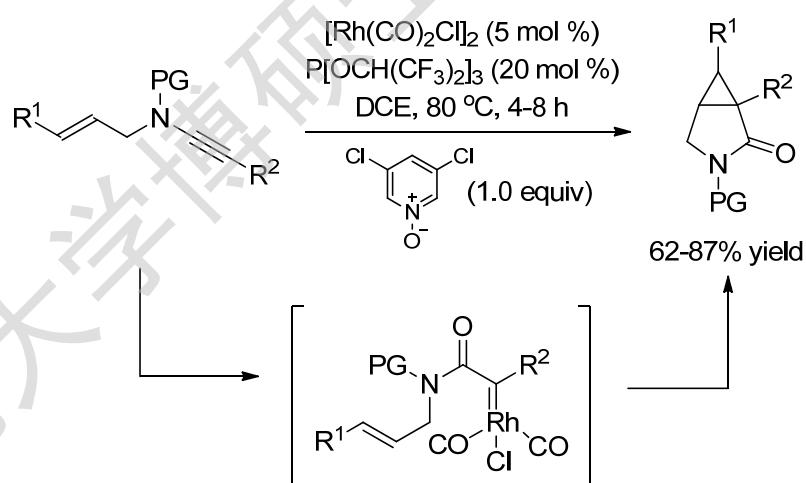
胺产生 α -羰基金卡宾中间体，随后发生分子内环化反应形成茚类衍生物（图 1-10）。

图 1-10 金催化炔酰胺氧化合成茚类衍生物



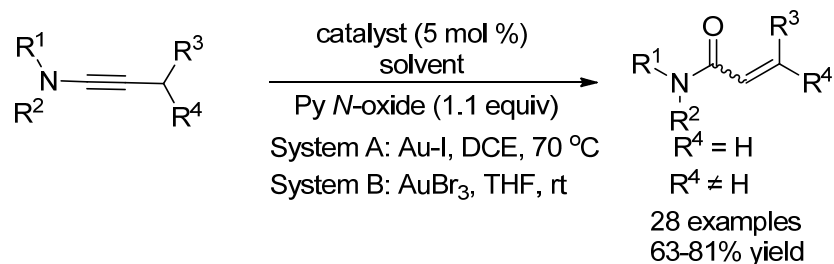
2013 年，汤卫平课题组^[12]通过铑催化炔烃分子间氧化产生 α -羰基铑卡宾的方式发生分子内的串联环化反应合成五并环丙烷衍生物（图 1-11）。

图 1-11 铑催化炔酰胺氧化合成五并环丙烷衍生物



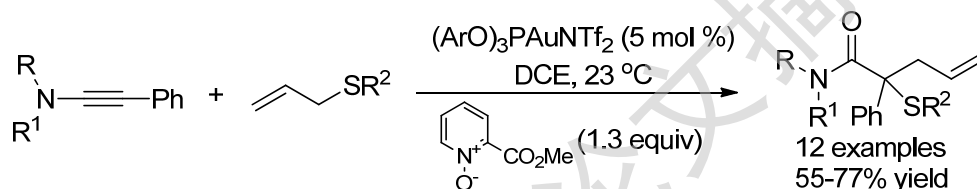
2010 年，Davies 课题组^[13]报道了炔酰胺在金催化剂作用下与吡啶氮氧发生氧化反应产生 α -羰基金卡宾中间体，随后发生 1,2-氢迁移，消除反应得到 α, β 不饱和的酰胺化合物（图 1-12）。

图 1-12 金催化炔酰胺氧化合成 α, β 不饱和的酰胺化合物



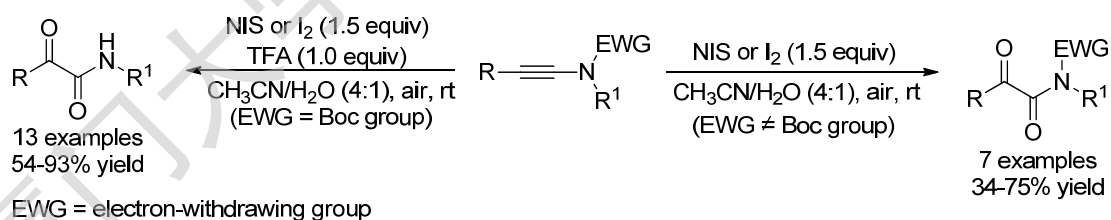
2014 年, 该课题组^[14]利用金催化炔酰胺的氧化反应产生 α -羰基金卡宾中间体, 然后该中间体被分子间的亲核试剂硫烷捕获产生硫叶立德, 进一步发生[2,3] σ 迁移得到最后的产物 (图 1-13)。

图 1-13 金催化炔酰胺分子间氧化产生硫叶立德



2014 年, 朱红军课题组^[15]课题组报道了炔酰胺在 NIS 或 I₂ 的作用下发生过氧化反应生成二酮衍生物 (图 1-14)。首先, 炔酰胺在碘试剂的作用下产生碘代的烯亚胺正离子, 随后水作为氧化剂进攻该正离子得到 α 位碘代的酰胺化合物, 最后和氧气发生自由基氧化反应得到最终产物。

图 1-14 碘试剂作用下炔酰胺的过氧化反应



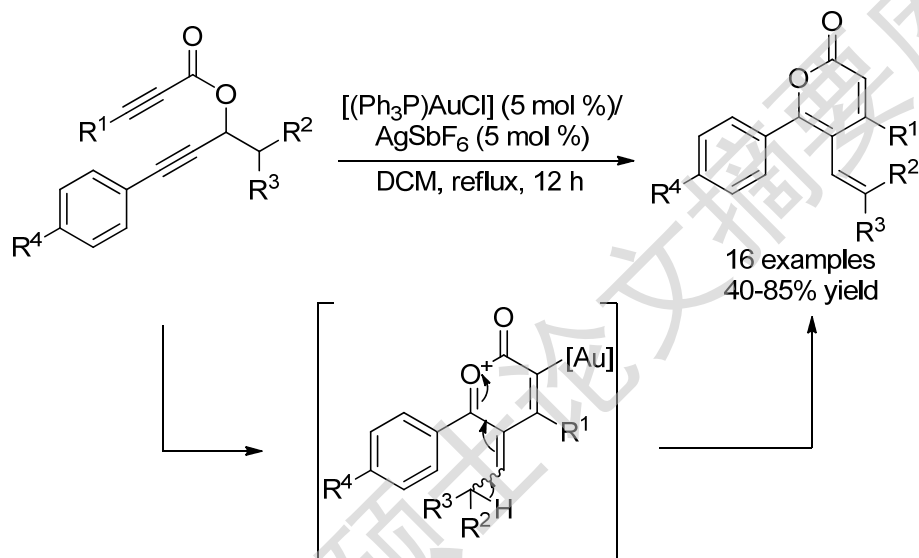
1.3 金催化二炔的串联环化反应

二炔化合物是有机合成中的重要组成部分, 由于其特殊的结构常被当做许多化合物的合成前体。二炔化合物中存在两对 π 电子体系的碳碳三键, 因此, 在金属催化剂的作用下, 能够被亲核试剂进攻, 同时也能作为亲核试剂发生分子内环化反应, 体现了多样的化学选择性, 在合成上具有重要的应用价值。

正因其具有多样的化学选择性，引起了很多科学家们的关注和兴趣，这其中金催化二炔的环化反应又研究的最多而且又最广泛^[16]。

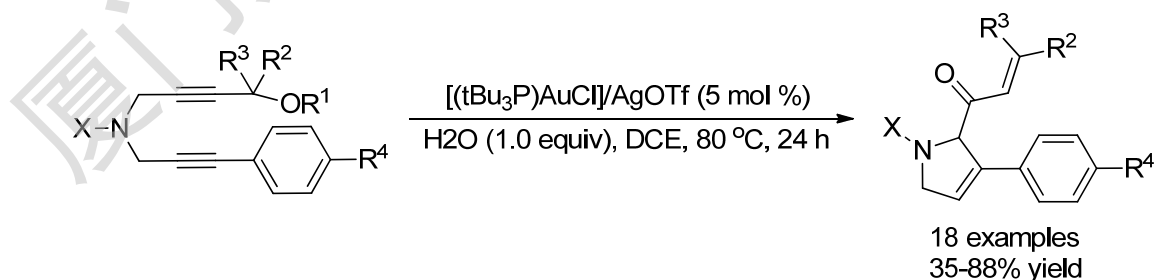
2007 年，Schreiber 课题组^[17]报道了由酯基相连的 1,6-二炔在金催化剂的作用下，发生环化反应生成 α -吡喃酮衍生物（图 1-14）。机理研究表明，该反应经历了烯基金中间体，随后发生 1,2-氢迁移得到最终产物。

图 1-14 金催化 1,6-二炔环化合成 α -吡喃酮衍生物



2011 年，施敏课题组^[18]报道了金催化条件下，由氮原子相连接的 1,6-二炔化合物发生环异构化反应合成吡咯啉衍生物（图 1-15）。反应历程为：1,6-二炔在金催化剂的作用下发生 3,3- σ 迁移得到联烯中间体，随后进行烯醇化，环异构化得到最终产物。

图 1-15 金催化 1,6-二炔环化合成吡咯啉衍生物



2015 年，Ohno 课题组和 Hashmi 课题组^[19]共同报道了 1,5-二炔在金催化条件下发生分子内环化反应形成三环化合物（图 1-16）。该反应经历双金催化的过程，反应产生的炔基金在金催化条件下发生分子内的环化产生亚乙烯基金中间体，随后被芳基捕获生成三环产物。

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.

厦门大学博硕士学位论文摘要库