三联苯类化合物合成方法的研究进展

石巍 俞婷婷 崔冬梅*

(浙江工业大学药学院 杭州 310014)

摘要 三联苯类化合物具有免疫抑制、抗氧化、神经保护、细胞毒以及抗血栓等多种生物活性, 同时在液晶材料方面也有着广泛的应用. 因此该类化合物的合成备受人们的关注. 以偶联、环合、脱氢等反应进行分类, 综述了近年合成该类化合物的方法. 通过该角度的综述, 我们希望能设计出更好的合成方法带来启示.

关键词 三联苯; 偶联反应; 环合反应; 合成

Advances in the Synthetic Methods of Terphenyls

Shi, Wei Yu, Tingting Cui, Dongmei*

(College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Terphenyl derivatives possess various biological activities, such as immunosuppressants, antioxidants, neuroprotective activity, cytotoxic activity, and antithrombotic activity, and they are also widely used in liquid crystal materials. Significant effort has been devoted to the synthesis of such compounds. Classified into coupling reaction, cycloaddition, dehydrogenation and other methods, this review provides a summary of recently developed methods for the preparation of terphenyls.

Keywords terphenyls; coupling reaction; cycloaddition reaction; synthesis

三联苯类化合物是由 3 个苯环连成的一类芳香烃. 它有邻、间、对 3 种同分异构体(图 1). 存在于自然界中的三联苯以对位结构为主, 主要存在于蘑菇等真菌类生物中, 间位结构的较少, 而邻位结构的目前还没有被发现^[1]. 含有三联苯结构的化合物常常在免疫抑制活性^[2]、抗氧化^[3]、神经保护活性^[4]、细胞毒活性^[5]以及抗血栓和抗凝血活性^[6]等方面具有良好的生物活性. 除此之外, 该类化合物在液晶性和电致发光性方面也表现良好^[7], 在液晶材料方面有着广泛应用. 正因为三联苯类化合物

但是对这类化合物合成方法的综述还是相对较少. 因此, 本文将通过偶联、环合等反应方式为切入点进行综述.

1 偶联反应

对于三联苯类化合物的合成, 偶联反应往往是一种比较好的选择, 因为这类反应原子利用率较高, 符合现代绿色化学的要求. 同时, 由于化学家们的不断探索, 使得偶联反应的发展较快, 机理比较成熟, 反应效果也比较理想. 而且由于偶联反应的种类较多, 也使得反应底物的适用范围非常广泛.

本文以不同的偶联类型, 对三联苯类化合物的偶联合成进行比较全面的综述.

1.1 Ullmann 偶联反应

Ullmann 偶联反应是指卤代芳香族化合物与还原剂 Cu 粉共热生成联芳类化合物. 一般来说, 以碘代芳烃的活性为最高. 该合成方法一般用于相同的卤代芳烃之间的偶联, 即对称偶联^[8]. 如果是不同的卤代芳烃, 则会

图 1 三联苯类化合物同分异构体

Figure 1 Isomers of the terphenyls

具有如此多的用途, 合成该类化合物的文献也比较多.

* E-mail: cuidongmei@zjut.edu.cn; shiwei_217@163.com.

Received September 5, 2014; revised October 16, 2014; published online October 30, 2014.

Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. Y4100558).

浙江省自然科学基金(No. Y4100558)资助项目.

产生较多的副产物. 若要得到不对称芳基化合物, 通常可选取两种活性差异较大的卤代芳烃为反应原料. 如果芳环上有吸电子基的存在, 如 COOH , NO_2 等, 会促进反应进行; 反之, 供电子基的存在则不利于反应进行, 同时需要较高的反应温度. 另外, 若在卤代芳烃的邻位上有位阻较大基团的存在, 会降低该反应的活性.

但是, 近年来 Ullmann 反应已经有了很大的改进, 并不需要之前那么苛刻的反应条件. 甚至不需要铜, 而改用钯或镍催化, 使反应的后处理及收率等方面都有了很明显的改善. 同时, 改善后的反应也使合成不对称的三联苯类化合物变得更加简单可行^[9]. 2001 年, Hassan 等^[10]就以对二碘苯和取代溴苯为原料, 在钯催化下以二异丙基乙基胺为碱, 四丁基溴化铵为相转移催化剂, 在对二甲苯溶剂中回流反应进行 Ullmann 偶联反应, 得到三联苯类化合物(Eq. 1). 反应中相转移催化剂四丁基溴化铵非常重要, 加入碱二异丙基乙基胺也可促使零价钯的生成, 使反应得以顺利进行.

1.2 Suzuki 偶联反应

Suzuki 偶联反应是在钯配合物催化下, 芳基或烯基硼酸、硼酸酯与卤代芳烃或烯烃的交叉偶联. 其中以碘代芳烃活性为最高. 它具有很强的底物适应性及官能团耐受性, 克服了 Ullmann 反应邻位位阻效应大而使反应收率降低的缺点, 在有机合成中应用非常广泛, 是一种合成对称三联苯类化合物的经典方法. Liu^[11]和 Zhang 等^[12]分别在 2012 年和 2014 年对 Suzuki 反应近年来的发展作过详细综述. 该反应常以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 与 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 等为催化剂, 以 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 无机盐等为碱. 2001 年, Li 等^[13]以对二溴苯和苯硼酸为原料, 醋酸钯催化下合成对三联苯(Eq. 2).

但是, 这些传统常用的催化剂以及配体, 对水和空气都比较敏感, 因此需要在氮气或氩气保护和无水的环境下进行反应. 近些年来, 化学家们对 Suzuki 偶联反应有了很多很好的改进, 发现了许多对水和空气都不敏

感, 而且催化活性很高的配体.

2010 年, Bolligera 等^[14]发现在 $V(n\text{-BuOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 9 : 1$ 的混合溶剂中, 0.05 mol% 钯配合物 1 催化对二溴苯与苯硼酸偶联, 得到三联苯类化合物, 收率基本在 95% 以上, 而且无需惰性气体保护, 反应速率也非常快.

2014 年, Liu 等^[15]对该反应又有了进一步的改进, 以酰胺类化合物 2 作为配体(图 2), 钯催化对二溴苯与苯硼酸反应生成对三联苯, 其催化活性非常高(TONs = 49000, 0.002 mol%), 而且反应是在 $V(\text{水}) : V(\text{乙醇}) = 2 : 1$ 的环境友好型溶剂中进行. 该法催化卤代芳烃与苯硼酸的偶联收率高达 80%~98%.

图 2 酰胺类化合物配体

Figure 2 The amide ligands

以上这些方法都会用到一些复杂, 不易得的配体, 而且反应后催化剂回收难度较大.

2011 年, Borhade 等^[16]将催化剂钯附着在纳米 NiFe_2O_4 上, 在 $V(\text{DMF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1 : 1$ 的混合溶剂中催化卤代芳烃和取代苯硼酸偶联, 生成各种三联苯类衍生物, 反应收率普遍较高 62%~99%. 而且反应结束后, 催化剂在磁场作用下可以很方便地回收.

2013 年, Mandali 等^[17]则不需要加入任何配体, 而直接使用纳米钯, 在 $V(\text{CH}_3\text{OH}) : V(\text{CH}_3\text{CN}) = 1 : 1$ 的低沸点混合溶剂中催化卤代芳烃与取代苯硼酸偶联, 收率基本在 80% 以上.

此外, Ali 等^[18]则对反应活性较低的取代氯苯, 引入 CF_3 基团后进行 Suzuki 偶联, 使反应收率较为理想. Yajima^[19]和 Peters 等^[20]也有相关报道, 分别以常见易得 2,4-二羟基苯甲醛和间溴苯甲醛为起始原料经多步反应得到三联苯类化合物.

1.3 Stille 偶联反应

Stille 偶联反应是有机锡化合物和卤代芳烃在钯催化下发生的交叉偶联反应. Wang 等^[21]在 2006 年对该反应作过较详细的综述. 该反应对官能团兼容性较好, 在现在合成工业中的应用也比较普遍. 同时, 有机锡类化合物在空气中也比较稳定, 反应后副产物成锡盐, 可大大简化分离操作. 因此在合成较复杂的天然化合物时比较常用. 但是, 有机锡类试剂的剧毒性以及昂贵的价格

使该反应在应用上具有一定的限制性. 这类反应对于碘代芳烃, 溴代芳烃以及较活泼的氯代芳烃反应活性比较好, 而对于不活泼的氯代芳烃, 即含供电子基团的氯代芳烃, 则反应活性较差, 甚至不发生反应.

2000 年, Corsico 等^[22]以三甲锡基苯与溴苯为原料, 在 DMF 溶剂中经钯催化, 发生双重 Stille 偶联反应, 得到三联苯(Eq. 3).

但是该反应是在高沸点溶剂 DMF 中进行, 会对反应后处理造成较大的不便, 且用到的反应底物必须是溴代或者碘代苯, 价格较贵, 存在着一定的局限性, 同时金属钯的催化效率也并不是很高.

2005 年, Li 等^[23]对该反应进行了优化(Eq. 4), 以取代氯苯和有机锡试剂为原料, KF 或 Bu₄NF 为碱, DABCO 为配体, 在醋酸钯催化下进行反应. 该法对于取代氯苯、溴苯、碘苯均可适用, 而且其催化活性 (TONs) 也大大提高, 最高可达 980000, 而且溶剂二氧六环在反应后处理中也比较容易除去.

2014 年, Qiu 等^[24]则创造性地将 Suzuki 偶联与 Stille 偶联两反应串联在一起, 一锅法合成各种三联苯类衍生物(Scheme 1).

图式 1 Suzuki 偶联与 Stille 偶联一锅法合成三联苯类化合物
Scheme 1 One pot synthesis of triphenyls through Suzuki coupling and Stille coupling

将两种反应串联在一起是该方法的一大特点. 同时反应原料可以以常见的对苯二胺^[24a]或者对硝基苯胺^[24b]制得且收率很高.

1.4 Kumada 偶联反应

Kumada 偶联反应是烷基或芳基格氏试剂与卤代芳烃或乙烯基卤化物在镍或钯催化下的交叉偶联反应. 该

类反应可以在无催化剂条件下也能进行反应, 这是该反应的一大特点, 但是这种情况下往往收率较低, 所以人们还是常常选择加入过渡金属催化剂.

2009 年, Yoshikai 等^[25]报道在乙酰丙酮镍催化下, 以对二卤苯和苯基溴化镁为原料, 化合物 **3** 为配体, 在乙醚溶剂中, 常温下合成三联苯(Eq. 5). 此方法条件比较温和, 底物适用性好, 收率又较高.

2012 年, Jin 等^[26]对上述反应做了一定的改进, 换用更加安全的四氢呋喃为溶剂, 以及更为常见易得的 NiCl₂·6H₂O 为催化剂, 以化合物 **4** 为配体, 常温下合成三联苯. 同样对碘代、溴代以及不活泼的氯代芳烃等具有较好的反应效果.

但是上述方法中用到的配体均是复杂昂贵且不易获得的, 使用后回收难度较大, 造成浪费. 因此, Styring 等^[27]将催化剂附在树脂载体上去进行催化反应. 反应过后处理简单, 而且还可回收循环利用, 大大降低了反应成本.

1.5 Hiyama 偶联反应

Hiyama 偶联反应是钯或镍催化的芳基、烯基、烷基卤化物或拟卤化物(如三氟甲磺酸酯)与有机硅烷之间的交叉偶联反应. 该反应的优点在于有机硅试剂对水和氧气稳定, 易于实验操作, 同时毒性很小, 而且对很多官能团的耐受性较好, 反应条件较为温和. 因此, 这类反应在有机合成中仍具有很大的应用价值. 但是, 有机硅试剂一般不容易制备, 需在无水无氧的低温条件下操作, 同时由于 C—Si 键极性较弱, 在参与反应时还需加入活化剂, 如四丁基氟化铵(TBAF), NaOH 等.

2006 年, Ju 等^[28]以取代溴苯与苯基三甲氧基硅烷为原料, 化合物 **5** 为配体, 乙酰丙酮钯催化下发生偶联得到三联苯类化合物(Eq. 6). 该法同时受电子和位阻效应影响. 吸电子基团取代时, 收率很高, 可达 90% 以上; 而供电子基团取代时, 收率会明显降低. 若在邻位上有取代基时, 如 2,4,6-三甲基溴苯, 其收率会大大降低, 只有 32%.

2007 年, Shi 等^[29]则不加配体, 且不需要加入氟化物, 在水和 PEG2000 的混合溶剂中, 醋酸钯催化下反应即可得到三联苯类化合物(Eq. 7), 进一步推进了该类反应的应用。

2008 年, Ranu 等^[30]在氢氧化钠水溶液中, 在 Na₂PdCl₄ 和十二烷基硫酸钠(SDS)参与下发生 Miyama 偶联反应, 取得了 75%~96%的收率, 关键是水溶液反应, 使反应操作更加简单易行, 且绿色环保。

1.6 Negishi 偶联反应

Negishi 偶联反应是指钯催化下的有机锌试剂和芳基或乙烯基卤化物等进行的偶联反应。Shao 等^[31]在 2013 年对该反应做过比较详细的综述。该反应条件温和, 催化效率高, 原料也较为易得, 应用也比较广泛, 但是一个很明显的不足是有机锌试剂对水敏感以及催化剂的昂贵, 从一定程度上限制了该反应的应用。

2001 年, Dai 等^[32]以 Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ 催化二氯苯与芳基锌得到三联苯类化合物, 收率在 50%~97%之间, 而且该法对于位阻较大的反应底物也取得了较好的收率。

但是, 近些年化学家们已经对 Negishi 偶联反应有了不少改进, 已经不再需要钯作催化剂, 而改用较为廉价的镍。2008 年, Xi 等^[33]就以化合物 6 为催化剂, 在 THF/NMP 的混合溶剂中, 二氯苯与芳基锌试剂偶联得到三联苯类化合物(Eq. 8)。

2011 年, Liu 等^[34]则以化合物 7 为催化剂, 常温下即可完成上述反应, 同时收率也保持在 86%~91%。从而进一步推进了该方法的应用。

1.7 卤代芳烃与苯偶联

卤代芳烃与苯偶联是近些年来合成联苯类化合物

的新方法, 备受人们关注, 是目前的一个研究热点。反应通过芳基 C—H 键的活化从而与卤代芳烃发生偶联反应。该方法往往也需要一些过渡金属的催化, 如钯、铁、钴等(Eq. 9)^[35,36]。

- (a) 10 mol% Pd(OAc)₂, 1.0 equiv. AgNO₃, Yield 45% ~ 52%
 (b) 15 mol% FeCl₃, 30 mol% DMEDA, 2.0 equiv. LiHMDS, Yield 63% ~ 75%
 (c) 15 mol% Co(acac)₃, 3.0 equiv. LiHMDS, Yield 79%

但是最近几年, 化学家们已经逐渐摆脱对过渡金属的依赖, 同时也能够获得很高的收率。

2013 年, Zhao 等^[37]报道了一种催化剂 8, 在叔丁醇钾的存在下, 可以高效催化未活化的芳香 C—H 键与卤代芳烃发生偶联反应(Eq. 10)。该方法对于碘代芳烃的催化效果非常好, 收率均在 90%左右, 对于溴代芳烃的催化效果次之。而且反应受取代基 R 的影响很小, 若芳基为萘环时收率会有明显降低。但是该方法对于氟代或者氯代芳烃的催化效果很差, 甚至不发生反应。

对于该反应过程, 则很可能是以自由基机理进行的。化合物 8 大环中间的 5 个氧先与叔丁醇钾配位, 使钾原子包裹其中, 进而促使卤代芳烃自由基的形成, 使反应得以顺利进行^[37]。

在 2008 年和 2013 年, Shirakawa^[38]和 Dewanji 等^[39]也做过类似的反应。前者是以叔丁醇钠和 1,10-菲罗啉衍生物的催化体系, 相对于上述的催化体系更为经济, 但是其反应效果不是很理想, 收率相对较低, 大部分在 80%左右。而后者则是用了我们更为熟悉和常见的苯膦与叔丁醇钾的催化体系, 其反应收率基本和前者相当。

1.8 苯的自身偶联

我们知道, 苯是非常稳定的, 因此想要苯经过自身偶联得到三联苯类化合物往往需要非常苛刻的反应条件. 而且如果控制的不好, 可能会生成高聚物而不是低聚的三联苯.

2011 年, Li 等^[40]就以苯为原料, 在 400 °C 的高温下, 纳米 h-BN(纳米硼氮化物)催化合成对三联苯. 该反应机理尚不明确, 但他们认为, 硼具有很强的吸电子能力, 因此在催化剂表面与苯的 π 电子形成配位键, 从而活化了苯环使反应得以进行. 对于此反应, 他们也并未做进一步探究, 也未见其他与此反应相关的报道.

1.9 其他偶联

2008 年, Jasti 等^[41]报道了以二碘苯为起始原料, 经多步合成对三联苯(Scheme 2).

图式 2 对二碘苯为起始原料合成三联苯类化合物

Scheme 2 *p*-Diiodobenzene as starting material to synthesize the terphenyls

另外, 2004 年, Lewis 等^[42]则以 *N*-甲基聚芳基尿素为原料, 在六甲基磷酰胺中加入金属钾制得对三联苯(Eq. 11).

2 环合反应

同样, 环合反应也有很高的原子利用率, 它也是合成三联苯类化合物的一种不可或缺的反应方式. 而以环合反式合成三联苯类化合物, 目前主要是针对中间苯环的合成. 因此, 本文将以[2+2+2], [4+2], [5+1]等不同的环合方式进行综述.

2.1 [2+2+2]环合

过渡金属催化[2+2+2]环加成反应越来越受到人们的关注, 近年来化学家们也对这类反应作了总结和综述^[43]. 该类反应可以充分利用各种不饱和炔、二炔、亚胺、异氰酸酯、异硫氰酸酯等合成一系列多取代的苯、吡啶酮、环己烷等衍生物^[43a], 原子利用率很高. 目前所用到的过渡金属有钴^[43b,47c]、铱^[44]、铑^[45]、镍^[46]、钇^[47]、钼^[48]、锰^[49]、钛^[50]等.

虽然[2+2+2]环加成反应有多种金属可以催化反应, 底物也可以大不相同, 但有意思的是, 他们的反应机理却大致相同(Scheme 3). 反应循环从金属催化体系 $M(L)$ 开始, 进而与炔或二炔配位并发生氧化偶联反应生成金属杂环戊二烯, 随后与炔或其他不饱和底物配位, 形成含金属的七元环, 最后还原消除得到目标产

图式 3 [2+2+2]环合反应机理

Scheme 3 The reaction mechanism of [2+2+2] cyclization

物^[43a,51].

2004 年, Shibata 等^[44a]以 α,ω -二炔类化合物和炔烃类化合物为原料, $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (cod 为 1,5-环辛四烯) 为催化剂, MeDUPHOS [1,2-双((2*S*,5*S*)-2,5-二甲基磷烷)苯] 为配体, 在二甲苯溶剂中 100 °C 下合成三联芳类化合物(Eq. 12). 该法反应时间短, 条件比较温和, 收率也较高可达 80%以上. 但是催化剂以及配体均不易得, 因此对该反应的应用有一定的限制.

2008 年, Tsuji 等^[49]以 1,3-二羰基化合物与芳基炔类化合物为原料, 锰催化下合成三联苯类化合物(Scheme 4). 这是锰催化 C—C 键形成的一个很罕见的例子^[49b]. 该方法必须用锰进行催化, 他们尝试一些常用于催化 [2+2+2] 环合反应的过渡金属催化剂, 如钨、钴、铈、铱等, 均无催化活性. 该反应中, 取代基 R^1 的电子和空间位阻效应对反应收率的影响较大, 供电子基团反应较好; 空间位阻较大时, 会大大降低收率, 甚至不反应. 如当 $\text{R}^2 = \text{COOEt}$ 时, 若 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 收率可达 87%, 若 $\text{R}^1 = c\text{-hex}$ 或 $t\text{-Bu}$, 则不发生反应. 取代基 R^2 对反应的影响不是很明显. 而取代基 R^3 则对反应速率上有着较大的影响, 连有供电性基团时反应较快, 反之则较慢. 如当 $\text{R}^3 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ 是反应 3 h, 收率达 77%, 当 $\text{R}^3 = p\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ 时需 6 h; 若 R^3 基团位阻太大时如 $\text{R}^3 = o\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 不发生反应.

图式 4 1,3-二羰基化合物与芳基炔的[2+2+2]环合
Scheme 4 The [2+2+2] cyclization of 1,3-Dicarbonyls and aromatic alkynes

该反应的反应机理与一般的[2+2+2]环合反应有所不同, 不再形成金属杂环戊二烯中间体. 而是按 Scheme 5 所示机理进行反应. 首先, 催化剂锰与 1,3-二羰基化合物形成锰烯醇化物 **9**, 然后与炔进行加成得到中间体 **10**, 即羰基金属化物. 进而另一分子炔插入烯基-锰键得到中间体 **11**, 之后发生分子内二烯与羰基之间的加成, 形成中间体 **12**, 最后脱去催化剂锰后再脱去一分子水得到目标产物^[49b].

图式 5 1,3-二羰基化合物与芳基炔的[2+2+2]环合反应机理
Scheme 5 The [2+2+2] cyclization mechanism of 1,3- Dicarbonyls and aromatic alkynes

2.2 [4+2]环合

我们最熟悉的[4+2]环合反应当然属 Diels-Alder 反应得到六元环. [4+2]环合是合成取代芳环的一种有效途径, 但是目前针对这类反应的报道还是相对较少. 这类反应主要可以分为两种, 一种是分子内的 [4+2]环合反应, 另一种是分子间的[4+2]环合反应.

1998 年, Murakami 等^[52]报道了以烯基丙二烯类化合物与炔在乙二醇甲醚溶剂中经铑催化合成多取代联苯(Eq. 13). 此反应条件温和, 但合成多取代联苯时, 由

于受到位阻效应的影响导致收率不高, 而且底物的适用范围也比较狭窄。

其可能的反应机理见 Scheme 6. 催化剂铑与烯基苯二烯形成一个含铑的五元环, 之后, 一分子炔与铑中心配位, 插入形成 C—C 键, 得到一个含铑的七元环中间体. 最后脱去催化剂铑得到目标产物。

图式 6 烯基丙二烯类化合物与炔的[4+2]环合反应机理
Scheme 6 The [4+2] cyclization mechanism of vinyl allenes and alkynes

2013 年, Ho 等^[53]则以 1,3-二烯炔和 1,2-二氯乙烯为原料经 Diels-Alder 环合和消除反应一锅法合成对三联苯类化合物(Scheme 7), 其收率可在 24%~75%。相对于前者, 大大扩展了底物的适用范围。

图式 7 经 Diels-Alder 反应和消除反应一锅法合成对三联苯类化合物

Scheme 7 One pot synthesis of triphenyls through Diels-Alder reaction and elimination reaction

2006 年, Asao 等^[54]则报道了一种分子内[4+2]环加成反应. 以取代共轭烯炔醛和苯乙醛, 在金催化下合成对三联苯衍生物(Eq. 14). 此反应不需要加入一些复杂

的配体, 这是该反应的一大优势, 且选择性较高. 但是需要贵金属金来进行催化, 且收率也并不是很理想。

该反应的机理见 Scheme 8, 最初是叁键与路易斯酸 AuBr₃ 配位, 增强了炔的亲电性, 随后羰基氧去进攻缺电子的炔形成中间体 **13**. 醛共振后形成烯醇式 **14**, 与中间体 **13** 发生一个类似 Diels-Alder 反应得到中间体 **15**, 最后脱去一份子水得到目标化合物。

图式 8 分子内[4+2]环加成反应机理
Scheme 8 The [4+2] reaction mechanism of intramolecular cycloaddition

2.3 [5+1]环合

[5+1]环合反应合成多取代联苯是近年来出现的一种较新的方法. 2009 年, Zhang 等^[55]以二硫缩烯酮为原料, 经[5+1]环合得到对三联苯衍生物(Eq. 15). 该方法最大的优点是避免了过渡金属的使用, 仅需在 DBU 以及硝基乙烷的存在下即可, 而且反应条件温和, 底物适用性广, 收率高. 其缺点是原料的合成步骤较多, 比较繁琐。

反应机理见 Scheme 9, 硝基烷烃负离子首先进攻底

物 **17** 的烯酮 $C=C$, 生成中间 **18**, 然后在碱的作用下, 碳负离子经分子内的加成-消除反应取代一个烷硫基, 得到环己烯酮 **20**, 最后在加热条件下脱掉一份子 HNO_2 得到目标产物。

图式 9 [5+1]环合反应机理

Scheme 9 The reaction mechanism of [5+1] cyclization

2.4 [3+3]环合

[3+3]环合是近年一种非常新颖的环合方式, 2013 年, Chang 等^[56]以查尔酮类化合物与烯丙基磺经[3+3]环合得到两种间三联苯类化合物(Eq. 16)。

其反应机理可相见 Scheme 10, 化合物 **21** 在 NaH 作用下形成碳负离子, 进攻查尔酮羰基或双键分别得到中间体 **22** 和 **23**, 中间体 **22** 脱去 $TolSO_3Na$ 后经电环化得到终产物 **24**。而中间体 **23** 经质子转移后, 环化、脱水后得到终产物 **25**。

2.5 其他环合

2010 年, Petrova 等^[57]在以苯乙酮肟和苯乙炔为原料制备 2,5-二苯基吡咯时, 意外得到了对三联苯。最终经过实验研究后发现, 苯乙酮在 DMSO 的碱溶液中, $140\text{ }^\circ\text{C}$ 下可以得到对三联苯(Eq. 17), 但是反应收率很低, 最多只有 14.6%, 他们也并未对此进一步实验研究以提高收率。

2013 年, Lim 等^[58]以化合物 **26** 为起始原料, 经溴代、Wittig 反应和氧化环合一锅法制得间三联苯类化合物(Scheme 11)。

图式 10 [3+3]环合反应机理

Scheme 10 The reaction mechanism of [3+3] cyclization

图式 11 多步反应经一锅法合成三联苯类化合物

Scheme 11 One pot synthesis of triphenyls through multi steps

3 其他

合成三联苯目前比较主流的方法就是经偶联或环合反应, 以上两种反应方式不仅方法众多, 而且反应机理也相对成熟, 研究也相对热门。但是我们不能仅仅着

眼于上述两种反应方式,在化学家们漫长的研究探索中,他们还出乎意料的发现了另外一些反应用于合成对三联苯。这些反应既不属于偶联反应,也不属于环合反应,因此,本文将之一起归纳在第三类反应中。

3.1 脱氢(水)反应生成三联苯

2010年, Jiang 等^[59]就以贵金属催化下环己基结构脱氢合成对三联苯类化合物(Eq. 18)。反应过程中,同时进行着脱氢和重排反应^[59,60],最终形成对三联苯的端位苯。

1979年, Callot 等^[61]则将 1,6-二氢对三联苯于四氯对苯醌中脱氢得到对三联苯(Eq. 19), 其收率较高可达 85%, 但是原料的合成需多步, 较为繁琐。

Ames^[62]和 Hoogesteger 等^[63]分别在 1957 年和 1995 年, 也都在环己基结构上脱氢得到各种三联苯类衍生物。

3.2 脱氮生成三联苯

Ikeda^[64]和 Adam 等^[65]分别在 1994 年和 1988 年报道了以偶氮化物为原料, 硝酸铈铵盐作用下, 经自由基反应机理脱去一分子氮气后得到三联苯(Scheme 12)。

图式 12 偶氮化物为起始原料合成三联苯类化合物

Scheme 12 Azo compounds as starting material to synthesize the terphenyls

3.3 脱羧生成三联苯

1964 年, Fieser 等^[66]经 Diels-Alder 反应制得 2,3-二氢-二羧基-对三联苯后, 在三价铁离子作用下, 经自由基反应机理消去两分子二氧化碳后得到三联苯(Scheme 13)。

图式 13 经脱羧反应合成三联苯类化合物

Scheme 13 The decarboxylation reaction synthesis of triphenyls

3.4 苯基移位生成三联苯

2012 年, Ajaz 等^[67]报道了微波条件下, 酸催化芳环上苯基的位置迁移(Eq. 20), 但是该反应会生成间位和对位两种产物, 而且间位产物偏多。

4 结论和展望

总之, 本文以偶联、环合等几种反应方式, 比较全面地综述了近些年三联苯类化合物的合成方法。通过这种归纳, 我们可以发现经过偶联反应构建联苯类化合物的方法机理相对环合反应而言比较成熟。由于偶联反应的底物相对而言比较简单易得, 因此, 近年来偶联反应正朝着高收率, 高选择性, 配体简单化或者无配体等经济、环保的方向不断发展。然而以环合反应构建联苯类化合物其机理往往比较复杂, 有些至今没有得到圆满的解釋。同时, 作为合成联苯类化合物行之有效的方法, 环合反应有着原子利用率高等优点, 但是其反应底物往往比较复杂。因此, 底物简单化以及合理的机理解释也是化学家们不断探索的方向之一。

另外, 在研究过程中, 我们往往可以发现一些很有意思的反应去构建苯环, 得到各种取代三联苯, 进而不断充实联苯类化合物的合成方法。

References

- [1] Liu, J. K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2209.
- [2] Kamiguchi, T.; Sakazaki, R.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Yasuda, Y.; Matsushima, K.; Tani, H.; Takahashi, Y.; Ishii, K.; Suzuki, R.; Koizumi, K.; Nakai, H.; Ikenishi, Y.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 445.
- [3] (a) Yun, B. S.; Lee, I. K.; Kim, J. P.; Yoo, I. D. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 114.
(b) Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Nukada, M.; Yamamoto, I.; Tanaka, M.; Asakawa, Y. *Planta Med.* **2003**, *69*, 1063.
- [4] Holzapfel, M.; Kilpert, C.; Steglich, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**,

- 797.
- [5] Stead, P.; Affleck, K.; Sidebottom, P. J.; Taylor, N. L.; Drake, C.; Todd, M.; Jowett, A.; Webb, G. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 89.
- [6] (a) Miyamae, T.; Hashizume, H.; Ogawa, T.; Okayama, T.; Nukui, E.; Oshima, K.; Morikawa, T.; Hagiwara, M. *Arzneim. Forsch.* **1997**, *47*, 13.
(b) Hongou, K.; Miyamae, T.; Hashizume, H.; Oshima, K.; Ogawa, T.; Hongou, T.; Morikawa, T.; Hagiwara, M. *Arzneim. Forsch.* **1997**, *47*, 1104.
- [7] Hu, G.; Tang, H.; Xu, S.-Y. *Funct. Mater.* **1999**, *30*, 665 (in Chinese).
(胡刚, 唐洪, 徐寿颐, 功能材料, **1999**, *30*, 665.)
- [8] Li, W.-Y.; Zhao, D.-M.; Xiong, X.-Q.; Ma, Q.-Q.; Cheng, M.-S., *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 784 (in Chinese).
(李文燕, 赵冬梅, 熊绪琼, 马倩倩, 程卯生, 有机化学, **2011**, *31*, 784.)
- [9] (a) Liang, Y.; Li, J.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 147 (in Chinese).
(梁云, 李金恒, 有机化学, **2005**, *25*, 147.)
(b) Li, Z.-K.; Wu, Z.-Q.; Deng, H.; Zhou, X.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 760 (in Chinese).
(李正凯, 吴之清, 邓杭, 周向葛, 有机化学, **2013**, *33*, 760.)
- [10] Hassan, J.; Hathroubi, C.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7845.
- [11] Liu, N.; Liu, C.; Jin, Z.-L., *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 860 (in Chinese).
(刘宁, 刘春, 金子林, 有机化学, **2012**, *32*, 860.)
- [12] Zhang, Z.; Zhang, G.-X.; Li, S.-H.; Liu, C.-Y.; Bai, X.-F.; Zhao, Y.-L.; Wang, J.-Y. *Chem. Adhesion* **2014**, *36*, 132 (in Chinese).
(张智, 张广鑫, 李淑辉, 刘传玉, 白雪峰, 赵毅磊, 王洁莹, 化学与黏合, **2014**, *36*, 132.)
- [13] Li, Z. H.; Wong, M. S.; Tao, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5277.
- [14] Bolligera, J. L.; Frecha, C. M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1075.
- [15] Liu, H. Y.; Liu, H. L.; Li, R. X.; Chen, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 415.
- [16] Borhade, S. R.; Waghmode, S. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 310.
- [17] Mandali, P. K.; Chand, D. K. *Catal. Commun.* **2013**, *31*, 16.
- [18] Ali, I.; Siyo, B.; Hassan, Z.; Malik, I.; Ullah, I.; Ali, A.; Nawaz, M.; Iqbal, J.; Patonay, T.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *145*, 18.
- [19] Yajima, A.; Urao, S.; Yoshioka, Y.; Abe, N.; Katsuta, R.; Nukada, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4986.
- [20] Peters, M.; Trobe, M.; Tan, H.; Kleineweischede, R.; Breinbauer, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2442.
- [21] Wang, D.-P.; Zhang, X.-D.; Liang, Y.; Li, J.-H., *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 19 (in Chinese).
(王德平, 张旭东, 梁云, 李金恒, 有机化学, **2006**, *26*, 19.)
- [22] Corsico, E. F.; Rossi, R. A. *Synlet* **2000**, 230.
- [23] Li, J. H.; Liang, Y.; Wang, D. P.; Liu, W. J.; Xie, Y. X.; Yin, D. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2832.
- [24] (a) Qiu, D.; Meng, H.; Jin, L.; Wang, S.; Tang, S. B.; Wang, X.; Mo, F. Y.; Zhang, Y.; Wang, J. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11581.
(b) Qiu, D.; Wang, S.; Tang, S. B.; Meng, H.; Jin, L.; Mo, F. Y.; Zhang, Y.; Wang, J. B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1979.
- [25] Yoshikai, N.; Matsuda, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9590.
- [26] Jin, Z.; Li, Y. J.; Ma, Y. Q.; Qiu, L. L.; Fang, J. X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 446.
- [27] (a) Styring, P.; Grindon, C.; Fisher, C. M. *Catal. Lett.* **2001**, *77*, 219.
(b) Tsai, F. Y.; Lin, B. N.; Chen, M. J.; Mou, C. Y.; Liu, S. T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4304.
- [28] Ju, J. H.; Nam, H.; Jung, H. M.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8673.
- [29] Shi, S. Y.; Zhang, Y. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5927.
- [30] Ranu, B. C.; Dey, R.; Chattopadhyay, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *9*, 3430.
- [31] Shao, Z.-Q.; Li, X.; Chang, H.-H.; Wei, W.-L. *Chem. Online* **2013**, *76*, 704 (in Chinese).
(邵忠奇, 李兴, 常宏宏, 魏文珑, 化学通报, **2013**, *76*, 704.)
- [32] Dai, C. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719.
- [33] Xi, Z. X.; Zhou, Y. B.; Chen, W. Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8497.
- [34] Liu, N.; Wang, L.; Wang, Z. X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1598.
- [35] Hussain, I.; Singh, T. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1661.
- [36] (a) Hong, W. K.; Qiu, Y. T.; Yao, Z. Y.; Wang, Z. Y.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4916.
(b) Liu, W.; Cao, H.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2004.
(c) Liu, W.; Cao, H.; Xin, J.; Jin, L. Q.; Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3588.
- [37] Zhao, H. Q.; Shen, J.; Guo, J. J.; Ye, R. J.; Zeng, H. Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2323.
- [38] Shirakawa, E.; Itoh, K.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537.
- [39] Dewanji, A.; Murarka, S.; Curran, D. P.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6102.
- [40] Li, H. Y.; Wu, Y. Z.; Xu, X. G. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2011**, *21*, 827.
- [41] Jasti, R.; Bhattacharjee, J.; Neaton, J. B.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17646.
- [42] Lewis, F. D.; Kurth, T. L.; Hattan, C. M.; Reiter, R. C.; Stevenson, C. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1605.
- [43] (a) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307.
(b) Yang, J. S.; Huang, H. H.; Lin, S. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3974.
(c) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209.
(d) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741.
(e) Varela, J. A.; Saa, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.
(f) Rubin, S. G.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saa, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9772.
(g) Dominguez, G.; Castells, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430.
- [44] (a) Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382.
(b) Takechi, R.; Nakaya, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3659.
- [45] (a) McDonald, F. E.; Smolentsev, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 745.
(b) Tanaka, K.; Shirasaka, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4697.
(c) Tanaka, K.; Hara, H.; Nishida, G.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1907.
- [46] (a) Deaton, K. R.; Gin, M. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2477.
(b) Bennett, M. A.; Wenger, E. *Organometallics* **1996**, *15*, 5536.
- [47] Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143.
- [48] (a) Gevorgyan, V.; Radhakrishnan, U.; Takeda, A.; Rubina, M.; Rubin, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2835.
(b) Davisa, M. C.; Guenther, A. J.; Sahagun, C. M.; Lamison, K. R.; Reams, J. T.; Mabry, J. M. *Polymer* **2013**, *54*, 6902.
- [49] (a) Tsuji, H.; Yamagata, K.; Fujimoto, T.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7792.
(b) Yoshikai, N.; Zhang, S. L.; Yamagata, K.; Tsuji, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4099.

- [50] Ozerov, O. V.; Ladipo, F. T.; Patrick, B. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7941.
- [51] Wang, C.-X.; Li, X.-C.; Xu, F.; Wan, B.-S. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 610 (in Chinese).
(王春翔, 李新成, 徐粉, 万伯顺, 化学进展, **2010**, *22*, 610.)
- [52] Murakami, M.; Ubukata, M.; Itami, K.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2248.
- [53] Ho, J. H.; Lin, Y. C.; Chou, L. T.; Chen, Y. N.; Liu, W. Q.; Chuang, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1991.
- [54] Asao, N.; Aikawa, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5249.
- [55] Zhang, L.; Liang, F. S.; Cheng, X.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 899.
- [56] Chang, M. Y.; Chan, C. K.; Lin, S. Y.; Wu, M. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9616.
- [57] Petrova, O. V.; Mikhaleva, A. I.; Sobenina, L. N.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 452.
- [58] Lim, C. H.; Kim, S. H.; Kim, K. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2476.
- [59] Jiang, M.; Liu, L. P.; Shi, M.; Li, Y. X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 116.
- [60] Woods, G. F.; Oppelt, J. C.; Isaacson, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5232.
- [61] Callot, H. J.; Chevrier, B.; Weiss, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7730.
- [62] Ames, G. R.; Davey, W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3480.
- [63] Hoogesteger, F. J.; Havenith, R. W. A.; Zwikker, J. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4375.
- [64] Ikeda, H.; Minegishi, T.; Miyash, T. *J. Chem. Soc.* **1994**, 297.
- [65] Adam, W.; Grabowski, S.; Miranda, M. A.; Rubenacker, M. *J. Chem. Soc.* **1988**, 142.
- [66] Fieser, L. F.; Haddadin, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2392.
- [67] Ajaz, A.; McLaughlin, E. C.; Skraba, S. L.; Thamam, R.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9487.

(Qin, X.)