

α, β -不饱和二氰基烯烃参与合成多取代苯方法的研究

李捷

摘要 多取代苯以及多取代芳香族化合物是一类非常重要的化合物，它们广泛的应用于生产、实验、医药、化工等诸多领域。由于芳香族化合物的结构特点和化学性质，多取代苯的合成是十分困难的，尤其是合成多官能团和有区域选择性的多取代苯及其衍生物。因此，人们对于合成多取代苯及其衍生物的研究始一直很感兴趣，研究和合成多取代苯以及它们的衍生物成了很多科研小组研究的目标。

首先，我们研究了 α, α -二氰基烯烃与 α, β -不饱和硝基化合物进行加成反应，在对加成产物的进一步研究时发现，在更强的碱性条件下，加成产物会发生分子内亲核加成反应，形成一个六元环，经过一系列的反应后得到多取代苯类化合物。经过 NMR、IR、HRMS 和单晶 X-ray 等对其进行结构表征，证明了得到的新化合物为多取代的苯环。发现合成多取代苯环的新反应后，又对反应条件以及反应所用的碱进行了筛选和优化。通过优化后得出，在乙醇钠作碱(100%)，乙腈为溶剂，反应温度为 120℃的条件下，此反应的产率最高(76%)。

其次，我们接下来又研究了一锅法合成多取代苯，直接以 α, α -二氰基烯烃与 α, β -不饱和硝基化合物进行加成反应，所得产物不经分离，直接加入 100%乙醇钠进行回流缩合反应，最后以 74%的收率得到多取代苯。得到几种多取代苯后，又对其应用作了研究，重点研究了它们的液晶应能，发现我们得到的多取代苯类化合物很可能是一类新型液晶分子或是其前体化合物。通过对一锅法合成多取代苯的研究，建立了一种从醛、酮出发最终得到多取代苯的方法。

最后，对多取代苯类化合物 4b、4m、4k 进行了晶体结构的研究，在这三个晶体中，都存在 N—H \cdots N 氢键，并通过分子间的两条 N—H \cdots N 氢键把两个分子连接成二聚体。晶体 4b 中还存在 N—H \cdots O 氢键，通过两条氢键相互作用把分子连接成一维的链式结构。晶体 4m 中存在 C—H \cdots π 作用，并且通过 C—H \cdots π 作用把分子连接成一个柱状螺旋结构。通过氢键和 C—H \cdots π 作用把分子组装成三维的网络结构。晶体 4k 中存在 C—H \cdots O 氢键，通过 C—H \cdots O 氢键作用把分子连成一维链式结构。在晶体 4k 中还存在 C—H \cdots π 作用，并与 N—H \cdots N 氢键作用使分子形成一维链式结构。通过对合成的多取代苯类化合物晶体的研究，确定了它们的结构，并了解了他们内部分子的排列。

通过对 α, α -二氰基烯烃与 α, β -不饱和硝基化合物进行加成反应的研究以

及一锅法合成多取代苯的研究，提供了一种合成多取代苯及其衍生物的新的方法，实现了在温和条件下制备多取代苯的反应。

关键词： α,α -二氰基烯烃 分子内亲核加成反应 多取代苯 晶体结构

Study on the Synthesis of Polysubstituted Benzenes by α, α -dicyanoolefins

Li Jie

Abstract Polysubstituted benzenes are highly useful entities, which are widely used in industry, pharmacy and laboratory. Because the complex structure of aromatic compounds, preparation of the regioselective and highly substituted aromatic compounds is one of the challenging problems in organic synthesis. How to synthesis Polysubstituted benzenes and their derivatives are people interested. Synthesize Polysubstituted aromatic in efficiently and economically becomes interest that many research group towards.

Firstly, we studied the molecule of the vinylogous Michael addition product and found that polysubstituted benzene was obtained through intermolecular nucleophilic reaction. The final structure was confirmed by NMR, IR, Single-XRD diffraction, HRMS. With the optimized reaction conditions in hand, several solvents and base have been investigated, CH_3CN and NaOEt (100%) were selected as the best.

Secondly, We found the vinylogous Michael addition and aromatization of addition products can be processed in one pot and polysubstituted benzenes can be obtained with satisfying yield(76%). From the synthetic chemist's point of view, one-pot procedures starting with simple, readily available substrates provide ideal strategies for regioselective formation of substituted benzene. Finally, we studied their characteristic of liquid crystal and found polysubstituted benzenes have potential to be useful LC molecule. We found a new method that polysubstituted benzenes could obtained from aldehyde and ketone.

Lastly, we studied crystal structures of compound 4b, 4m and 4k. We found that all these crystal exist hydrogen bond $\text{N—H}\cdots\text{N}$ and the dimers formed by paired hydrogen bonds. The molecule of 4b are linked by $\text{N—H}\cdots\text{N}$ and $\text{N—H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds. The molecule of 4m are linked by $\text{N—H}\cdots\text{N}$ and $\text{C—H}\cdots\pi$ interactions. The molecule of 4k are linked by $\text{C—H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds and $\text{C—H}\cdots\pi$ interactions.

In this paper, we give an efficient method for the synthesis of polysubstituted benzenes through the tandem vinylogous Michael reaction of α, α -dicyanoolefins and

α,β -nitroolefins.

key words: α,α -dicyanoolefins Intermolecular Michael reaction Polysubstituted benzenes Crystal structure

学位论文独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是我在导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除文中已经注明引用的内容外，论文中不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得陕西师范大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确说明并表示谢意。

作者签名： 李捷 日期： 2007.5

学位论文使用授权声明

本人同意研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属陕西师范大学。本人保证毕业离校后，发表本论文或使用本论文成果时署名单位仍为陕西师范大学。学校有权保留学位论文并向国家主管部门或其它指定机构送交论文的电子版和纸质版；有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆、院系资料室被查阅；有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索；有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。

作者签名： 李捷 日期： 2007.5

第一章 多取代芳香族化合物合成方法简述

多取代芳香基化合物是一类非常重要的化合物，在生产实践上有十分重要的意义^[1]。在工业、医药、化工等领域，多取代芳烃及其化合物有着特殊的地位。许多有重要生理活性的天然产物为多取代芳香化合物，各种液晶性能较好的分子^[2,3]、OLED^[4,5](有机电致发光)材料也是多取代苯及其衍生物。多取代芳烃及其化合物是有机合成中十分重要的原料和试剂，通过对它们的修饰、改性以及进一步的衍生化，可得到不同类型的新型分子，而这些新型分子正是各种新药、药物中间体、新型有机材料的良好备选物^[6,7]。

1.1 多取代芳基化合物的重要用途

1.1.1 液晶分子(Liquid Crystal)

液晶显示器(LCD)由于其出色的性能(低能耗、低辐射、低空间占用率)正逐步取代传统的阴极射线管显示器(CRT)融入我们的生活，而液晶显示器最重要的材料之一，液晶材料正是多取代苯、连苯及其化合物的衍生物。研究多取代苯类化合物的有助于人们找到性能更好的液晶材料。

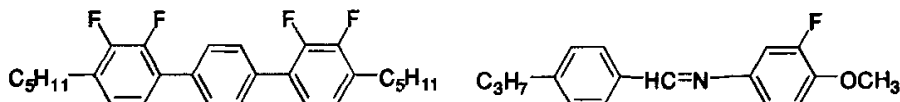


图 1-1 已商品化的液晶

1.1.2 有机电致发光材料(Organic Light Emitting Diode)

OLED具有超轻薄、低成本、低功耗、宽视角、全固化、自发光、驱动电压低(3~12V)及可实现柔软显示等诸多突出的性能，OLED将成为很有前途的继LCD以后的新一代平板显示技术。越来越多的科研工作者投入到OLED材料的研究上。共轭多取代芳基是典型的OLED材料的结构。因此，多取代的联苯、稠环化合物的研究对发现新型OLED材料有十分重要的意义。

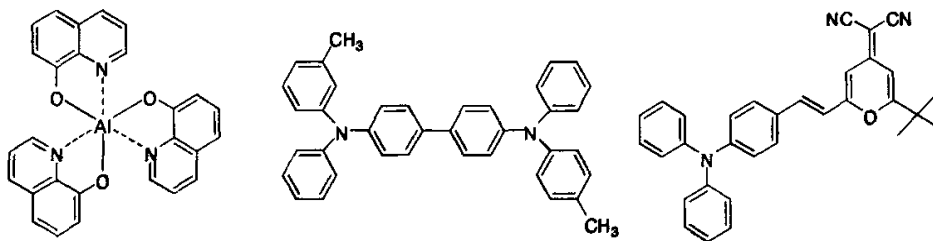


图 1-2 OLED

1.1.3 药物及药物中间体

药物及药物中间体对人民生活水平以及医疗卫生事业的发展有着不可替代的重要作用。从最简单的阿司匹林(Aspirin)到较复杂的抗 HIV 药物中间体^[8]很大一部分都是取代芳基化合物及其衍生物。多取代苯及其衍生物为寻找和开拓新的药物中间体和药物提供了广阔的空间。

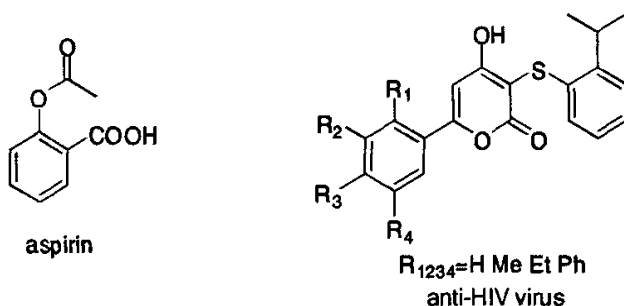


图 1-3

此外，许多天然产物都有多取代芳香化合物的结构片段，如苯丙素类化合物、生物碱、氨基酸等，它们对人类、动植物的生存以及生命科学的研究有着非常重要的意义。研究多取代芳香族化合物对于人们合成和修饰天然产物起到了积极的引导作用，并为天然产物的全合成开创了新的方法。

因此，很多科学家和研究所对多取代芳基化合物的合成进行了广泛的研究，并取得了重要的成果。



图 1-4

1.2 多取代苯的直接合成

1.2.1 亲电取代合成多取代苯

1.2.1.1 傅-克(Friedel-Crafts)反应

简单的多取代苯可由苯及其同系物发生傅-克(Friedel-Crafts)反应来制备。

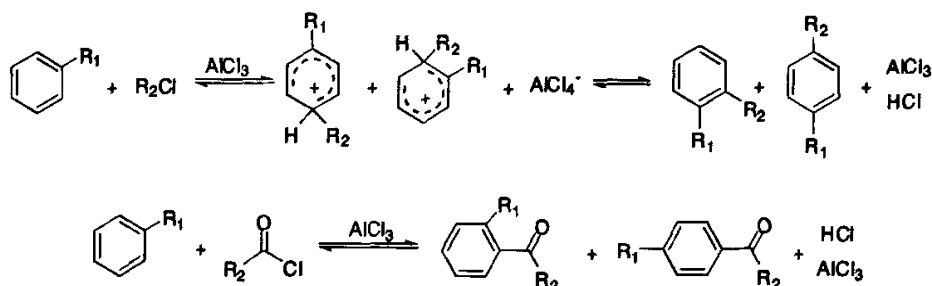


图 1-6

由傅-克(Friedel-Crafts)反应可以得到烷基苯^[9]和酰基苯^[10]，通过对它们的进一步改造可生成很多不同类的化合物。但是傅-克反应有很多缺点：其一是进行傅-克反应时苯环上不能带有吸电子基团，否则反应不会发生。其二是傅-克反应的选择性不高，如烷基苯发生反应时，可能在其邻、对位都发生反应，生成混合物，给下一步分离带来困难。另外，在进行烷基化反应时，可能发生重排、多次取代等副反应。为了克服傅-克反应中的种种弊端，许多研究小组开展了多取代芳基化合物合成的研究，发现了各种多取代芳基化合物的合成方法。

1.2.1.2 由亲电试剂进攻芳环的亲电取代反应

通过硝化^[11]、磺化反应可以得到多取代的芳基化合物。

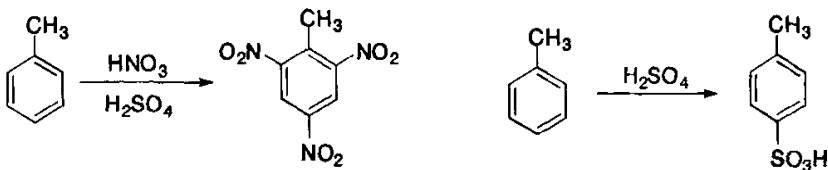


图 1-7

虽然通过硝化、磺化等反应能得到取代的芳基化合物，但此法的普适性差，不适宜合成多种不同官能团尤其是有还原性官能团的取代产物。

1.2.2 苯环的亲核反应

1.2.2.1 金属参与的苯环亲核反应^[12]

已被取代的苯环在强碱烷基锂的作用下，形成强亲核性金属试剂，形成的亲核试剂与亲电试剂发生反应，形成比原来多一个取代基的苯环。

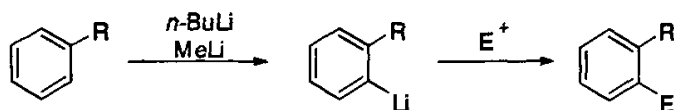


图 1-8

1.2.2.2 苯环上的亲核取代反应^[13]

连接有多个吸电子基团的苯环在弱碱的作用下与亲电试剂发生芳环上的 S_N2 反应，生成另一类型的取代苯环。

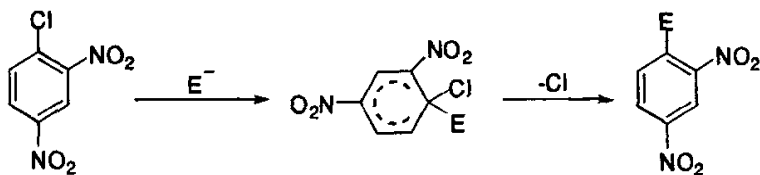


图 1-9

以上反应均为对苯环的直接修饰，即在原来的苯环上添加或改变官能团，这些方法虽然能得到多取代苯，但由于受到官能团的性质和位阻的影响，因此可形成的官能团数量有限，所以这类方法的应用受到了限制。为了克服这些反应的缺点，逐渐发展了直接合成含有多取代基苯环的方法。

1.3 金属有机化合物参与的合成多取代芳基化合物

1964年, E. O. Fischer 报道了稳定的羰基配位的金属卡宾($\text{CO})_n\text{M}=\text{C}(\text{OR}')\text{R}$, 在过去三十年中, 这种金属卡宾为碳碳键的建立提供了一种新颖的方法。这些化合物既可以以金属原子为反应位点发生反应, 也可以以配体为中心发生反应。

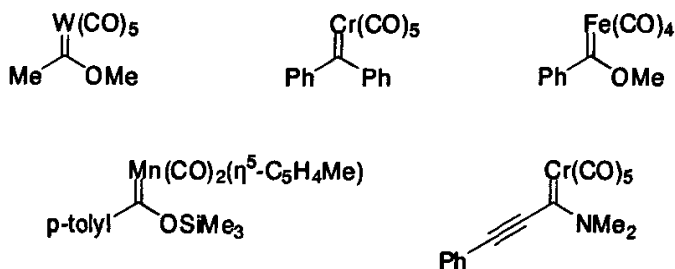


图1-10 典型的金属卡宾

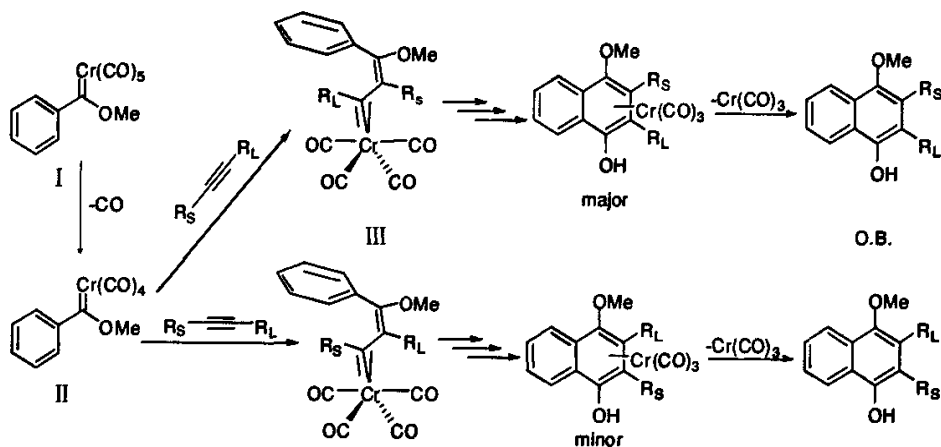


图1-11

Dotz's^[14]教授研究小组发现, 五羰基铬卡宾与炔烃类化合物发生反应, 经过一系列的反应可以得到多取代芳基化合物。首先, 一分子配位基团 CO 离去(I), 中心金属原子铬与乙炔类衍生物进行加成生成加成产物(II), 通过后续反应得到(III), 在浓盐酸中回流得到目标产物。通过更换不同类型的金属卡宾, 最终可得到不同类型的多取代芳香族化合物。

另外, 美国密歇根州大学的 William D. Wulff^[15]发现了一类非常独特的 Fischer 卡宾化合物与炔烃衍生物的加成反应。在形成酚类产物的同时, 连接不同取代基(R_1 、 R_2)的碳碳键会发生断裂, 得到两种不同类的取代苯。其机理是产生了不同的

环状过渡态中间体。

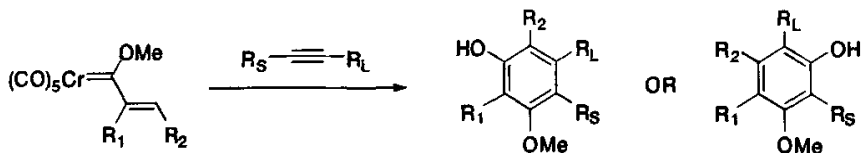


图 1-12

日本的 Tamotsu Takahashi 等^[16]研究了五元环金属有机试剂为配体参与的“二碳原子部分”与“三碳原子部分”以及“三碳原子部分”与“三碳原子部分”偶联合成多取代苯的方法。另外，Tamotsu Takahashi 等还报道了五元环锆配体中 α,β 碳碳双键经过进一步的转移、反应，可以得到 1,2,3,5-多取代苯。

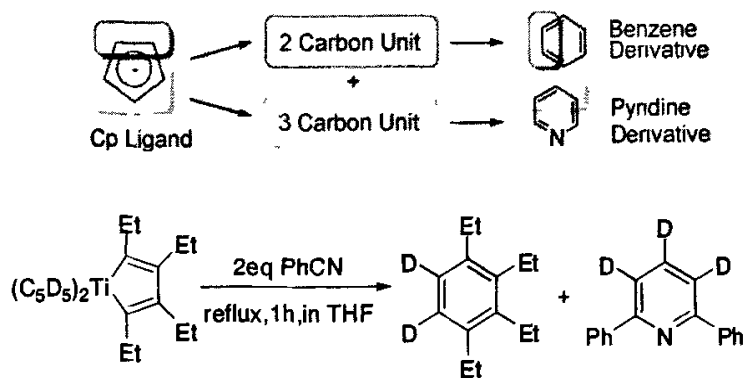


图 1-13

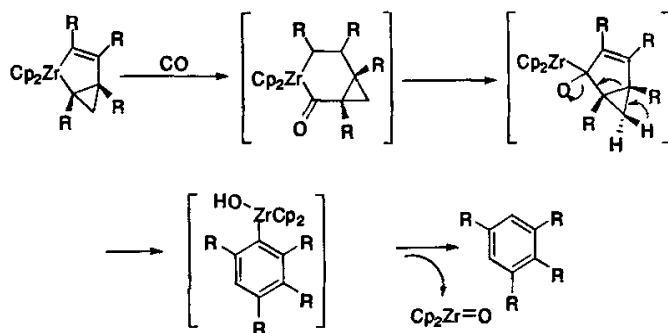


图 1-14

此外，瑞士 William D. Wulff^[17]等发现苯并金属卡宾在反应生成芳环时的轴向

到平面的手性转移。

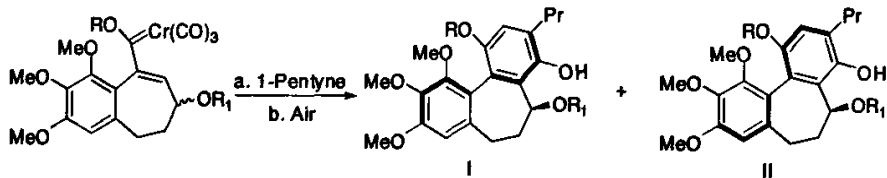


图 1-15

1.4 光化学法合成多取代芳基化合物

Rick L. Danheiser^[18,19]研究小组发现，用光照射乙炔衍生物和芳基重氮酮或乙烯基重氮酮的二氯甲烷溶液，可以得到一系列高度多取代的芳基和杂芳基化合物。其机理是，通过光化学的作用，重氮芳基酮或重氮烯酮发生 Wolff 重排，最终形成多取代芳基化合物。

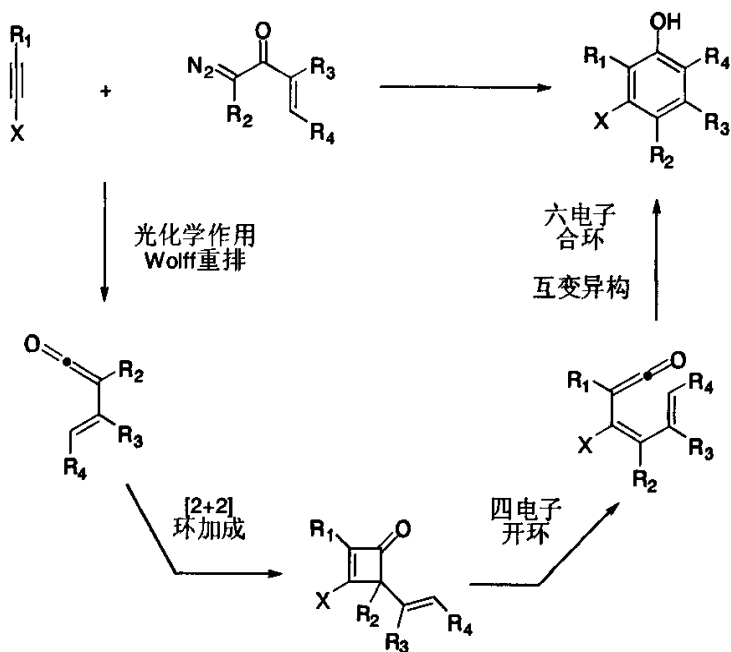


图 1-16

1.5 环加成反应

1.5.1 [3+3]环加成反应

德国 Peter Langer and Gopal Bose^[20]研究小组在 2003 年报导了 1,3-2(三甲基硅氧基), 1-甲氧基丁烷及其衍生物与 1,1-二乙酰基环戊烷、1,1-二乙酰基环丙烷进行的[3+3]环加成反应来制备多取代芳基化合物的方法, 该反应为低温下四氯化钛催化的环加成反应。

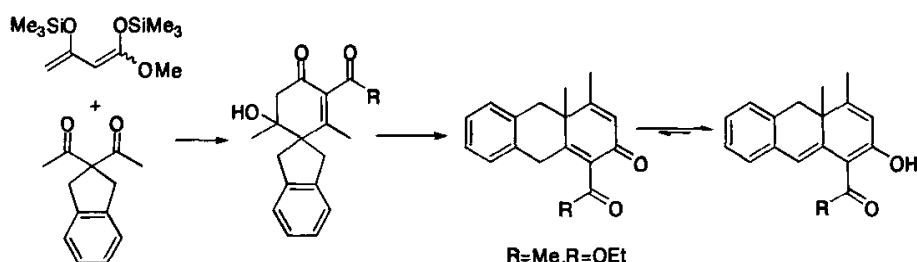


图 1-17

美国佛罗里达大学的 Alan R. Katritzky^[21]等发现, 硫醚保护的二酮类化合物与格利雅试剂加成后在路易斯酸三氟化硼-乙醚的催化下进行[3+3]环加成反应可以得到多取代苯的反应。

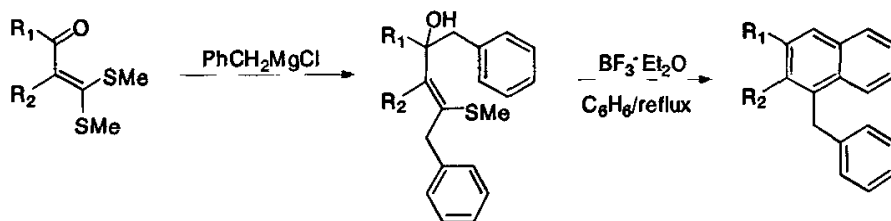


图 1-18

1.5.2 [4+2]环加成反应

日本 Yoshinori Yamamoto^[22,23,24]研究小组发现, 在 AuX₃(X=Cl,Br)、Cu(OTf)₂ 的催化作用下, 1-酰基苯乙炔及其衍生物可以和炔烃类化合物在 1,2-二氯乙烷中发生环加成生成取代的芳基化合物。

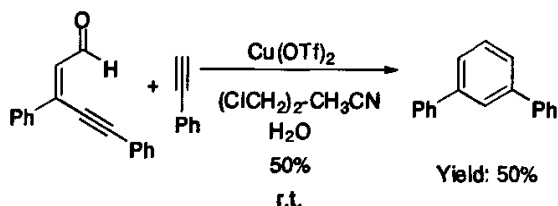
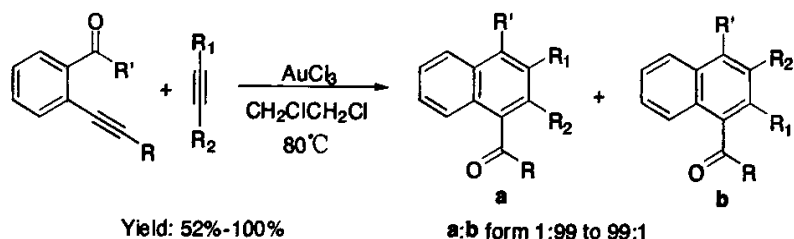


图 1-19

印度的 Hiriyakkanavar Ila^[25]等发现一种通过不饱和甲硫基羰基化合物与一系列环状或非环状的活性亚甲基化合物在碱的催化下发生[4+2]环加成反应生成β-酚的反应。

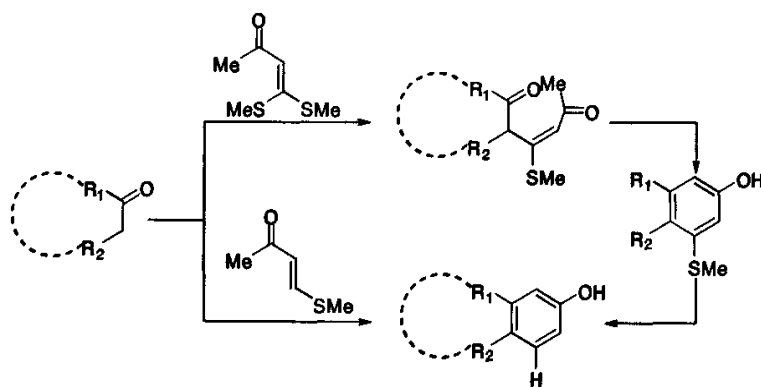


图 1-20

1.5.3 [5+1]环加成反应

东北师范大学的董德文^[26]等经过研究发现，经硫醚保护的不饱和酮类化合物 (R-Alkenoyl Ketene-(S,S)-Acetals)与硝基烷烃在碱性条件下发生加成反应，形成多取代苯酚类化合物。

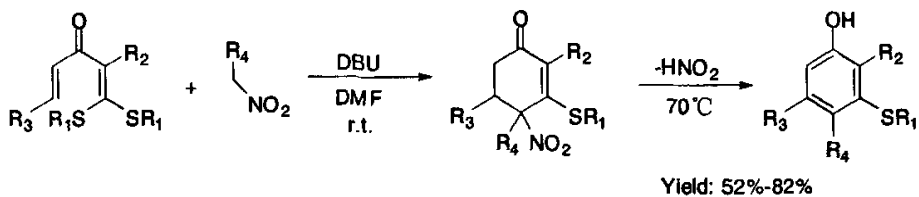


图 1-21

1.5.4 [2+2+2]环加成反应

美国宾夕法尼亚州约翰逊新药开发研究室 Bruce E. Maryanoff^[27]发现通过[2+2+2]环加成反应生成多取代苯及大环化合物。 α, ω -二炔类化合物通过以钴为中心金属的配合物 $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (Cp = cyclopentadienide)与腈、腈胺、异氰酸酯类化合物发生[2+2+2]环加成反应。

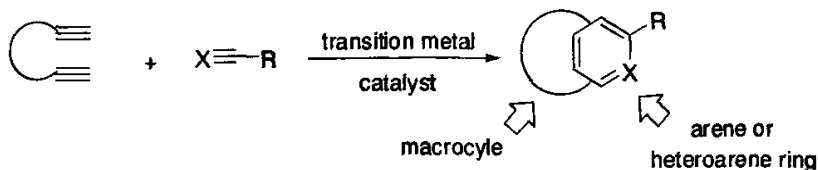


图 1-22

1.5.5 [2+2]环加成反应

美国加州大学 Harold W. Moore^[28]等研究发现 3,4-二取代的环丁烯二酮和 1-氯,1-羰基卡宾的衍生物与炔烃类化合物在路易斯酸的催化下发生电环化反应生成多取代苯的过程。

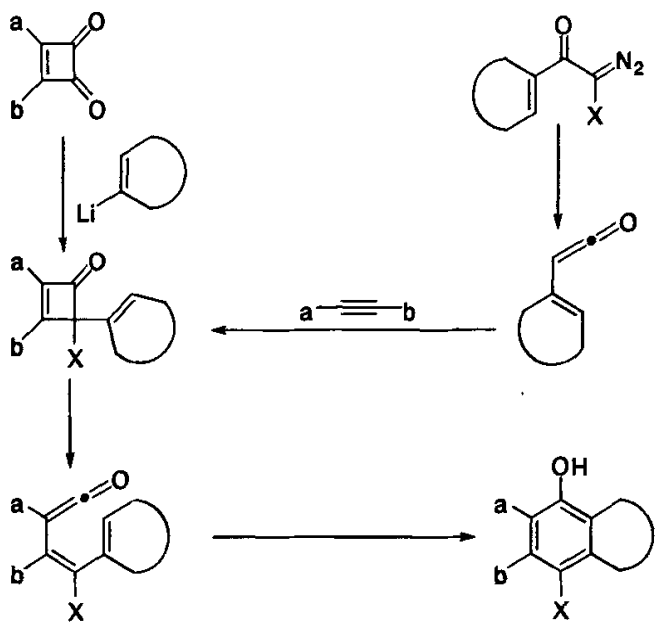


图 1-23

1.6 其他合成多取代苯的方法

Stefano Serra^[29]等报道了以 α,β 不饱和醛为底物与磷叶立德反应生成多取代苯类化合物的方法。

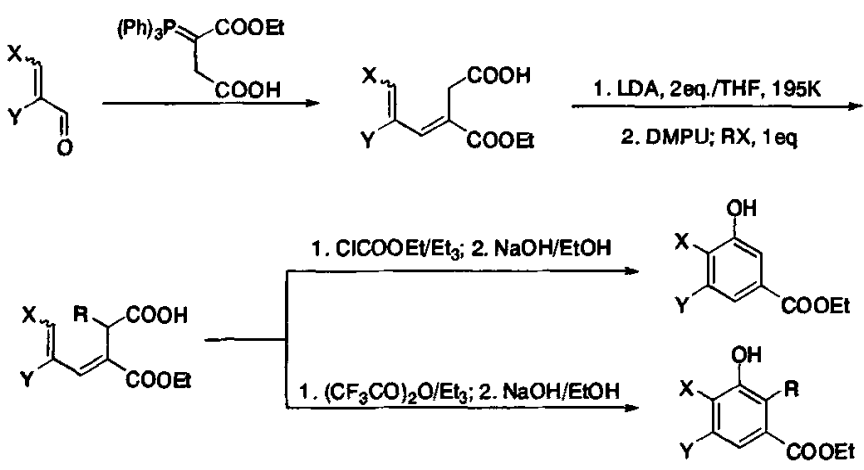


图 1-24

三分子环酮发生分子间 Aldol 缩合可以得到多环苯^[30-33]。通过不同的起始原料，可以得到稠环共轭体系。

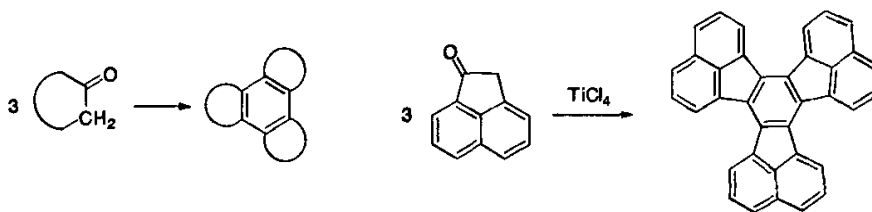


图 1-25

1.7 多取代联苯、多联苯的合成方法

在第一部分合成多取代芳基化合物的方法中，更多关注的多取代苯环的构筑，在本部分的介绍中，主要介绍多取代联苯、三联苯以及苯—杂环化合物的合成方法。在本节中主要介绍偶联反应。偶联反应 (Cross-coupling reaction) 是在金属催化剂催化下，RX (X=卤素、OTf、磷酸酯等离去基团；R=烯基、芳基、烯丙基、苄基、炔基等) 与金属试剂形成碳—碳键的反应。偶联反应既可在非芳香体系中进行，但仍是建立多取代联苯类芳香化合物的重要方法。

1.7.1 Kumada 偶联反应^[34-36]

Grignard 试剂与 sp^2 碳的卤代物在镍试剂 NiX_2L_2 (L_2 =双膦) 的催化下形成碳—碳键的过程。

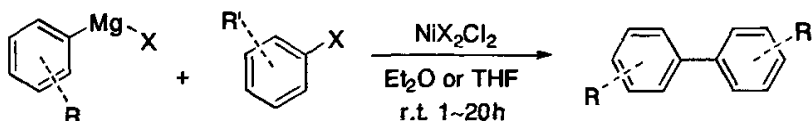


图 1-26

1.7.2 Suzuki 偶联反应^[37-39]

Suzuki 偶联是日本北海道大学的 Akira Suzuki 教授发现的，是以钯为催化剂，卤代物与有机硼试剂形成碳—碳键的反应。

此法的特点是：(1) 利用零价钯作催化剂，(2) 金属试剂为硼试剂，(3) 对于

反应中各种官能团的兼容性大大提高, (4) 硼试剂易于合成, 稳定性好。

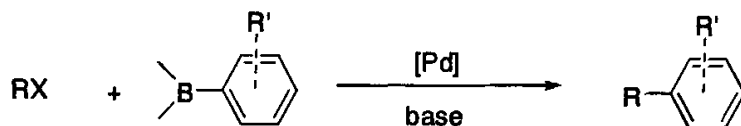


图 1-27

1.7.3 Still 偶联反应^[40]

Still 偶联反应是美国 J. K. Still 教授发现的, 与 Suzuki 偶联反应相同, Still 偶联反应也是以钯为催化剂, 但不同之处是使用了毒性较大的有机锡试剂。此法有三个特点: (1) 广谱的官能团兼容性, (2) 立体专一性, (3) 区域选择性。

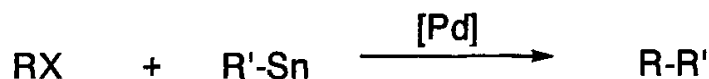


图 1-28

1.7.4 Negishi 偶联反应^[41,42]

与 Still 偶联反应不同, Negishi 偶联反应使用的是金属锌试剂, 其通式为:

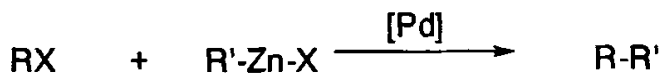


图 1-29

总结

以上介绍了多取代芳基化合物的大部分合成方法。从总体上来看, 这些反应存在的普遍问题是:

(1) 反应复杂

虽然主要反应是以一步进行的, 但是前期底物的制备极其复杂, 尤其是金属试剂的制备。

(2) 毒性强

金属试剂，如羰基铬配合物、有机锡试剂以及催化剂都有很强的毒性，容易对操作人员及环境产生危害。

(3) 成本高，不适宜大量生产

上述所介绍的反应所使用的催化剂大多数是一些贵金属催化剂，由于贵金属催化剂价格高昂，不适宜大量使用。

(4) 反应条件苛刻

在使用金属试剂以及光化学反应时，需要无水、无氧等操作，增加了合成的难度。

(5) 同时引入官能团的数量少

在以上介绍的几种反应中，得到的大多为多烷基取代的芳香化合物，建立的活性官能团数量不多(一般不超过两个)，为以后的开发和衍生带来了限制。

第二章 α, β -不饱和二氰基化合物参与合成多取代苯的研究

多取代芳香族化合物有非常重要的用途，人们对它们的合成进行了大量研究，在第一章中简单的介绍了多取代芳香族类化合物的合成方法特点及其缺点，因此研究一种经济、方便、温和的多取代合成方法是对现有方法的改进和发展。

2.1 仪器和试剂

在化合物的分离检测中，薄层层析(TLC)所用的硅胶为 GF 254 (400 目)，柱层析所用硅胶为硅胶 H (200-300 目)，两种硅胶均为青岛海洋化工生产。TLC 的检测用 254nm 的紫外灯。

^1H NMR 300MHz 和 ^{13}C NMR 75MHz 用 Bruker 公司超导傅立叶数字化核磁共振仪测定。高分辨质谱用 Bruker Daltonic APEX II 4.7E FT-ICR 质谱仪测定。红外用 Bruker 公司傅立叶变换红外光谱仪测定 (KBr 压片)。熔点用显微熔点测定仪测量，温度计未经校正。DSC 在美国 TA 公司热分析系统上进行测试。液晶分子的观测是在德国 Leica 公司冷热台偏光显微镜上观测的。

乙腈在使用前经氢化钙脱水处理，其它在实验中使用的各类溶剂均为市场上所购的分析纯(AR)试剂，未经进一步处理。

2.2 实验内容

在对 α, β -不饱和二氰基化合物参与合成多取代苯的研究之前，先对反应所需要的原料 α, α -二氰基烯烃和 α, β -硝基烯烃类化合物进行了合成。

2.2.1 α, α -二氰基烯烃的合成^[43,44](Knoevenagel condensation)

在 50mL 圆底烧瓶中加入 14.7mL 苯乙酮，9.1g 丙二腈，2.9g 乙酸氨，然后加入甲苯 25mL，冰乙酸 3mL。以上反应混合物置于油浴中(120 $^{\circ}\text{C}$)进行分水回流。TLC 监控反应至无苯乙酮存在 (2h)，然后把反应液冷至室温，分别用水、饱和食盐水洗三次，无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂，得棕黄色固体。以 95%乙醇为溶剂对上述固体进行结晶，得淡黄色固体，再以无水乙醇进行重结晶，得白色颗粒状固体 12g，产率：71%。

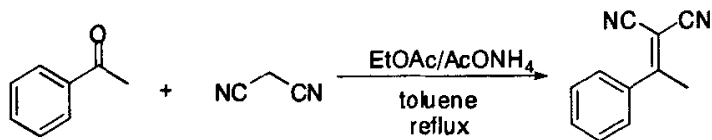


图 2-1

以丙酮、甲基乙基酮、环己酮、苯并环己酮、苯甲醛等为底物与丙二腈进行缩合，得到相应的 α,α -二氰基烯烃，其中苯甲醛与丙二腈的缩合产物由于 γ 位没活性氢，不能发生烯丙位 Michael 加成反应。在丙酮、甲基乙基酮等低沸点酮进行缩合时，以氯仿作溶剂，加入过量的酮，反应温度控制在 85°C ，使氯仿保持回流(5h)，TLC 检测无丙二腈存在，经快速柱层析分离，得到相应的 α,α -二氰基烯烃化合物。

2.2.2 α,β -硝基烯烃的合成

2.2.2.1 α,β -硝基苯乙烯及其衍生物的合成^[45]

在 100mL 烧杯中加入 15.25g 硝基甲烷、25.2g 苯甲醛和 50mL 甲醇，将此反应液放置在冰水浴中冷却。另取 10.5g 氢氧化钠置于 50mL 烧杯，加入 25mL 冰水配制成溶液，冷却。将氢氧化钠溶液慢慢加入到硝基甲烷、苯甲醛的反应液中并不断搅动。在搅动过程中出现大量淡黄色固体，再加入 25mL 甲醇使产物溶解，滴加完毕后，静置 15 分钟。然后再往反应液中加入 4mol/L 的盐酸至中性，静置，析出大量淡黄色沉淀，抽滤得到淡黄色固体。用乙醇对黄色固体进行重结晶，得到淡黄色针状晶体。

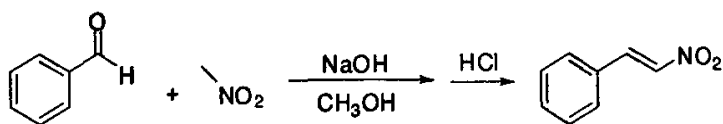


图 2-2

以同样的方法制得 4-甲氧基硝基苯乙烯。

2.2.2.2 α,β -硝基戊烯的合成^[46]

在 100mL 的圆底烧瓶中加入 5mL 正丁醛，3.5mL 硝基甲烷，1g 氢氧化钠，0.2g 苄基三乙基氯化铵，80mL 水，以 TLC 监测反应至完全(48h)。加入 25mL 乙酸乙酯萃取反应液两次，合并乙酸乙酯层，并分别用蒸馏水、饱和食盐水洗三次，蒸除溶剂后进行柱层析分离，得到淡黄色油状液体 I。将 I 倒入 100mL 烧瓶中，加

入 15mL 乙酸酐，搅拌过夜，TLC 检测反应完毕后将剩余乙酸酐减压蒸除，得到淡黄色油状液体。将 25mL 乙酸乙酯加入到产物中，分别用水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗，蒸除溶剂后进行柱层析分离得到无色油状液体 II。将产物 II 倒入 50mL 烧瓶中，加入 25mL 甲苯及 25g 碳酸钾，反应液置于油浴中加热回流至反应完全，TLC 检测，4h，减压蒸除甲苯后加入 25mL 乙酸乙酯，分别用水、饱和食盐水洗，蒸除溶剂后进行柱层析分离得到淡黄色油状液体 III，总产率 37%。

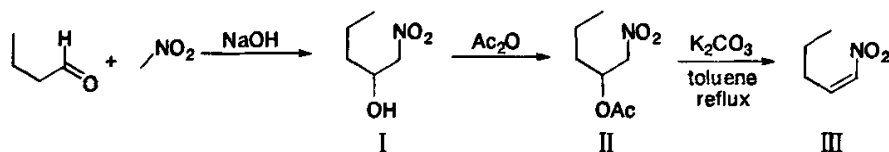


图 2-3

2.3 α,α -二氰基烯烃的烯丙位加成反应的介绍^[47]

烯丙位反应的概念传统上是由 claisen^[48]在 1926 年提出，其主要思想是烯丙位为电子效应通过一个共轭体系的传递。1935 年，Fuson^[49]为了阐明一些不饱和化合物的反常反应性，提出了烯丙位的反应规则，当一个官能团与一个不饱和部分相连时，该官能团的作用会沿着分子链传播，并在分子的远端表现出来。 α 位的亲核给体与 Michael 受体加成得到正常的 Michael 加成产物，烯丙位的亲核体与 Michael 受体加成得到烯丙位加成产物。这种烯丙位 Michael 加成反应被称为烯丙位 Michael 加成反应(vinylogous Michael reaction)。

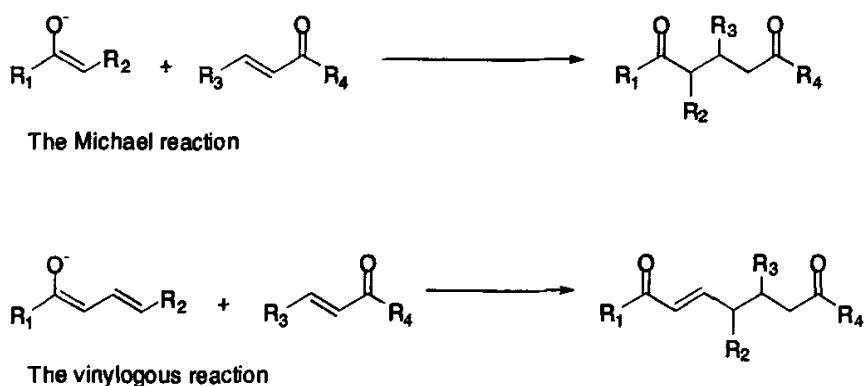


图 2-4

烯丙位反应已经成功应用于烯丙位 Aldol^[50]和烯丙位 Mannich^[51]反应中，利用

其烯丙位 Aldol 和 Mannich 反应可以得到多官能团的化合物,而这些化合物在天然产物的合成中有重要的应用。

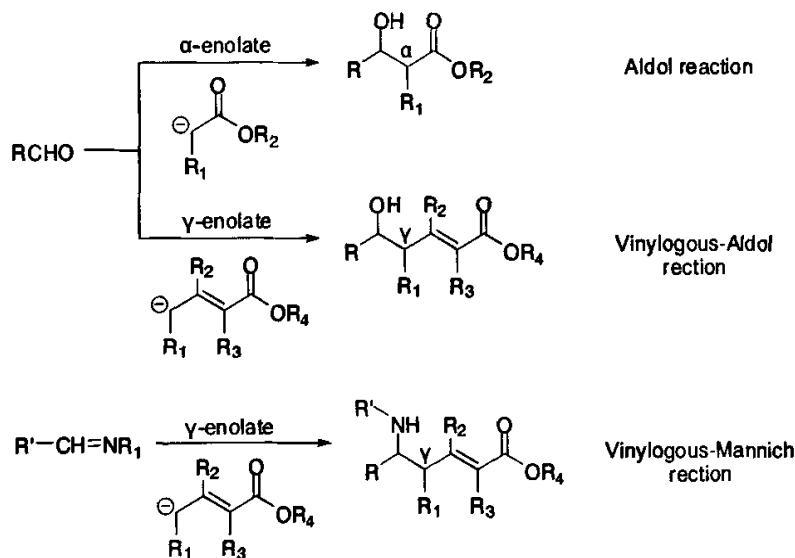


图 2-5

2.4 有机碱催化的 α,α -不饱和二氰基化合物与 β -硝基烯烃的 Michael 加成反应

Michael 加成反应是有机合成中重要的形成碳碳键的方法之一^[52,53]。 β 位上连有吸电子基团的 β -不饱和烯烃都是良好的 Michael 反应的良好受体,在这些受体中,硝基烯烃合成子尤为受人关注,因为硝基具有强吸电子性并且易于进行官能团的转化。

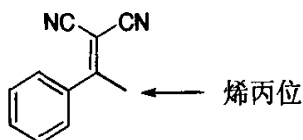


图 2-6

邓金根^[54]等发现,由于两个氰基的强烈的吸电子作用, α,α -二氰基烯烃 γ -位碳上的氢具有很强的酸性,在催化量的三乙胺的作用下,能失去一分子氢生成碳负离子,自身的加成反应在常温下即可发生。因此,含有 γ -位氢的 α,α -二氰基烯烃可

以作为亲核加成的给体，在很温和的条件下实现碳—碳键的形成反应。

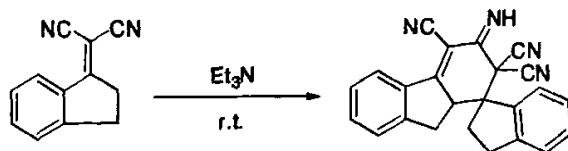


图 2-7

近年来，对 α,α -二氰基烯烃的烯丙位 Michael 加成已有报导。陈应春等^[55]发现了脯氨酸催化的 α,α -二氰基烯烃与 α,β -不饱和醛进行的烯丙位的 Michael 加成反应。

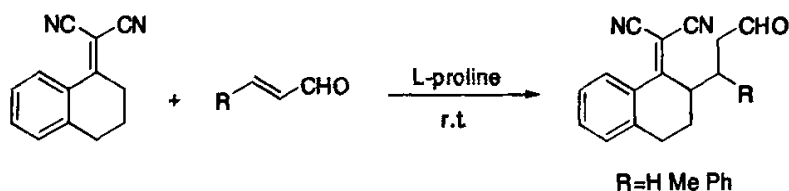


图 2-8

邓金根等^[56,57]发现， α,α -二氰基烯烃在有机碱的催化下与 α,β -不饱和硝基化合物发生 Michael 加成反应，并实现了金鸡纳碱及其衍生物催化的高选择性不对称烯丙位 Michael 加成反应。

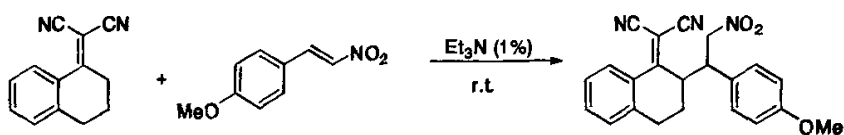


图 2-9

2.5 新课题的提出

经过对 α,α -二氰基烯烃与 α,β -不饱和硝基化合物的加成产物的研究发现，加成产物的硝基 α -位的氢有很强的酸性，在碱性环境下，会失去一分子氢形成碳负离子，而形成的碳负离子会进攻分子内氰基上的碳原子或氰基 α 位的碳，生成新的碳—碳键。形成的碳—碳键在分子内组成了一个六元环或五元环，发生一系列后续反应后得到多取代的五元环或多取代的苯环。

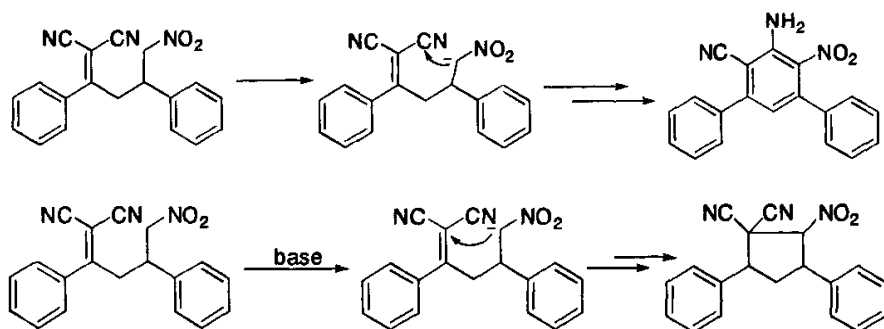


图 2-10

2.5.1 对 α,α -二氰基烯烃与 α,β -不饱和硝基化合物的加成条件的优化

邓金根^[56]等在对 α,α -二氰基烯烃与 α,β -不饱和硝基化合物加成反应的研究时，得到 92% 的收率，当用(DHQD)₂PYR 作催化剂并在室温反应时，得到 93% 的收率和 81% 的对应选择性。我们设想，通过改变催化剂和降低催化剂的用量以及延长反应时间，能得到更高的产率。我们以下面的反应来考察了催化剂对收率的影响。

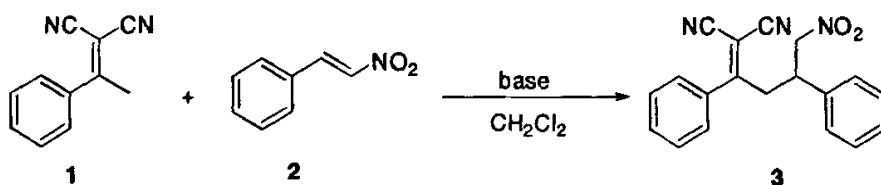


图 2-11

表 2-1 的结果可以看出，不同种类的碱对该加成反应的影响非常大。强碱或很弱的碱都不能催化该反应。对于马钱子碱和吡啶来说，它们的碱性太弱，不管是催化量 1% 还是大剂量 20%，都不足以使 γ 位碳上的氢离去并形成碳负离子，从而不能催化该反应的进行。对于强碱氢氧化钠、乙醇钠来讲，它们的碱性太强，大量的 α,α -二氰基烯烃化合物发生自身加成反应，也不能催化该反应。而对于三乙胺来讲，在低剂量下可以催化该反应，并得到较高的收率，在较高剂的量下也可以催化该反应，但部分 α,α -二氰基烯烃化合物发生自身加成反应，最终收率有所降低。

在反应中发现，同时含有两个 α 氢的 α,α -二氰基烯烃化合物在发生加成反应后，另一碳原子 α 氢的活性受到很大的影响，在相同条件不会与第二个 α,β -不饱和硝基烯烃进行加成反应。

通过对加成反应得到的目标分子的研究发现，加成产物亦是一类 α,α -二氰基烯炔化合物，这类加成产物的 γ 氢酸性很弱，很难在三乙胺的碱性条件下形成碳负离子与另一分子三乙胺进行加成(加成产物与 β -硝基苯乙烯的摩尔比为1:1，三乙胺为底物的20%，室温反应10天未发现加成产物)。

从表2-1的结果中可以看到，用底物量0.5%的三乙胺作碱，反应24小时后，可以高产率(97%)的得到目标加成产物。

表 2-1 催化剂对反应产率的影响

Entry	催化剂	时间 (h)	收率 (%) ^a	
1	三乙胺	0.5%	24	97
2	三乙胺	5%	6	74
3	马钱子碱	1%	48	-
4	马钱子碱	20%	48	-
5	吡啶	1%	48	-
6	吡啶	20%	48	-
7	氢氧化钠	1%	2	trace
8	乙醇钠	1%	2	trace

a: Isolated yield

化合物 3 的结构表征数据:

3:2-(4-nitro-1,3-diphenylbutylidene)malononitrile: yield: 97%; white solid; mp: 88.0-89.1°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm): 3.38-3.5(m, 3H), 4.53-4.70(m, 2H), 6.98-7.63(m, 10H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm): 175.40, 133.42, 132.58, 129.43, 128.95, 127.63, 127.54, 122.30, 121.11, 42.69, 40.10; IR (KBr): 3417, 2947, 2879, 2231, 1636, 1587, 1557, 1496, 1454, 1326, 1052, 767, 702cm⁻¹; Calculated mass: 317.1164, HRMS (ESI)(M+Na): 340.1056.

2.5.2 合成多取代苯研究的研究

通过对整个分子研究的进一步研究发现， α,α -二氰基烯的结构仍未破坏，由于两个氰基的强吸电子性，其 β 位仍为强缺电子性，而分子内硝基为又一强吸电子官能团，其 α 位碳上的氢有较强的酸性，在较强碱性条件下可形成碳负离子，而此碳负离子可以进攻分子内缺电子的双氰基 β 位，从而构筑分子内五元环。

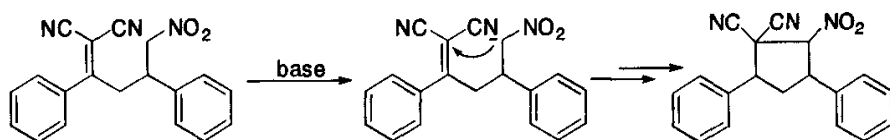


图 2-12

根据上述思想设计实验，1 毫摩尔加成产物与 0.1 毫摩尔乙醇钠在 5 毫升二氯甲烷中进行合环反应(室温)，通过 TLC 检测得到有新化合物生成。反应完毕后通过快速柱层析得到黄色粉末状固体。通过 $^1\text{H NMR}$ 和 $^{13}\text{C NMR}$ 测定，得到的黄色固体并非目标产物，而是另一种化合物。通过重复试验以及更换底物，所得的化合物均不是设想的目标产物。

再一次的研究目标化合物，我们研究发现，碱性条件下形成的碳负离子可能进攻硝基上的碳原子形成六元环，经过一系列重排和脱氢反应得到取代的苯环。 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 和红外光谱均证明了得到的化合物为取代的苯环。

经过研究发现 α,α -二氰基烯烃化合物与 α,β -不饱和硝基化合物的加成产物可以发生分子内亲核加成得到多取代苯的反应后，对其反应条件进行了筛选和优化。

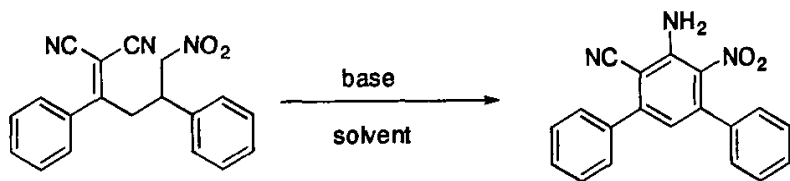


图 2-13

首先对反应所用的溶剂进行了优化，在优化和筛选溶剂时，所用的碱为乙醇钠，在分别在室温条件下、 60°C 、 120°C (乙腈和甲苯为回流状态)对常用溶剂进行了筛选。

表 2-2 溶剂对反应产率的影响

Entry	Solvent	温度	碱(%)	收率(%) ^a	时间(h)
1	二氯甲烷	r.t.	乙醇钠 100	40	18h
2	氯仿	60°C	乙醇钠 100	42	24h
3	甲醇	60°C	乙醇钠 100	40	13h
4	乙醇	60°C	乙醇钠 100	38	28h

5	乙腈	60°C	乙醇钠 100	70	12h
6	四氢呋喃	60°C	乙醇钠 100	55.6	24h
7	硝基甲烷	60°C	乙醇钠 100	45	12h
8	二氧六环	60°C	乙醇钠 100	56	12h
9	丙酮	Reflux	乙醇钠 100	12	N.R
10	硝基苯	120°C	乙醇钠 100	73	2h
11	甲苯	reflux	乙醇钠 100	12	12h
12	乙腈	reflux	乙醇钠 100	76	2h
13	DMF	120°C	乙醇钠 100	48	N.R
14	DMSO	120°C	乙醇钠 100	48	N.R

a: Isolated yield

从表 2-2 的结果可以看出, 在大极性的溶剂中反应可以得到较高的产率, 在质子性溶剂中的产率较低, 在含有羰基的溶剂中不能反应, 可能是溶剂中的乙醇钠与羰基化合物反应, 不能夺取 γ 位碳原子上的氢。比较不同温度对反应的影响发现, 高温有利于反应的进行。

其次, 对碱进行了筛选和优化。碱性的强弱对于碳负离子的生成以及对整体反应速率有着非常重要的影响。在对碱进行优化时, 采用的溶剂是乙腈, 温度为 120°C(乙腈为回流状态)。

表 2-3 碱对反应产率的影响

Entry	反应条件	碱 (%)	时间(h)	收率(%) ^a
1	乙腈 (reflux)	乙醇钠 50	2	65
2	乙腈 (reflux)	乙醇钠 100	2	76
3	乙腈 (reflux)	乙醇钠 200	2	68
4	乙腈 (reflux)	甲醇钠 100	2	66
5	乙腈 (reflux)	氢化钠 100	2	56
6	乙腈 (reflux)	氢氧化钠 100	2	58
7	乙腈 (reflux)	氢氧化钾 100	2	55
8	乙腈 (reflux)	碳酸钾 50	2	24

a: Isolated yield

通过对碱的筛选可以看出(表 2-3), 在强碱性条件下, 对此反应的催化效率较

高，可以以较高的收率得到多取代苯，随着所用碱的碱性减弱，其反应活性越来越弱，其收率从 76%降低到 24%。另外，反应所用的碱在溶剂中的溶解度也与反应的产率有较大的影响，无机碱在有机溶剂中的溶解度较小，因此反应进行的较慢，而有机碱的溶解度较大，因此，在相同时间内，使用有机强碱的反应速率大于使用无机碱的反映速率。

通过对反应所需溶剂和碱的筛选，可以发现，在乙腈溶剂中回流，乙醇钠作碱，反应时间为 2 个小时的反应条件下，可以得到较高的产率(76%)。

2.5.3 一锅法合成多取代苯的方法的探索

在上述对反应条件的筛选中，所用底物为 α,α -二氰基烯烃化合物与 α,β -不饱和硝基化合物的加成产物，如果在加成反应后不经分离，直接用乙醇钠作碱进行一锅法反应，会更高效地得到一系列多取代苯的化合物。为此，我们对反应的条件进行了改变。我们用乙腈作为第一步加成反应的溶剂，1%三乙胺为催化剂，反应 4 个小时的条件下发现可以以 95%的收率得到加成产物，产物不经分离，直接加入反应物 100%摩尔质量的乙醇钠，回流两个小时，经柱层析分离得到多取代苯，产率 74%。

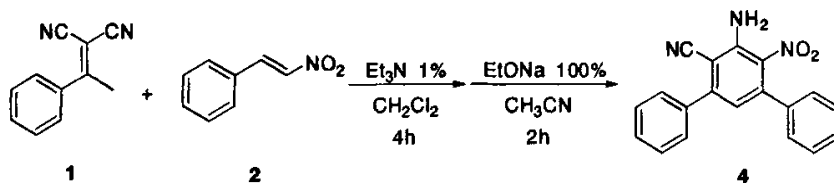


图 2-14

我们以不同类型的 α,α -二氰基烯烃化合物与不同的 α,β -硝基烯烃作为底物进行了反应的扩展(见表 2-4)。

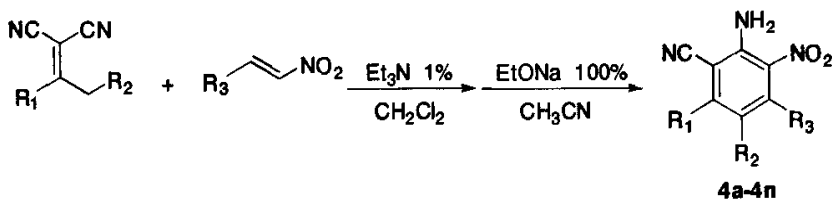
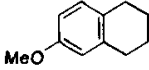
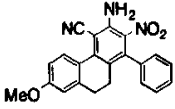
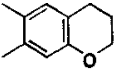
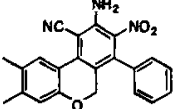

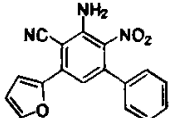

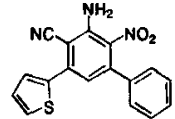


图 2-15

表 2-4 合成的 14 种化合物

Entry	R ₁	R ₂	R ₃	产率% ^a	化合物	T (h) ^b
4a	Ph	H	Ph	76		6
4b	CH ₃	CH ₃	Ph	74		62
4c			Ph	63		10
4d	Ph	H	<i>n</i> -Pr	52		80
4e	CH ₃	H	Ph	69		62
4f	Ph	H		61		20
4g		H	Ph	63		72
4h		H	Ph	79		72
4i	Ph	H		68		12
4j			Ph	71		16

4k		Ph	65		12	
4l		Ph	54		60	
4m		H	Ph	67		30
4n		H	Ph	64		40

a: Isolated yield

b: 反应时间为总反应时间，即加成和分子内亲核反应时间(2h)的总和。

从表 2-4 可以看出，我们共合成了 14 种多取代苯的衍生物，其主要结构为氰基、氨基、硝基取代的联苯类化合物。产率 54%—79%，反应时间为 12h—70h。反应时间差异巨大的其中一个原因是不同的 α,α -二氰基烯烃化合物形成的碳负离子能力不同，与硝基烯烃加成的速度不同，芳香族 α,α -二氰基烯烃化合物活性较强，在碱性条件下容易形成碳负离子，而脂肪族 α,α -二氰基烯烃化合物活性较弱，在相同条件下形成碳负离子的速率较慢；另一个原因是不同结构的 α,β -硝基烯烃的反应活性不同，芳香族 α,β -硝基烯烃的反应活性大于脂肪族 α,β -硝基烯烃，因此，进行加成反应的速率不同。

通过选用不同的 α,α -二氰基烯烃化合物与不同的 α,β -硝基烯烃，可以得到不同种类的多取代芳香族化合物。如含有芳基的 α,α -二氰基烯烃化合物与含有芳基的 α,β -硝基烯烃进行反应可得到多取代的 V 型三联苯类化合物；含有芳基的 α,α -二氰基烯烃化合物与脂肪族的 α,β -硝基烯烃或脂肪族的 α,α -二氰基烯与含有芳基的 α,β -硝基烯烃进行反应可以得到多取代联苯类化合物；含有杂环的 α,α -二氰基烯烃化合物与 α,β -硝基烯烃进行反应可以得到杂环联苯类化合物。

以下是合成的化合物的结构表征数据：

4a: Yield: 76%; light yellow solid; mp: 204.2-205.8°C; ^1H NMR (300Hz, CDCl_3) d(ppm) 5.81 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.19-7.51 (m, 10H); ^{13}C NMR (75Hz, CDCl_3) d(ppm) 149.48, 144.79, 142.91, 137.33, 137.04, 129.80, 128.94, 128.45, 127.23, 121.24, 115.76;

IR (KBr): 3469, 3363, 2923, 2214, 1619, 1559, 1497, 1445, 1328, 1277, 1076, 865, 821, 770, 698, 636 cm^{-1} ; Calculated mass: 315.1008, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 338.0900.

4b: 3-amino-5,6-dimethyl-2-nitrophenyl-4-carbonitrile: Yield: 53%; yellow solid; mp: 208.2-209.4°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 1.90 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.13-7.42 (m, 5H); IR (KBr): 3456, 3362, 3254, 2361, 2219, 1645, 3622, 1592, 1519, 1462, 1363, 1270, 1004, 826, 766, 701, 700 cm^{-1} ; Calculated mass: 267.1008, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 290.0900.

4c: 2-amino-3-nitro-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1- carbonitrile: Yield: 43%; yellow solid; mp, 211.2-214.3°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 1.57 (t, *J* = 5Hz, 2H), 1.73 (t, *J* = 5.16Hz, 2H), 2.156 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 6Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.06-7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 146.04, 141.49, 141.33, 135.55, 128.62, 128.25, 127.90, 126.82, 115.23, 29.51, 27.52, 22.49, 21.71; IR (KBr): 3464, 3357, 2940, 2221, 1641, 1589, 1546, 1516, 1443, 1363, 1335, 1264, 1169, 818, 773, 701 cm^{-1} ; Calculated mass: 293.1164, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 316.1056.

4d: 3-amino-4-nitro-5-propylbiphenyl-2-carbonitrile: Yield: 42%; yellow solid; mp: 113.7-115.2°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 1.00 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 7Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 5H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 145.16, 144.34, 129.65, 128.87, 128.40, 120.84, 115.96, 35.90, 23.73, 14.10; IR (KBr): 3479, 3385, 2965, 2212, 1625, 1591, 1564, 1514, 1448, 1339, 1283, 838, 771, cm^{-1} ; Calculated mass: 281.1164, HRMS (ESI):(M+Na)⁺: 304.1103.

4e: 3-amino-5-methyl-2-nitrophenyl-4-carbonitrile: Yield: 42%; yellow solid; mp: 162.5-164.5°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 2.53 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 147.16, 144.31, 142.92, 137.51, 128.85, 128.75, 127.13, 121.63, 115.17, 21.15; IR (KBr): 3439, 3367, 3261, 2358, 2213, 1652, 1597, 1557, 1519, 1365, 1281, 842, 755, 701 cm^{-1} ; Calculated mass: 253.0851, HRMS (ESI) (M+NH₄)⁺: 271.1190.

4f: 3-amino-7-methoxy-2-nitro-1-phenyl-9,10-dihydrophenanthrene-4-carbonitrile: Yield: 65%; yellow solid; mp: 185.6-187.8°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 2.37 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6Hz, 2H), 3.874 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.92-8.21 (m, 8H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 161.35, 143.45, 1441.98, 129.16, 128.71, 128.40, 128.01, 127.36, 117.44, 113.69, 112.09, 55.40, 29.47, 25.93; IR (KBr): 3470, 3356, 2933, 2833, 2360, 2207, 1615, 1586, 1541, 1495, 1415, 1333, 1266, 1213, 1034, 722, 702 cm^{-1} ; Calculated mass: 371.1270, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 368.1106.

4g: 3-amino-5-(naphthalen-1-yl)-2-nitrobiphenyl-4-carbonitrile: Yield: 63%; yellow solid; mp: 175.2-185.4°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 5.84 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.3-8.08 (m, 12H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 129.98, 128.97, 128.70, 127.31, 127.12, 127.06, 126.46, 125.15, 124.87, 122.68; IR (KBr): 3446, 3342, 3236, 3055, 2360, 2222, 1634, 1586, 1557, 1509, 1418, 1280, 841, 802, 778, 701 cm⁻¹; Calculated mass: 365.1164, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 388.1056.

4h: 3-amino-5-(naphthalen-2-yl)-2-nitrobiphenyl-4-carbonitrile: Yield: 79%; yellow solid; mp: 178.5-181.5°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 5.91 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.35-8.07 (m, 12H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 144.89, 134.32, 128.97, 128.84, 128.56, 128.36, 127.82, 127.38, 127.25, 126.95, 125.51, 121.47; IR (KBr): 3465, 3347, 3028, 2362, 2219, 1621, 15841, 1556, 1495, 1442, 1327, 1272, 850, 818, 752, 697 cm⁻¹; Calculated mass: 365.1164, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 388.1056.

4i: 3-amino-5-(naphthalen-2-yl)-4-nitrobiphenyl-2-carbonitrile: Yield: 68%; yellow solid; mp: 183.2-185.3°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 6.05 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.29-7.84 (m, 12H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 149.57, 145.21, 142.16, 136.85, 135.34, 135.34, 133.53, 130.80, 129.90, 129.04, 128.94, 128.63, 128.53, 126.92, 126.33, 125.39, 125.24, 124.58, 122.18, 115.83; IR (KBr): 3457, 3348, 3235, 2218, 1634, 1594, 1558, 1513, 1281, 862, 803, 776, 698 cm⁻¹; Calculated mass: 365.1164, HRMS (ESI)(M+Na)⁺: 388.1056.

4j: 3-amino-2-nitro-1-phenyl-9,10-dihydrophenanthrene-4-carbonitrile: Yield: 71%; yellow solid; mp: 201.2-203.4°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 2.39 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 7.19-8.25 (m, 9H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 143.26, 140.31, 139.79, 135.66, 131.13, 130.48, 128.77, 128.56, 128.21, 128.04, 127.92, 127.44, 127.10, 117.17, 29.06, 26.00; IR (KBr): 3439, 3367, 3261, 2213, 1652, 1597, 1557, 1519, 1430, 1365, 1281, 842, 755, 701 cm⁻¹; Calculated mass: 341.1164, HRMS (ESI)(M+Na)⁺: 364.1056.

4k: 3-amino-7-methoxy-2-nitro-1-phenyl-9,10-dihydrophenanthrene-4-carbonitrile: Yield: 65%; yellow solid; mp: 185.6-187.8°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) d(ppm) 2.37 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6Hz, 2H), 3.874 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92-8.21 (m, 7H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) d(ppm) 161.35, 143.45, 1441.98, 129.16, 128.71, 128.40, 128.01, 127.36, 117.44, 113.69, 112.09, 55.40, 29.47, 25.93; IR (KBr): 3470, 3356, 2933, 2833, 2360, 2207, 1615, 1586, 1541, 1495, 1415, 1333, 1266, 1213, 1034, 722, 702 cm⁻¹; Calculated mass: 371.1270, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 394.1162.

4l:9-amino-2,3-dimethyl-8-nitro-7-phenyl-6H-benzo[c]chromene-10-carbonitrile: Yield: 54.3%; yellow solid; mp: 207.5-209.5°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) δ(ppm) 2.28(s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.16-8.15 (m, 7H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) δ(ppm) 154.88, 144.69, 142.78, 138.95, 137.77, 134.31, 131.03, 128.93, 127.69, 126.98, 122.25, 118.49, 117.73, 116.78, 65.63, 20.14, 19.26; IR (KBr): 3476, 3362, 2921, 2853, 2361, 2215, 1620, 1592, 1547, 1495, 1435, 1343, 1257, 1101, 1026, 926, 881, 781, 755, 702 cm⁻¹; Calculated mass: 371.1270, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 394.3091.

4m:3-amino-5-(furan-2-yl)-2-nitrobiphenyl-4-carbonitrile: Yield: 67%; yellow solid; mp: 188.4-191.2°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) δ(ppm) 5.96 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.19-7.71 (m, 7H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) δ(ppm) 148.71, 145.35, 144.83, 143.48, 137.60, 136.19, 128.89, 127.15, 117.07, 116.17, 113.33, 112.79; IR (KBr): 3468, 3364, 3149, 2361, 2212, 1617, 1553, 1497, 1438, 1275, 1248, 1029, 757, 698 cm⁻¹; Calculated mass: 305.0800, HRMS (ESI) (M+Na)⁺: 328.0693.

4n: 3-amino-2-nitro-5-(thiophen-2-yl)biphenyl-4-carbonitrile: Yield: 64%; yellow solid; mp: 200.4-202.2°C; ¹H NMR (300Hz, CDCl₃) δ(ppm): 5.94(s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.18-7.76(m, 8H); ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃) δ(ppm): 145.37, 143.33, 141.34, 137.27, 139.00, 128.56, 127.17, 120.55, 116.17; IR (KBr): 3465, 3360, 3102, 2922, 2212, 1617, 1533, 1492, 1421, 1328, 1275, 1244, 850, 762, 704 cm⁻¹; Calculated mass: 321.0572, HRMS (ESI)(M+Na): 344.0464.

2.5.4 反应机理的探讨

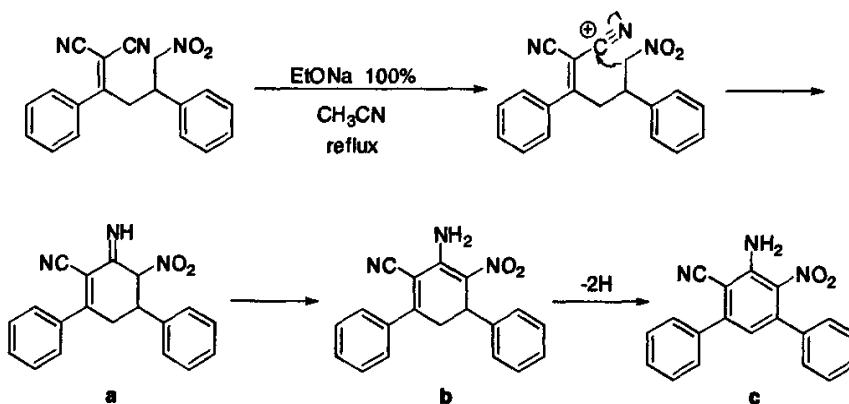


图 2-16

在缩合反应中，分子内的亲核加成反应是在碱催化剂的催化条件下进行的，首先分子内硝基 α 位上氢在强碱性条件下变为碳负离子，生成的碳负离子进攻分子内一个羰基上的带有正电荷的碳原子形成碳—碳键，然后生成亚胺 a。亚胺随即发生互变异构变为伯胺 b。我们重点对 b 到 c 的过程进行了研究并提出了合理的机理。我们设计了两个实验，第一个实验是在隔绝空气、水蒸气条件下进行的，其溶剂经过脱水脱氧处理，在加完溶剂、底物以及碱后迅速的进行脱氧换气，使反应在氩气保护下进行；另一个实验是在氧气的气氛中进行反应，反应同时进行 2 个小时。通过 TLC 检测，第一个实验几乎得不到产物 c，而第二个实验以 76% 的产率得到了化合物 c。这个实验说明了脱氢并形成芳环的过程是在氧气的氧化作用下进行的，没有氧化剂的存在，不能得到 c。核磁共振和单晶 X 衍射证明了其产物的结构。

2.6 多取代苯类化合物应用的简单研究

目前的液晶分子大多数为多取代苯类化合物，本论文介绍了一种合成多取代芳香族化合物方法，并对其进行了简单的性质研究^[58,59]。

首先对样品 4a 进行了液晶性能的测定。下图是 4a 的冷热偏光显微镜图，在熔点附近测定。

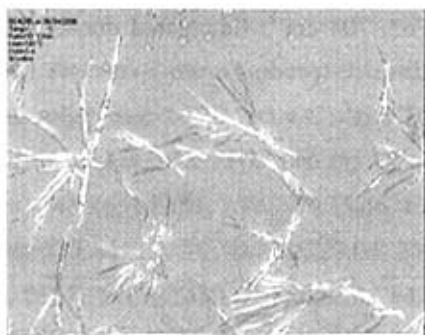


图 2-17

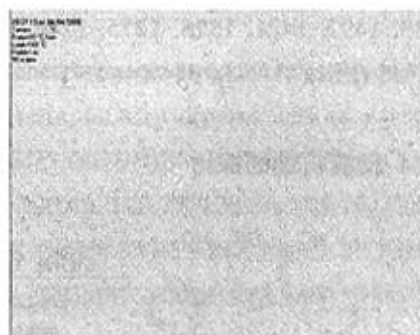


图 2-18

从图 2-17 中可以看出，分子 4a 聚集为细长的棒状晶体，符合液晶分子的基本条件；从图 2-18 中可以看出，在其熔点温度附近，对偏振光产生了折射(图中的亮点)。

图 2-19 是化合物 4a 的 DSC 图，从图中可以看出，在 4a 的温度曲线上发生两次较大的变化，即两次吸热、放热过程，说明在 174-212 $^{\circ}\text{C}$ 温度区间可能发生二次

相变过程。从以上的测试数据来看，化合物 4a 有可能成为一种新类型的液晶，但是更进一步的检测还未进行。

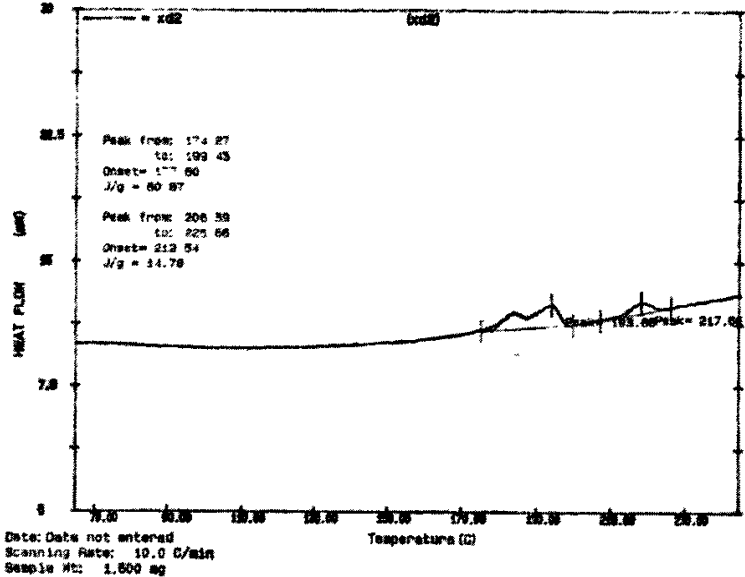


图 2-19

第三章 多取代苯衍生物的晶体结构研究

晶体结构分析是晶体学研究的一个重要领域，它为固体物理学、材料科学、物理化学、分子生物学、医药学等许多学科的基础研究和应用研究提供必不可少的实验依据，使人们从分子、原子及电子分布水平上去理解有关物质的行为规律。为了研究多取代苯环的分子和结构，我们对合成的部分多取代苯(4b、4k、4m)进行了晶体的测定。

3.1 单晶的培养

称取 50 毫克产物 4b 置于 15 毫升试管中，加入 10 毫升正己烷和 1 毫升乙酸乙酯，充分振摇至产物溶解。试管口盖上刺有小孔的滤纸以控制其挥发速度，静置，在室温下缓慢挥发，5 天后出现适合 X-射线衍射分析的针状单晶。以同样的方法得到化合物 4k、4m 的单晶。

3.2 晶体结构的测定

取一定大小的化合物单晶置于 Bruker Smart-1000 CCD 型 X-射线单晶衍射仪上，用石墨单色化的 Mo $K\alpha$ 射线($\lambda=0.71073\text{\AA}$)辐射为光源，在一定温度下收集衍射数据，结构分析由 SHELXTL-97 软件包完成。化合物的结构最初由直接法解出，继而通过全矩阵最小二乘法 F^2 进行修正得到全部非氢原子的坐标及各项异性参数^[60]。

3.3 结果与讨论^[61]

3.3.1 化合物 4b 的晶体结构 $C_{15}H_{13}N_3O_2$

化合物 2b 的测定参数和晶体结构参数列于表 3-1。如图 3-1 所示，该分子为全取代的苯环，由氰基、氨基、硝基和甲基组成。在分子内，两个甲基、氰基和氨基基本与苯环共面，为了避免空间位阻，体积较大的硝基与相连的取代苯环不在一个平面内，其扭角为 $-80.2(6)^\circ$ (O1-N3-C8-C7) 与 $99.3(5)^\circ$ (O2-N3-C8-C7)；两个苯环平面的扭角为 $83.51(0.13)^\circ$ 。

如图 3-2，晶体中分子内有两条氢键，通过这两条氢键，分子可在不同的两个方向上形成二聚体。N—N 原子之间的距离是 $3.091(5)\text{\AA}$ ，成对的 N—H \cdots N(1-x,2-y,-z) 形成一个合成子 $R^2_2(12)$ ；C—O 原子之间的距离是 $3.400(9)\text{\AA}$ ，成对的 C—H \cdots O(1-x,-y,1-z) 形成一个合成子 $R^2_2(12)$ 。通过这两条氢键的相互作用，分子可以

在一维方向上无限延伸，形成一条分子链。

表 3-1 化合物 2b 的晶体结构参数和测定参数

Empirical formula	$C_{15}H_{13}N_3O_2$
Formula weight	267.28
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a=8.607(3) Å alpha=69.067(5) deg b=8.616(3) Å beta=72.279(6) deg c=10.540(3) Å gamma = 78.507(6) deg
Volume	691.8(4) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.283 mg/m ³
Absorption coefficient	0.088 mm ⁻¹
F(000)	280
Crystal size	0.28 x 0.20 x 0.07 mm
Theta range for data collection	2.14 to 25.10 deg
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 9, -11 ≤ l ≤ 12
Reflections collected / unique	3569 / 2429 [$R_{(int)} = 0.0217$]
Completeness to theta = 25.10	98.4 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9943 and 0.9755
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2429 / 0 / 184
Goodness-of-fit on F ²	1.061
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0681, wR2 = 0.1885
R indices (all data)	R1 = 0.1327, wR2 = 0.2323
Extinction coefficient	0.027(10)
Largest diff. peak and hole	0.240 and -0.204 e. Å ⁻³

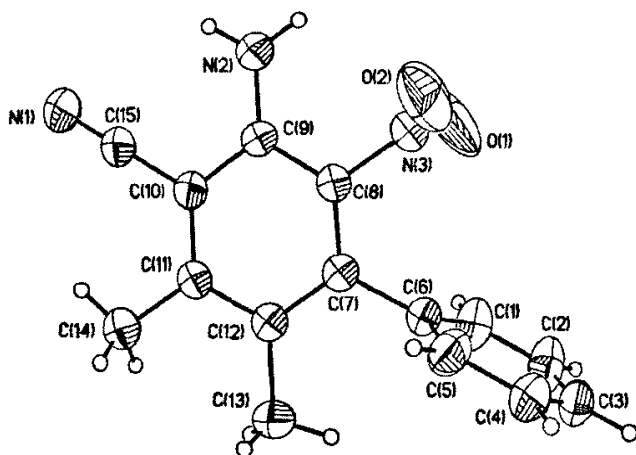


图 3-1 化合物 4b 的分子结构图

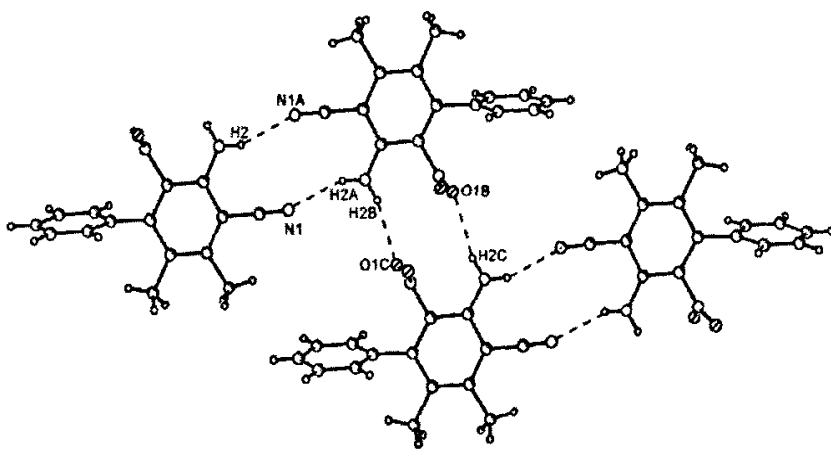


图 3-2 化合物 4b 中的氢键

3.3.2 化合物 4m 的晶体结构 $C_{17}H_{11}N_3O_3$

从图 3-3 中可以看出, 该分子由三个环组成, 即咪唑环, 取代的苯环和一个单独的苯环。为了避免体积上的位阻, 三个环都不在一个平面内, 它们之间互相存在一个扭角, 分别为 $21.13(13)^\circ$ (咪唑环与取代苯环) 和 $48.84(7)^\circ$ (取代苯环与苯环)。氰基与氨基基本与取代的苯环共面。硝基体积较大, 与取代的苯环不在同一平面内, 与苯环的扭角分别为 $-36.4(2)^\circ$ $C(9)-C(8)-N(3)-O(2)$ and $-34.2(3)^\circ$ $C(7)-C(8)-N(3)-O(3)$ 。分子间的两条氢键的相互作用使两个分子相互形成二聚体。N—N 原子之间的距离是 $3.099(3)\text{\AA}$ ($2/3-x, 1/3-y, -2/3-z$)。成对的 N—H \cdots N 形成一个合分子 $R_2^2(12)$ 。

如图 3-4 所示, 在晶体结构中存在 C_3 螺旋。通过 $C-H\cdots p$ ($1/3-x+y, 2/3-y, -1/3+z$)

作用把分子连接成螺旋结构，C—H…Cg(呋喃环中心)的距离为 2.847Å。通过 C—H…p 与 N—H…N 的相互作用，把分子连接成三维超分子结构。

表 3-2 化合物 13m 的晶体结构参数和测定参数

Empirical formula	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₃
Formula weight	305.29
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Rhombohedral, R-3
Unit cell dimensions	a = 36.6123(16)Å alpha = 90 deg b = 36.6123(16)Å beta = 90 deg c = 5.5797(3)Å gamma = 120 deg
Volume	6477.3(5) Å ³
Z, Calculated density	18, 1.409mg/m ³
Absorption coefficient	0.100 mm ⁻¹
F(000)	2844
Crystal size	0.41 x 0.20 x 0.14 mm
Theta range for data collection	1.93 to 25.10 deg
Limiting indices	-43 ≤ h ≤ 43, -26 ≤ k ≤ 43, -6 ≤ l ≤ 6
Reflections collected / unique	11180 / 2568 [R _(int) = 0.0412]
Completeness to theta = 25.10	100 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9859 and 0.9601
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2568 / 0 / 217
Goodness-of-fit on F ²	1.013
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0416, wR2 = 0.1031
R indices (all data)	R1 = 0.0734, wR2 = 0.1154
Extinction coefficient	0.00064(17)
Largest diff. peak and hole	0.212 and -0.184 e. Å ⁻³

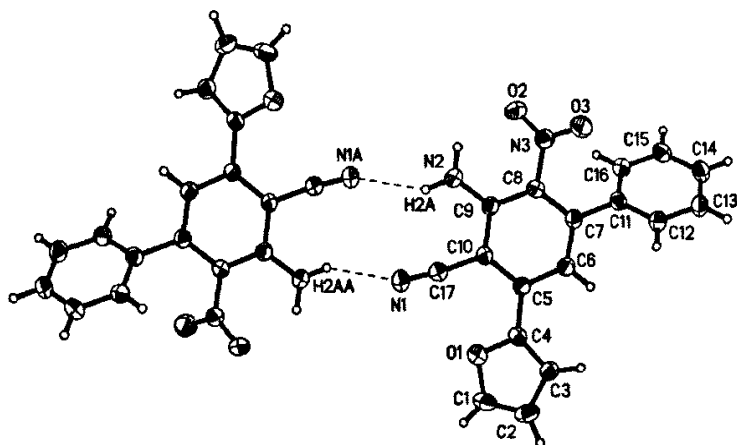


图 3-3 化合物 4 的分子结构图

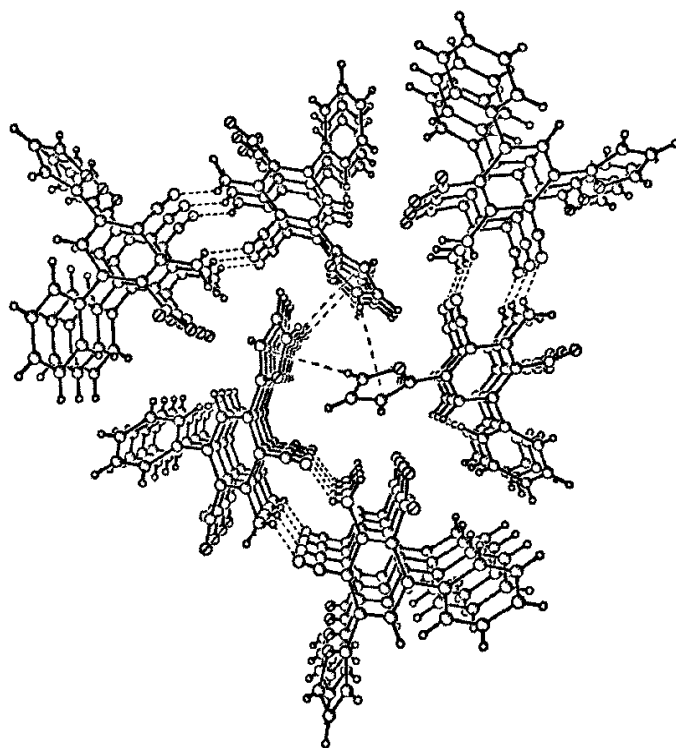


图 3-4 化合物 3 中的 C—H... π 作用

3.3.3 化合物 4k 的晶体结构 $C_{22}H_{17}N_3O_3$

如图 3-5 所示，该分子与前两个分子具有相似的结构，主要由氰基、氨基、硝基、甲氧基等官能团组成，分子骨架由一个四氢萘环、取代的苯环和一个孤立的苯环构成，其中四氢萘环与取代的苯环共用两个碳原子。由于氨基、硝基等基团

占据了较大的空间,所以孤立的苯环与取代的苯环不共面,它们之间的扭角为 65.79 (0.11)。和前两个分子一样,通过一对 $N-H\cdots N(2-x,1-y,1-z)$ 相互作用把两个分子连接成二聚体。

表 3-3 化合物 4k 的晶体结构参数和测定参数

Empirical formula	$C_{22}H_{17}N_3O_3$
Formula weight	371.39
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a=8.4803(6) Å alpha=94.684(2) deg b=10.1495(7) Å beta=95.9530(10)deg c=5.5797(3)Å gamma=102.2920(10)deg
Volume	1815.3(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.359mg/m ³
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹
F(000)	776
Crystal size	0.32×0.28×0.14 mm
Theta range for data collection	1.89 to 25.10 deg
Limiting indices	-10≤h≤9, -12≤k≤10, -18≤l≤25
Reflections collected / unique	9399 / 6367 [R(int) = 0.0301]
Completeness to theta = 25.10	98.7%
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9867 and 0.9711
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6367 / 0 / 524
Goodness-of-fit on F ²	0.963
Final R indices [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0478, wR ₂ = 0.1030
R indices (all data)	R ₁ = 0.1308, wR ₂ = 0.1254
Extinction coefficient	0.0040(7)
Largest diff. peak and hole	0.170 and -0.188 e. Å ⁻³

分子间存同时在 $C-H \cdots \pi(1-X, -Y, 1-Z)$ 作用, $C-H \cdots Cg(H14 \text{ 与苯环中心})$ 的距离为 2.78 \AA 。如图 3-6 所示, 通过 $C-H \cdots \pi$ 作用与 $N-H \cdots N$ 氢键作用, 把分子连接成一个分子链。

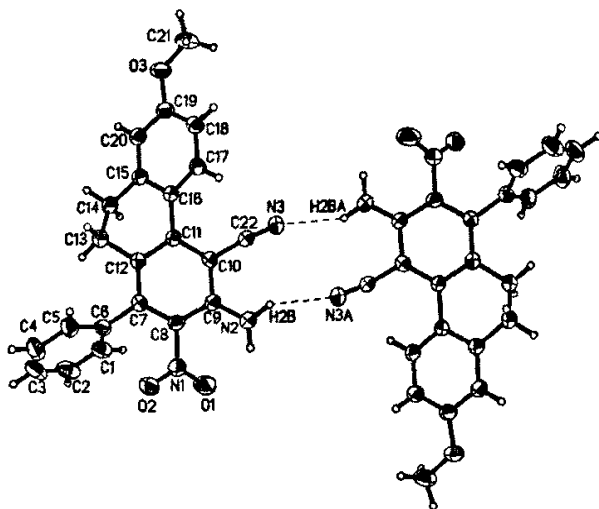


图 3-5

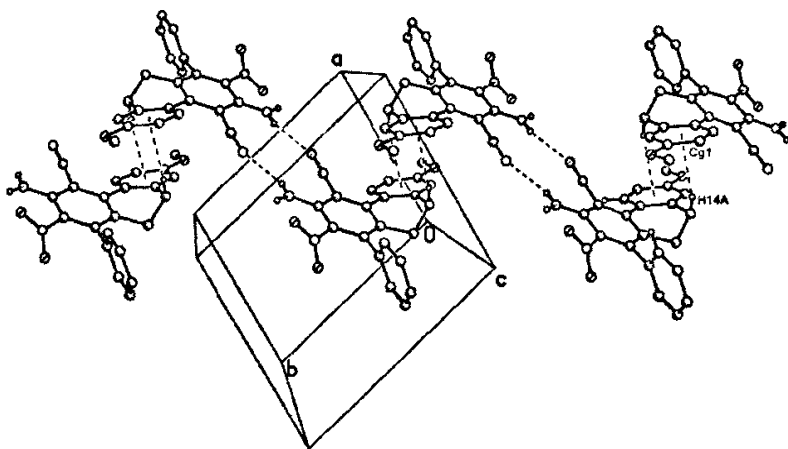


图 3-6

由于分子内二氢萘环上的两个亚甲基发生位置的变化, 所以在此晶体内存在另一构象。在此构象中, 如图 3-7 所示, 在此分子晶体中还有一条氢键 $N-H \cdots O(-1+x, -1+y, z)$, 通过分子间氢键的相互作用, 使分子在一维方向上形成了分子链。

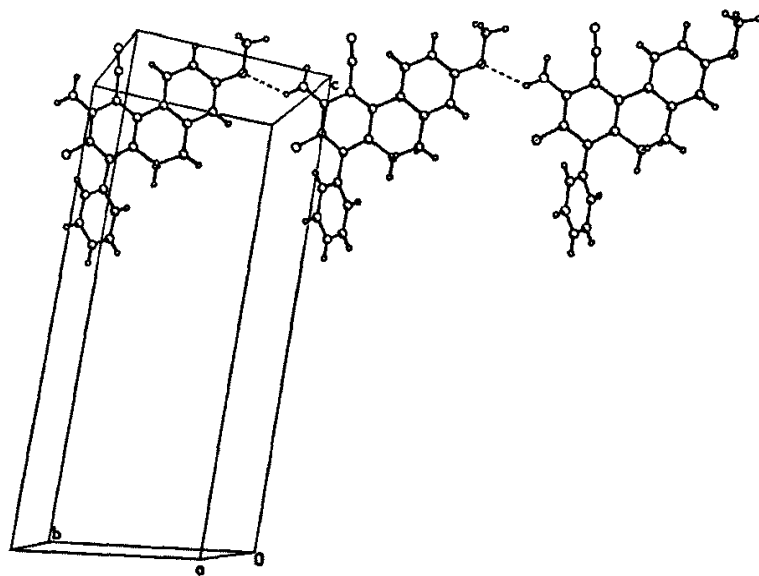


图 3-7

通过对我们合成的一系列多取代苯的晶体结构的研究，证实了我们合成的是一类新型的多取代苯类化合物，同时也确定了它们的空间构型，并了解了这些晶体在空间的排布状态。

第四章 结 论

多取代苯类及其衍生物是一类非常重要的化合物，在化工、医药等领域，合成新型的多取代苯类化合物对开发新的药物、试剂等开创了新的方向。本文通过全新的方法合成了多官能团的取代苯，培养了 3 种多取代苯类化合物的单晶，并对它们的晶体结构及其分子间的作用力进行了研究。

4.1 基本结论

4.1.1 以 α,α -二氰基烯烃与 α,β -不饱和硝基化合物反应形成的底物进行了合成多取代苯的研究，优化了反应条件，对反应所需的溶剂、碱、温度等条件进行了筛选，得到一种新型多取代苯类化合物，并建立了一种合成新型多取代苯的方法。

4.1.2 进行了一锅法合成多取代苯的方法研究，通过此方法可以方便、高效 (74%) 的得到多官能团的多取代苯及其衍生物。实现了从醛、酮出发，合成多取代苯环的新方法。

4.1.3 对合成的晶体结构进行了测定，并对它们的晶体结构进行了研究。在这三个晶体中，都存在 $N-H\cdots N$ 氢键，并通过分子间的两条 $N-H\cdots N$ 氢键把两个分子连接成二聚体。晶体 4b 存在 $N-H\cdots O$ 氢键，通过两条氢键相互作用把分子连接成一维的链式结构。晶体 4m 中存在 $C-H\cdots \pi$ 作用，并且通过 $C-H\cdots \pi$ 作用把分子连接成一个柱状螺旋结构。通过氢键和 $C-H\cdots \pi$ 作用把分子组装成三维的网络结构。晶体 4k 中存在 $C-H\cdots O$ 氢键，通过 $C-H\cdots O$ 氢键作用把分子连成一维链式结构。

4.2 本论文的主要创新点

4.2.1 对 α,α -二氰基烯烃与 α,β -不饱和硝基化合物进行加成反应的条件进行了优化，并以很高的产率(97%)得到了目标加成的产物。

4.2.2 提供了一种合成新型多取代苯的方法，该方法经济、高效、无毒、反应条件温和，可以得到高度取代的多官能团的苯环。

4.2.3 用 X-射线对合成的多取代苯的晶体结构进行了测定，并对它们的结构进行了分析。这些晶体中都存在氢键，并通过成对的氢键相互作用使两个分子形成二聚体，对晶体的组成稳定起了很重要的作用。

4.3 有待于进一步研究的问题

4.3.1 继续对反应进行研究，进一步提高合成多取代苯类化合物的产率。

4.3.2 对合成的多取代苯进行进一步的衍生化反应，可以得到更多新型的分子，对寻找新型的药物前体、液晶材料提供物质基础。

4.3.2 进一步对合成的多取代苯进行液晶性能的研究。

参考文献

- [1] Astruc, D., Ed. *Modern Arene Chemistry*[M]. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002.
- [2] Guoping Mao, Jianguo Wang, Scott R. Clingman, and Christopher K. Ober. *Molecular Design, Synthesis, and Characterization of Liquid Crystal-Coil Diblock Copolymers with Azobenzene Side Groups*[J]. *Macromolecules*, 1997, 30: 2556-2567.
- [3] Detlef Pauluth, Kazuaki Tarumi. *Advanced liquid crystals for television*[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2004, 14: 1219-1227.
- [4] Olivier Lavastre, Ilya Illitchev, Gwenaelle Jegou, and Pierre H. Dixneuf. *Discovery of New Fluorescent Materials from Fast Synthesis and Screening of Conjugated Polymers*[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124: 5278-5279.
- [5] X. Q. Lin, B. J. Chen, X. H. Zhang, C. S. Lee, H. L. Kwong, and S. T. Lee. *A Novel Yellow Fluorescent Dopant for High-Performance Organic Electroluminescent Devices*[J]. *Chem. Mater.*, 2001, 13: 456-458.
- [6] Cleo J. C. Connolly, James M. Hamby, and Annette M. Doherty. *Discovery and Structure-activity Studies of a novel series of pyrido [2,3-d] pyrimidine tyrosine kinase inhibitors*[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7(18): 2415-2420.
- [7] Xuechun Zhang, Christophe Marchand, Allison A. Johnson, Rajeshri G. Karki, Pathak, Yves Pommier and Terrence R. Burke, Jr. *Azido-Containing Aryl β -Diketo Acid HIV-1 Integrase Inhibitors*[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13: 1215-1219.
- [8] Bruce A. Steinbaugh, Harriet W. Hamilton, J.V.N. Vara Prasad, Kimberly S. Para, Peter J. Tummino, Donna Ferguson, Elizabeth A. Lunney, and C. John Blankley. *A topliss tree analysis of the hiv-protease inhibitory activity of 6-phenyl-4-hydroxy-pyran-2-ones*[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1996, 6(10): 1099-1104.
- [9] Smith M B, *Organic Synthesis*[M]. New York: McGraw-Hill, Inc, 1994: 1313-1317.
- [10] Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of*

- Practical Organic chemistry[M]. 5th ed. England: Addison Wesley Longman Limited, 1989: 1006-1019.
- [11] Olah G A, Malhotra R, Narang S C. Nitration[M]. Weinheim: VCH, 1989.
- [12] Victor Snieckus, Directed Ortho Metalation. Tertiary Amide and Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics[J], Chem. Rev., 1990, 90: 879-933.
- [13] Erwin Bunce, Julian M. Dust, and François Terrier, Rationalizing the Regioselectivity in Polynitroarene Anionic α -Adduct Formation. Relevance to Nucleophilic Aromatic Substitution[J]. Chem. Rev., 1995, 95: 2261-2280.
- [14] Dötz K H, Tomuschat P. Annulation reactions of chromium carbene complexes: scope, selectivity and recent developments[J]. Chem. Soc. Rev., 1999, 28: 187-198.
- [15] Huan Wang, Jie Huang, William D. Wulff, and Arnold L. Rheingold. The First Examples of a Meta-Benzannulation from the Reaction of Fischer Carbene Complexes with Alkynes[J]. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 8980-8981.
- [16] Zhenfeng Xi, Kimihiko Sato, Ye Gao, Jianming Lu, and Tamotsu Takahashi. Unprecedented Double C-C Bond Cleavage of a Cyclopentadienyl Ligand[J]. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 9568-9569.
- [17] Andrei V. Vorogushin, William D. Wulff, and Hans-Jürgen Hansen. Stereoselectivity of the Benzannulation Reaction: Efficient Central-to-Axial Chirality Transfer[J]. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124: 6512-6513.
- [18] Rick L. Danheiser, Ronald G. Brisbois, James J. Kowalczyk, and Raymond F. Miller. An Annulation Method for the Synthesis of Highly Substituted Polycyclic Aromatic and Heteroaromatic Compounds[J]. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112(8): 3093-3100.
- [19] Rick L. Danheiser, Stephen K. Gee. A Regiocontrolled Annulation Approach to Highly Substituted Aromatic Compounds[J]. J. Org. Chem., 1984, 49(9): 1672-1674.
- [20] Peter Langer, Gopal Bose. Reaction of Bis(silyl enol ether)s—[3+3] Cyclizations of 1,3-Bis(silyl enol ether)s with 1,1-Diacetylcyclopentane and 1,1-Diacetylcyclopropane[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 4033-4036.
- [21] Alan R. Katritzky, Jianqing Lib and Linghong Xie. [3+3] Benzannulations of benzenoid and heteroaromatic-ring systems[J]. Tetrahedron, 1999, 55: 8263-8293.
- [22] Naoki Asao, Kumiko Takahashi, Taisuke Kasahara, and Yoshinori Yamamoto.

- AuCl₃-Catalyzed Benzannulation: Synthesis of Naphthyl Ketone Derivatives from o-Alkynylbenzaldehydes with Alkynes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124: 12650-12651.
- [23] Naoki Asao, Tsutomu Nogami, and Yoshinori Yamamoto. Lewis Acid-Catalyzed Benzannulation via Unprecedented [4+2] Cycloaddition of o-Alkynyl(oxo) benzenes and Enynals with Alkynes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125: 10921-10925.
- [24] Naoki Asao, Haruo Aikawa, and Yoshinori Yamamoto. AuBr₃-Catalyzed [4+2] Benzannulation between an Enynal Unit and Enol[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 7458-7459.
- [25] Okram Barun, Sukumar Nandi, Kausik Panda, Hiriyakkanavar Ila, Hiriyakkanavar Junjappa. [4+2] Cycloaromatization of 4-Bis(methylthio)- 3-buten-2-one with Active Methylene Ketones: A Simple and Facile Phenol Annulation[J]. *J. Org. Chem.*, 2002, 67: 5398-5401.
- [26] Xihe Bi, Dewen Dong, Qun Liu, Wei Pan, Lei Zhao, and Bing Li. [5+1] Annulation: A Synthetic Strategy for Highly Substituted Phenols and Cyclohexenones[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127: 4578-4579.
- [27] Llorente V. R. Bonaga, Han-Cheng Zhang, Alessandro F. Moretto, Hong Ye, Diane A. Gauthier, and Bruce E. Maryanoff .Synthesis of Macrocycles via Cobalt-Mediated [2+2+2] Cycloadditions[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127: 3473-3485.
- [28] Philip Turnbull and Harold W. Moore. Regioselective Synthesis of Highly Substituted Naphthols[J]. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 644-649.
- [29] Stefano Serra, Claudio Fuganti, and Alberto Moro. Regiospecific Synthesis of Heterosubstituted Phenols from 3-Alkoxy carbonyl-3,5-dienoic Acids via Benzannulation Reaction[J]. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 7883-7888.
- [30] Kohei Tamao, Koji Sumitani, Makoto Kumada. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94(12): 4374-4376.
- [31] R. J. P. Corriu and J. P. Masse. Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls[J]. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1972: 144-145.
- [32] Berta Gómez-Lor, Óscar de Frutos, and Antonio M. Echavarren. Synthesis of 'crushed fullerene' C₆₀H₃₀[J]. *Chem. Commun.*, 1999: 2431-2432.

- [33] Goverdhan Mehta, Gautam Panda and P.V.V. Srirama Sarma. A Short Synthesis of 'Bucky-bowl' C₃-Hemifullerene (Triindenotriphenylene)[J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39: 5835-5836.
- [34] Stefan Hagen and Lawrence T. Scott. A Convenient Synthesis of Benzo (c)naphtha(2,1-p)chrysene[J]. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 7198-7199.
- [35] Margaret M. Boorum, Yury V. Vasil'ev, Thomas Drewello, Lawrence T. Scott. Groundwork for a Rational Synthesis of C₆₀: Cyclodehydrogenation of a C₆₀H₃₀ Polyarene[J]. *Science*, 2001, 294(5543): 828-831.
- [36] Tamio Hayashi, Mitsuo Konishi, Yuji Kobori, Ken Hirotsu. Dichloro [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium(II): an effective catalyst for cross-coupling of secondary and primary alkyl Grignard and alkylzinc reagents with organic halides[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106(1): 158-163.
- [37] Norio Miyaura, Makoto Satoh and Akira Suzuki. Stereo- and regiospecific syntheses to provide conjugated (E, Z)- and (Z, Z)- alkadienes, and arylated (Z)-alkenes in excellent yields via the palladium-catalyzed cross-coupling reactions of (Z)-1-alkenylboronates with 1-bromoalkenes and aryl iodides[J]. *Tetrahedron Letters*, 1986, 27(32): 3745-3748.
- [38] Norio Miyaura and Akira Suzuki. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst[J]. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, 1979: 866-867.
- [39] Norio Miyaura' and Akira Suzuki'nt. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds[J]. *Chem. Rev.*, 1995, 95: 2457-2483.
- [40] John K. Stille. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles [New Synthetic Methods (58)][J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25(6): 508-524.
- [41] Anthony O. King, Nobuhisa Okukado and Ei-ichi Negishi. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enyn es by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides[J]. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977: 683-684.
- [42] Thomas Stüdemann, Paul Knochel. New Nickel-Catalyzed Carbozincation of Alkynes: A Short Synthesis of (Z)-Tamoxifen[J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36(1-2): 93-95.
- [43] Henecka, H., in Houben-Weyl-Müller, "Methoden der organischen Chemie"[M].

- 4te Auf, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1952: 503.
- [44] House, H. O., "Modern Synthetic Reactions"[M]. Benjamin, New York, 1965: 218-226.
- [45] Kohler E. P., Barrett. G. R. Soxazoline oxides III Triphenyl-isoxazoline oxide[J]. J Am. Chem. Soc., 1924, 46(9): 2105-2113.
- [46] Steven R. Woodcock, Bruce P. Branchaud. Synthesis of Nitrolipids. All Four Possible Diastereomers of Nitrooleic Acids: (E)- and (Z)-, 9- and 10-Nitro-octadec-9-enoic Acids[J]. Organic. Lett., 2006, 8: 3931-3934.
- [47] 薛东. α,β -不饱和和二氰基化合物参与的不对称转移氢化和烯丙位 Micheal 加成反应研究[D]. 成都: 中国科学院成都有机化学研究所, 2005.
- [48] Bruneau, P., Taylor, P. J., Wilkinson, A. J. The tautomerism of indazolinine in aqueous solution, a note on the "principle of vinylogy"[J]. J. Chem. Soc. Perkin. Trans., 1996, 11: 2263-2269.
- [49] Reynold.C., Fuso.N, The Principle of Vinylogy. Chem. Rev, 1935, 16(1): 1-27.
- [50] Casiraghi, G, Zanardi, F., Appendino, G., Rassa, G. The Vinylogous Aldol Reaction: A Valuable, Yet Understated Carbon-Carbon Bond-Forming Maneuver [J]. Chem. Rev., 2000, 100(6): 1929-1972.
- [51] Scott K. Bur and Stephen F. Martin. Vinylogous Mannich reactions: selectivity and synthetic utility[J]. Tetrahedron, 2001, 57: 3221-3242.
- [52] Bryant E. Rossiter, Nicole M. Swingle, Asymmetric conjugate addition[J]. Chem. Rev., 1992, 92(5): 771-806.
- [53] Mukund P. Sibi, Shankar Manyem. Enantioselective Conjugate Additions[J]. Tetrahedron, 2000, 56: 8033-8061.
- [54] Ying-Chun Chen, Dong Xue, Jin-Gen Deng. Efficient asymmetric transfer hydrogenation of activated olefins catalyzed by ruthenium amido complexes[J]. Tetrahedron Letters, 2004, 45: 1555-1558.
- [55] Jian-Wu Xie, Dong Xue, Xiao-Li Ma, Ying-Chun Chen, Organocatalytic and direct asymmetric vinylogous Michael addition of α,α -dicyanoolefins to α,β -unsaturated aldehydes[J]. Chem. Commun., 2006: 1563-1565.
- [56] Dong Xue, and Jin-Gen Deng. Asymmetric Direct Vinylogous Michael Reaction of Activated Alkenes to Nitroolefins Catalyzed by Modified Cinchona Alkaloids[J]. Organic. Lett., 2005, 7: 5293-5296.
- [57] Thomas B. Poulsen, Mark Bell and Karl Anker J gensen. Organocatalytic

- asymmetric allylic carbon-carbon bond formation[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2006, 4: 63-70.
- [58] P. J. Collings, *Liquid Crystals, Nature's Delicate Phase of Matter*[M]. Princeton University Press, Princeton, 1990.
- [59] Detlef Pauluth and Kazuaki Tarumi, *Advanced liquid crystals for television*[J]. *J. Mater. Chem.*, 2004, 14: 1219-1227.
- [60] Sheldrick, G. M., *SHELXL97. Program for the Refinement of Crystal Structures*[M]. University of Göttingen, Germany 1997.
- [61] Bernstein J, Davis R E, Shimoni L, Chang N L, *Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals*[J]. *Angew. Chem. Ed. Engl.*, 1995, 34: 1555-1573.

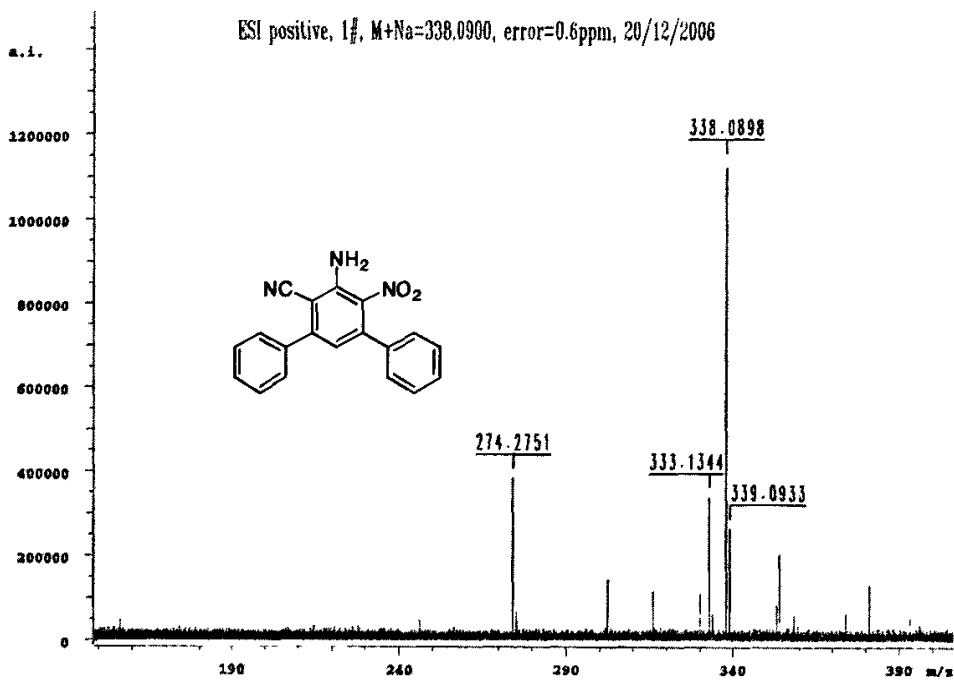


图 1c

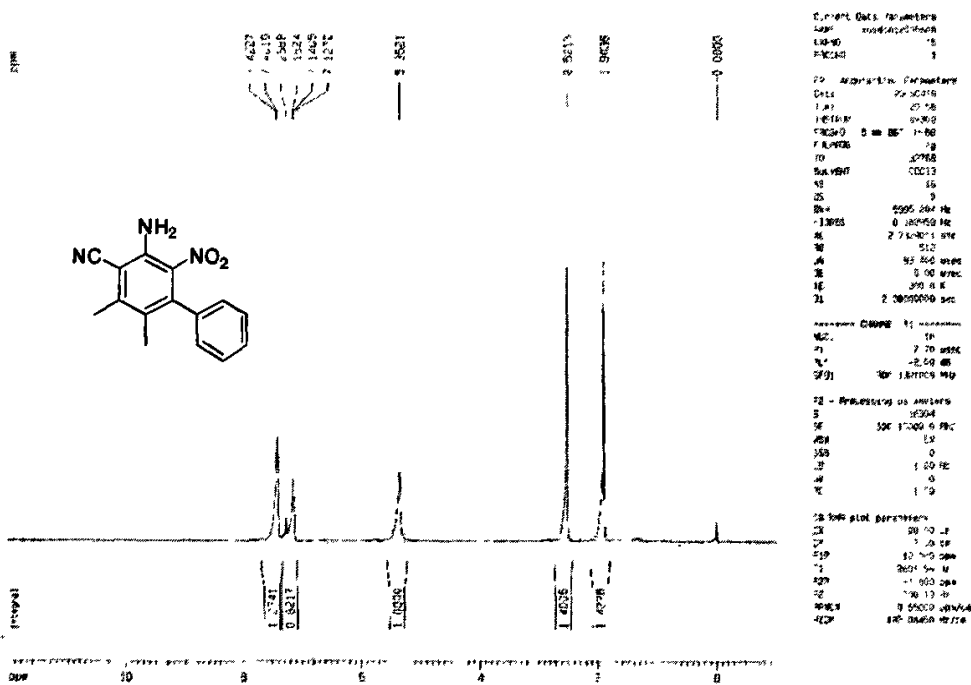


图 2a

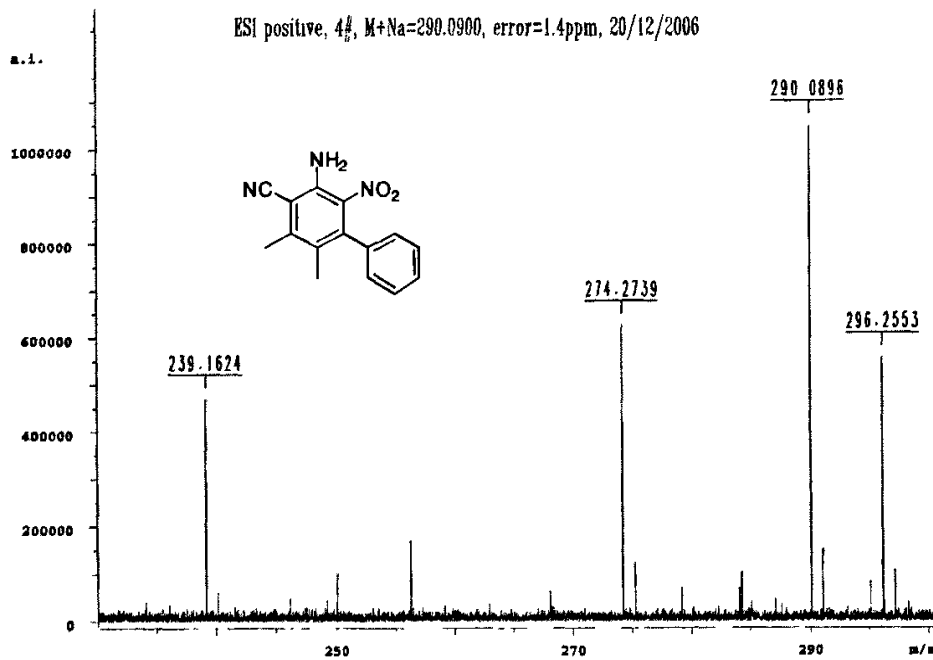


图 2b

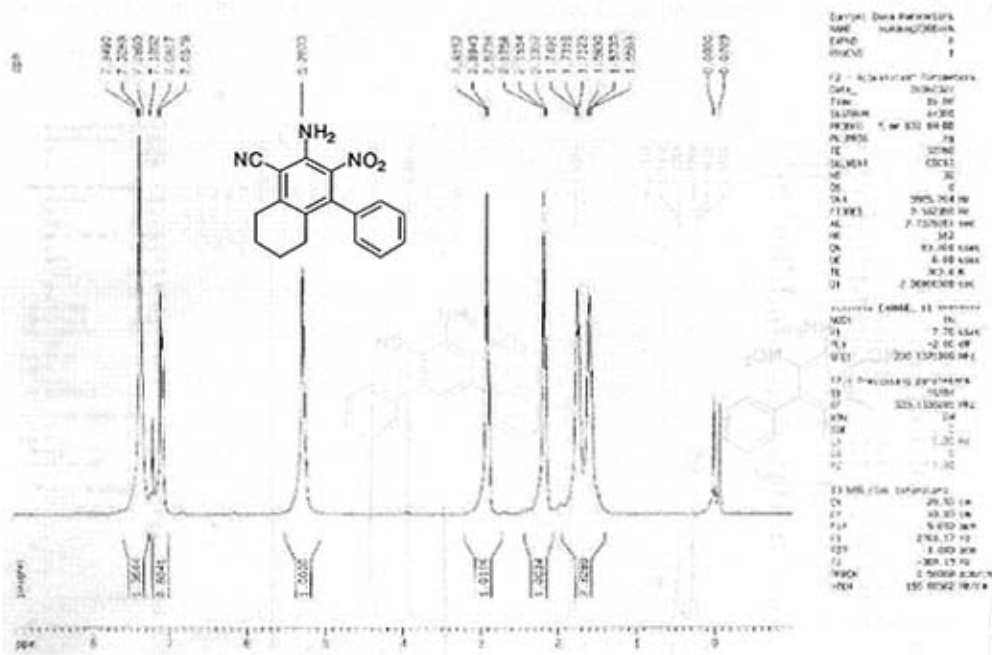


图 3a

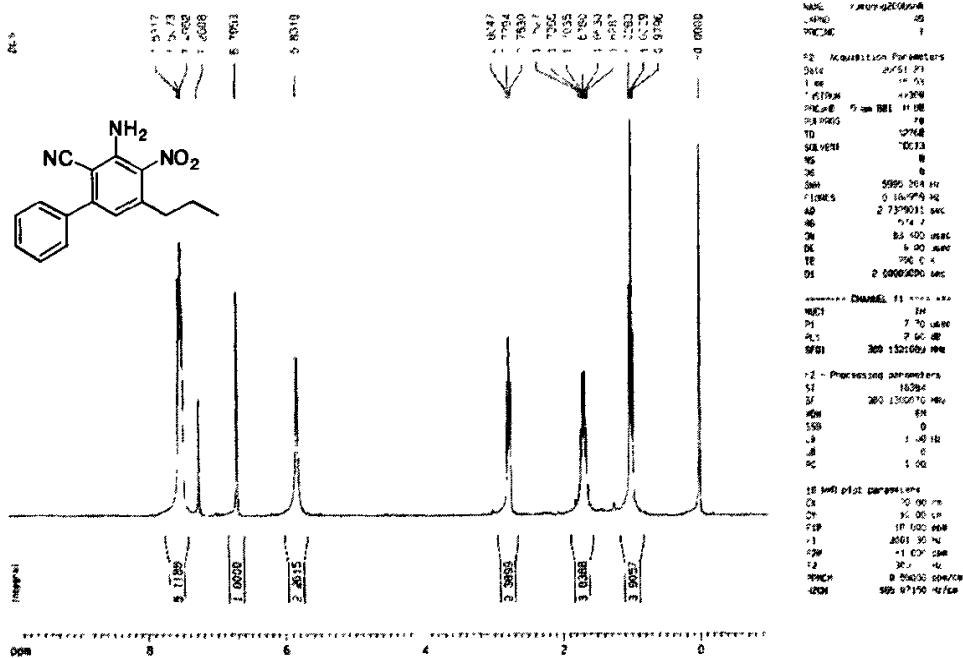


图 4a

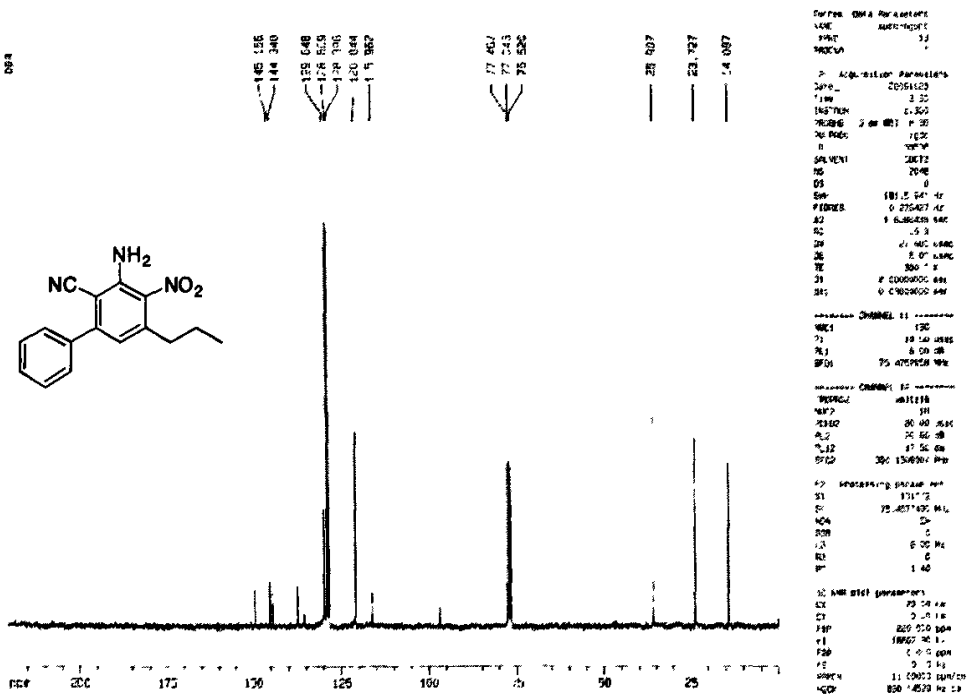


图 4b

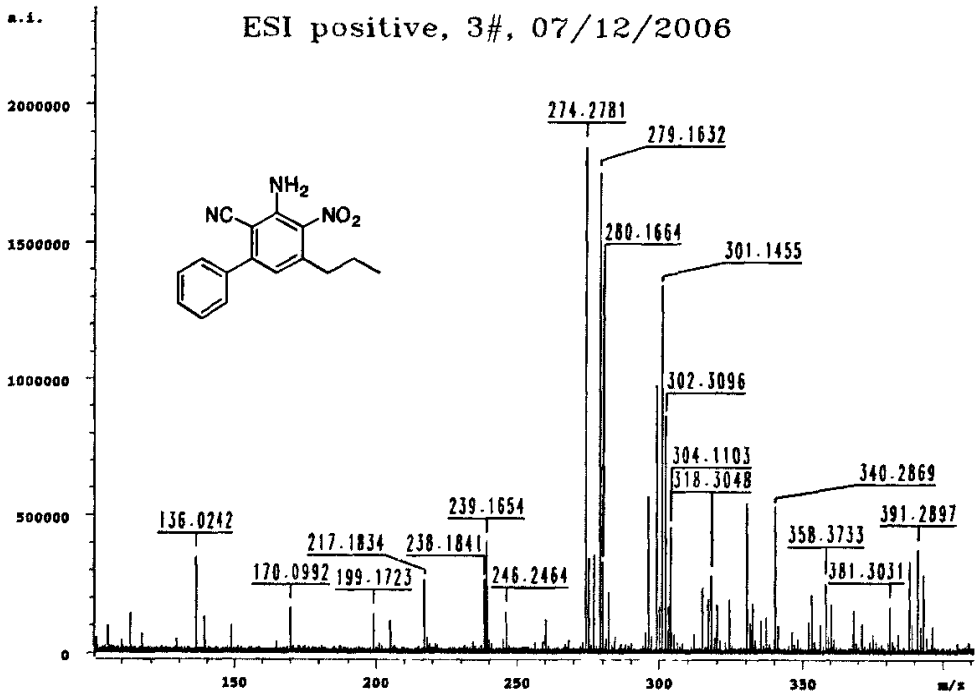


图 4c

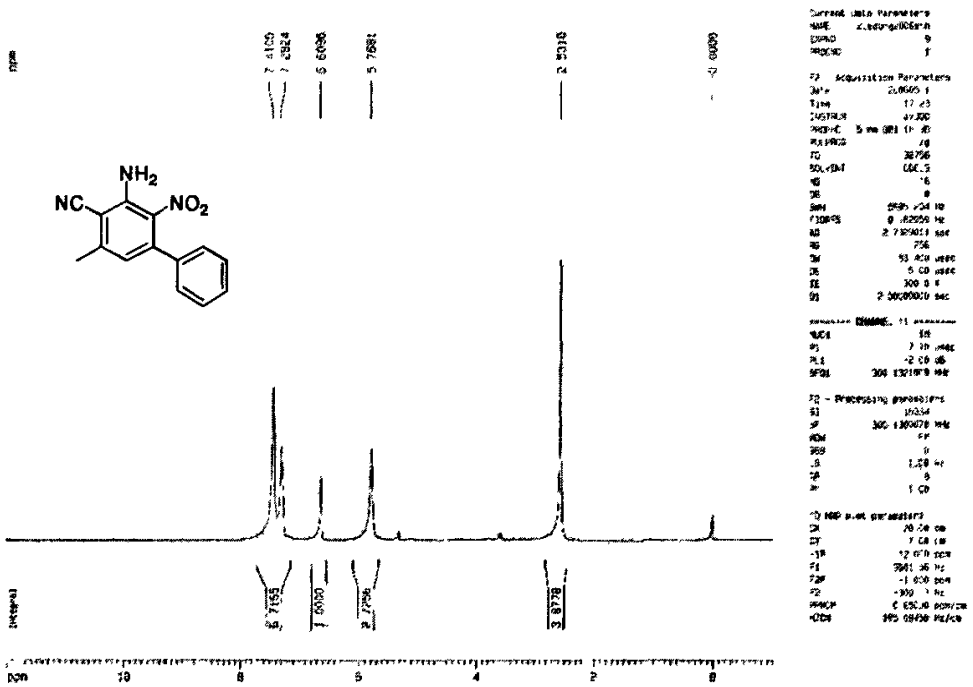


图 5a

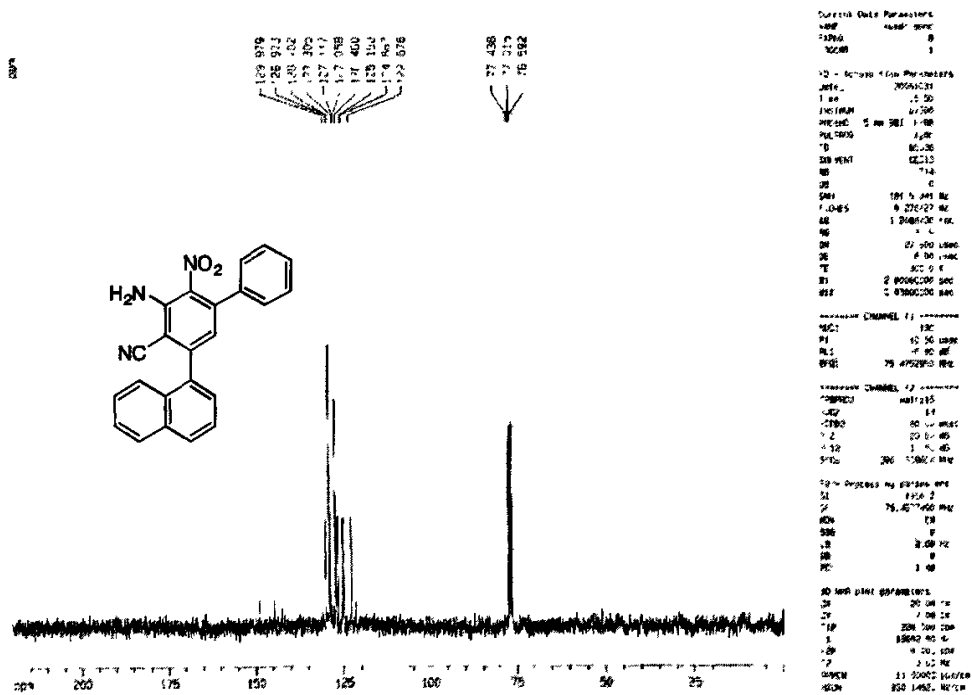


图 7b

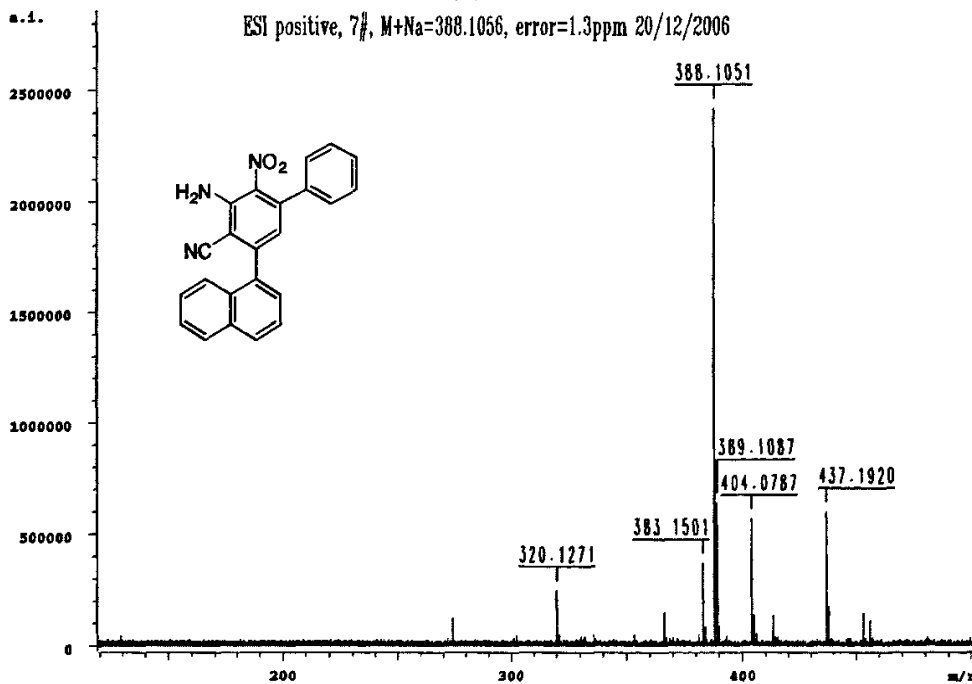


图 7c

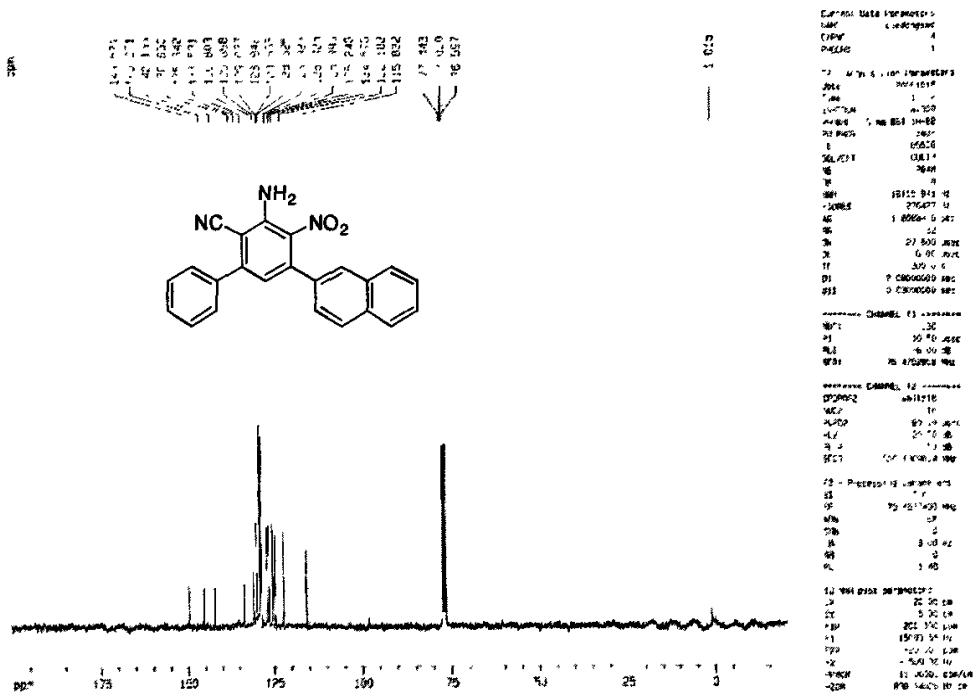


图 9b

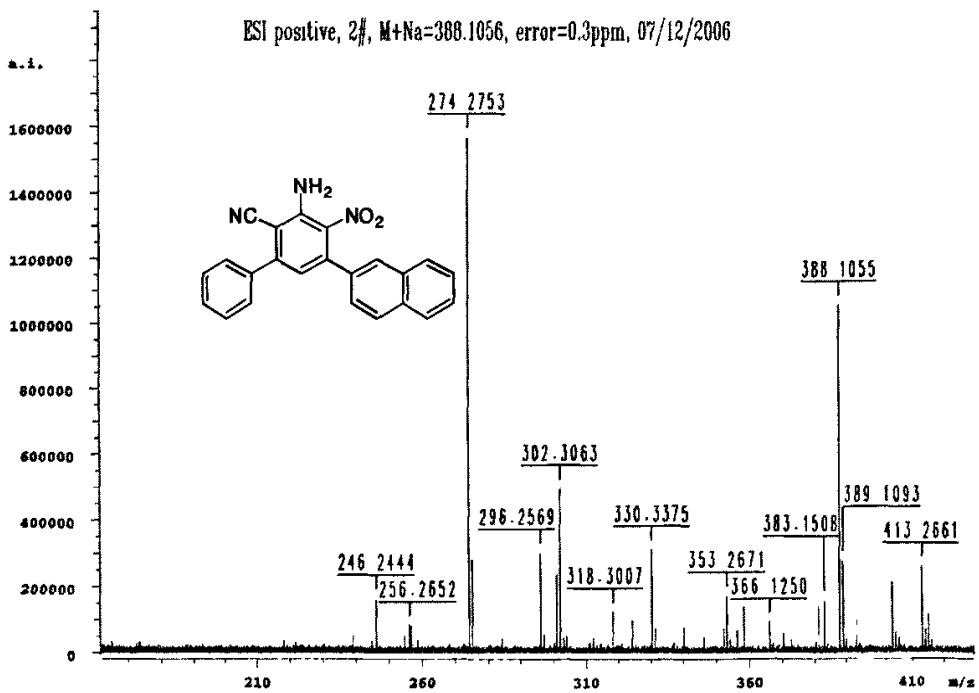
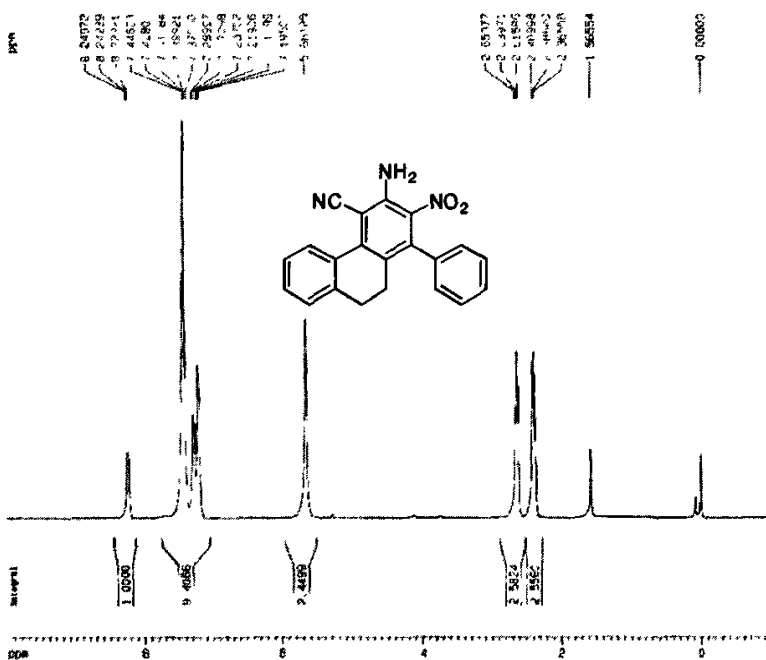


图 9c



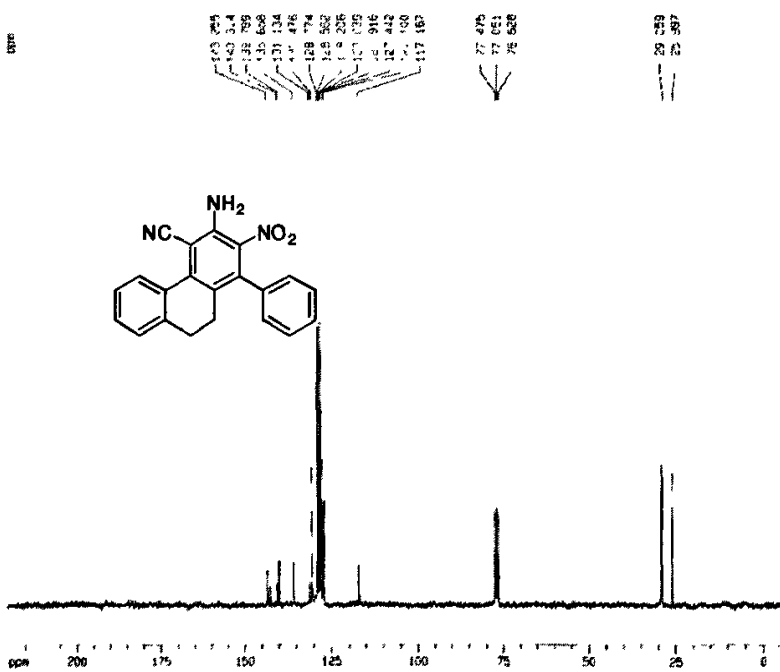
Current Data Parameters
 Name: 200000000
 Date_: 200000000
 Time: 14.05
 Inlet: 1000000
 Packed: 5 mm QM1 100 BC
 .JUNO
 ID: 00000
 SA: 400
 NS: 4
 DS: 0
 SWH: 4000.74 Hz
 FIDRES: 0.190000 Hz
 AQ: 1.190000 sec
 RG: 514.7
 GB: 83.400 msec
 SC: 8.00 msec
 LC: 880.0
 PC: 2.8500000 sec

===== CHANNEL 1 =====
 NUC1: 13C
 P1: 7.70 msec
 PL1: -2.00 dB
 SFO1: 100.626126 MHz

F2 Processing parameters
 SI: 10.00
 SF: 100.626126 MHz
 NS: 10
 DSF: 0
 SSB: 0
 B: 1.00 Hz
 ZF: 0
 GC: 1.00

10 MHz plot parameters
 CX: 20.00 Hz
 CY: 0.00 Hz
 FXP: 10.000 MHz
 FS: 3000.00 Hz
 ZFM: -1.000 MHz
 FZ: 100.00 Hz
 GPCP: 0.0000000000
 GZM: 184.0150000 Hz

图 10a



Current Data Parameters
 Name: 200000000
 Date_: 200000000
 Time: 14.05
 Inlet: 1000000
 Packed: 5 mm QM1 100 BC
 .JUNO
 ID: 00000
 SA: 400
 NS: 4
 DS: 0
 SWH: 18000.000 Hz
 FIDRES: 0.210000 Hz
 AQ: 1.050000 sec
 RG: 480.0
 GB: 27.600 msec
 SC: 8.00 msec
 LC: 880.0
 PC: 2.8500000 sec

===== CHANNEL 1 =====
 NUC1: 13C
 P1: 10.00 msec
 PL1: -2.00 dB
 SFO1: 100.626126 MHz

F2 Processing parameters
 SI: 10.00
 SF: 100.626126 MHz
 NS: 10
 DSF: 0
 SSB: 0
 B: 1.00 Hz
 ZF: 0
 GC: 1.00

10 MHz plot parameters
 CX: 20.00 Hz
 CY: 0.00 Hz
 FXP: 100.000 MHz
 FS: 3000.00 Hz
 ZFM: -1.000 MHz
 FZ: 100.00 Hz
 GPCP: 0.0000000000
 GZM: 184.0150000 Hz

图 10b

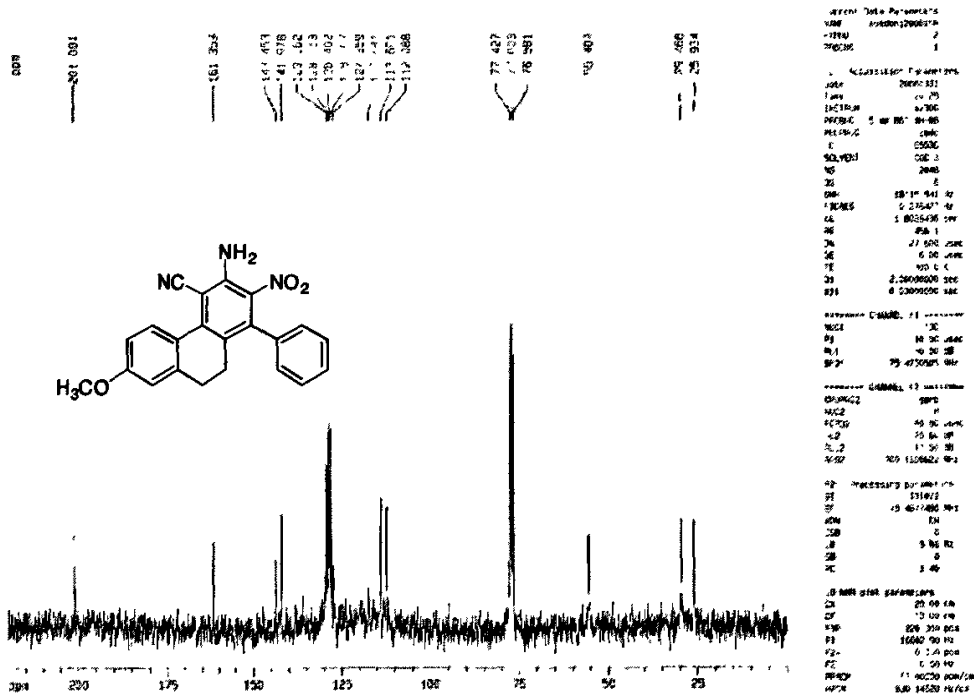


图 11b

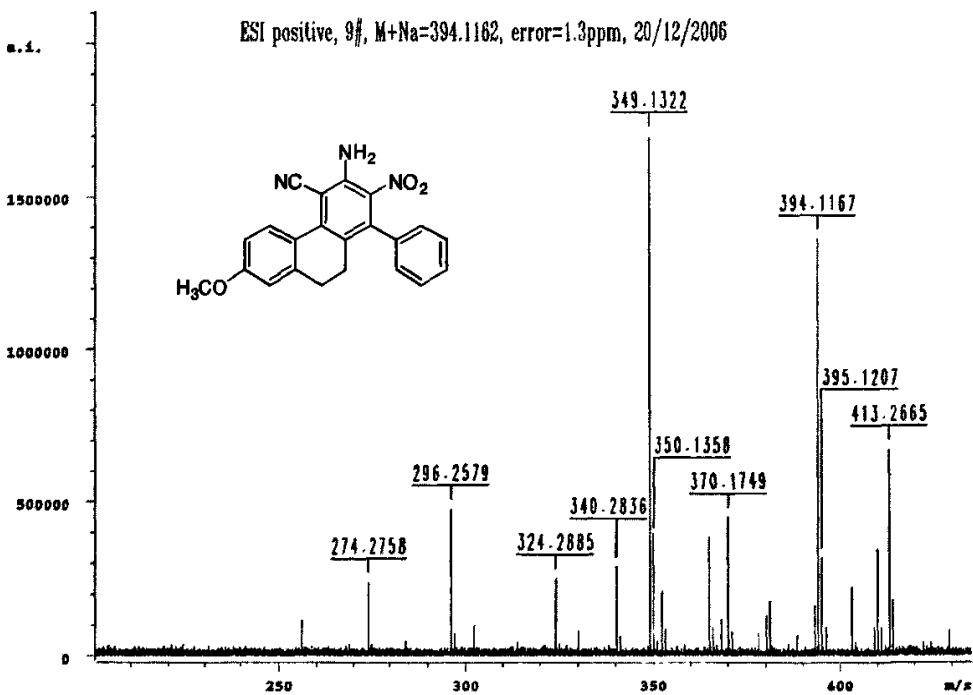


图 11c

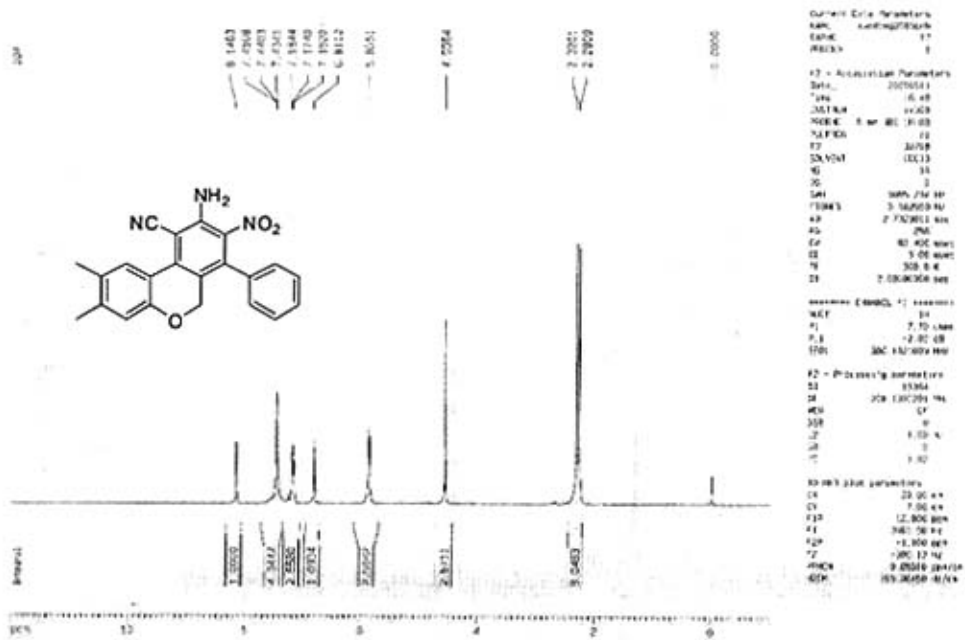


图 12a

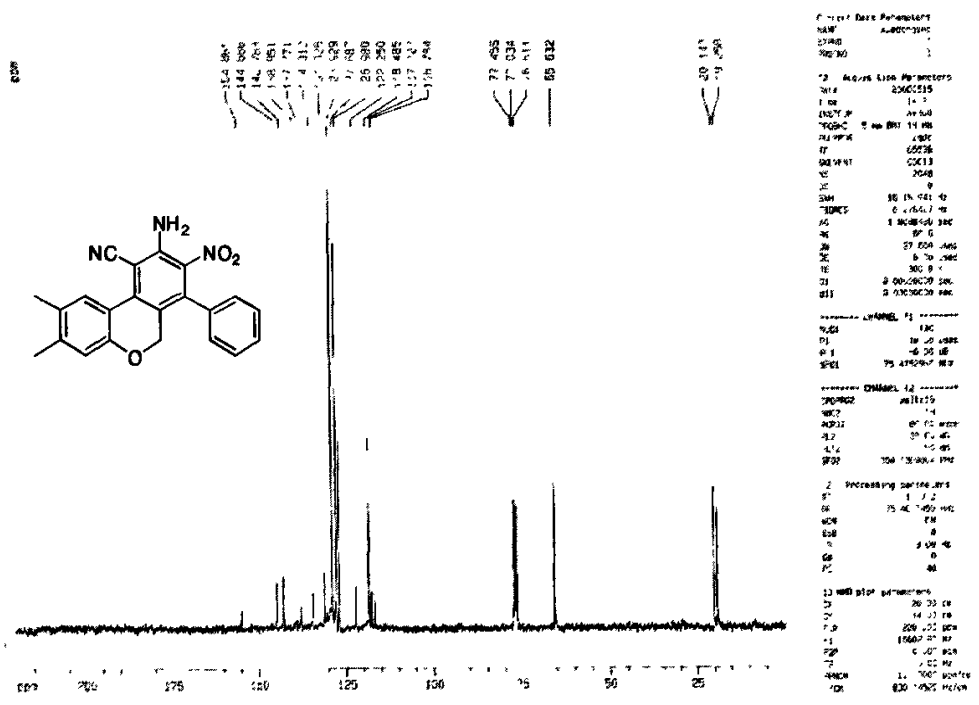


图 12b

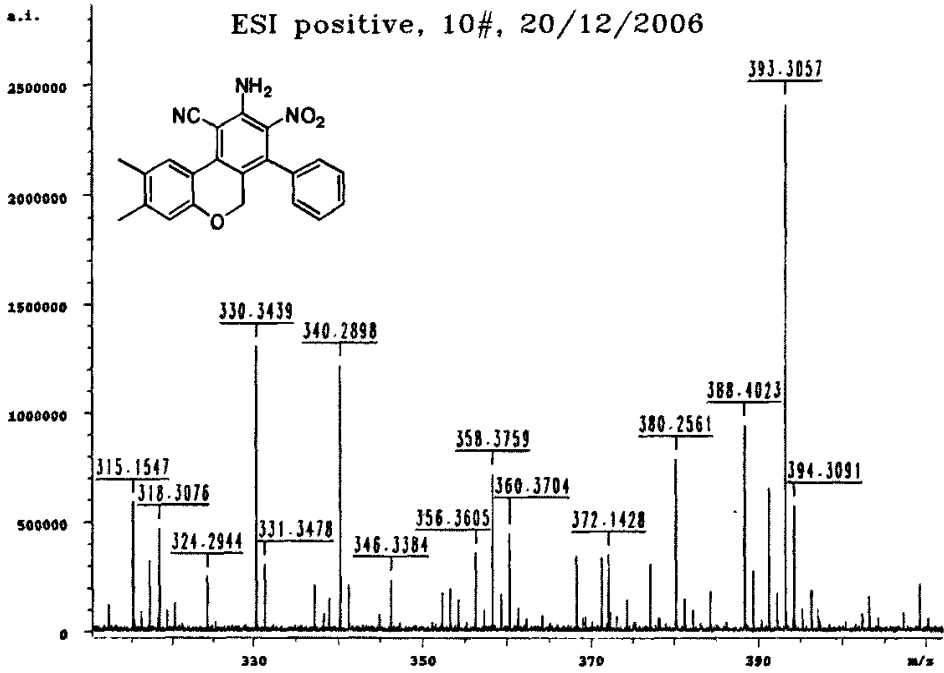


图 12c

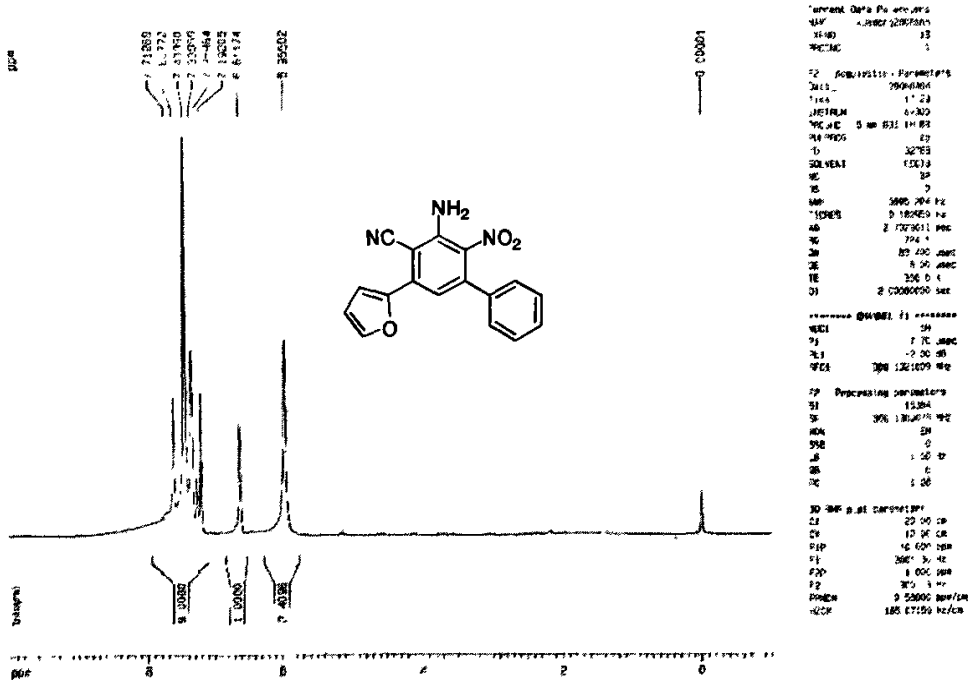


图 13a

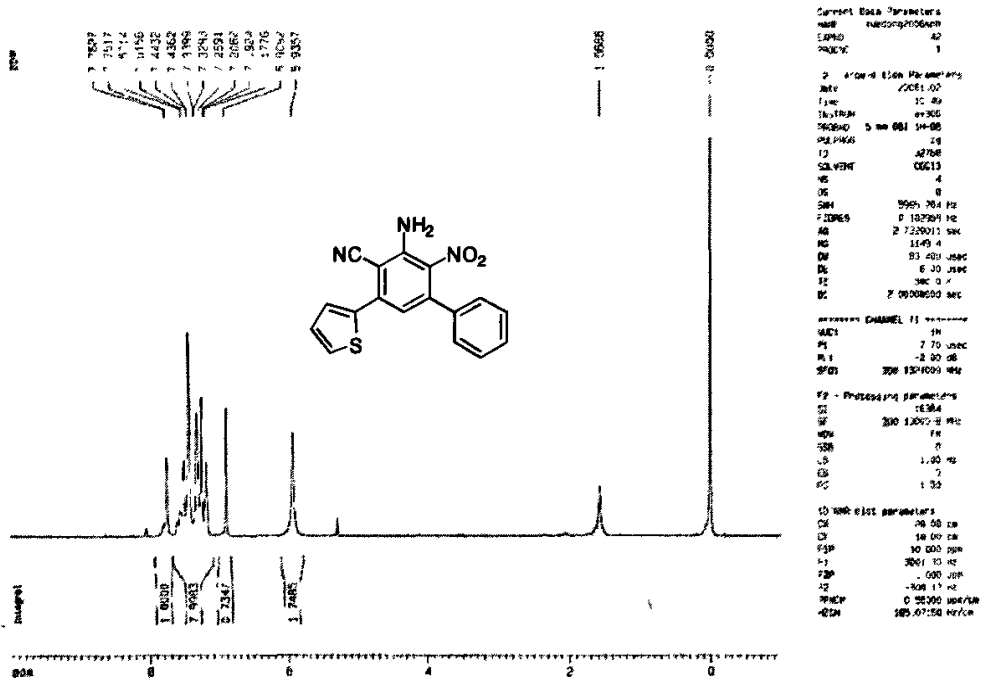


图 14a

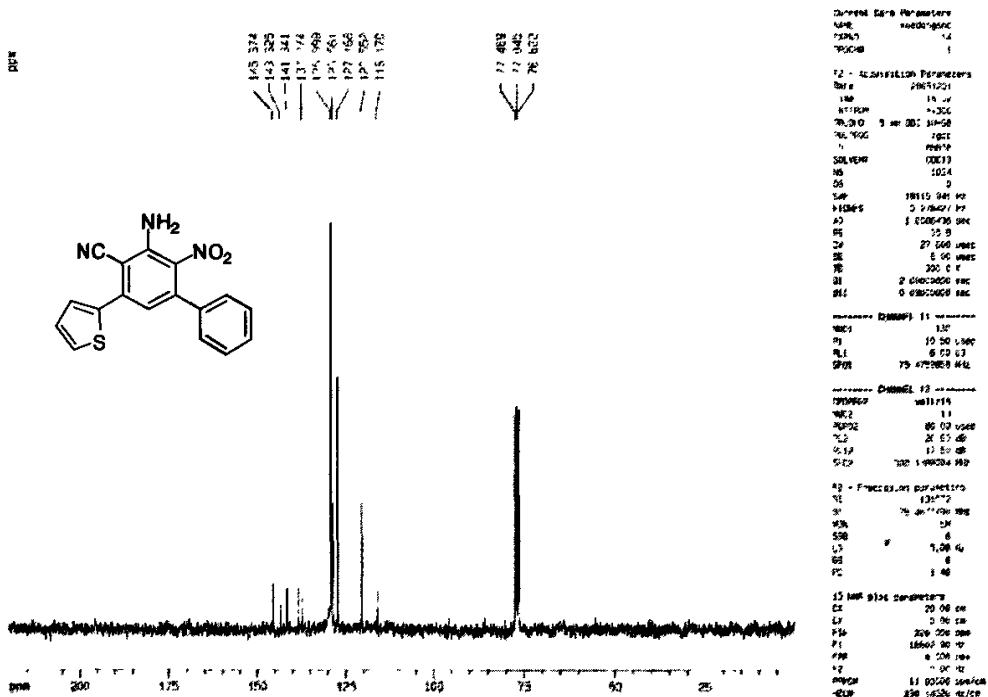


图 14b

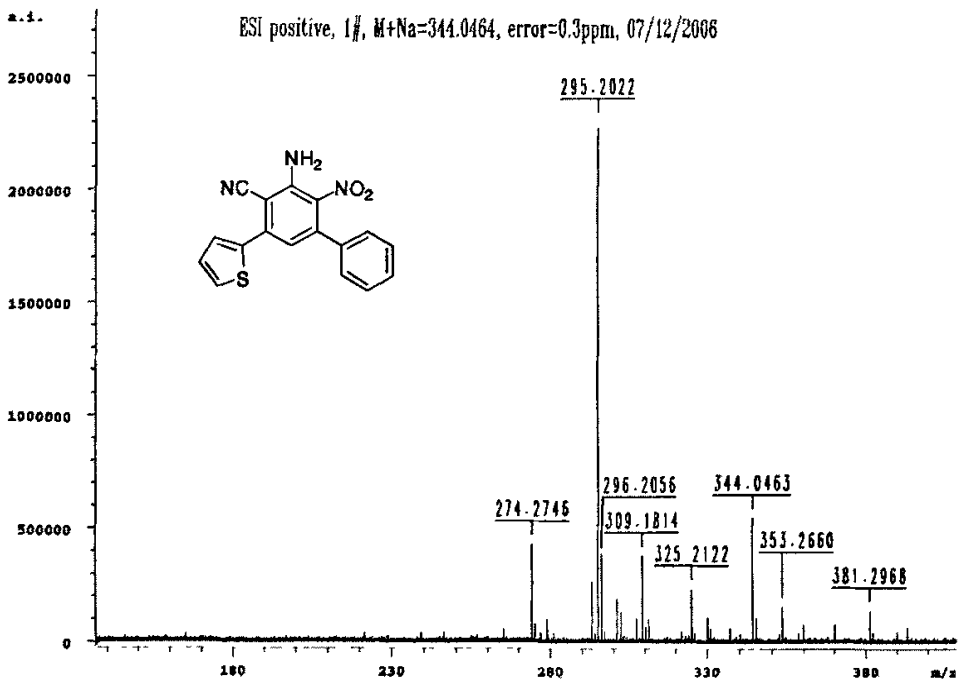


图 14c

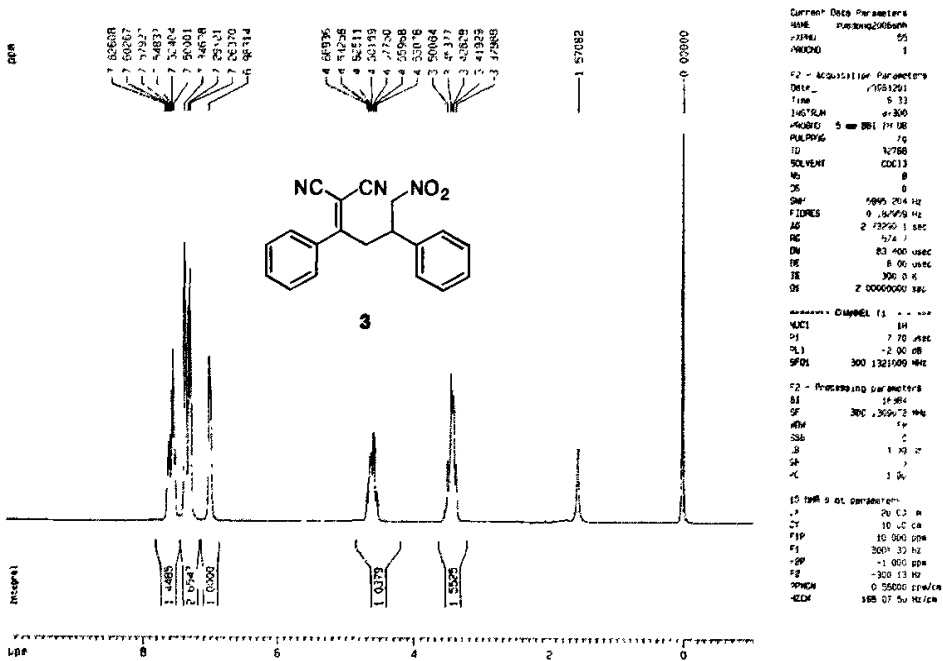


图 15a

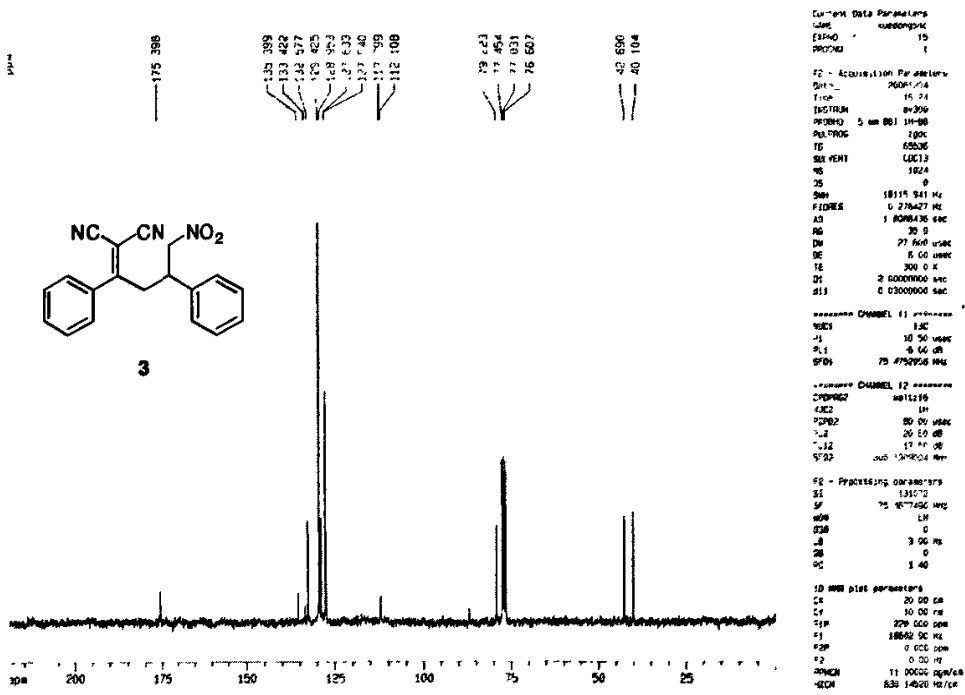


图 15b

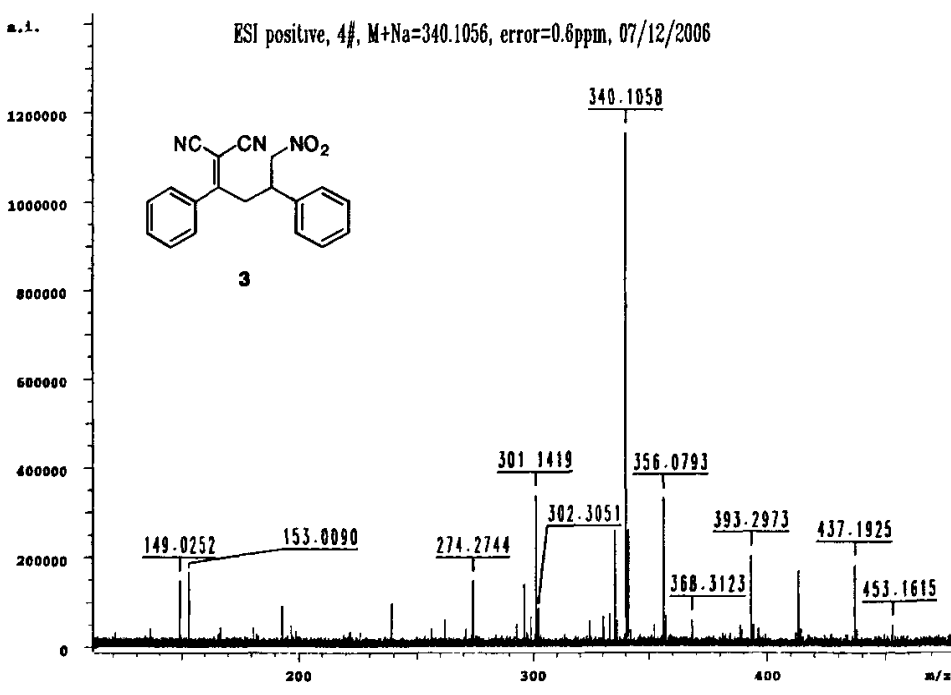


图 15c

致 谢

本论文是在张尊听教授精心指导和大力支持下完成的。张教授以其严谨求实的治学态度、高度的敬业精神、兢兢业业、孜孜以求的工作作风和大胆创新的进取精神对我产生重要影响。此外，还要感谢本实验室的薛东讲师，无论从课题的提出和实验技能的训练，都给予了我很重要的指导和帮助，他渊博的知识、开阔的视野和敏锐的思维给了我深深的启迪。

感谢贺云老师、潘尾婕老师、王明珍老师在实验和测试上给与的指导和帮助，感谢胡怀明老师在晶体测试和解析中给予的帮助。

特别感谢师姐程新丽、张雪玲、史娟在实验以及学习中给与的指导，感谢谭大金、王彦昌、王春燕、陈莉莉对我的无私帮助，感谢张锐华等 2005 级同学在实验中对我的帮助。感谢有机分析及新药开发研究室的全体成员。最后，再次对关心、帮助我的老师和同学表示衷心地感谢。

感谢父亲母亲一如既往对我的理解和支持，使我没有后顾之忧，顺利完成学业！

攻读学位期间的研究成果

1. Dong Xue, Jie Li, Zun-Ting Zhang and Jin-Gen Deng: An Efficient Method for the Synthesis of Polysubstituted Benzenes by One-Pot Tandem Reaction of Vinyl malonitriles with Nitroolefins. (Journal of Organic Chemistry. ACS) Accepted.
2. Jie Li, Dong Xue and Zun-Ting Zhang: Crystal structure of polysubstituted benzene, 3-amino-5-(furan-2-yl)-2-nitrobiphenyl-4-carbonitrile (C₁₇H₁₁N₃O₃). (NCS) Submitted.
3. 申请发明专利: 李捷 薛东 张尊听。一种一锅法合成多取代苯的方法。申请号: 200710017558.0。申请日: 2007年3月26日。