

炔丙醇类化合物参与的环化反应研究进展

赵晓正^a 凌琴琴^a 曹桂妍^a 火星^b 赵小龙^a 苏瀛鹏^{*,a}^(a) 西北师范大学化学化工学院 兰州 730030)^(b) 兰州大学化学化工学院 兰州 730000)

摘要 炔丙醇是一类具有醇羟基和碳碳叁键官能团的化合物。由于该类化合物的特殊结构,使其显示出独特的反应特性,并可通过活化其醇羟基或叁键进而参与反应。最为典型的是它们可与各类化合物发生多种形式的环化反应,实现了种类繁多的环状化合物制备,如环戊烯、吡咯、呋喃、环状碳酸酯、吡喃、吡啶和氮杂萘类环状化合物。综述了近年来炔丙醇类化合物参与的[3+2]、[2+3]、[3+3]、[4+2]、[2+4]、[4+1]、[3+4]和其它类型的环化反应。

关键词 炔丙醇; 双官能团; 醇羟基; 碳碳叁键; 串联反应; 环化

Research Progress in the Cyclization Reactions with Propargyl Alcohols

Zhao, Xiaozheng^a Ling, Qinqin^a Cao, Guiyan^a Huo, Xing^bZhao, Xiaolong^a Su, Yingpeng^{*,a}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract Propargyl alcohols as a classical bifunctional group compounds possess alcohol hydroxyl group and carbon-carbon triple bond. Due to their special structure, they show unique reaction characteristics, and are employed in reactions via activating its alcoholic hydroxyl group or triple bond. The most typical reaction for propargyl alcohols is various cyclization reactions with different compounds to assemble a richer variety of cyclized compounds such as cyclopentene, pyrrole, furan, cyclic carbonate, pyran, pyridine and azepine cyclic compounds. The recent research progress in the cyclization reaction of propargyl alcohols with various compounds, including [3+2], [2+3], [3+3], [4+2], [2+4], [4+1], [3+4] and other types of cyclization reactions, is summarized.

Keywords propargyl alcohol; bifunctional group; alcohol hydroxyl; carbon-carbon triple bond; cascade reaction; cyclization

炔丙醇是一类典型的具有醇羟基和碳碳叁键的双官能团类化合物,也是在有机合成中被广泛应用的一类重要中间体。炔丙醇类化合物由于其同时具有醇羟基和碳碳叁键两种官能团,从而表现出独特的化学性质和较高的反应活性^[1]。尤其在串联环化反应方面,它已被广泛应用于碳环和杂环化合物的构建,成为合成各种医药、农药、天然产物以及功能材料分子等的重要合成砌块^[2]。因而,炔丙醇参与的串联环化反应也已引起了科学家们的广泛关注。

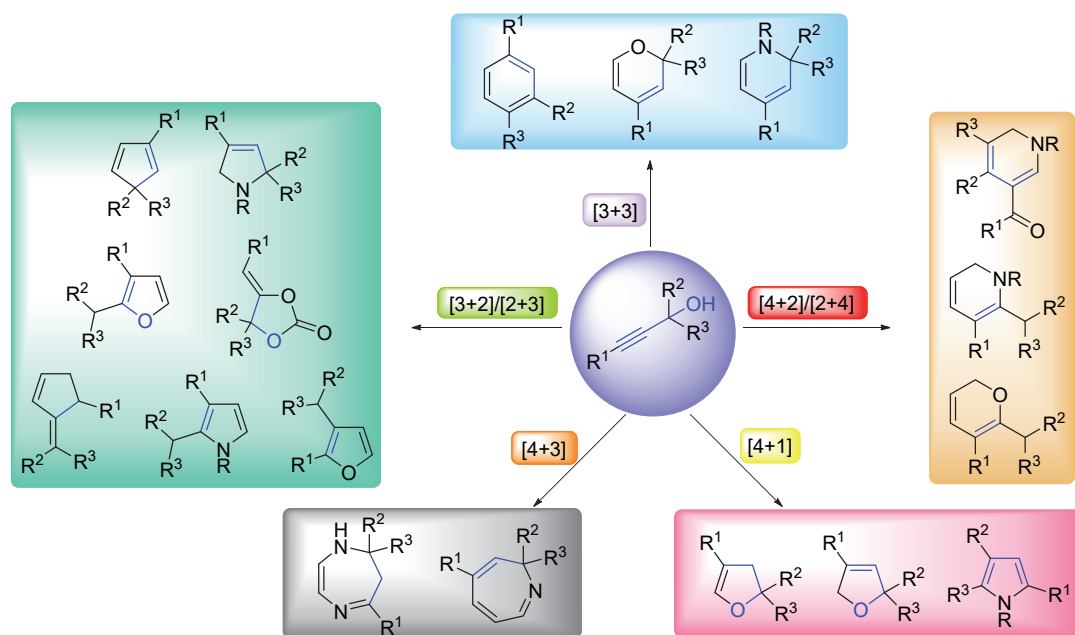
与简单醇或炔烃相比,炔丙醇中醇羟基和碳碳叁键可以相互激活,使得炔丙醇表现出更显著的反应活性、优异的官能团兼容性、温和的反应性能、出色的原子经济性及理想的化学选择性等特点^[3],从而使其参与的反应受到了广大科研工作者的广泛关注与探索^[4]。本文将针对近十几年来炔丙醇类化合物与各种不同的化合物发生的环化反应进行综述,讨论[3+2]、[2+3]、[3+3]、[4+2]、[2+4]、[4+1]、[3+4]和其它类型环化反应(Scheme 1)。

* Corresponding author. E-mail: suyp51@nwnu.edu.cn

Received March 20, 2022; revised June 12, 2022; published online June 22, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21961034, 21502154, 21362033), the Gansu Provincial Science and Technology Program (No. 21JR1RA232) and the Industrial Support Program of Gansu Province for Colleges (No. 2021CYZC-17).

国家自然科学基金(Nos. 21961034, 21502154, 21362033)、甘肃省科技计划(No. 21JR1RA232)和甘肃省高等学校产业支撑计划(No. 2021CYZC-17)资助项目。



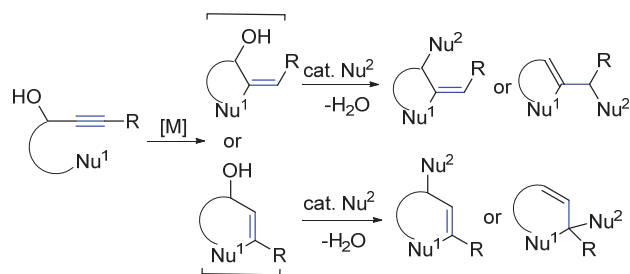
图式 1 炔丙醇参与的环化反应类型

Scheme 1 Cyclization reactions involving propargyl alcohol

目前, 根据炔丙醇参与串联环化反应启动阶段的差异, 较为常见的反应模式有以下两大类^[4-5]: (1) 以优先活化叁键的模式启动; (2) 以优先活化醇羟基生成碳正离子模式启动。

具体而言, 炔丙醇可在金属催化剂的作用下通过优先活化叁键模式启动, 进而发生分子内 5-*exo-dig* 或 6-*endo-dig* 环化反应得到环状中间体。随后另一分子亲核试剂进攻该环化中间体, 脱去一分子水生成结构多样的环状化合物(Scheme 2)。

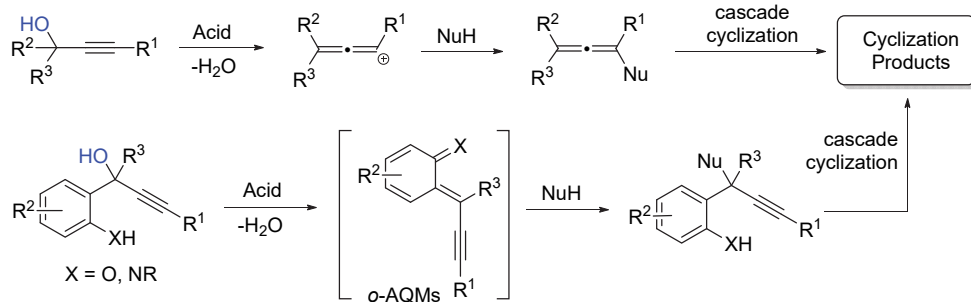
另一方面, 炔丙醇首先与酸作用, 通过优先活化醇羟基生成碳正离子模式启动也是一种较常见的合成环状化合物的策略(Scheme 3)。炔丙醇通过该策略来构建环状化合物主要有两种途径。一种是炔丙醇在酸的作用下优先活化羟基脱去一分子水得到联烯基碳正离子; 随后亲核试剂捕获联烯基碳正离子得到联烯基官能团化



图式 2 优先活化叁键启动的反应模式

Scheme 2 Pre-activation of the triple bond induced reaction mode

中间体, 该中间体再进一步发生分子内串联环化反应来构建环状化合物。另一种是邻胺基/羟基苯基炔丙醇在酸的作用下通过活化羟基脱去一分子水生成炔基邻亚甲基苯醌中间体, 随后与亲核试剂发生串联 1,4-Michael 加成/环化反应来构建环状化合物。



图式 3 优先活化羟基启动的反应模式

Scheme 3 Pre-activation of the hydroxyl induced reaction mode

除上述两类常见的炔丙醇参与反应的启动模式外, 根据不同反应底物及不同反应条件, 炔丙醇也可采用其它不同的环化反应途径. 这也使得炔丙醇参与的反应呈现出丰富的反应特性, 为制备种类繁多的环化产物提供了多样性策略.

1 炔丙醇类化合物参与的分子间环化反应

1.1 炔丙醇类化合物参与的[3+2]环化反应

炔丙醇容易在有机碱、有机酸、路易斯酸和金属催化剂的作用下, 与各类化合物发生[3+2]环化反应, 得到五元碳环、五元氧杂环和五元氮杂环类化合物. 炔丙醇中的叁键与醇羟基可以很好地被活化, 进而发生串联环化反应, 极大地丰富了五元环的合成方法.

1.1.1 生成五元碳环的反应

环戊二烯和呋喃类化合物骨架广泛存在于天然产物和具有生物活性的化合物中. 其中, 环戊二烯是有机合成中重要的中间体, 并且在金属有机化学中作为 Cp 配体被广泛应用.

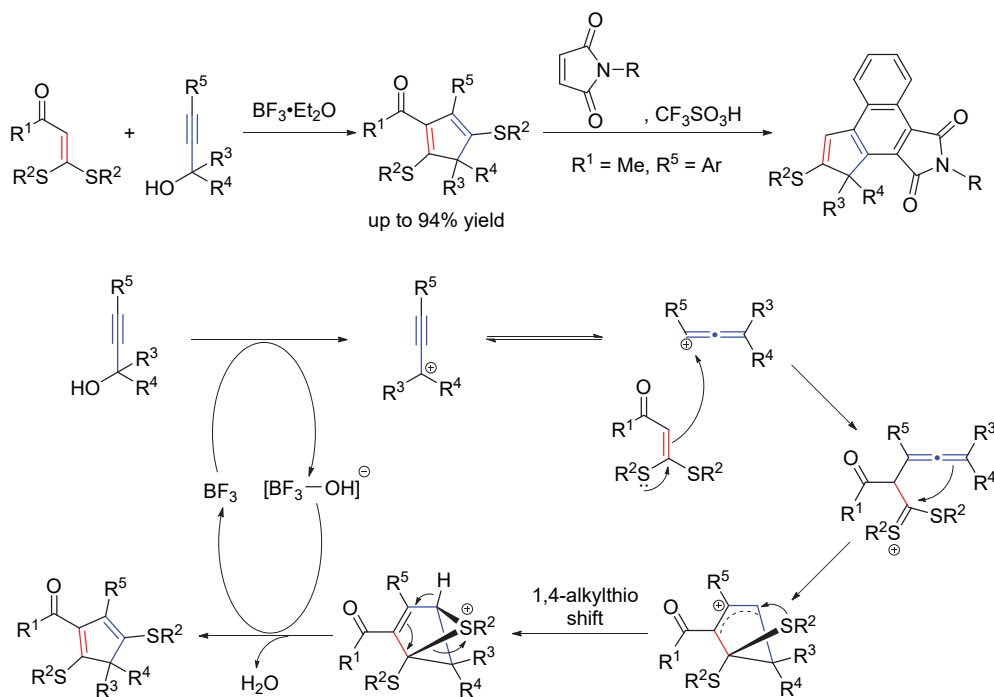
2014 年, 毕锡和课题组^[6]利用 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作为催化剂, 成功实现了二硫缩醛基酮与炔丙醇的[3+2]环加成反应, 合成了一类新型官能团化的环戊二烯类化合物 (Scheme 4). 该方法具有反应条件温和、底物适用范围广以及官能团兼容性高等优点. 在该反应过程中, 作者揭示了一个全新的 1,4-烷基硫的迁移过程: 首先炔丙醇

在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下脱去羟基, 形成碳正离子; 该碳正离子进而共轭形成联烯型碳正离子后与二硫缩醛基酮经加成、分子内环化、1,4-烷基硫迁移及还原消除得到目标产物. 作者随后利用一个特别的脱硫 Diels-Alder 反应, 实现了环戊二烯与马来酰亚胺的进一步环化, 得到了一系列新型多环荧光化合物.

1.1.2 生成五元含氮杂环的反应

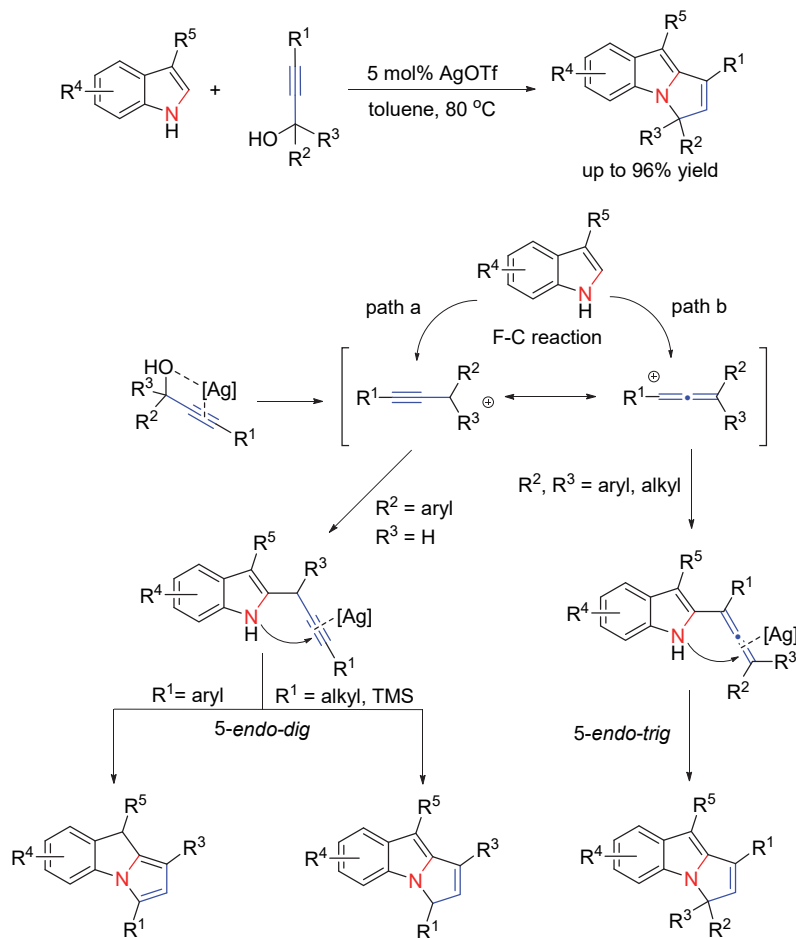
吡咯类衍生物, 包括吡咯、二氢吡咯和四氢吡咯以及它们的衍生物, 是一类常见的含氮杂环化合物. 它们是诸多天然产物和药物分子中的核心骨架单元. 其合成方法的研究深受广大化学研究者的关注. 炔丙醇类化合物与含氮化合物的环化反应就是构筑吡咯及其衍生物结构的有效方法之一.

2010 年, 詹庄平课题组^[7]报道了一种新的化学选择性合成吡咯并[1,2-*a*]咪唑类化合物的高效合成方法 (Scheme 5). 该方法以炔丙醇类化合物和 3-位取代的咪唑类化合物为底物, 在 AgOTf 催化下, 炔丙醇首先与咪唑发生 Friedel-Crafts 反应, 并串联进行分子内环化得到 N-稠环产物. 该反应的底物适用性范围广, 各种三级炔丙醇底物都能够稳定顺利地发生反应, 并以中等至优异的产率生成 Scheme 5 所示的稠环产物. 值得注意的是, 该反应中, 底物和炔丙醇取代基的种类对该稠环反应影响显著. 不同类型的炔丙醇和取代基可以不同的反应途径发生环化反应, 从而形成不同 N-稠环产物.



图式 4 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化的炔丙醇与二硫缩醛基酮的串联环化反应

Scheme 4 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and ketene dithioacetal



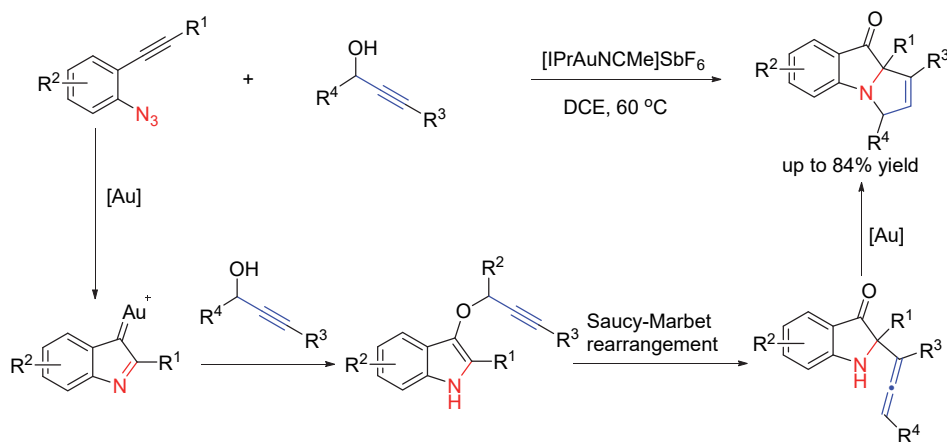
图式 5 银催化的炔丙醇与吲哚的串联环化反应

Scheme 5 Silver-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and indole

2015 年, 龚流柱课题组^[8]报道了炔丙醇与金催化下原位生成的 α -亚氨基金卡宾物种的环化反应(Scheme 6). 通过使用 $[\text{IPrAuNCMe}]\text{SbF}_6$ 作为催化剂, 作者以 2-炔基苯基叠氮化物和炔丙醇制备得到各种 1,4-二氢吡咯

并吲哚酮类化合物. 值得一提的是, 当在标准条件下使用光学纯的炔丙醇参与反应时, 反应能以良好的收率生成相应的光学纯产物.

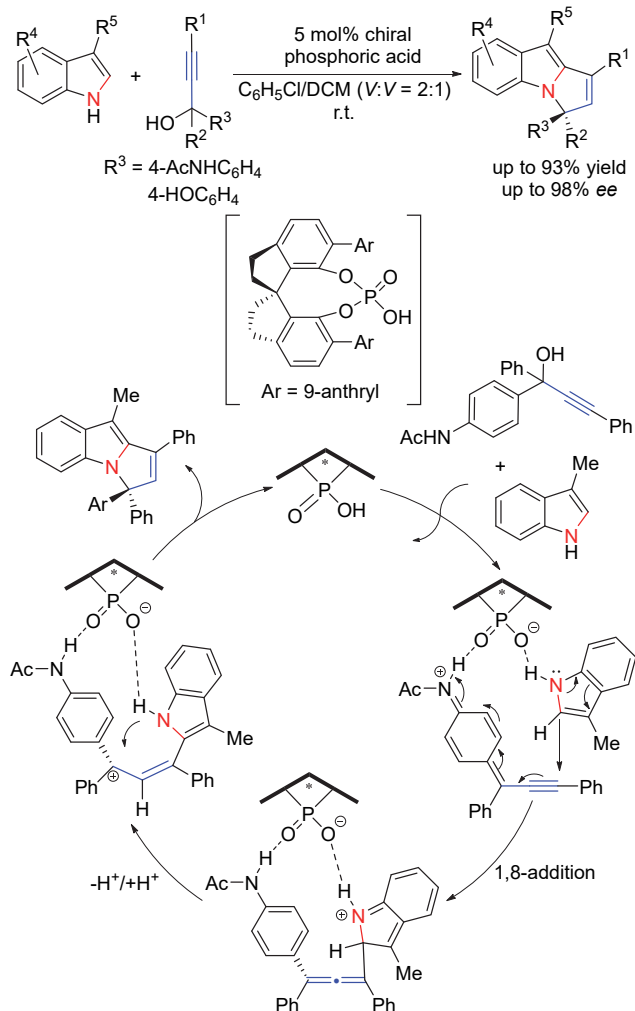
2020 年, 李跃辉课题组^[9]报道了手性磷酸催化的 3-



图式 6 金催化的炔丙醇与叠氮化物的串联环化反应

Scheme 6 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and azide

取代的吡咯类化合物和炔丙醇类化合物的[3+2]环化反应. 作者分别以较高的产率和 *ee* 值得到了各种手性吡咯并[1,2-*a*]吡咯类化合物, 实现了此类串联环化的手性转化(Scheme 7). 该反应具有广泛的底物适用范围, 可以通过不同原料来合成各种吡咯类衍生物. 该方法是一种合成手性吡咯并[1,2-*a*]吡咯的高效策略.

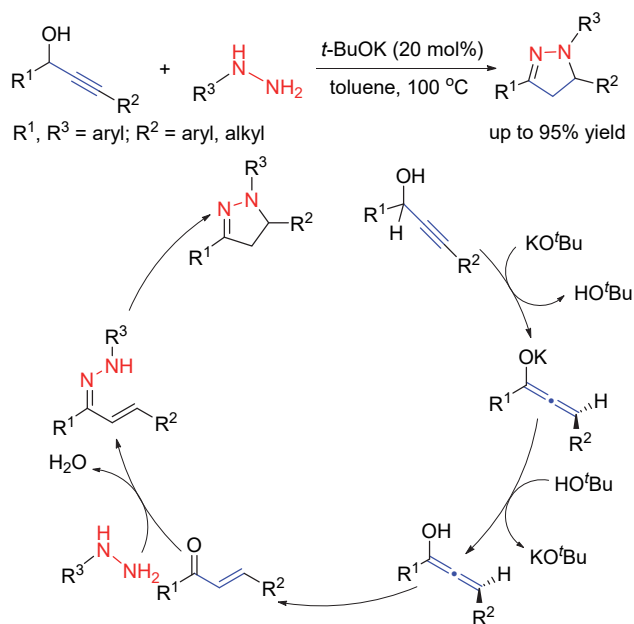


图式 7 手性磷酸催化的炔丙醇与吲哚的不对称串联环化反应
Scheme 7 Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and indole

2014 年, 王恒山课题组^[10]报道在使用 *t*-BuOK 作为催化剂时, 炔丙醇类化合物与肼类化合物反应可合成 4,5-二氢吡唑类化合物(Scheme 8). 该反应通过碱诱导炔丙醇异构化, 然后与肼类化合物缩合为 α,β -不饱和腙, 再进行分子内环化得到目标产物. 此外, 初步生物学研究显示, 作者获得的部分产物显示了良好的抗癌效果.

1.1.3 生成五元含氧杂环的反应

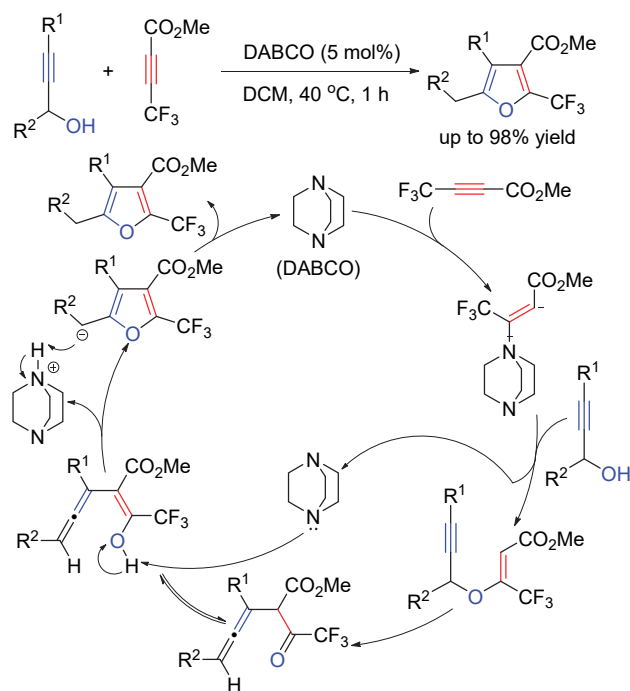
多取代的呋喃类化合物是具有重要合成价值的反应合成砌块和高分子材料构建的基础单元. 因此, 对多



图式 8 *t*-BuOK 催化的炔丙醇与肼的串联环化反应
Scheme 8 *t*-BuOK-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and hydrazine

取代呋喃类化合物的合成方法进行探究是研究热点.

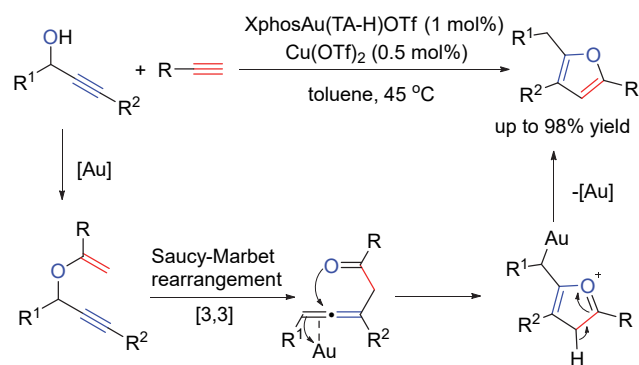
2014 年, 万伯顺课题组^[11]报道在 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)催化下, 芳基取代的炔丙醇可与 2-三氟甲基丙炔酸甲酯发生分子间环化, 从而合成具有三氟甲基的四取代呋喃类化合物(Scheme 9). 作者通过丙



图式 9 DABCO 催化的炔丙醇与 2-三氟甲基丙炔酸甲酯的串联环化反应
Scheme 9 DABCO-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and methyl 2-perfluoroalkynoate

二烯-烯醇对照实验对反应机理进行了研究, 认为该反应是通过炔丙醇的去质子化后的氧杂 Michael 加成串联 Claisen 重排和环化过程进行。

2015 年, 史晓东课题组^[12]报道了金催化炔丙醇和炔烃的分子间串联环化反应, 得到了多取代的呋喃化合物(Scheme 10)。在金催化作用下, 炔烃首先与炔丙醇反应得到烯醚中间体, 然后该中间体发生 Saucy-Marbet 重排得到丙二烯的酮类中间体。随后, 再在金催化下, 该丙二烯酮发生分子内环化并芳构化生成多取代的呋喃。



图式 10 金催化的炔丙醇与炔烃的串联环化反应

Scheme 10 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and alkyne

呋喃酮类化合物由于其在生物及医药等方面广泛的应用, 引起了合成研究人员的关注, 其合成方法和生物活性研究成为了药物化学和有机合成研究的热点。

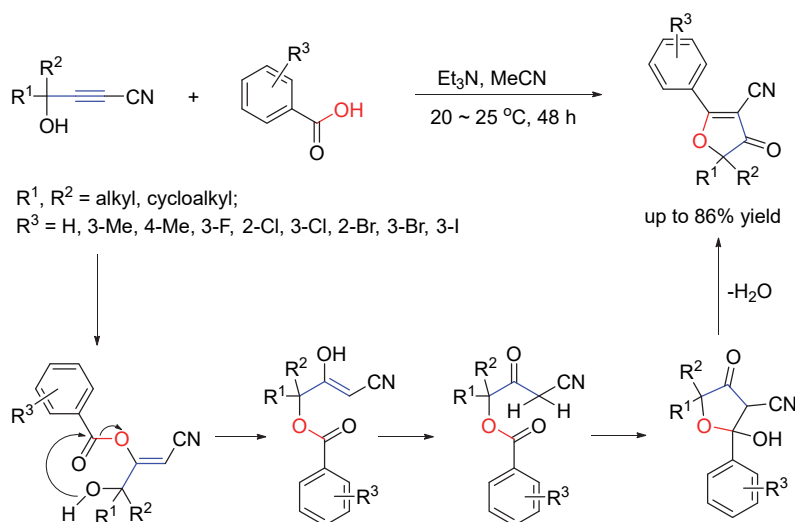
2010 年, Trofimov 课题组^[13]报道了 γ -羟基丙炔腈类化合物与芳基羧酸反应, 可一步直接制备 4-氰基-3(2H)-呋喃酮类化合物(Scheme 11)。该反应在碱性条件下, 通过芳基羧酸对炔丙醇的 Michael 加成启动, 然后发生分子内酯交换、烯醇互变异构、活性亚甲基对酯的加成等

串联反应, 最终高效地实现了呋喃酮类化合物合成。该反应条件较为简单, 但是底物 γ -羟基丙炔腈不易制得, 使得底物适用性范围有很大的限制。

二氧化碳既是地球上最为丰富的碳资源, 又是主要的温室气体。因此对二氧化碳的利用一直是化学界的研究热点。将二氧化碳应用在有机合成中至今已经取得许多重要的研究成果。另一方面, 环状碳酸酯是一类应用十分广泛的中间体和极性非质子溶剂, 在有机合成、电解池电解和超临界流体分离技术等方面发挥重要作用。因而, 利用二氧化碳与丙炔醇类化合物的反应制备环状碳酸酯也受到了广大化学工作者的重视。

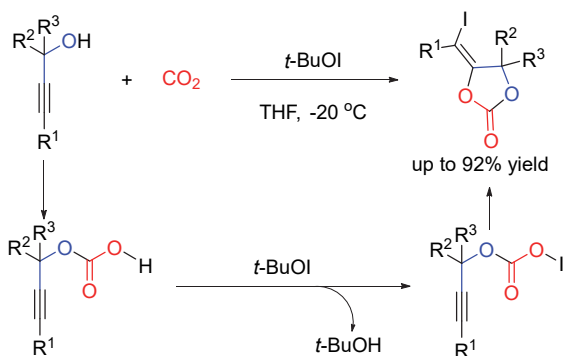
2010 年, Minakata 课题组^[14]利用炔丙醇类化合物、 CO_2 和 $t\text{-BuOI}$ 的反应, 实现了取代的环状碳酸酯的合成(Scheme 12)。该方法是通过烷基单碳酸酯的形成及碘化、串联分子内环化实现 CO_2 的固定及碘代环状碳酸酯的制备。炔丙醇与 CO_2 在标准反应条件下可以高达 92% 的收率生成含有碘亚甲基的五元环状碳酸酯, 并且以高的立体选择性形成 E 型产物。该反应的底物适用范围较广, 对于末端与非末端炔醇、一级二级或三级炔醇都表现出优异的底物适用性。该方法为形成具有碘亚甲基的环状碳酸酯提供了一种高效、绿色的合成方法。此外利用烯丙醇在此反应条件下也能实现碘甲基环状碳酸酯的合成。

2010 年, Yamada 课题组^[15]在前期工作基础上报道了用对称的炔醇与 CO_2 在 AgOAc 和手性配体作用下环化合成了手性的 Z -亚甲基环状碳酸酯(Scheme 13)。作者实现了催化条件下各种双炔醇类化合物对映选择性插入 CO_2 。该反应生成手性环状碳酸酯的机理研究和转化还需进一步探索。

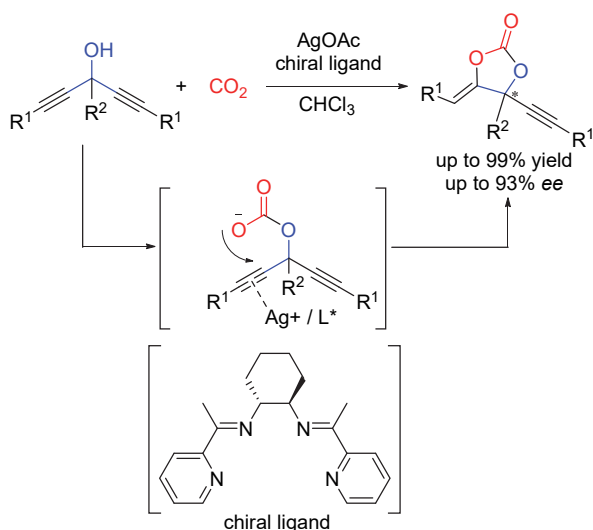


图式 11 Et_3N 参与的炔丙醇与芳基羧酸的串联环化反应

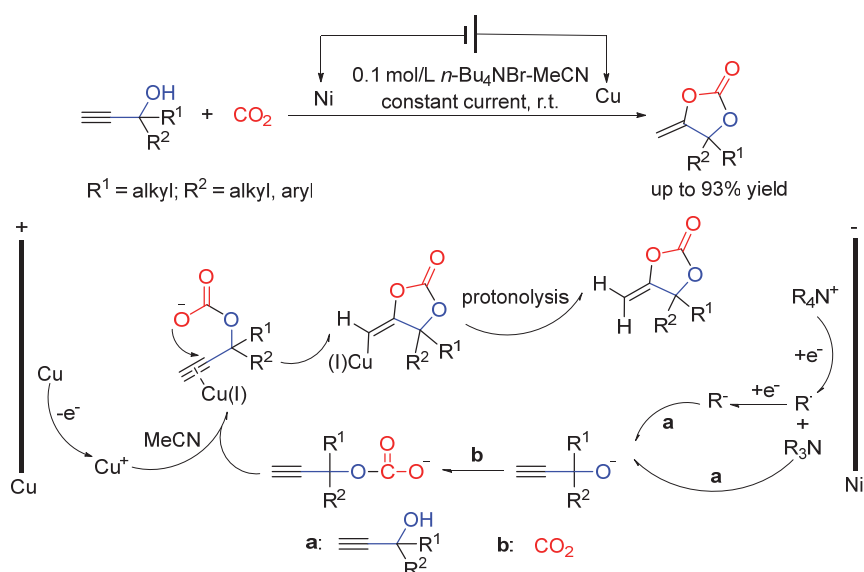
Scheme 11 Et_3N -mediated cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aryl carboxylic acid



图式 12 t -BuOI 促进的炔丙醇与 CO_2 的串联环化反应
Scheme 12 t -BuOI-promoted cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and CO_2



图式 13 银催化的炔丙醇与 CO_2 的串联环化反应
Scheme 13 Silver-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and CO_2

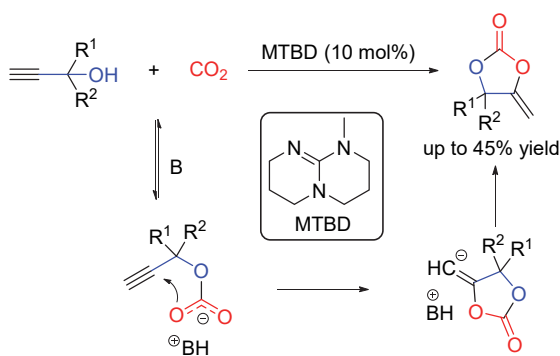


图式 14 电催化的炔丙醇与 CO_2 的串联环化反应
Scheme 14 Electro-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and CO_2

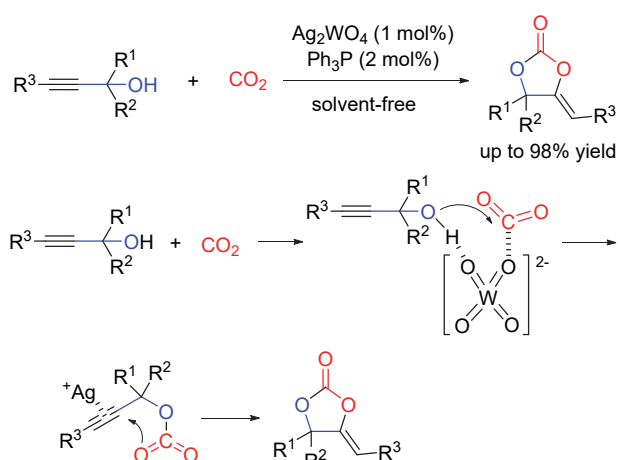
2010 年, 袁高庆课题组^[16]报道了一种方便且有效的电化学方法, 可实现 CO_2 和末端炔丙醇在室温下的环化反应(Scheme 14). 在含有 $n\text{-Bu}_4\text{NBr-MeCN}$ 电解质的一体式电解池中, 在 3 MPa 的 CO_2 压力下, 炔丙醇可以在恒定电流条件下与 CO_2 成功地进行电合成, 以良好至优异的分离产率得到了 α -亚烷基环状碳酸酯. 实验结果表明, 在电解质乙腈和支持电解质 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ 的协同作用下, 电解生成的 Cu^+ 离子和强碱可以有效催化或促进偶联反应, 进而发生环化反应.

2011 年, Costa 课题组^[17]报道了炔丙醇与二氧化碳在有机碱双环胍 MTBD 作为催化剂的条件下生成 α -亚甲基环状碳酸酯的反应(Scheme 15). 超临界 CO_2 在催化剂作用下, 与炔丙醇反应以高产率和良好选择性一步获得 α -亚甲基环状碳酸酯类化合物. 相对于现有方法, 该方法的合成过程简单且环保, 不使用金属试剂, 具有较好的原子经济性. 反应在超临界二氧化碳中进行, “一锅法”合成环状碳酸酯, 省去了纯化过程, 从而提高了合成效率.

2014 年, 何良年课题组^[18]在非均相银催化条件下实现了炔丙醇和 CO_2 高效构建 α -亚甲基环状碳酸酯骨架的反应(Scheme 16). 该反应在室温和无溶剂条件下仅使用 1 mol% 的 Ag_2WO_4 和 2 mol% 的 PPh_3 催化体系便可顺利发生. 值得注意的是, 该反应具有独特的化学选择性, 产物碳酸酯分离产率高达 98%. 此外, Ag_2WO_4 对炔丙醇和 CO_2 的双重活化能力是基于银离子和钨酸根阴离子的协同催化实现的. 催化剂循环实验表明, 该催化剂可以重复使用至少 4 次, 并保持较高的催化活性和选择性. 更为重要的是, 该反应催化体系表现出对空气和微量水分稳定的特性.

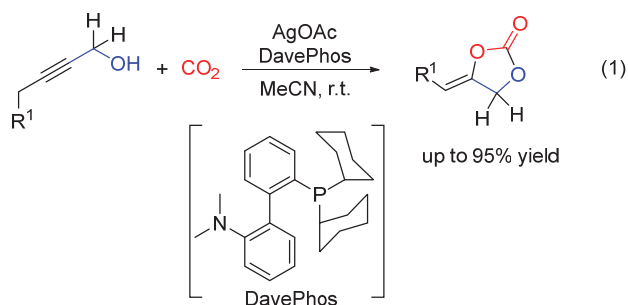
图式 15 MTBD 催化的炔丙醇与 CO₂ 的串联环化反应

Scheme 15 MTBD-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and CO₂

图式 16 银催化的炔丙醇与 CO₂ 的串联环化反应

Scheme 16 Silver-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and CO₂

2019 年, Schaub 课题组^[19]使用大位阻的配体与 AgOAc 作用, 催化炔丙醇与 CO₂ 反应, 可以顺利实现 α -亚烷基环状碳酸酯的合成(Eq. 1). 该反应还首次实现了伯炔丙醇类化合物的直接碳酸酯化环化, 以良好至优异的产率得到所需的产物. 其底物适用范围也可以扩展到未取代的 α -亚烷基环状碳酸酯类化合物. Ag-DavePhos 催化剂可以进一步应用于其它炔丙基衍生物的碳酸酯化环化, 从而为一系列以前无法获得的 α -亚烷基环状碳酸酯类化合物提供了有效制备途径.



为了更好地解释反应机理, 作者利用密度泛函理论(DFT)进行了计算, 进一步研究了羧化环化机理(Scheme 17). 作者将银(I) DavePhos 乙酸酯配合物 **A** 作为计算的起点. 根据作者的计算, CO₂ 和炔丙醇生成炔丙基碳酸氢酯的吸能为 53.6 kJ/mol. 这通常是理想状态下的结果, 因为有机碳酸氢酯不稳定. 随后, 炔丙基碳酸氢酯取代了配合物 **A** 上的乙酸酯, 形成了中间体 **B** 和乙酸. 与炔丙基碳酸氢酯相比, 中间体 **B** 的能量较低, 为 30.7 kJ/mol, 相对更稳定. 此外, **B** 可以重排成炔烃配合物 **C**. 该配合物具有碳酸酯的侧向配位, 并且相对于 **A**、CO₂ 和炔丙醇混合体系具有 36.0 kJ/mol 的吸能. 中间体 **C** 通过 **TS-D** 或 **TS-E** 进行环化, 生成 *E* 型或 *Z* 型乙烯基银异构体. 后者为主要产物, 其吸能为 2.1 kJ/mol, 这也与实验结果一致. 最后, 配合物 **F** 或 **G** 再通过乙酸进行去金属化时可以得到 α -亚烷基环状碳酸酯和初始配合物 **A**, 该步骤放能 66.1 kJ/mol. 总体而言, 该反应提出的机理在能量上是可行的过程.

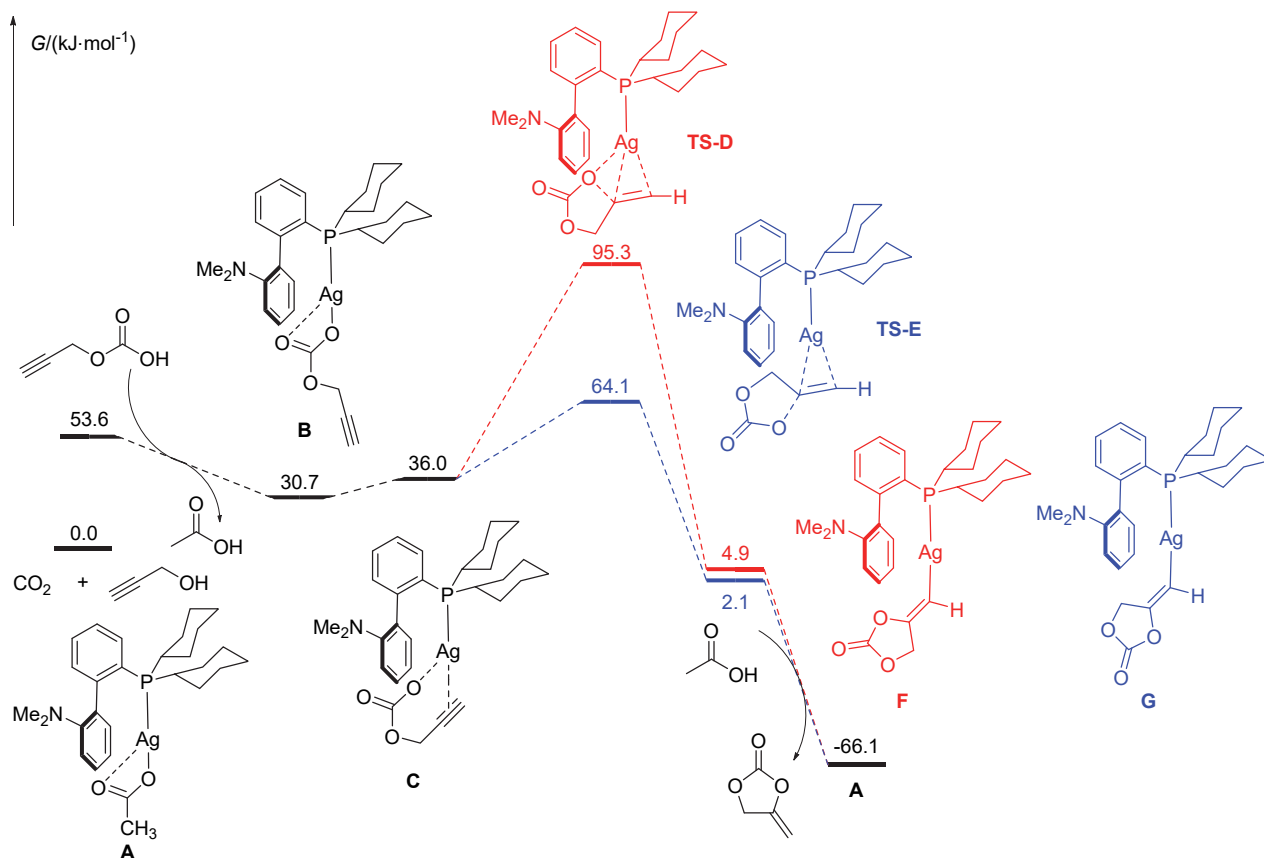
2020 年, 艾仕云课题组^[20]报道在叔戊醇钠(NaOrP)作用下, 高压 CO₂ 可以与炔丙醇作用形成 ROCO₂Na/ROCO₂H 缓冲溶液, 并进一步发生炔丙醇的碳酸酯化环化, 以较高产率生成 α -亚烷基环状碳酸酯(Scheme 18). 作者认为将 CO₂ 引入炔丙醇/叔戊醇钠体系中可以得到具有缓冲效果的 ROCO₂Na/ROCO₂H 缓冲溶液. 该缓冲体系可以同时促进碳酸根阴离子中间体的生成, 以及炔丙醇的炔基与氢质子之间的相互作用, 促进羧化环化. 此外, 作为添加剂的四丁基溴化铵的庞大 $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+$ 阳离子在增强碳酸根阴离子中间体的亲核性方面起着至关重要的作用.

1.2 炔丙醇类化合物参与的[2+3]环化反应

炔丙醇在路易斯酸的作用下, 除容易与各类化合物发生[3+2]环化反应外, 也可发生[2+3]环化反应, 丰富了五元碳环、五元氧杂环和五元氮杂环类化合物的合成方法.

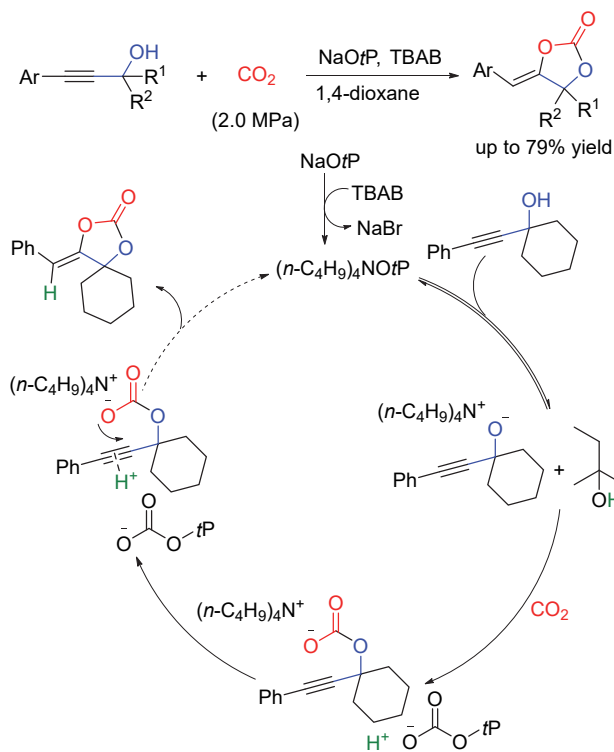
1.2.1 生成五元碳环的反应

2017 年, Yaragorla 课题组^[21]开发了一种在 Ca(OTf)₂ 催化下高度区域选择性、原子经济性的一锅制备环戊烯类化合物的串联反应(Scheme 19). 该反应从易于获得的靛红衍生物 3-羟基-3-炔基二氢吡啶-2-酮和芳基烯烃出发, 在无溶剂条件下实现了三取代的环戊烯类化合物的合成. 其机理过程包括交叉脱水偶联、[3,3]-sigmatropic 重排及 5-*endo* 碳环化等步骤. 作者扩大了中间体 1,5-烯炔异构化的范围, 为合成可能在有机、药物和材料化学中有用的新化合物提供了新的策略.



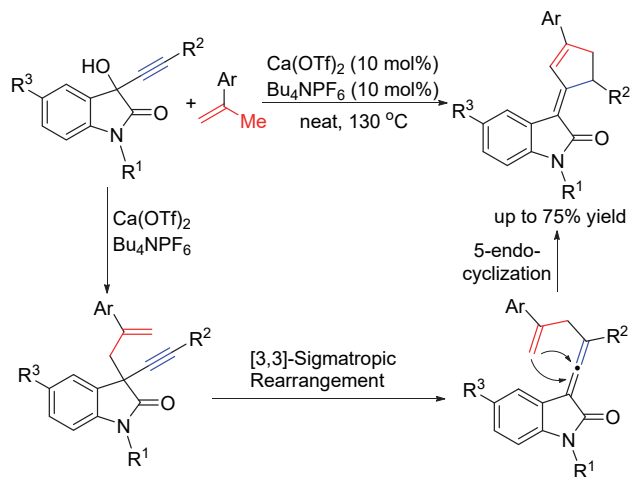
图式 17 Ag(I)-DavePhos 催化炔丙醇与 CO₂ 的羧化环化反应能量图

Scheme 17 Energy diagram of the carboxylation cyclization of propargyl alcohol with CO₂ catalyzed by Ag(I)-DavePhos



图式 18 NaOtP 促进的炔丙醇与 CO₂ 的串联环化反应

Scheme 18 NaOtP-promoted cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and CO₂

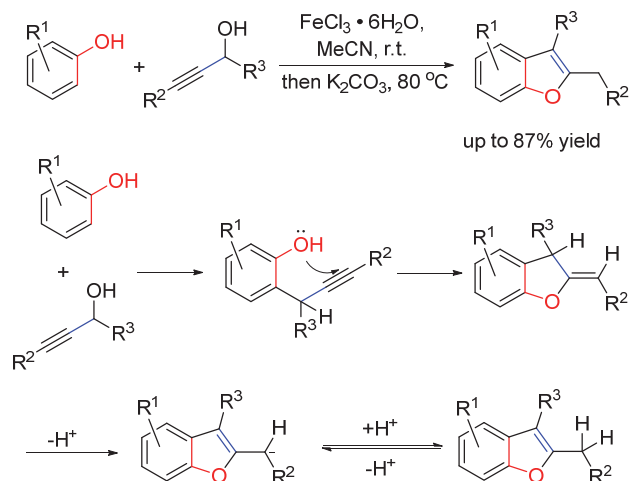


图式 19 钙催化的炔丙醇与芳基烯烃的串联环化反应

Scheme 19 Calcium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aryl olefin

1.2.2 生成五元含氧杂环的反应

2013 年, 韩福社课题组^[22]实现了由简单的酚类化合物和炔丙醇类化合物在铁催化下合成多取代苯并呋喃的一锅串联环化反应(Scheme 20). 结果表明在 5 mol% 的六水合氯化铁(FeCl₃·6H₂O)催化作用下, 苯酚和仲炔丙醇反应可以有效地合成苯并呋喃类化合物. 值



图式 20 铁催化的炔丙醇与酚的串联环化反应

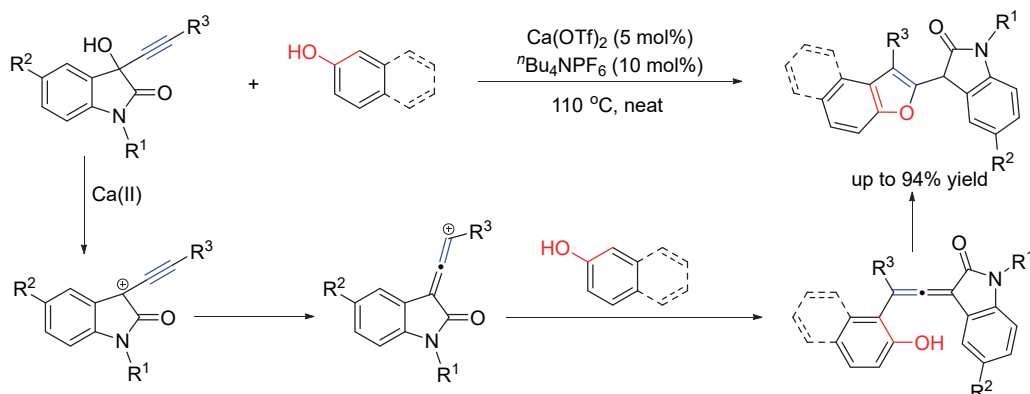
Scheme 20 Iron-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and phenol

值得一提的是, 叔炔丙醇只与 β -萘酚反应, 通过一个[3+

3]环化过程生成茚并吡喃衍生物. 机理研究表明, 大概是由于仲炔丙醇和叔炔丙醇的空间效应不同, 使得苯酚和萘酚分别与两种醇的铁催化 Friedel-Crafts 反应通过不同的过程进行. 总之, 该策略为从简单的酚类化合物和炔丙醇合成有价值的苯并呋喃和吡喃衍生物提供了直接途径.

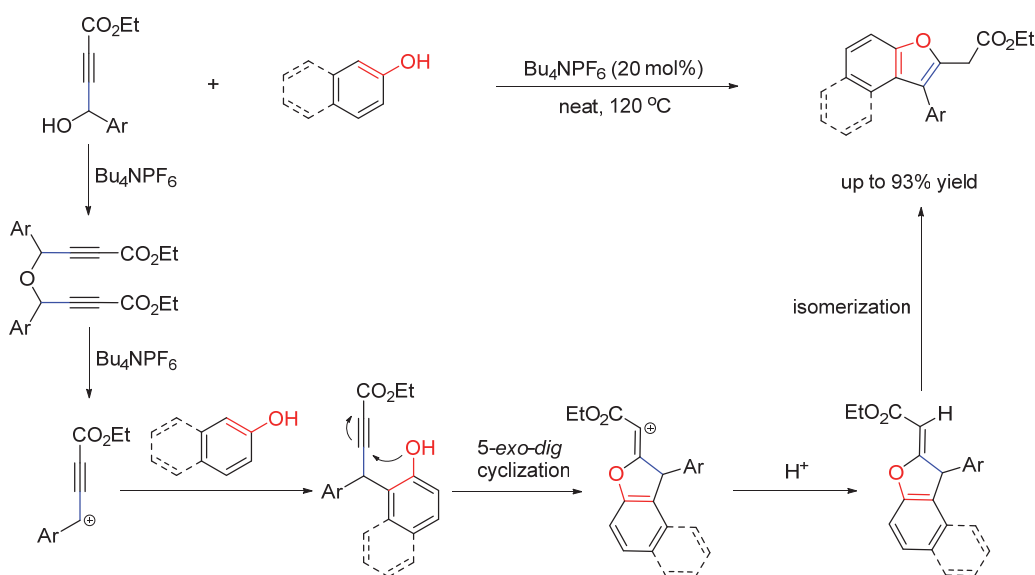
2016 年, Yaragorla 课题组^[23]在无溶剂条件下使用 $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ 作为催化剂, 通过 Meyer-Schuster 型重排反应, 高度区域选择性地实现了靛红衍生的炔丙醇与 2-萘酚的串联环化反应, 成功合成了氧代吡咯基茚并呋喃类化合物(Scheme 21).

同年, 上述课题组^[24]进一步报道了在 Bu_4NPF_6 促进下萘酚和酯基取代的炔丙醇通过 Friedel-Crafts 反应(芳基化)、氧杂 Michael 加成(5-*exo-dig* 环化)和异构化等串联反应, 高区域选择性地合成了 2-烷基-3-芳基茚并呋喃类化合物(Scheme 22). 该反应可以在短时间内形成



图式 21 钙催化的炔丙醇与 2-萘酚的串联环化反应

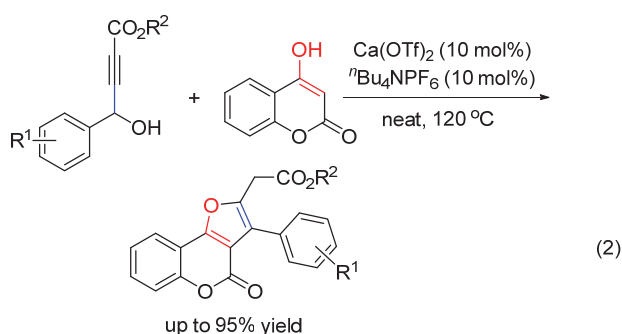
Scheme 21 Calcium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 2-naphthol

图式 22 Bu_4NPF_6 介导的炔丙醇与萘酚的串联环化反应

Scheme 22 Bu_4NPF_6 -mediated cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and naphthol

二苄基醚中间体, 然后分解成碳正离子来参与反应. 作者对该目标化合物的实用性做了初步研究, 合成了酯基 α -位溴代和官能团化的衍生物.

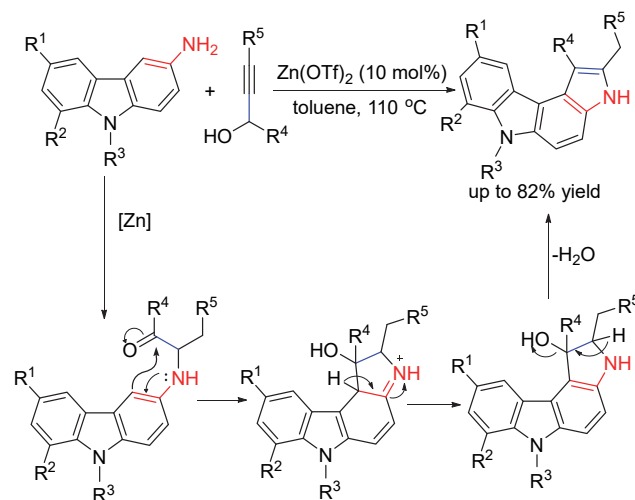
Yaragorla 课题组^[25]在上述研究的基础上, 于 2016 年将上述酯基取代炔丙醇与烯醇类化合物 4-羟基香豆素结合, 也顺利实现了它们间的串联环化反应, 一锅合成了全取代的呋喃类化合物(Eq. 2).



1.2.3 生成五元含氮杂环的反应

2012 年, Nagarajan 课题组^[26]报道了 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 催化下 3-氨基吡唑与炔丙醇类化合物的环化反应. 该反应可以中等至良好的产率合成吡咯并[2,3-*c*]-吡唑类化合物 (Scheme 23). 作者认为该反应涉及 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 促进的炔丙醇的加氢胺化、氢迁移、环化、异构化以及消除水构建

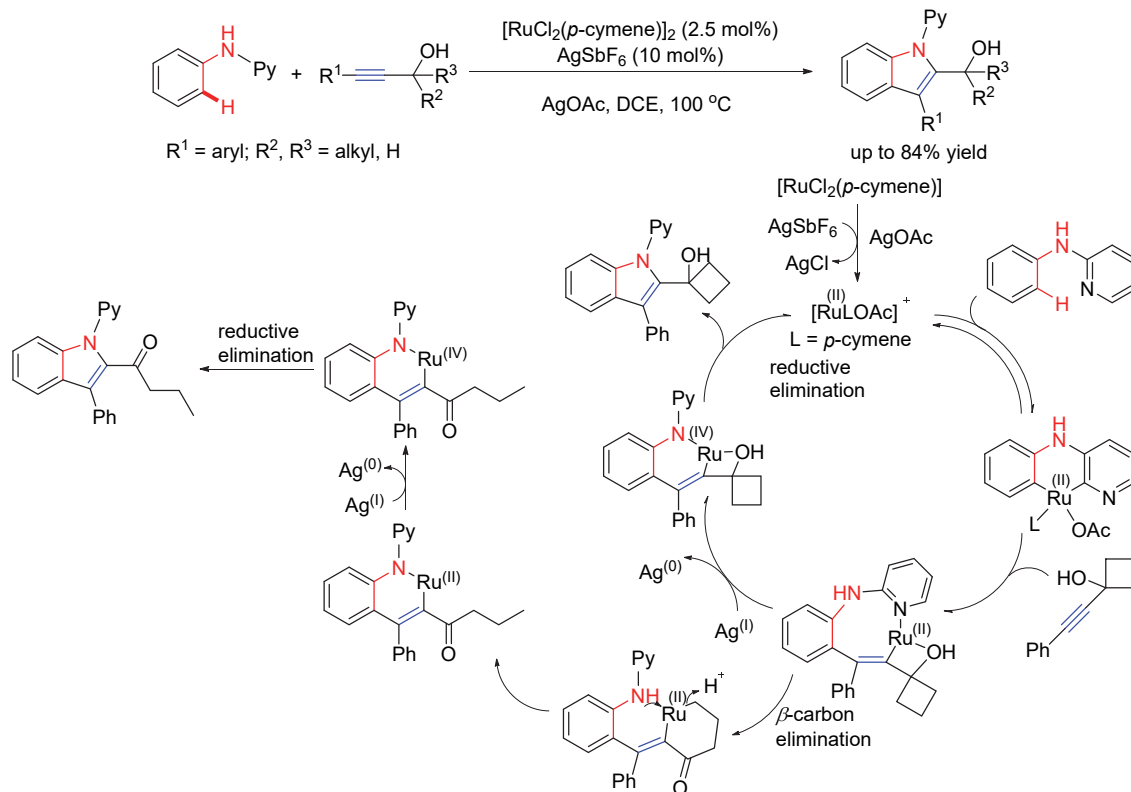
吡咯并[2,3-*c*]-吡唑类化合物等过程. 该反应与 2006 年刘瑞雄课题组^[27]报道利用炔丙醇与苯胺发生[3+2]环化合成吡啶的过程类似, 是该工作的进一步拓展.



图式 23 锌催化的炔丙醇与氨基吡唑的串联环化反应

Scheme 23 Zinc-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aminocarbazole

2018 年, 陈训课题组^[28]报道芳胺在 $\text{Ru}(\text{II})$ 催化活化 C—H 键后可与炔丙醇发生高选择性[3+2]环化反应 (Scheme 24). 该反应能够高效构建 2-羟基吡啶骨架结

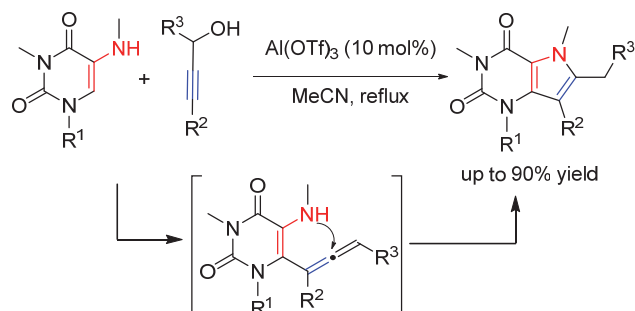


图式 24 钌催化下炔丙醇与 *N*-吡啶苯胺的串联环化反应

Scheme 24 Ruthenium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and *N*-pyridineaniline

构, 为进一步衍生更加复杂有用的药物分子提供了简便的合成策略. 同时对该反应进行同位素动力学研究表明 C—H 键活化可能是整个反应历程的决速步骤.

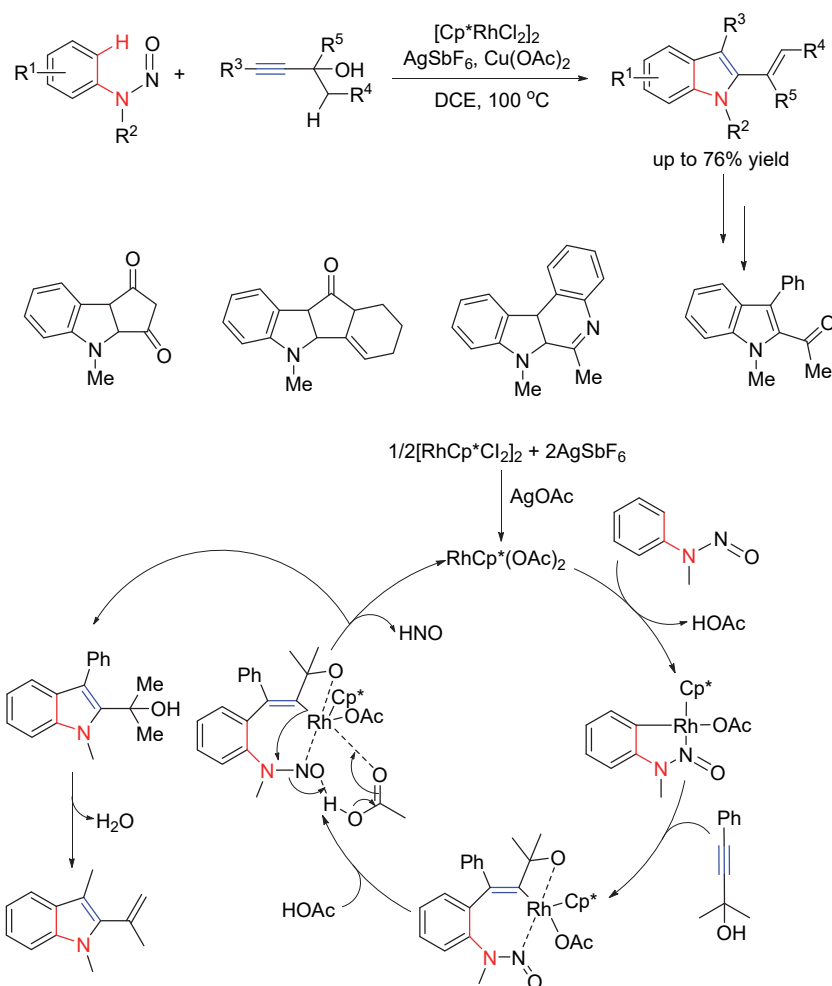
2018 年, Benzuidenhoudt 课题组^[29]报道了一锅法高效合成各种多取代的吡咯并[3,2-*d*]嘧啶二酮类化合物的反应研究(Scheme 25). 该反应以炔丙醇类化合物和氨基嘧啶



图式 25 铝催化下炔丙醇与氨基嘧啶的串联环化反应
Scheme 25 Aluminium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aminopyrimidine

基嘧啶类化合物为底物, 通过 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 催化引发串联环化反应. 就反应机理而言, 联烯碳正离子中间体经历 Friedel-Crafts 反应及分子内环化路径, 高区域选择性地形成单一的吡咯化合物, 未形成吡啶环. 该方法操作简便, 原料廉价, 并且可以在较短的反应时间快速得到各种多种取代的吡咯并[3,2-*d*]嘧啶二酮类化合物.

2018 年, 范学森课题组^[30]报道了 *N*-亚硝基苯胺与炔丙醇类化合物的串联环化反应, 高效合成了 2-烯基吡咯类化合物(Scheme 26). 就机理而言, 目标化合物 2-烯基吡咯的形成是由 Rh(III)催化的 *N*-亚硝基苯胺的 $\text{C}(\text{sp}^2)$ —H 活化及其与炔丙醇发生烯基化反应引发, 然后再同时进行分子内胺化/环化、脱 NO 及后续消除脱水最终获得. 该反应可以以良好的产率和独特的区域选择性制备多种不同取代的 2-烯基吡咯类化合物. 此外, 由该反应获得的 2-烯基吡咯类化合物可以容易地转化为有机合成和生物学上重要的化合物, 例如 2-酰基吡咯、吡咯并喹啉、吡咯并茚酮及吡咯并环戊二酮等化合物.



图式 26 铑催化的炔丙醇与 *N*-亚硝基苯胺的串联环化反应
Scheme 26 Rhodium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and *N*-nitrosoaniline

1.3 炔丙醇类化合物参与的[3+3]环化反应

与炔丙醇发生[2+3]环化反应类似, 炔丙醇也容易在布朗斯特酸或路易斯酸催化剂的作用下, 与各类化合物发生[3+3]环化反应, 得到六元碳环、六元氧杂环和六元氮杂环类化合物。

1.3.1 生成六元碳环的反应

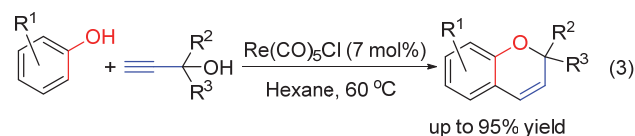
2014 年, 王绍武课题组^[31]报道了在 Lewis 酸 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化下炔丙醇与 2-吲哚甲醇或苯甲醇类化合物发生[3+3]环化, 构建了吡啶环和萘环类化合物 (Scheme 27)。作者研究发现, 当炔丙醇的苯基上连有吸电子基团时, 反应的产率比连有给电子基团的底物更高。该反应可能的机理是通过联烯正离子的 Friedel-Crafts 型烯基化、1,5-氢迁移、6 π -电环化、1,2-芳基迁移和 Wagner-Meerwein 重排的串联过程进行。

1.3.2 生成六元含氧杂环的反应

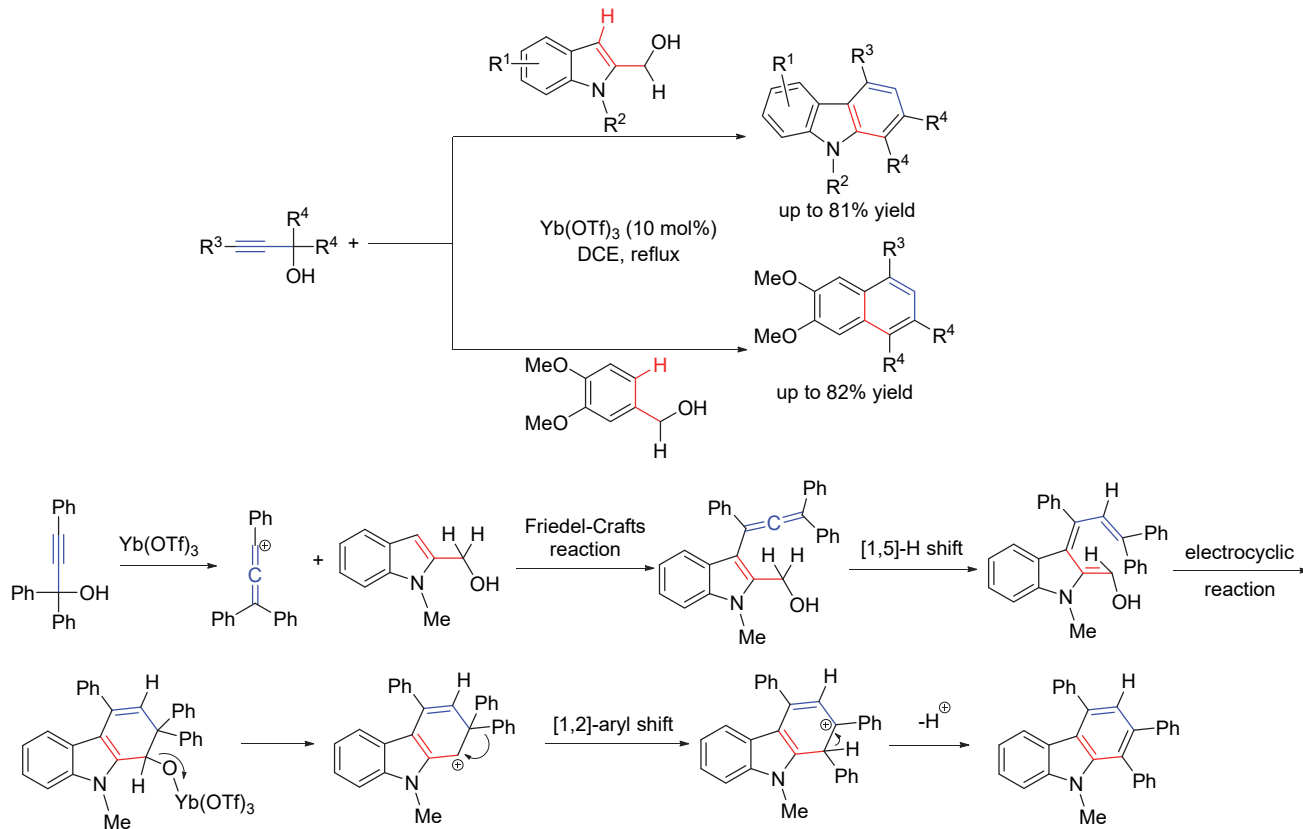
吡喃类化合物作为一类氧杂环化合物的典型代表, 广泛存在于天然产物以及药物分子之中。随着分离技术以及分析技术的发展, 人类已经陆续从自然界中发现了几千种吡喃类化合物。许多具有吡喃骨架的化合物已被证实具有明显的抗肿瘤、抗病毒及抗真菌等药用价值。自发现之初, 吡喃类化合物便引起广大化学工作者的关注。因此, 通过有机合成将吡喃结构引入到不同化学结

构当中, 合成一系列具有实用价值的衍生物, 对于人类探索和研发新的药物分子具有重要的意义。

2011 年, 华瑞茂课题组^[32]报道了炔丙醇类化合物在六元杂环化合物合成中的应用 (Eq. 3)。该方法是在 $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$ 的催化下, 苯酚与 2-甲基-3-丁炔-2-醇的“一锅”直接缩合环化反应。借助该方法, 作者高效合成了 2,2-二甲基-2H-色烯类化合物。与韩福社课题组^[22]报道的萘并吡喃合成过程类似, 作者认为该环化过程中缩合反应的高化学选择性和区域选择性是形成吡喃环结构的主要原因。

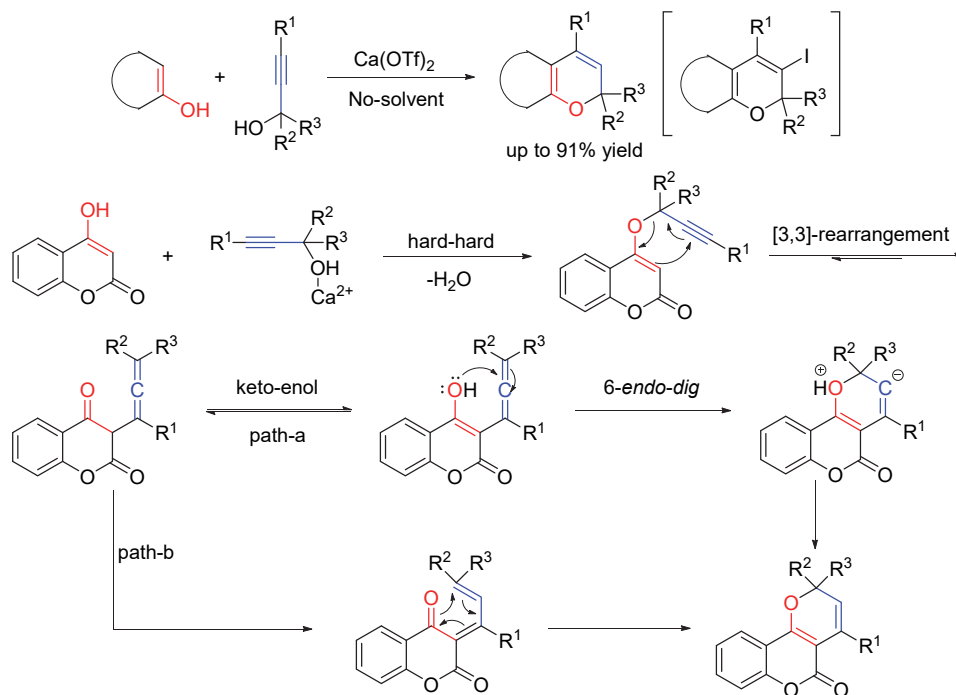


2017 年, Yaragorla 课题组^[33]报道了在无溶剂条件下使用 $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ 催化炔丙醇类化合物和环烯醇 (如萘酚、4-羟基香豆素、1,3-环己二酮和 5,5-二甲基-1,3-环己二酮) 之间的高度区域选择性的 6-endo 环化反应 (Scheme 28)。该反应通过醚化、Claisen 重排、丙二烯中间体形成和分子内环化等串联过程进行。作者还拓展了合成碘代吡喃的方法^[22], 并进一步通过交叉偶联反应证明了



图式 27 铈催化的炔丙醇与 2-吲哚甲醇或苯甲醇的串联环化反应

Scheme 27 Ytterbium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 2-indolecarbinol or benzyl alcohol



图式 28 钙催化的炔丙醇与环烯醇的串联环化反应

Scheme 28 Calcium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and cycloenol

该合成的实用性. 与前期他们的研究工作有所不同, 虽然底物、反应条件都极为相似, 反应环化选择性却表现出了显著的差异.

与上述工作几乎在同一时期, 2018 年, 梁永民课题组^[34]报道了 Brønsted 酸三氟乙酸(TFA)介导的炔丙醇类化合物与 1,3-环戊二酮的[3+3]串联环化反应 (Scheme 29). 该反应通过连续的 Meyer-Schuster 重排和

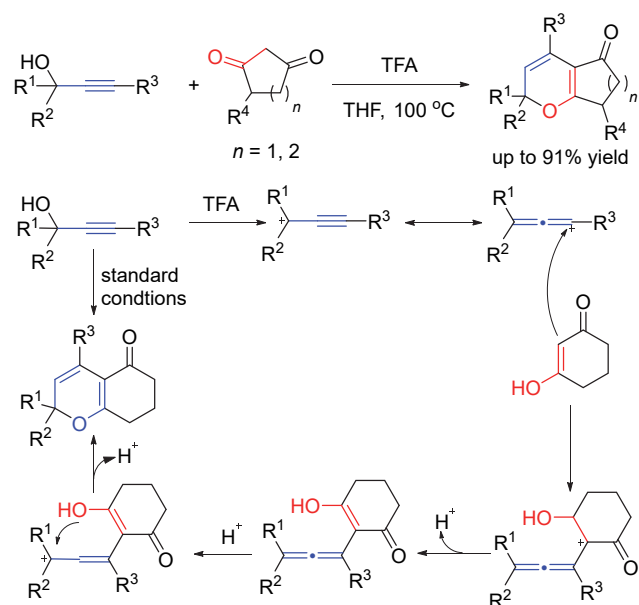
1,2-加成最终实现了各种色满酮类化合物的合成. 该反应的实现使得在温和的条件下获得许多有价值的色满酮类化合物更为便捷. 与 Yaragorla 报道工作^[33]相比, 该工作使用的 1,3-二酮类底物更广泛.

2013 年, 毕锡和课题组^[35]报道了一种新颖高效的串联环化反应. 以 3-(1,3-二硫噻吩)丙烯酸酯/羧酸类化合物和三级炔丙醇类化合物为底物, 在不同的反应溶剂中, 以中等至优异的产率分别得到了 2-(1,3-二硫噻吩亚烷基)内酯类化合物和内酰胺类化合物 (Scheme 30). 作者认为炔丙醇形成联烯碳正离子中间体后, 被乙烯基硫乙基进攻, 然后再进行分子内环化得到目标产物.

2020 年, Kitamura 课题组^[36]报道了 Rh(II)催化的重氮萘醌和炔丙醇类化合物的[3+3]环化反应, 以此合成了 2,3-二氢-1,4-苯并二噻英类化合物 (Scheme 31). 在 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 催化下, 各种末端炔丙醇类化合物可与重氮萘醌反应, 以良好至优异产率生成相应的二氢二噻英类产物. 然而, 内炔丙醇反应不会形成二氢二噻英类化合物. 作者认为该环化产物的形成经过了 Rh(II)催化的分子间氧鎓叶立德形成和分子内炔基 6-*exo-dig* 环化过程.

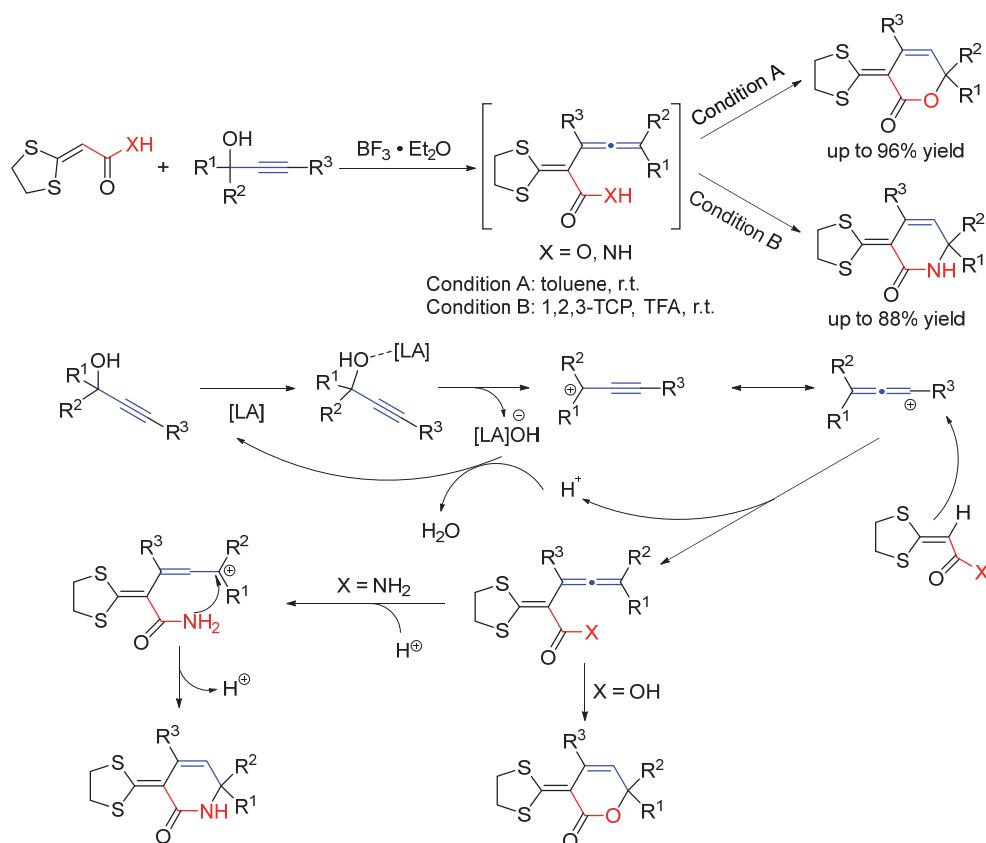
1.3.3 生成六元氮杂环的反应

吡啶类衍生物是最为重要的含氮六元杂环化合物, 也是六元含氮杂环化合物中研究最多的杂环. 吡啶结构单元广泛分布于生物化学、医药及功能性有机材料分子中. 因此, 人们一直在探寻更高效、简便、经济的方法来合成含有吡啶骨架的目标化合物.



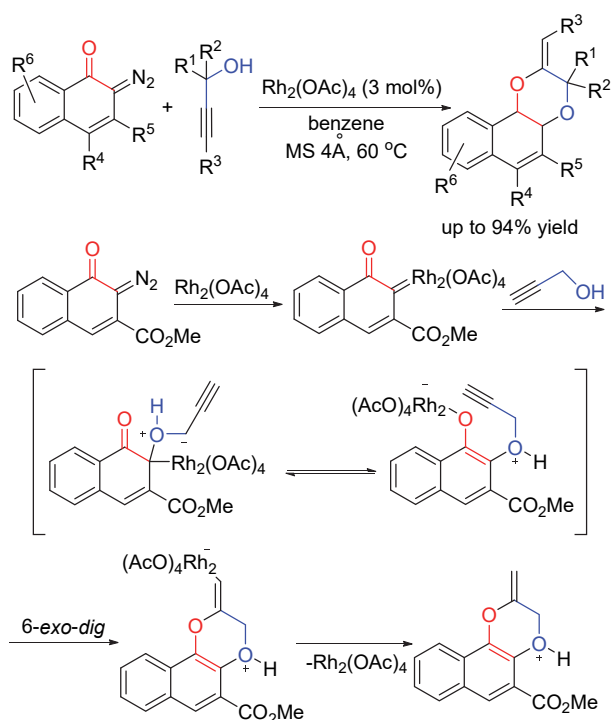
图式 29 TFA 介导的炔丙醇与 1,3-二酮的串联环化反应

Scheme 29 TFA-mediated cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 1,3-dione



图式 30 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 促进的炔丙醇与 3-(1,3-二硫噻吩)丙烯酰胺/羧酸的串联环化反应

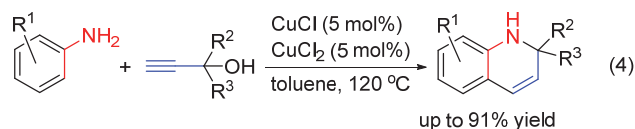
Scheme 30 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -promoted cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 3-(1,3-dithiophene) acrylamide or carboxylic acid



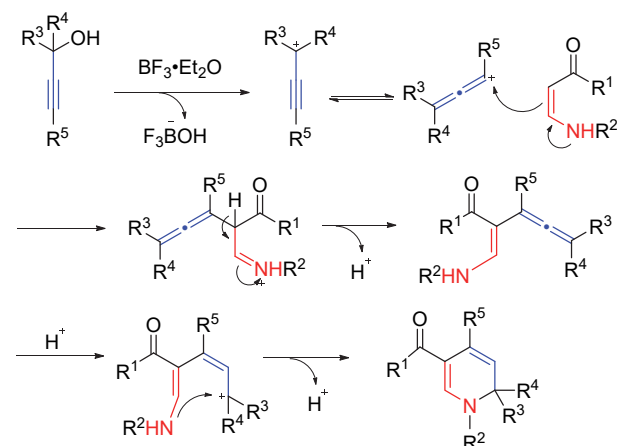
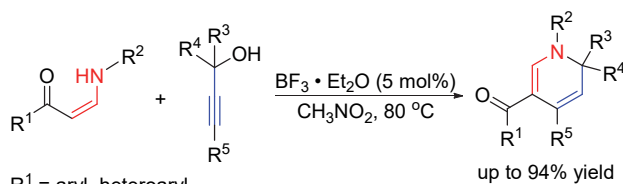
图式 31 铑催化的炔丙醇与重氮萘醌的串联环化反应

Scheme 31 Rhodium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and diazonaphthoquinone

2012 年, 华瑞茂课题组^[37]还报道了 Cu(I)/Cu(II) 催化下苯胺与炔丙醇的环化反应. 借助该策略, 作者以中等至良好产率制备得到了 2,2-二甲基-1,2-二氢喹啉类化合物(Eq. 4). 就反应机理而言, 反应过程首先也是在铜盐促进下苯胺与炔丙醇发生脱水偶联, 然后炔烃发生氢化-芳基化, 从而形成环化目标产物. 该方法的显著优点包括原子利用率高、无需任何配体或添加剂和催化剂廉价.



2013 年, 李艳忠课题组^[38]报道在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化下, 顺式烯胺酮作为亲核试剂可以与炔丙醇类化合物发生串联环化反应, 高效生成多取代的 1,2-二氢吡啶类化合物(Scheme 32). 该反应可能的机理是炔丙醇在 Lewis 酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下首先形成联烯型碳正离子, 随后顺式烯胺酮亲核进攻该联烯碳正离子, 并经去质子化后形成 1,3,4-戊三烯胺中间体. 该戊三烯胺中间体在质子作用下发生亲电加成和环化后就可顺利形成环化目标产物.

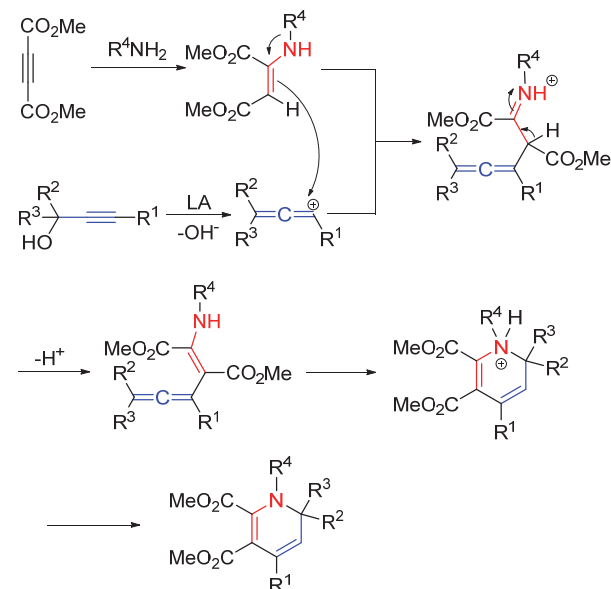
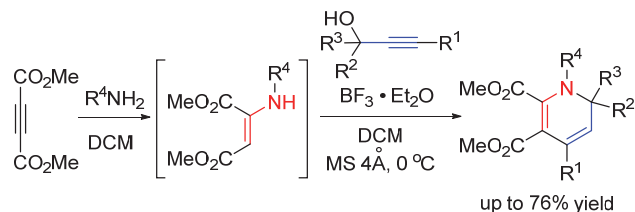


图式 32 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化的炔丙醇与烯胺酮的串联环化反应
Scheme 32 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and enaminone

同年, 王彦广课题组^[39]也报道了在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 equiv.) 促进下, 伯胺、2-丁炔二羧酸甲酯和炔丙醇类化合物的环化反应, 并以良好的产率获得了 1,2-二氢吡啶-5,6-二羧酸酯类化合物 (Scheme 33). 该反应的可能机理与上述李艳忠课题组^[38]报道过程相似. 所不同的是该过程中, 烯胺酯化合物是“一锅”由丁炔二羧酸酯与胺原位制备生成.

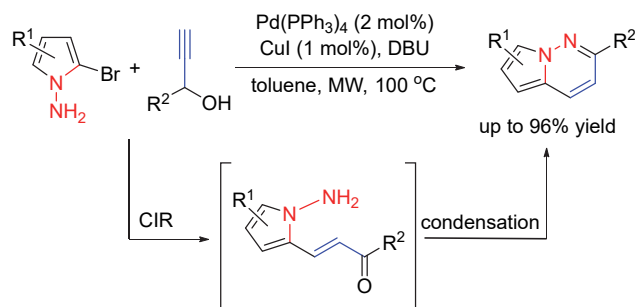
2013 年, 杨春皓课题组^[40]报道了一种偶联异构化反应 (CIR), 合成了吡咯并 [1,2-*b*] 哒嗪类化合物 (Scheme 34). 在微波辐射条件下, 作者使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和 CuI 作为催化剂, 实现了芳基炔丙醇与 1-氨基-2-溴吡咯类化合物的环化反应, 从而合成了吡咯并 [1,2-*b*] 哒嗪类化合物. 作者认为该反应首先是 1-氨基-2-溴吡咯在 Pd/Cu 双催化剂作用下与炔丙醇发生偶联异构化, 形成烯酮中间体. 该中间体再发生一个分子内的胺/酮缩合环化过程, 形成了环化目标产物.

2016 年, 徐正虎课题组^[41]报道以氮丙啶和炔丙醇作为反应物, 利用金催化合成吗啉类化合物 (Scheme 35). 该反应在 Ph_3PAuCl 和 AgOTf 存在下, 以中等至良好的收率得到诸多吗啉类化合物. 作者认为在该反应中金 (I) 催化剂作为 π 酸和 σ 酸, 实现了两种反应物的双活化. 反应所得的不饱和吗啉产物很容易被氢化, 可以高产率地转化为具有良好非对映选择性的吗啉类化合物. 在该反应过程中, 炔丙醇的羟基在金催化作用下先对氮



图式 33 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 促进的炔丙醇与伯胺和 2-丁炔二羧酸甲酯的串联环化反应

Scheme 33 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -promoted cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and primary amine and methyl 2-butynedicarboxylate

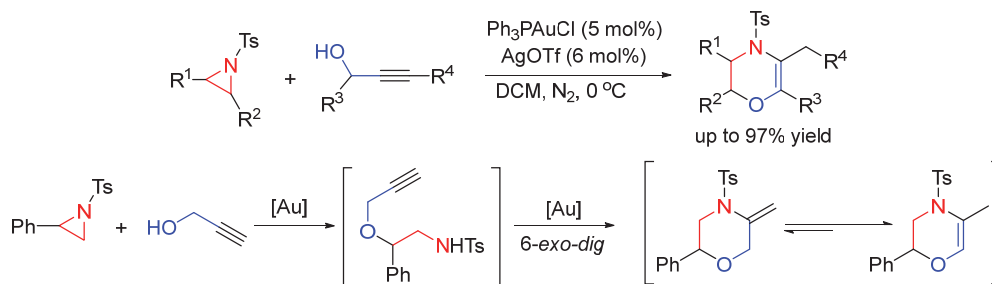


图式 34 钯/铜催化的炔丙醇与 1-氨基-2-溴吡咯的串联环化反应

Scheme 34 Palladium/copper-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 1-amino-2-bromopyrrole

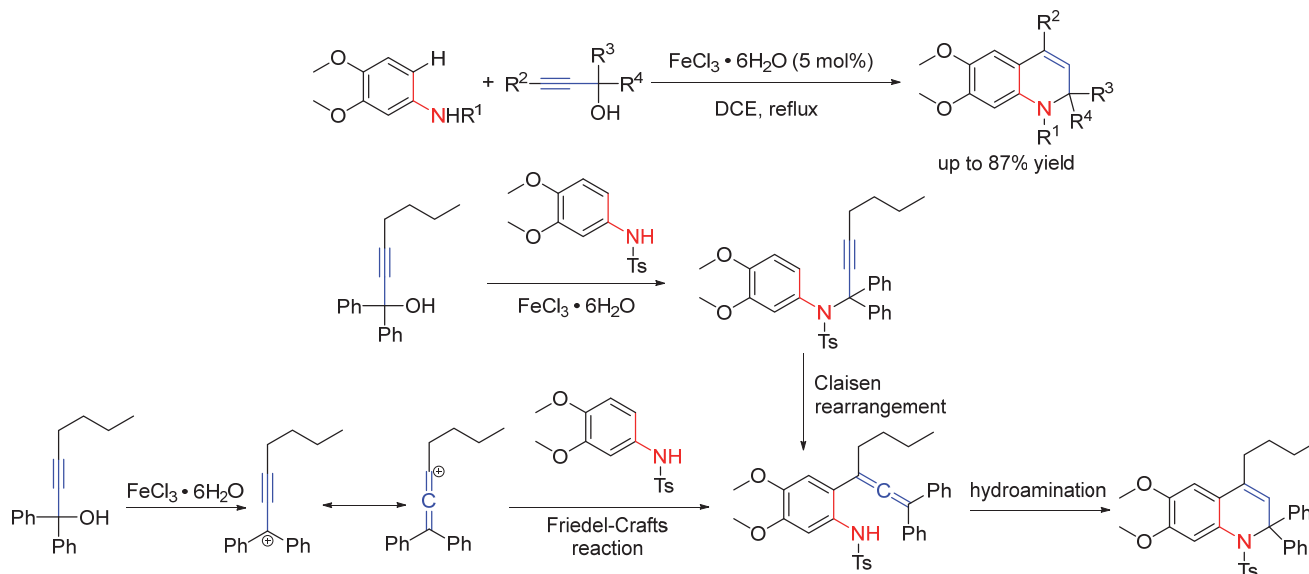
丙啶发生亲核开环, 形成醚中间体. 从而使得炔丙基羟基氧也参与到了该 [3+3] 环化过程.

同年, 王少印课题组^[42]从廉价的起始原料芳胺和炔丙醇出发, 以 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 作为催化剂, 实现了 1,2-二氢喹啉的高效合成 (Scheme 36). 整个合成过程经历了串联 Friedel-Crafts 型反应和 6-*endo-trig* 氢胺化反应, 以良好至优异的产率生成 1,2-二氢喹啉类化合物.



图式 35 金催化的炔丙醇与氮丙烷的串联环化反应

Scheme 35 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aziridine

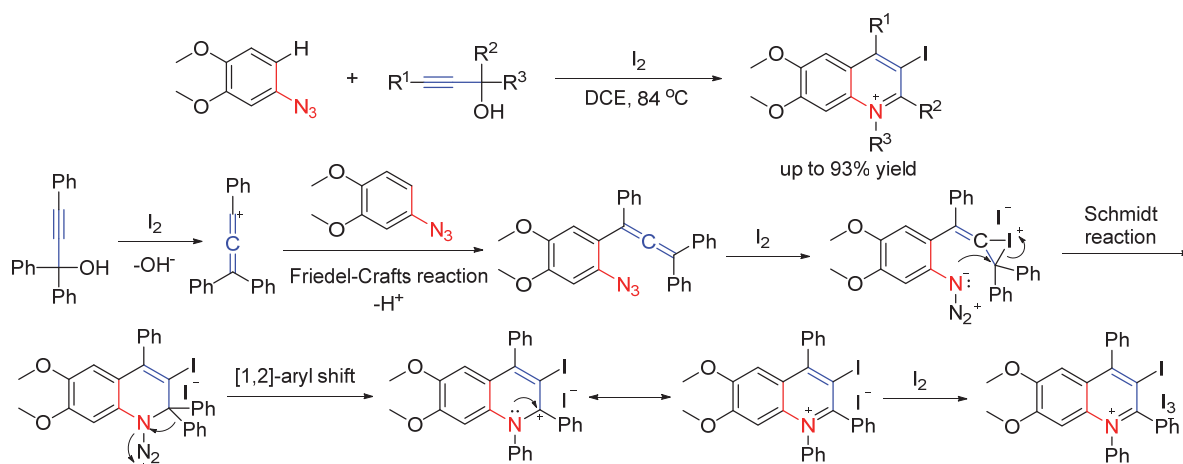


图式 36 铁催化的炔丙醇与芳胺的串联环化反应

Scheme 36 Iron-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aromatic amine

2017 年, 该课题组^[43]又报道了芳基叠氮化物、炔丙醇和碘在无金属催化剂促进条件下, 有效地发生了三组分串联环化反应, 构建了一系列碘代的喹啉盐类化合物和喹啉类化合物(Scheme 37). 该反应的产物类别取决于炔丙醇的类型: 对于叔醇, 反应通过串联 Friedel-

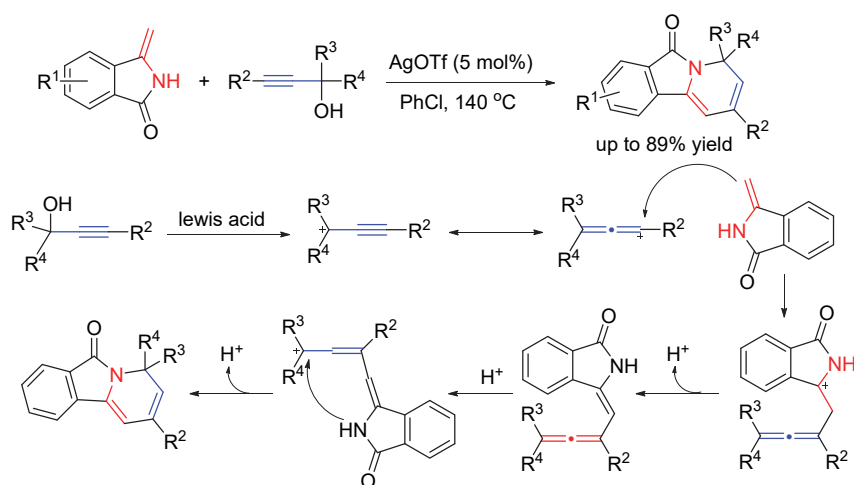
Crafts 型反应、亲电环化和 1,2-芳基迁移最终形成 3-碘喹啉盐类化合物; 而对于仲醇, 则可以得到 3-碘喹啉类化合物. 反应以良好至优异的产率合成了大量官能团化的喹啉骨架化合物. 通过调整芳基叠氮化物的取代基, 该方法还可以得到相应的新型异喹啉稠环骨架.



图式 37 碘介导的炔丙醇与芳基叠氮化物的串联环化反应

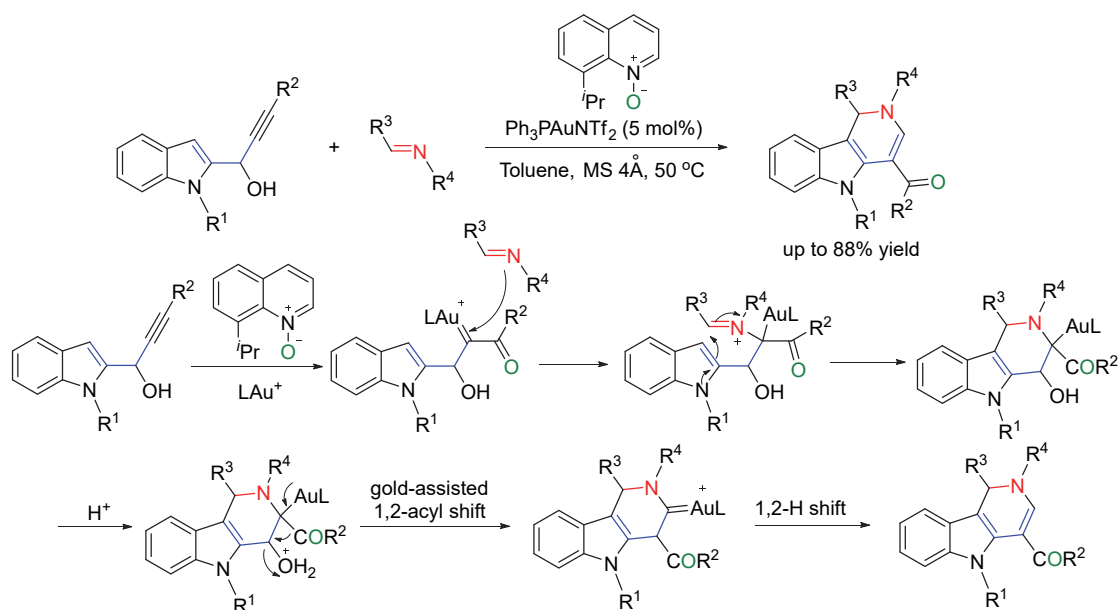
Scheme 37 Iodine-mediated cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aryl azides

2020 年, 梁永民课题组^[44]报道在 AgOTf 催化下, 炔丙醇类化合物和 3-亚甲基异吲哚-1-酮类化合物可发生[3+3]高效环化反应(Scheme 38). 在该转化过程中, 各种芳香族和脂肪族炔丙醇类化合物都能很好地兼容, 进而顺利生成 1,5-二氢异吲哚-3(2H)-酮类化合物. 作者合成的此类骨架化合物广泛存在于一些天然产物和生物活性分子中. 此外, 含有该骨架的化合物也被广泛地用作有机合成中的合成中间体. 因此, 该方法为合成具有重要应用及合成价值的 1,5-二氢异吲哚-3(2H)-酮类化合物提供了有效的方法. 遗憾的是, 反应的一个局限性是, 在该环化反应过程中只有三级炔丙醇底物才能成功地转化为相应的目标产物.



图式 38 银催化的炔丙醇与 3-亚甲基异吲哚-1-酮的串联环化反应

Scheme 38 Silver-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 3-methyleneisindol-1-one



图式 39 金催化的炔丙醇与亚胺的串联环化反应

Scheme 39 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and imine

1.4 炔丙醇类化合物参与的[4+2]/[2+4]环化反应

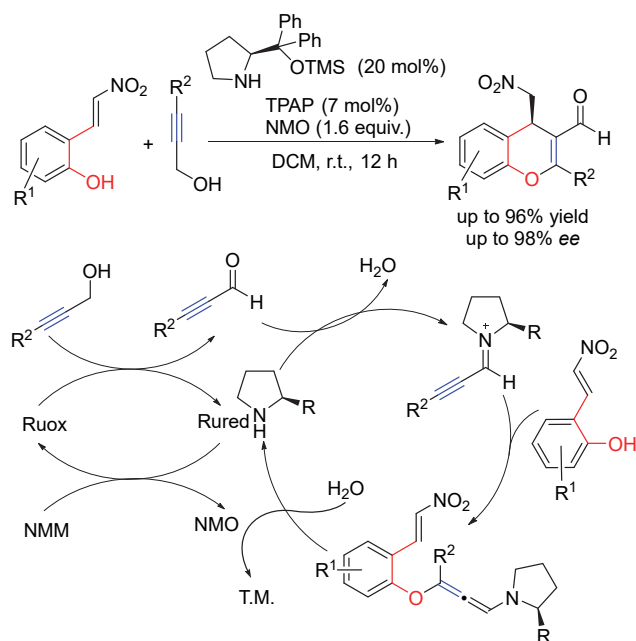
炔丙醇中炔键及醇羟基与金属催化剂有很好的配位与活化效果, 因而其与催化剂金属离子配位活化后, 能够表现出多样的反应特性及极好的区域选择性, 进而能与各类底物发生环化反应, 制备得到不同类型的杂环产物. 尤其在一些导向基导向的 C—H 活化反应中, 引入炔丙醇, 发生串联反应, 不但极大地扩展了碳氢活化-官能团化的应用范围, 也使得环化产物丰富多样.

2013 年, 刘元红课题组^[45]报道了 α -(2-吡啶基)炔丙醇、亚胺和喹啉 N-氧化物在金催化作用下合成二氢- γ -咔啉的方法(Scheme 39). 该反应很可能通过亚胺对 α -羰基金卡宾中间体进行分子间捕获后发生分子内环化.

环化中间体再在金辅助下进行 1,2-酰基迁移得到新的金卡宾中间体, 随后再经过 1,2-H 迁移得到目标产物。

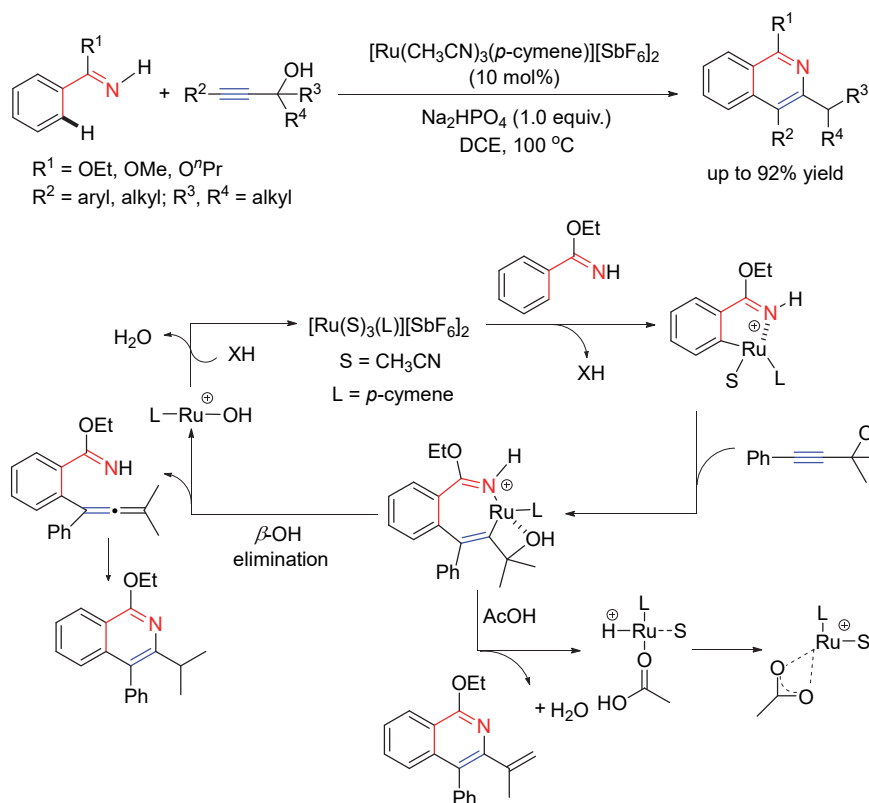
2012 年, Rueping 课题组^[46]报道了一种有效且有趣的催化不对称氧化亚胺-丙二烯串联环化反应。作者联合使用金属催化氧化和有机催化两个不同的催化循环, 使得炔丙醇在金属催化氧化条件下首先被氧化为炔丙醛。该原位产生的中间体在有机催化作用下成功地与 2-羟基硝基苯乙烯发生 Michael 加成和缩合环化的串联反应, 最终生成手性双环 4*H*-色烯(Scheme 40)。此反应过程中金属催化氧化炔丙醇原位生成炔丙醛是该反应的关键步骤。

2018 年, Jeganmohan 课题组^[47]报道了在钌(II)催化下苯甲亚胺酯与炔丙醇类化合物的环化反应(Scheme 41)。作者在 Ru(II)催化作用下, 首先实现了苯甲亚胺酯的 C—H 键活化, 再借助炔丙醇羟基弱配位控制作用, 区域选择性地实现串联烯基化反应。最后, 再经过消除联烯化及亲核环化等过程, 最终以高度的区域选择性生成了 3,4-二取代的 1-烷氧基异喹啉类化合物。反应过程中重要的 Ru(II)催化环化机制, 得到了关键钌环中间体分离确定、氘标记实验和过渡态详细密度泛函理论(DFT)计算的有力支持。



图式 40 联合催化下炔丙醇与 2-羟基硝基苯乙烯的串联环化反应

Scheme 40 Dual-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 2-hydroxynitrostyrene.



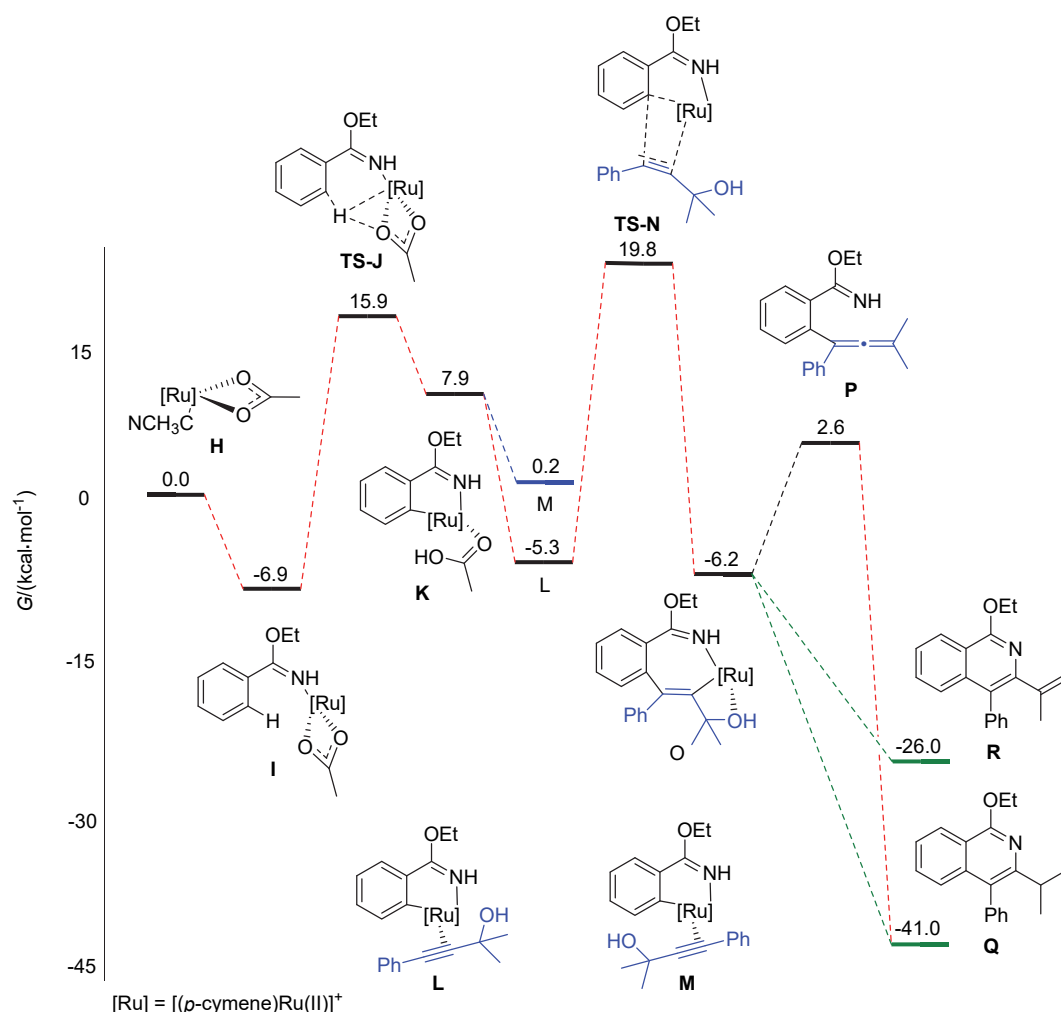
图式 41 钌催化下炔丙醇与苯甲亚胺酯的串联环化反应

Scheme 41 Ruthenium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and benzyl imide

为了更好地解释反应机理, 作者进行了 DFT 计算 (Scheme 42). $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{OAc})]^+$ 作为活性催化剂可以通过阳离子络合物 $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]^{2+}$ 与 NaOAc 反应生成. 首先, 苯并亚胺酯取代活性阳离子络合物 **H** 中的 CH_3CN 配体, 形成活性中间体 **I**. 活性中间体 **I** 通过亚胺氮原子、一个 κ^2 乙酸酯部分和钌金属中心周围的对甲基异丙基苯配体发生配位. 苯并亚胺的邻 C—H 键的协同金属化-去质子化是由 **TS-J** 实现, 形成了五元金属环 **K**. 邻 C—H 键被活性中间体 **I** 的乙酸酯部分通过相互作用活化. 作者通过计算发现总的 C—H 键活化势垒为 15.9 kcal/mol . 在钌环中间体 **K** 中用炔丙醇取代乙酸配位可以得到两种异构体, 它们在金属中心上的空间方向是不同的. 作者在计算时也考虑了异构体 **L** 和 **M** 的形成. 值得注意的是, 异构体 **L** 的形成比异构体 **M** 的形成更有利, 两者相差 -5.5 kcal/mol . 作者认为炔丙醇的羟基的弱配位是得到最终化合物的重要途径. 因此, 羟基与金属中心的弱配位有助于控制环化反应的

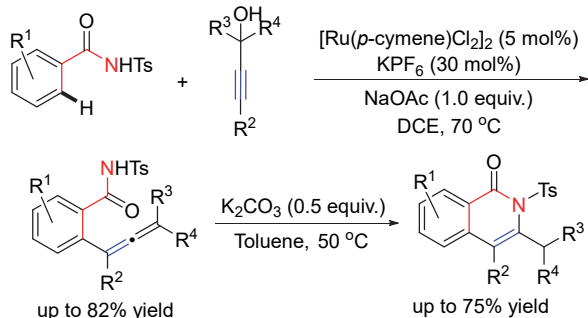
区域选择性. **TS-N** (19.8 kcal/mol) 是将炔丙醇插入中间体 **L** 的 $\text{Ru}-\text{C}$ 键, 进而得到了七元钌环中间体 **O**. 这种插入反应的总能垒仅为 0.9 kcal/mol . 此外, 七元钌环中间体 **O** 经历 β -羟基消除得到了四取代的丙二烯 **P**, 同时也再生出活性催化剂. 随后, 邻位联烯化苯甲亚胺酯在碱的存在下转化为最终的环化产物 **Q**. 由于最终产物比丙二烯中间体更稳定, 因此丙二烯中间体的分离变得非常困难. 作者还研究了在酸性介质下形成产物 **R** 的可能性. 当中间体 **O** 用乙酸处理时, 观察到中间体氢化钌物质和产物 **R** 的形成. 产物 **R** 的能量为 -26.0 kcal/mol , 而产物 **Q** 的能量为 -41 kcal/mol . 这是反应过程中观察到产物 **R** 作为次要产物的原因所在. 这一理论计算过程, 为反应机理提供了有力的证明.

2021 年, Volla 课题组^[48]报道在 Ru(II) 催化作用下 *N*-对甲苯磺酰基苯甲酰胺的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 可经碳氢键活化与炔丙醇发生联烯基化反应, 进而得到多取代的联烯基芳酰胺. 该酰胺中间体可在碱催化作用下发生后续环化



图式 42 在二氯甲烷溶液中获得的吉布斯自由能曲线
Scheme 42 Gibbs's free energy profile in DCM solvent

反应转化得到相应的异喹啉酮类化合物(Scheme 43). 反应生成的联烯化中间产物是一类具有独特结构的重要中间体. 除了发生上述的持续环化反应, 它们也可以进一步发生其它转化反应, 显示出极好的合成应用价值. 遗憾的是, 作者揭示的该反应是一个分步的反应, 并不是一个“一锅”串联的过程.



图式 43 钌和碱催化下炔丙醇与 *N*-对甲苯磺酰基苯甲酰胺的分步环化反应

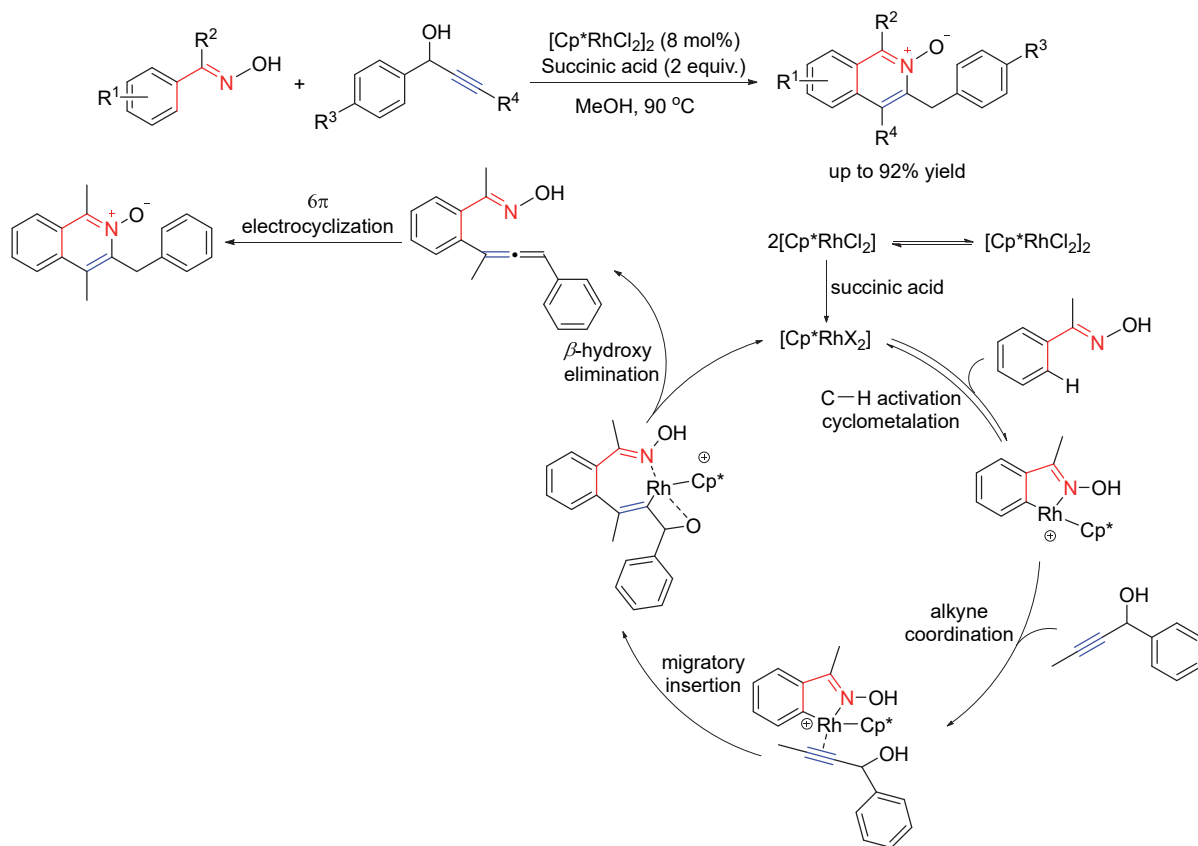
Scheme 43 Ruthenium and base-catalyzed two-step cyclization reaction of propargyl alcohol and *N*-*p*-toluenesulfonylbenzamide

同年, 周宇课题组^[49]利用铑催化炔 C—H 活化后与炔丙醇配位偶联, 并发生串联环化反应, 以良好至优异

的产率实现了 2-苄基取代的异喹啉 *N*-氧化物的合成(Scheme 44). 值得注意的是, 底物在 Rh 催化下先发生 C—H 活化和炔丙醇的偶联反应, 然后通过 β -羟基消除形成电环化联烯前体, 而不是常见的氧化成羰基化合物.

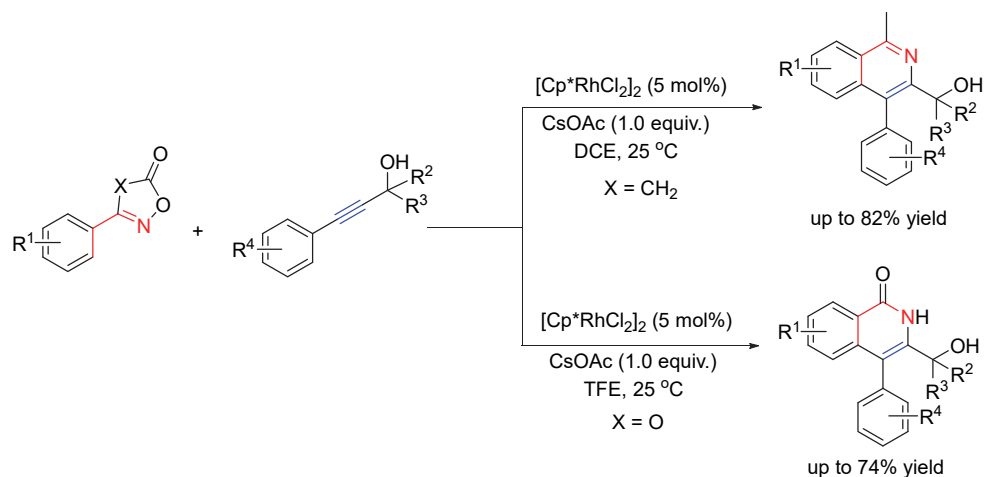
2021 年, 赵立明课题组^[50]报道在 Rh(III)催化下, 3-芳基异噻唑酮经 C—H 活化可与炔丙醇类化合物发生偶联环化反应, 从而制备得到 4-芳基异噻唑酮类化合物(Scheme 45). 该反应扩大了异噻唑酮在有机合成中的应用范围, 同时, 它也适用于 3-芳基-1,4,2-二噻唑-5-酮底物与炔丙醇的偶联环化, 是制备有机合成和生物学上重要的 4-芳基异噻唑酮类化合物的一个新策略. 在上述串联偶联环化过程中, 作者认为炔丙醇的羟基与底物杂环取代基一样, 是控制反应区域选择性的第二导向基团.

2021 年, 罗飞华课题组^[51]报道了在 Rh(III)催化下苯甲酸与炔丙醇类化合物经氧化环化生成多取代的异香豆素的反应(Scheme 46). 该反应同样是利用苯甲酸羧基作为 $C(sp^2)$ —H 活化导向基团, 与催化剂 Rh 作用活化碳氢键后, 该活化中间体再与炔丙醇作用, 经过 Rh 插入及还原消除等过程, 从而实现[4+2]环化过程.



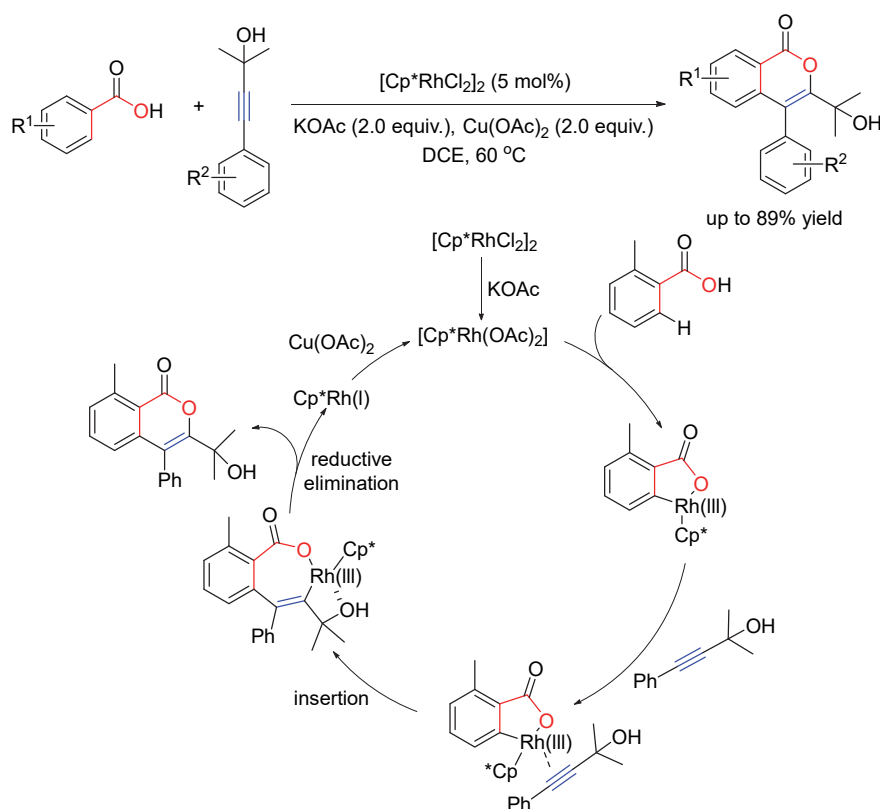
图式 44 铑催化的炔丙醇与肟的串联环化反应

Scheme 44 Rhodium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and oxime



图式 45 铑催化的炔丙醇与 3-芳基异噁唑酮的串联环化反应

Scheme 45 Rhodium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 3-arylisoxazolone



图式 46 铑催化的炔丙醇与苯甲酸的串联环化反应

Scheme 46 Rhodium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and benzoic acid

1.5 炔丙醇类化合物参与的[4+1]环化反应

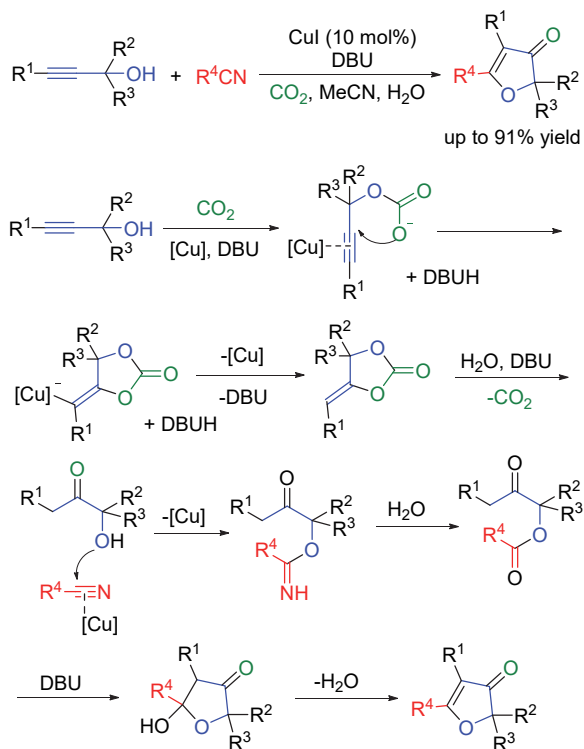
炔丙醇在催化剂或活化试剂的作用下,也可以与各类化合物发生[4+1]环化反应,得到五元氧杂环和五元氮杂环类化合物。

1.5.1 生成五元氧杂环的反应

2011年,江焕峰课题组^[52]报道在 CuI 催化, CO₂ 介导下,炔丙醇与腈类化合物反应可制备得到多取代的

3(2*H*)-呋喃酮类化合物(Scheme 47)。反应过程首先是在 CuI 与碱 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU) 的共同作用下 CO₂ 与芳基炔丙醇反应形成亚烷基环状碳酸酯。该过程与前述炔丙醇与 CO₂ 的串联环化过程类似。而后该环状碳酸酯经过碱性水解脱去二氧化碳分子生成 α -羟基酮,再与铜盐活化的腈类化合物发生氧亲核加成反应,之后经水解脱氨得到类似于 γ -乙酰氧基- β -酮酯化合物。其在 DBU 的作用下经分子内 Claisen 缩合反应得到

多取代的 3(2*H*)-呋喃酮类化合物. 该反应原料易得, 只需要用到相对廉价的 CuI 和 DBU 作为催化剂, 对于合成多取代的 3(2*H*)-呋喃酮较为适用, 但是底物只限于芳基取代的炔醇, 烷基炔醇不能发生该反应.

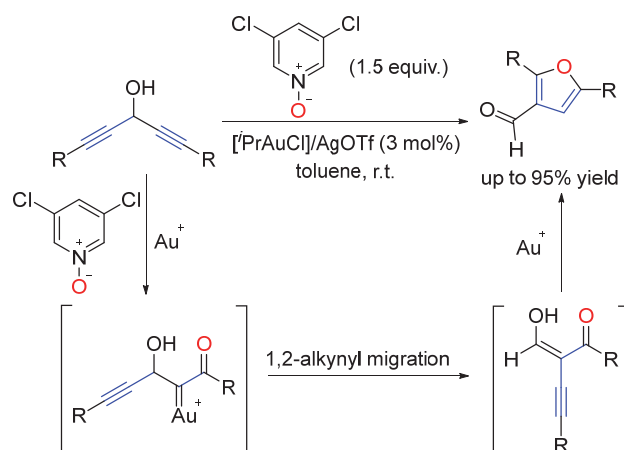


图式 47 铜催化的炔丙醇与腈的串联环化反应

Scheme 47 Copper-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and nitrile

2014 年, Hashmi 课题组^[53]报道 1,4-二炔-3-醇类化合物在吡啶 N-氧化物和金催化剂共同作用下, 可先发生金催化氧化形成 α -氧代金卡宾中间体, 再进行 1,2-炔

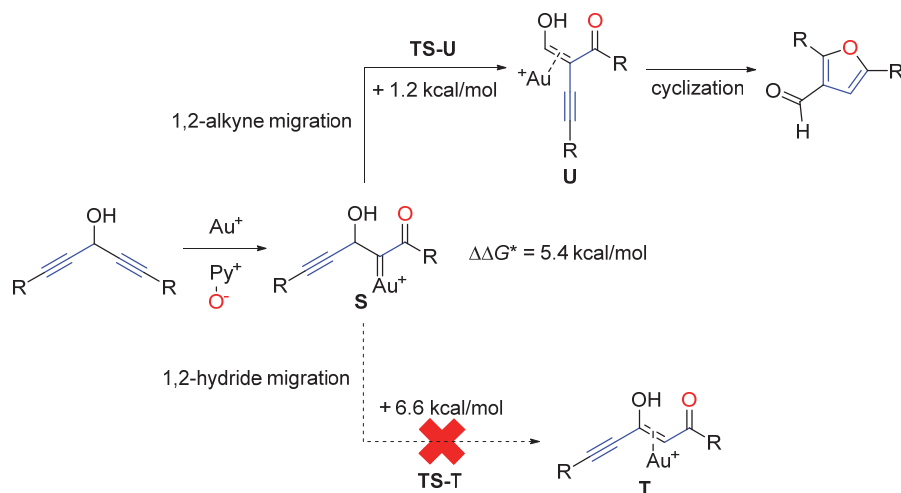
基迁移/串联环化反应, 最终以中等至良好的产率生成 3-甲酰基呋喃类化合物(Scheme 48). 对于不对称的起始原料, 在大多数情况下, 反应以良好的产率和高区域选择性得到目标产物. 作者还进行了同位素标记实验和 DFT 计算以研究其机理. 结果表明 1,2-炔基迁移途径是将 α -氧代金卡宾中间体转化为最终产物的关键步骤.



图式 48 金催化的炔丙醇与吡啶 N-氧化物的串联环化反应

Scheme 48 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and pyridine N-oxide

在已建立的反应过程中, 1,4-二炔-3-醇类化合物和吡啶 N-氧化物反应生成 α -氧代金卡宾中间体 **S**. 作者在接下来的步骤中提出了一种新的反应机理, 即 1,2-炔基迁移到金卡宾上以形成中间体 **U**. 作者通过 DFT 计算以验证这一假设的合理性(Scheme 49). 作者使用具有甲基或苯基取代的氮杂环卡宾(NHC)配体来定位优化炔基和氢化物迁移过程的过渡态. 在这两种情况下, 迁移过程都是高吸能的(40~50 kcal/mol), 这表明该反应是不可逆的动力学控制过程. 根据计算结果所知, 1,2-炔基



图式 49 两种可能的转化反应和活化势垒的计算过渡态

Scheme 49 Calculated transition states for the two conceivable shift reactions and the activation barriers

迁移的自由能(+1.2 kcal/mol)低于相应的 1,2-氢化物迁移的自由能(+6.6 kcal/mol). 在 1,2-炔烃迁移后, 中间体 **U** 发生分子内环化, 最终得到 3-甲酰基呋喃类化合物. 总体而言, 该反应提出的机理在能量要求上可行.

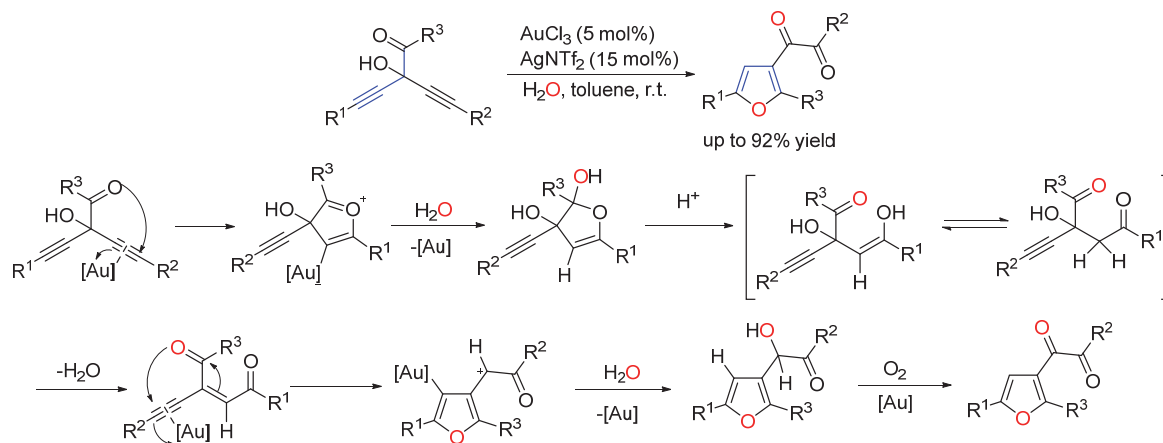
同样使用二炔丙醇作为底物, 王涛课题组^[54]在 2017 年开发了金催化下制备 1-呋喃-1,2-二酮化合物的有效方法(Scheme 50). 现有的制备呋喃取代 1,2-二酮类化合物的方法是从 3-甲酰基呋喃开始, 经过多步合成得到目标产物. 与这些方法相比, 该方法可从易于获得的原料 1,4-二炔-3-醇出发, “一锅”高效地合成呋喃取代的 1,2-二酮化合物. ¹⁸O 标记的对照实验研究表明, 水作为氧源参与了反应. 作者也对该合成的应用做了进一步的扩展, 由 1,4-二炔-3-醇“一锅”经由 1,2-二酮类化合物, 最终实现了喹啉化合物的直接制备.

2015 年, 张尊听课题组^[55]报道在金催化下, α -重氮酯和炔丙醇可发生形式上的[4+1]环化反应, 得到取代

的 2,5-二氢呋喃(Scheme 51). 作者还对该反应进行了初步的不对称尝试, 但是经过筛选, 他们得到的最好 *ee* 值为 44%. 初步机理研究显示该反应可能通过 α -羟基丙二烯中间体的 5-*endo-dig* 环化进行. 与此同时, 胡文浩课题组^[56]也独立报道了[Pd(Allyl)Cl]₂ 催化下的相同反应(Scheme 52). 两者相较而言, 金催化的反应显示出更好的操作性和底物兼容性. 其次, 两个工作的反应机理也有所不同.

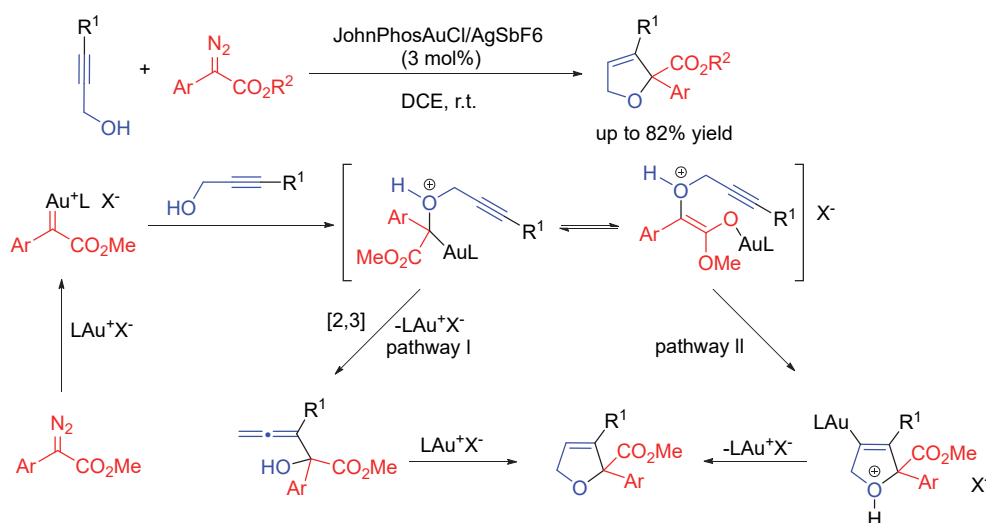
2019 年, 吴小峰课题组^[57]报道了炔丙醇类化合物在钼催化下直接羰基化合成 2(5*H*)-呋喃酮(丁内酯)类化合物的研究. 在该研究过程中, 作者使用苯-1,3,5-三甲酸三苯酯(TFBen)作为 CO 源, 并以高产率获得了各种取代的 2(5*H*)-呋喃酮类化合物(Scheme 53). 值得注意的是, 作者在研究过程中发现, 间苯三酚作为 TFBen 的分解产物促进了 2(5*H*)-呋喃酮类化合物的形成.

2020 年, 上述课题组^[58]又报道了钼催化的炔丙醇



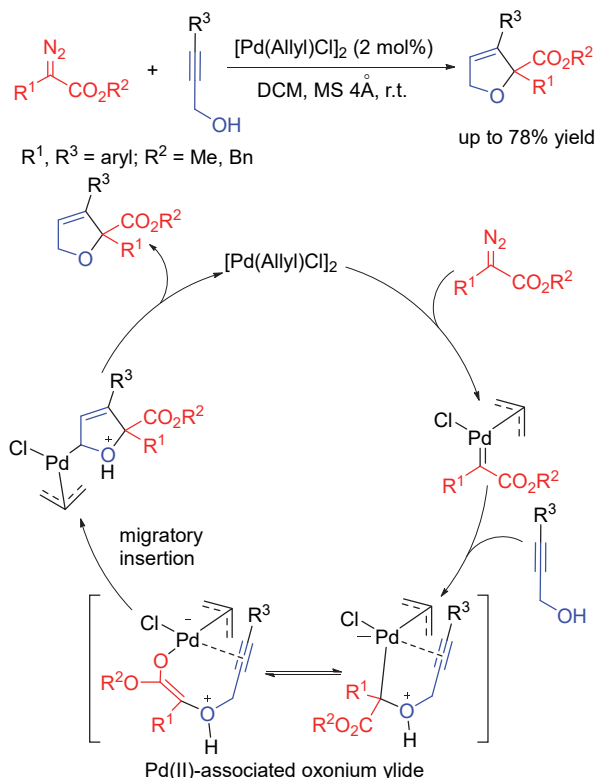
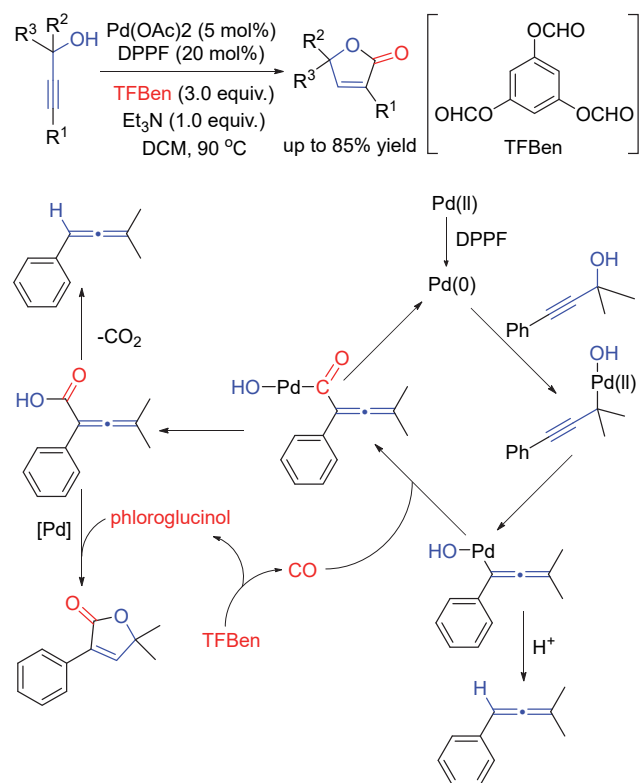
图式 50 金催化的炔丙醇与水的串联环化反应

Scheme 50 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and water



图式 51 金催化的炔丙醇与 α -重氮酯的串联环化反应

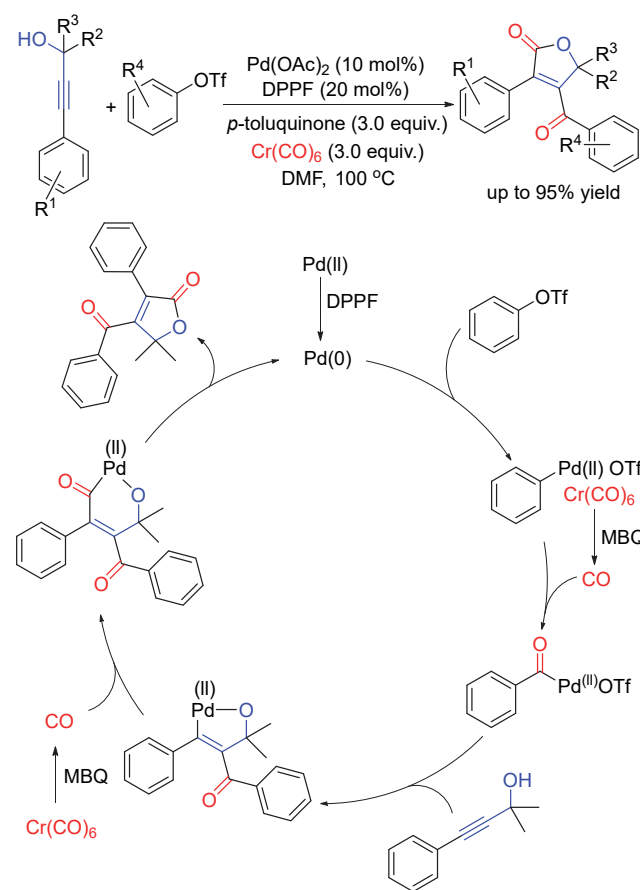
Scheme 51 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and α -diazoester

图式 52 钯催化的炔丙醇与 α -重氮酯的串联环化反应Scheme 52 Palladium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and α -diazoester

图式 53 钯催化的炔丙醇与 TFBen 的串联环化反应

Scheme 53 Palladium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and TFBen

类化合物和芳基三氟甲磺酸酯的双羰基化环化反应 (Scheme 54). 该反应以 $Cr(CO)_6$ 作为 CO 源, 以良好的产率得到了各种 4-芳酰基-2(5H)-呋喃酮类化合物. 作者认为该反应过程中, Pd 催化剂先促成了三氟甲磺酸酯的插羰反应. 该插羰中间体然后再发生与炔丙醇化物的加成, 形成新的加成 Pd 中间体. 所形成的新 Pd 加成中间体, 再次发生插羰、环合和催化剂释放, 从而得到最终双羰基化产物.



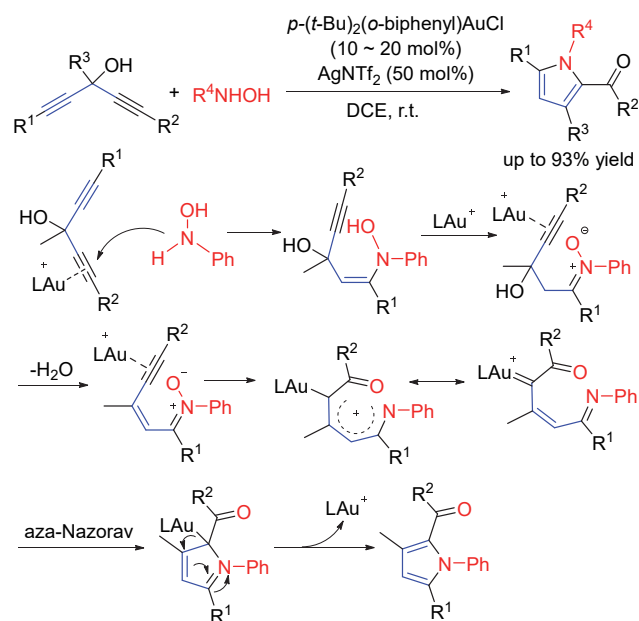
图式 54 钯催化炔丙醇与芳基三氟甲磺酸酯的串联环化反应

Scheme 54 Palladium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and aryl triflate

1.5.2 生成五元氮杂环的反应

2018 年, 刘瑞雄课题组^[59]报道了金催化下 1,4-二炔-3-醇和羟胺反应合成高度官能团化的吡咯类化合物的研究工作 (Scheme 55). 对称和非对称的 1,4-二炔-3-醇在该优化条件下都能很好地兼容, 以中等至良好的产率生成相应的吡咯类化合物. 该反应的机理是, 金催化剂络合更富电子的炔烃后, 羟胺通过区域选择性进攻该炔金络合位点及脱水等过程形成不稳定的硝酮. 硝酮中间体通过分子内氧转移与金络合的另一个炔金位点反应生成 α -氧代金卡宾中间体. 该金卡宾中间体进而发生氮

杂-Nazarov 环化便得到最终产物吡咯类化合物。



图式 55 金催化的炔丙醇与羟胺的串联环化反应

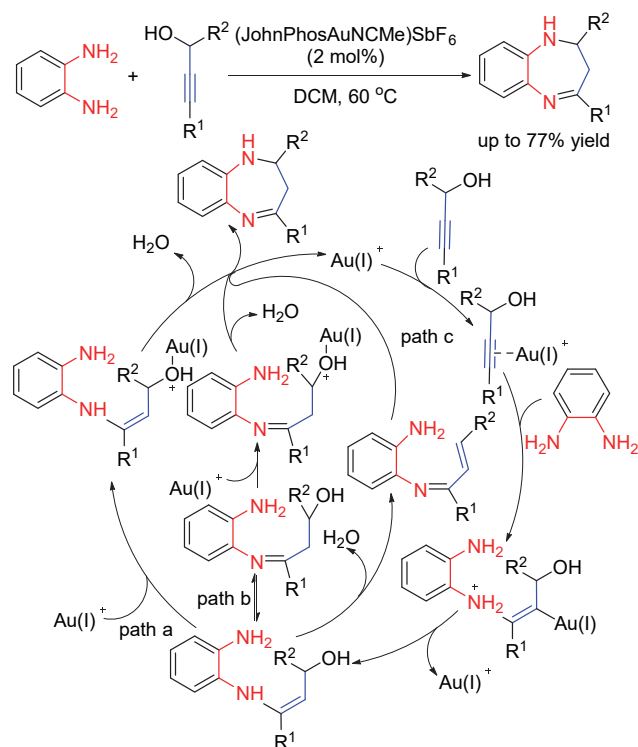
Scheme 55 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and hydroxylamine

1.6 炔丙醇类化合物参与的[3+4]环化反应

苯并氮杂萘类化合物作为一类重要的稠合氮杂双环类化合物, 存在于许多天然产物和药物分子中, 因此也是有机合成和医药界一直关注的热点。近年来, 其合成方法也受到了广大化学工作者的关注, 合成此类化合物的新方法不断涌现。其中, 大多数策略是应用[3+4]环化反应来合成具有氮杂萘类结构的化合物。炔丙醇参与的[3+4]环化, 也是制备此类化合物的重要策略。

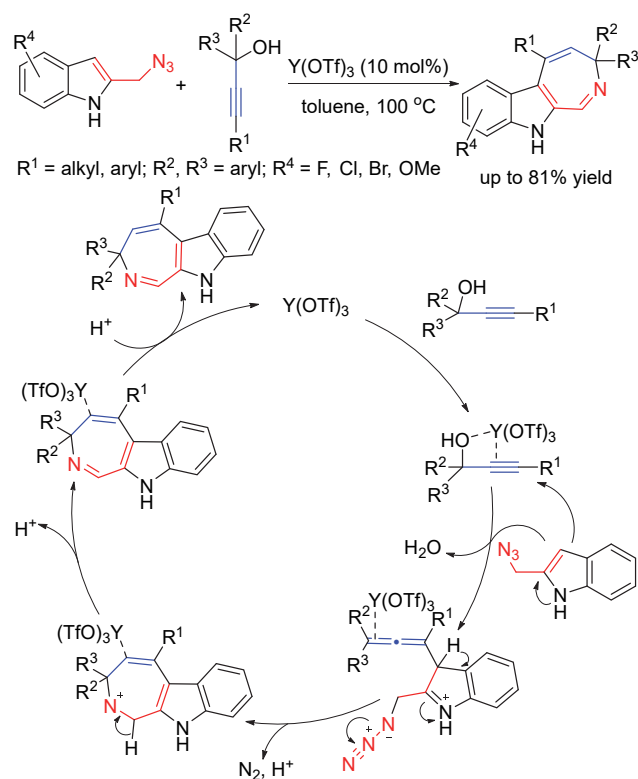
2016 年, Goggiamani 课题组^[60]报道在金催化作用下, 邻苯二胺和炔丙醇可反应生成 2-位和 4-位取代的 1,5-苯二氮杂萘类化合物(Scheme 56)。作者研究显示, 当 R^1 是苯基和取代的苯基时, 反应以中等至良好的产率得到相应的产物。然而, 当 R^1 是氢原子时, 反应没有得到相应的产物。与此同时, R^2 可以是苯基、取代的苯基和烷基, 其兼容性较好。只有当 R^2 为 4-甲氧基苯基时, 各类底物反应生成相应目标产物产率较低(32%~45%)。初步的机理探索表明, 该反应并未经过炔丙醇原位形成查尔酮及其与邻二胺的缩合/加成环化过程。

2016 年, 梁永民课题组^[61]报道了一种新颖的 $Y(OTf)_3$ 催化炔丙醇类化合物与 2-叠氮甲基-1*H*-吡咯类化合物的串联环化反应, 并合成了一系列含吡咯的氮杂七元环骨架化合物(Scheme 57)。该类环化反应具有良好的官能团耐受性, 并以良好的收率得到一类稳定的含亚胺七元环的产品。与传统方法相比, 该方法避免了使用昂贵的催化剂和额外氧化剂。最后, 作者揭示了该反



图式 56 金催化的炔丙醇与邻苯二胺的串联环化反应

Scheme 56 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and *o*-phenylenediamine



图式 57 钇催化的炔丙醇与 2-叠氮甲基-1*H*-吡咯的串联环化反应

Scheme 57 Yttrium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 2-azidomethyl-1*H*-indole

应是利用吲哚 C-3 位捕获联烯碳正离子中间体, 并发生后续的加成环化及消除实现。

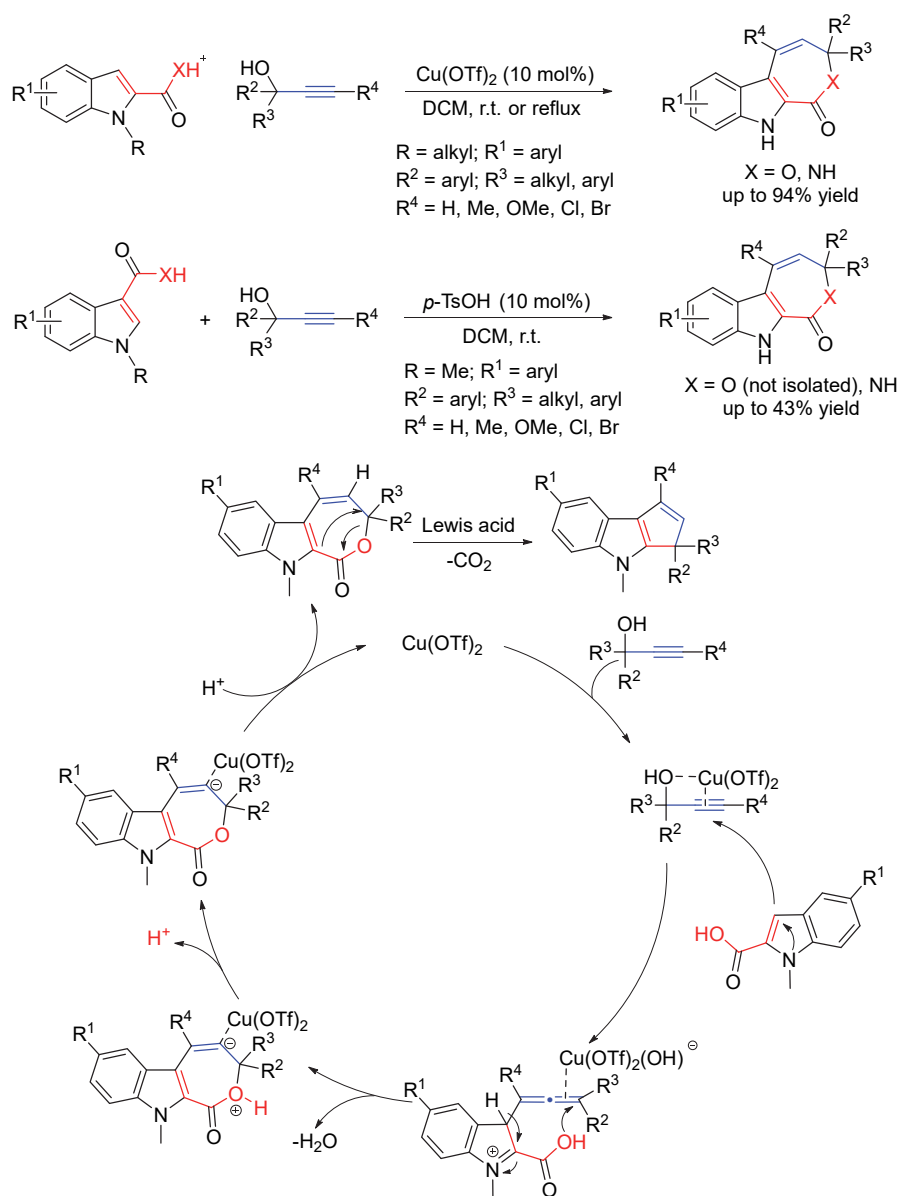
2019 年, Swamy 课题组^[62]报道在温和的反应条件下, 炔丙醇类化合物与吲哚-2-羧酸/酰胺类化合物经 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化发生[3+4]环化反应, 得到了稠合七元内酯/内酰胺类化合物(Scheme 58)。出乎意料的是, 由对甲基苯磺酸(*p*-TSA)催化的吲哚-3-酰胺化合物与炔丙醇类化合物的串联环化反应也获得了相同的产物(Scheme 59)。作者认为该过程中发生了一个加成螺环化合物的1,2-碳酸酯或酰胺的迁移/消除芳构化的串联过程。此外, 作者还发现将炔丙醇类化合物与吲哚-2-或吲哚-3-羧酸类化合物通过 *p*-TSA 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化发生脱羧/环化反应也可以直接形成 3,4-二氢环戊二烯[b]吲哚

啉类化合物。

1.7 炔丙醇类化合物参与的其它类型环化反应

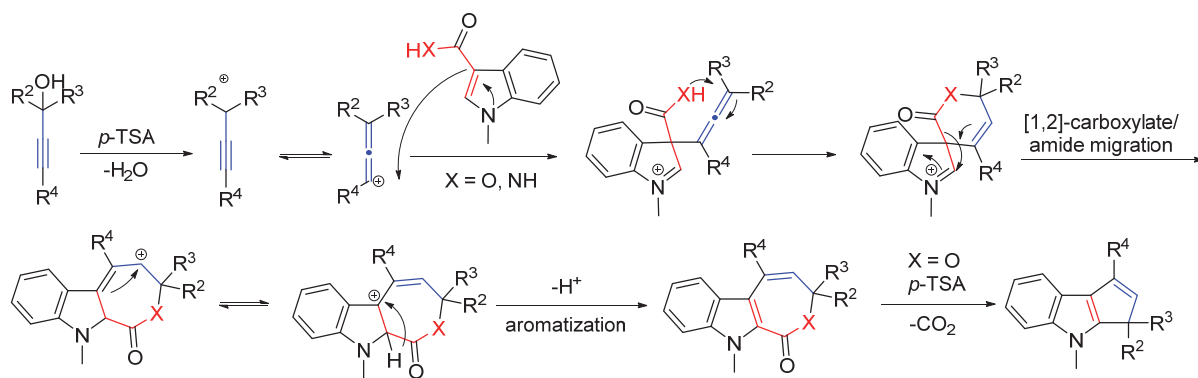
炔丙醇也容易与各类化合物发生其它类型的环化反应, 如[3+2+2]、[2+2+1]以及生成多元稠环类型反应, 从而得到各种五元氧杂环、五元氮杂环、七元氮杂环和氮杂稠环类化合物。此类反应的开发, 极大地丰富了炔丙醇参与的环化反应的类型, 为各类杂环化合物及稠环化合物的合成提供了有效策略。

2011 年, 王彦广课题组^[63]报道了由 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化的三组分反应。该反应在容易获得的炔丙醇类化合物与 2-丁炔二羧酸酯类化合物和仲胺类化合物间发生, 以中等至良好的产率生成各种官能团化的二氢氮杂茚类化合物(Scheme 60)。值得注意的是, 胺上取代基效应对反

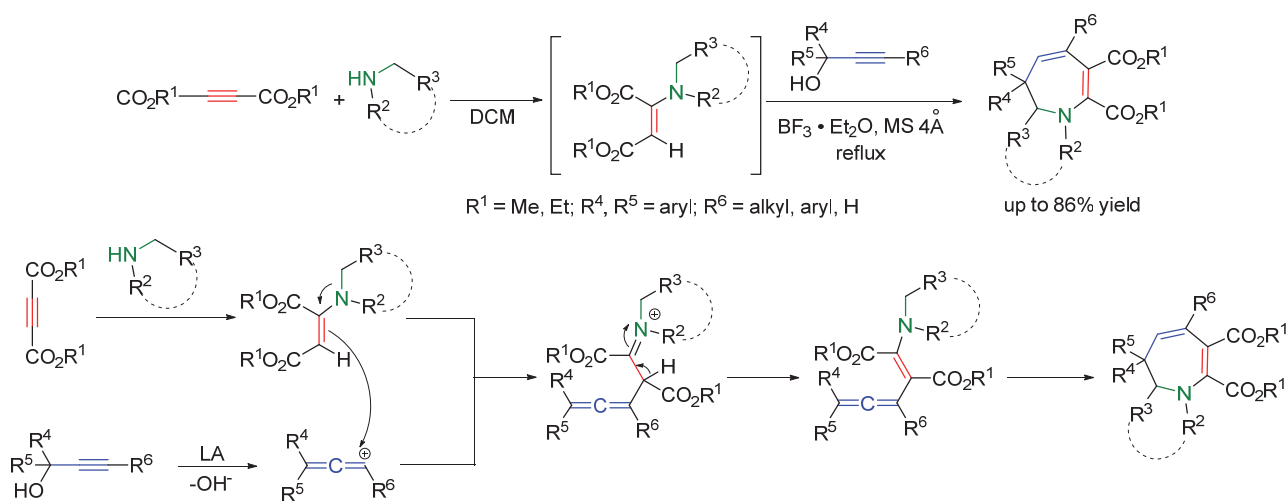


图式 58 铜催化炔丙醇与吲哚-2-羧酸/酰胺的串联环化反应

Scheme 58 Copper-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and indole-2-carboxylic acid or amide



图式 59 p -TSA 催化炔丙醇与吲哚-3-酰胺的串联环化反应
Scheme 59 p -TSA-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and indole-3-amide

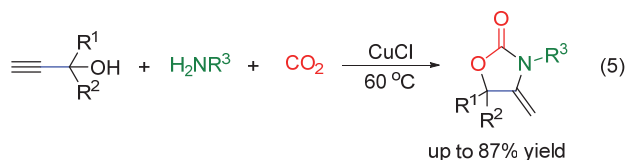


图式 60 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 促进的炔丙醇与仲胺和 2-丁炔二羧酸酯的串联环化反应

Scheme 60 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -promoted cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and secondary amine and 2-butyndicarboxylates

应最终产物类型影响较为明显。例如，当仲胺苄基甲胺和异丙基苄基胺参与该多组分反应时，可生成二氢-1*H*-吡咯类化合物以及二氢氮杂草类化合物的混合物。

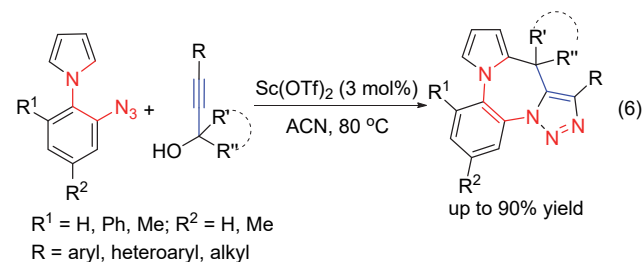
2011 年，赵金武课题组^[64]报道了炔丙醇与伯胺和 CO_2 在标准大气压、60 °C 无溶剂条件下发生环化反应，制备得到 4-亚甲基-2-噁唑酮类化合物(Eq. 5)。该方法是一种简便的多组分化学固定 CO_2 的策略。

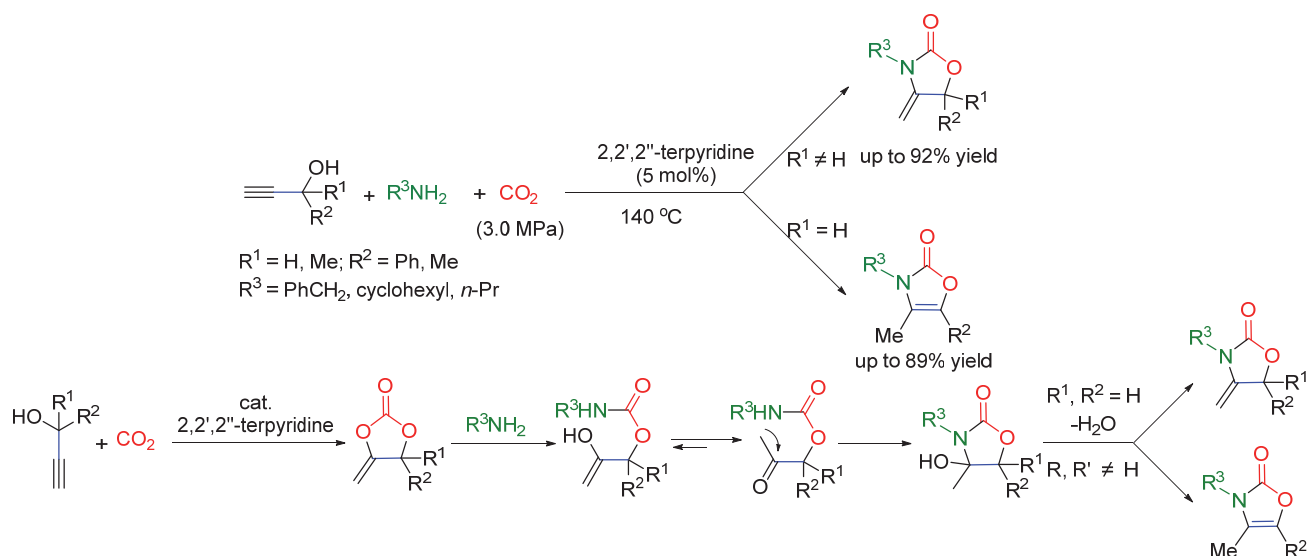


2016 年，华瑞茂课题组^[65]报道了吡啶及其衍生物作为有机催化剂在端炔丙醇、伯胺和 CO_2 环化反应中的催化活性，发现 2,2',2''-三联吡啶是催化该类环化反应的有效有机催化剂(Scheme 61)，从而避免了金属催化剂的使用^[64]。作者研究揭示端炔丙醇中的取代基个数对

该反应产物有较大影响：双取代的端炔丙醇会生成 4-亚甲基-2-噁唑酮类化合物；单取代的端炔丙醇会生成 4-甲基-2-噁唑酮类化合物。

2014 年，Hajela 课题组^[66]报道在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化下炔丙醇与叠氮化合物的环化反应，高效合成了多环稠合二氮杂草类化合物(Eq. 6)。该反应显示出高度的底物适用性。作者认为该反应经历了一个 Lewis 酸催化下的吡咯 2-位烷基化及串联的分子内叠氮-炔的 1,3-偶极环加成过程。

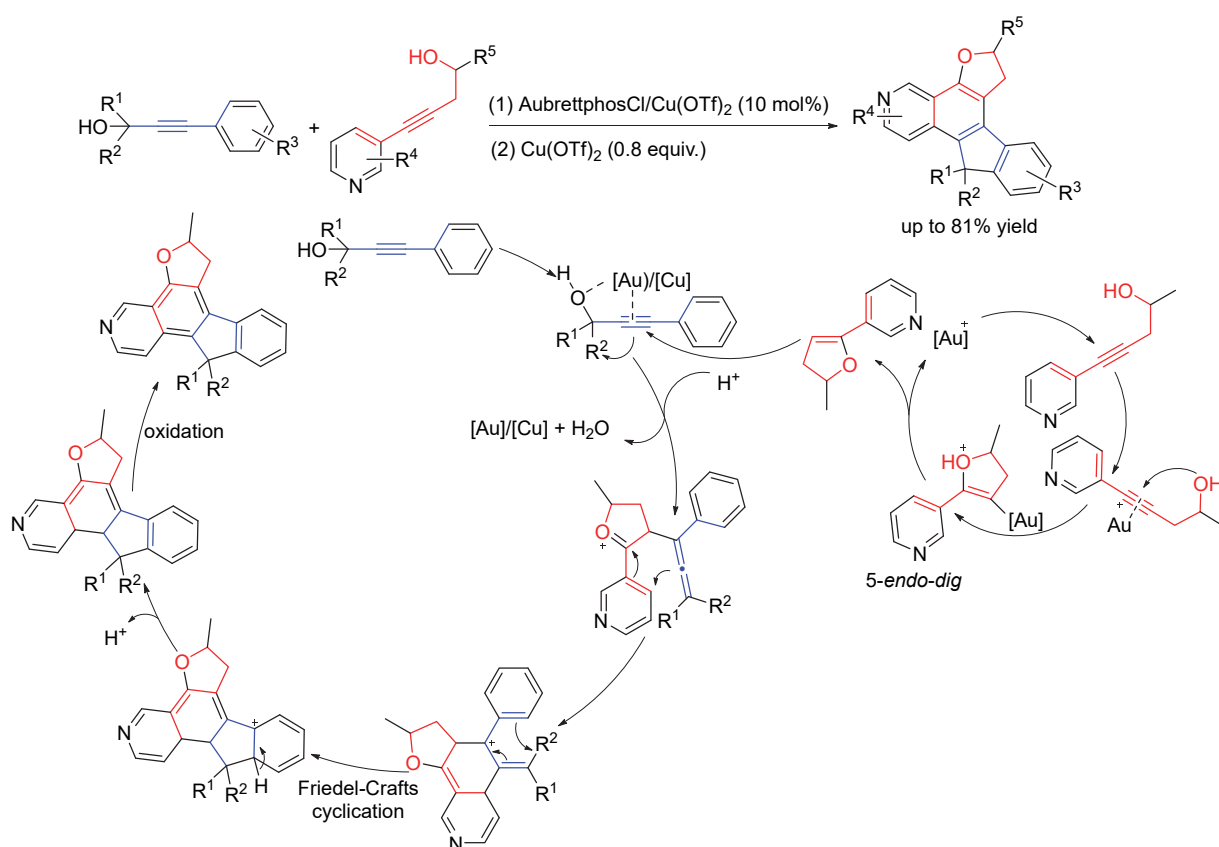


图式 61 2,2',2''-三联吡啶催化的炔丙醇与伯胺和 CO_2 的串联环化反应Scheme 61 2,2',2''-Terpyridine-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and primary amines and CO_2

2021 年, 梁永民课题组^[67]报道了金/铜催化炔丙醇和吡啶基高炔丙醇的串联环化反应(Scheme 62). 借助该方法, 作者以良好的产率合成了各种多环二氢苯并呋喃类化合物. 机理研究表明, 该反应在“一锅”反应条件下, 通过 5-endo-dig 环化/Meyer-Schuster 重排/Friedel-

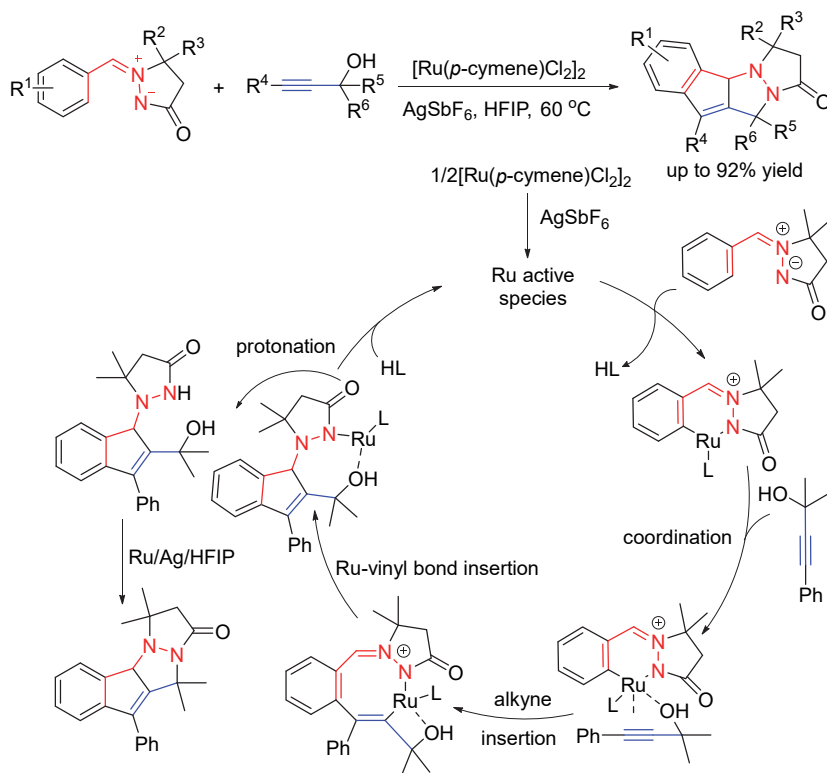
Crafts 等串联途径进行.

同年, 范学森课题组^[68]报道芳基偶氮甲亚胺与炔丙醇类化合物在 Ru(II) 催化作用下可发生串联环化反应, 从而高效地合成了四环茚并吡啶并吡啶啉酮类化合物(Scheme 63). 从机理上讲, 芳基环状偶氮甲亚胺在催



图式 62 金/铜催化炔丙醇与吡啶基高炔丙醇的串联环化反应

Scheme 62 Gold/copper-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and pyridyl homopropargyl alcohol



图式 63 钌催化下炔丙醇与芳基偶氮甲亚胺的串联环化反应

Scheme 63 Ruthenium-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and arylazocarbimide

化剂 Ru(II)作用下, 首先发生 C(sp²)-H 键活化, 并与炔丙醇偶联, 发生烯基化. 该偶联 Ru 中间体随后发生分子内的 Ru-烯基对亚胺盐片段的亲核加成, 形成第一个碳五元环. 随后再经过 Ru 金属离子和酸促进的分子内环化等连续反应后, 又形成含氮五元环. 至此, 完成了两个五元环的构筑, 得到了最终的稠环体系. 该反应中的炔丙醇不仅作为烯基化偶联底物, 而且是作为 C2/C1 合成子制备茚并环或吡唑并环骨架的第一个例子.

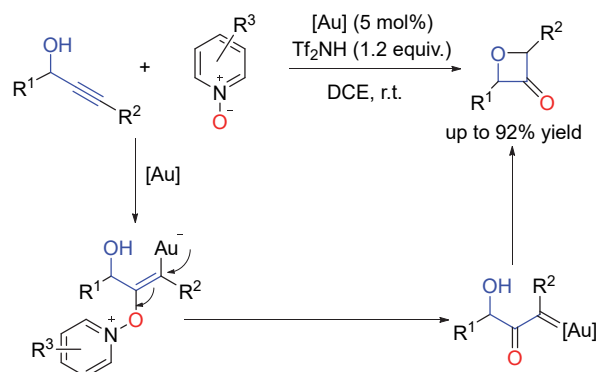
2 炔丙醇类化合物参与的其它类型环化反应

除了上述与不同反应物发生各种类型的环化反应外, 炔丙醇还表现出其它优异的反应性能, 通过其它反应途径合成四元氧杂环、五元碳环、五元氧杂环、五元氮杂环和六元氧杂环类化合物.

2.1 生成四元环的反应

2010 年, 张立明课题组^[69]报道了炔丙醇在吡啶 N-氧化物和金催化剂作用下的分子内环化反应(Scheme 64). 首先, 在金催化剂作用下, 炔丙醇被吡啶氮氧化物氧化生成 α -氧代金卡宾中间体. 该金卡宾中间体再通过分子内环化得到氧杂环丁烷-3-酮化合物. 由于产物较大的环张力, 使得该合成工作极具挑战性. 该方法的底物适用性范围非常广泛, 带有各种官能团的底物均可顺利地以中等至良好的产率生成相应的氧杂环丁烷-3-酮.

炔端带有吸电子基团的炔丙醇, 也能以较高的产率转化为高度取代的氧杂环丁烷-3-酮.

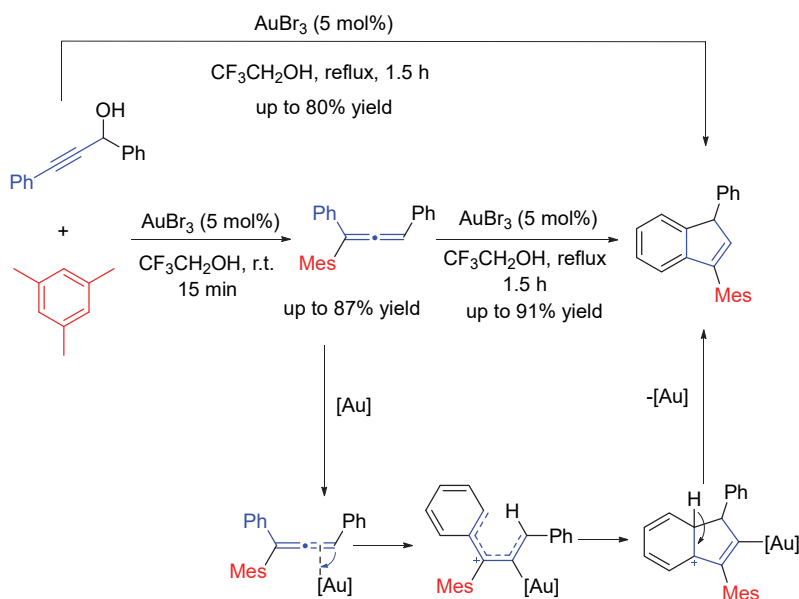


图式 64 金催化的炔丙醇的分子内环化反应

Scheme 64 Gold-catalyzed intramolecular cyclization of propargyl alcohol

2.2 生成五元环的反应

2016 年, Morita 课题组^[70]报道炔丙醇与 1,3,5-三甲苯在 AuBr₃ 催化下发生 Friedel-Crafts 反应和串联的 Nazarov 环化, 可制备 1,3-二芳基茚类化合物(Scheme 65). 以 AuBr₃ 作为催化剂, 在三氟乙醇中, 炔丙醇与 1,3,5-三甲苯在室温下反应 15 min 时, 可以 87% 的产率生成联烯化合物. 然后升温回流, 可以 91% 的分离产率



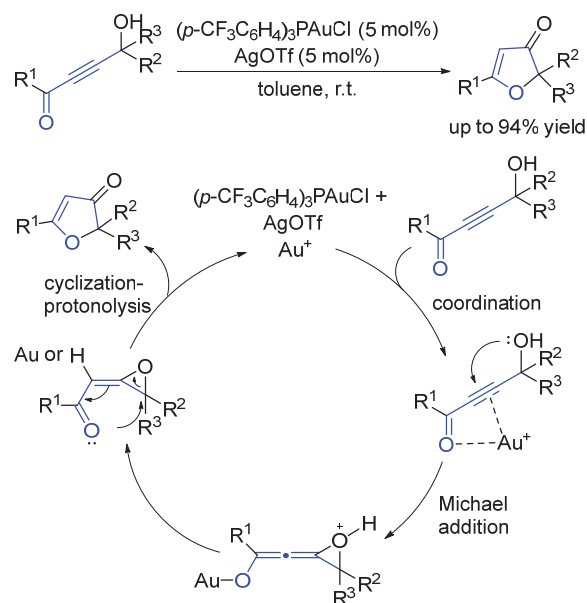
图式 65 金催化的炔丙醇与 1,3,5-三甲苯的串联环化反应

Scheme 65 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and 1,3,5-trimethylbenzene

获得 1,3-二芳基茚。如果将炔丙醇与均三甲苯在 AuBr_3 作用下于三氟乙酸溶液中直接回流 1.5 h, 则以 80% 的产率直接获得目标产物。该实验结果表明炔丙醇发生 Friedel-Crafts 反应形成的联烯中间体是形成 1,3-二芳基茚的重要中间体。

2010 年, Akai 课题组^[71]报道在 $(p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ 和 AgOTf 作为催化剂条件下, γ -羟基炔基酮(炔丙醇)可转化为 3(2*H*)-呋喃酮类化合物(Scheme 66)。该方法的优点是在室温下即可快速反应并以较高产率得到各种取代的 3(2*H*)-呋喃酮类化合物。同时, 如果使用 δ -羟基炔基酮(高炔丙醇)作为底物, 在标准反应条件下, 也能制备得到 2,3-二氢吡喃-4-酮类化合物。作者对机理研究后认为, 该反应首先是 γ -羟基炔基酮与金催化剂络合后发生分子内氧杂的 Michael 加成形成一个环氧中间体。该中间体再发生一个分子内的开环氧过程和烯醇异构化, 形成五元环化产物。

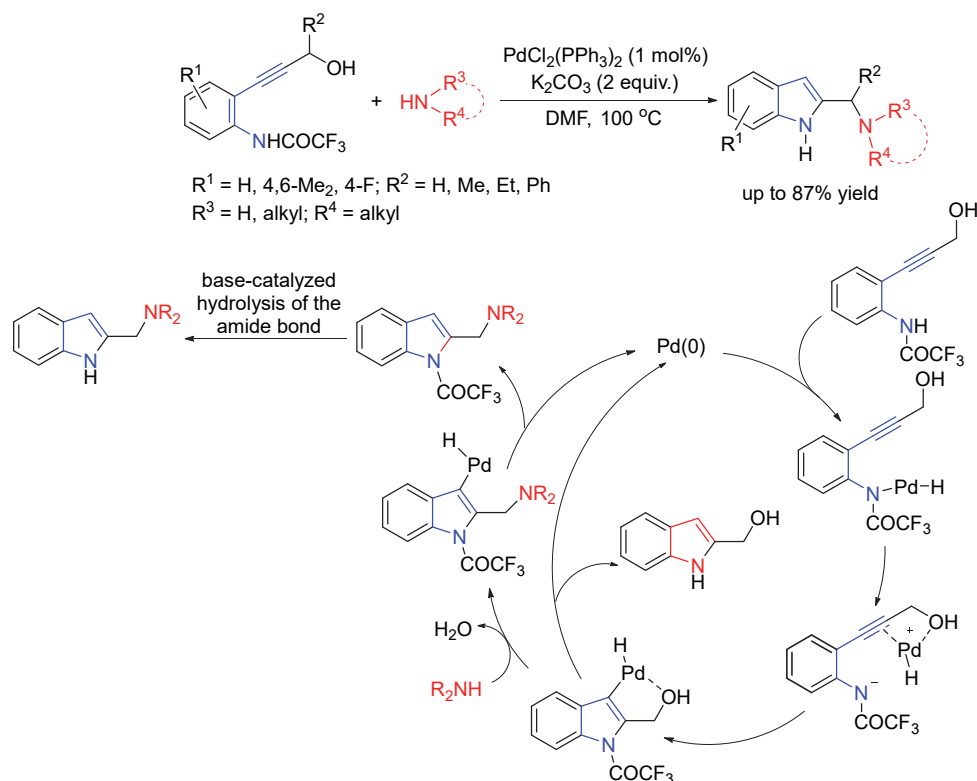
2014 年, Goggiamani 课题组^[72]使用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 作为催化剂, 在碱性条件下实现 3-(*o*-三氟乙酰氨基芳基)-1-炔丙醇与胺的偶联反应及串联环化反应, 顺利制备了 2-(氨基甲基)-咪唑类化合物(Scheme 67)。作者研究发现, 当 3-(*o*-三氟乙酰氨基芳基)-1-炔丙醇为一级醇时, 伯胺或仲胺均能发生反应; 当炔丙醇为仲醇时, 该底物只与仲胺发生反应。该反应的机理包括 N—H 键与 $\text{Pd}(0)$ 的氧化加成、阳离子钯氢化物与碳碳叁键配位、分子内亲核加成、氨基亲核试剂直接取代羟基、钯催化剂的还原消除以及酰胺键的碱催化水解等。



图式 66 金催化的炔丙醇的串联环化反应

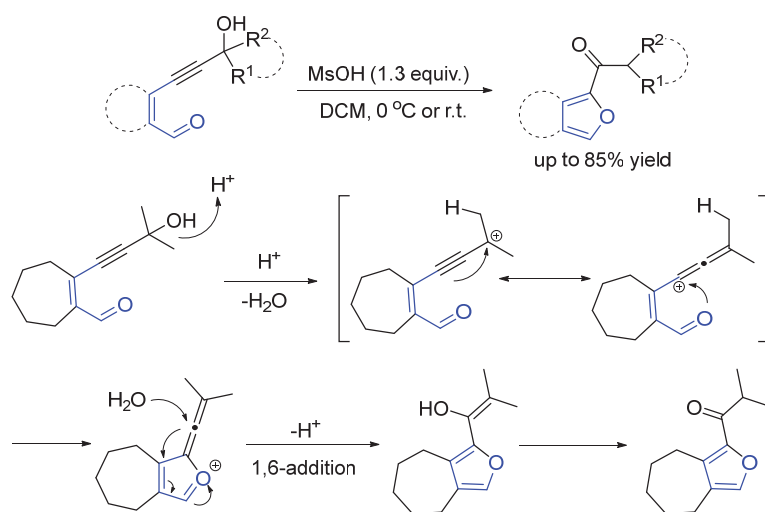
Scheme 66 Gold-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol

2015 年, Baire 课题组^[73]报道在 MsOH 促进下, 通过分子内引入的醛基作为亲核位点来捕获联烯碳正离子中间体, 可高效地构建一系列 2-酰基呋喃类化合物(Scheme 68)。在该转化过程中, 环状氧鎓离子联烯作为关键中间体, 通过 1,6-加成使得其被水捕获, 得到呋喃-烯醇中间体, 再通过异构化得到最终产物。在此方法学研究基础上, 作者利用该方法学实现了 2-酰基呋喃类天然产物 *abiesesquene* 类似物的合成。



图式 67 钯催化的炔丙醇与胺的环化-胺化串联反应

Scheme 67 Palladium-catalyzed cascade cyclization-amination of propargyl alcohol and amine



图式 68 MsOH 促进的炔丙醇的串联环化反应

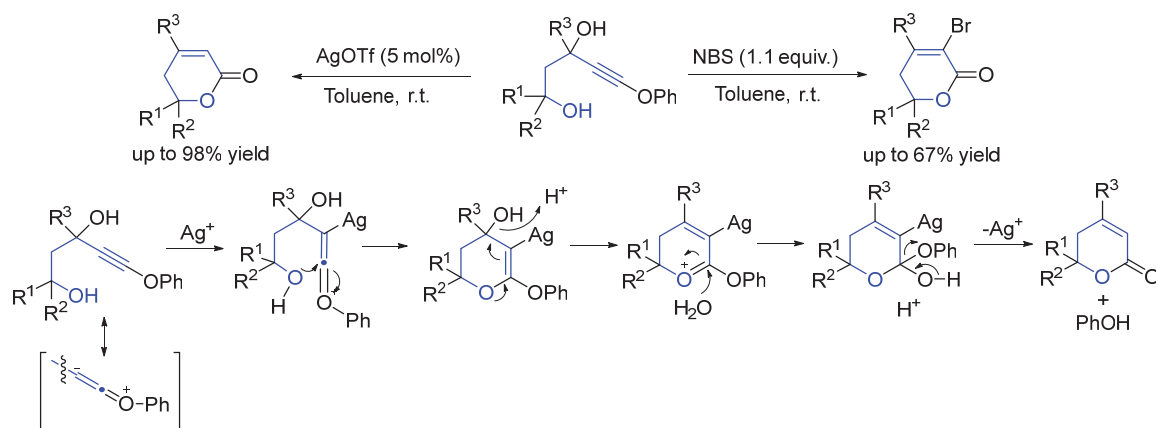
Scheme 68 MsOH-promoted cascade cyclization reaction of propargyl alcohol

2.3 生成六元环的反应

2013 年, Akai 课题组^[74]报道了 AgOTf 催化下苯氧乙炔二醇类化合物的分子内环化反应, 以良好到优异的产率合成了多取代的 α,β -不饱和内酯化合物(Scheme 69). 该方法中使用羟基作为捕获联烯类正离子中间体的预设官能团, 很好地促进了反应的进行. 作者研究发现, 当 AgOTf 被化学计量的 N -溴代琥珀酰亚胺替代时,

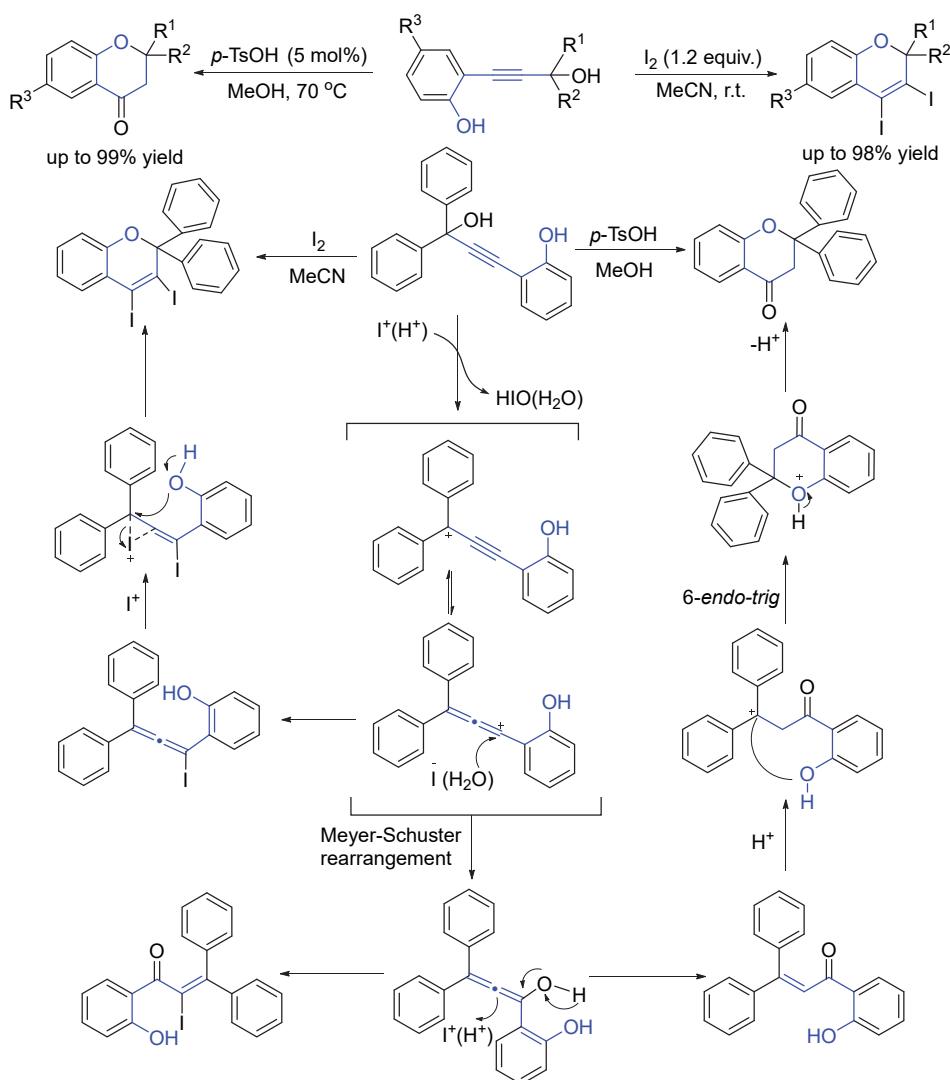
反应得到 α -溴取代的 α,β -不饱和内酯. 该反应的机理包括银离子配位产生亲电的氧鎓中间体、空间位阻叔醇亲核加成、水解及银催化剂的还原消除等.

2015 年, 梁永民课题组^[75]报道炔丙醇类化合物发生碘化环化和布朗斯特酸催化的串联环化. 利用该策略, 作者方便地制备了两种重要的类黄酮化合物(Scheme 70). 该反应的两种途径实现了从容易制备的



图式 69 银催化的炔丙醇的串联环化反应

Scheme 69 Silver-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol

图式 70 *p*-TsOH 催化或碘参与的炔丙醇的串联环化反应Scheme 70 *p*-TsOH-catalyzed or iodine-mediated cascade cyclization reaction of propargyl alcohol

炔丙醇向各种 2*H*-色烯或 4-色满酮的高效转化。该反应采用不同的亲核试剂来促进分子内环化，而且无需使用

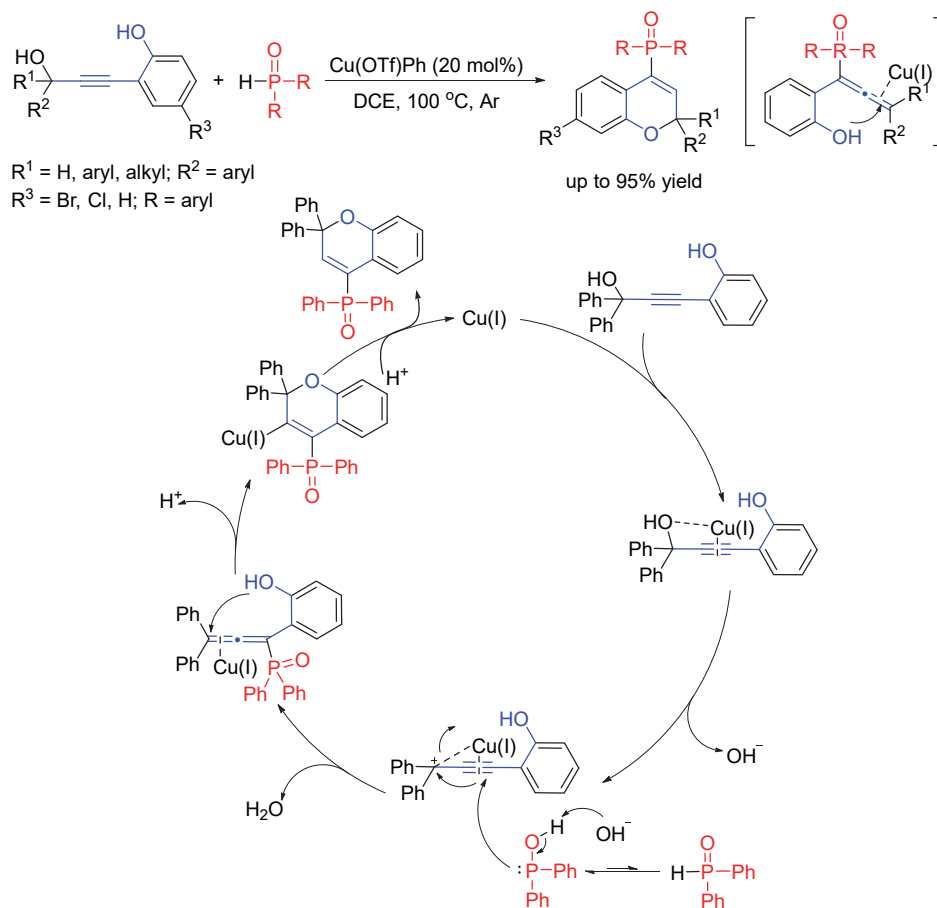
昂贵且有毒的金属催化剂，符合原子经济性和绿色化学的要求。此外，该反应生成的卤化物可以进一步用于后

续的钯催化偶联反应, 因此这些化合物可以作为构建一些药物分子的中间体。

2017 年, 肖强课题组^[76]以 2-炔丙醇苯酚类化合物为底物, 二芳基膦氧化物为亲核试剂, 在铜催化下实现了它们的偶联及串联环化反应, 以中等至优异的产率制备了 4-膦酰化 2H-色烯类化合物(Scheme 71)。在此转化过程中, 各种官能团的二级炔丙醇和三级炔丙醇均具有良好的耐受性。该反应可以顺利地扩大到克级。作者认为该反应的机理是: 首先铜催化剂与 2-炔丙醇苯酚类化合物形成活性中间体; 该活性中间体受到具有亲核性的二芳基膦氧化物进攻生成铜联烯基膦酰配合物; 该配合物发生分子内的酚羟基亲核进攻生成加成环化产物; 随着铜催化剂的再生和质子化, 最终生成目标产物。

3 结论与展望

近年来, 炔丙醇类化合物参与的串联环化反应在有机合成领域引起了很多化学研究者的兴趣。这些反应包括炔丙醇产生的碳正离子参与的反应和炔键的亲电反应。反应过程中产生的活化中间体被分子内或分子间亲核试剂捕获, 进而发生一系列的串联环化反应。经过化学研究者的不懈努力, 炔丙醇类化合物已经被广泛地应用于多种类型的串联环化反应中来合成各种各样的环状化合物, 比如环戊烯、呋喃(酮)、吡喃(酮)、吡咯、吡啶、异噻唑、环状碳酸酯和氮杂草等环状化合物。相信, 随着有机化学的不断发展, 化学研究者将会开发出更多的化合物与炔丙醇类化合物发生串联环化来构建种类更加丰富的环状化合物。



图式 71 铜催化的炔丙醇与二芳基膦氧化物的串联环化反应

Scheme 71 Copper-catalyzed cascade cyclization reaction of propargyl alcohol and diarylphosphine oxide

References

- [1] (a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208.
(b) Xu, W.; Zhao, S.; Luo, X.; Song, J.; Liu, J.; Bi, X.; Liao, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2095 (in Chinese).
(徐文帅, 赵寿经, 骆晓沛, 宋金娜, 刘建全, 毕锡合, 廖沛球, 有机化学, **2015**, 35, 2095.)
- [2] (a) Garayalde, D.; Nevado, C. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1462.
(b) Kazem Shiroodi, R.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4991.
- (c) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2448.
- (d) Zhang, X.; Lü, C.; Li, P.; Fu, B.; Yao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 1287 (in Chinese).
(张小祥, 吕昌, 李萍, 付博, 姚薇薇, 有机化学, **2016**, 36, 1287.)
- [3] (a) Bi, X.; Zhang, L.; Fang, G.; Kumar, R. *Synthesis* **2015**, 47, 2317.
(b) Chan, P.; Ayers, B. *Synlett* **2015**, 26, 1305.
- (c) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3149.
- (d) Zhu, Y.; Sun, L.; Lu, P.; Wang, Y. *ACS Catal.* **2014**, 4, 1911.
- [4] Qian, H.; Huang, D.; Bi, Y.; Yan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361,

- 3240.
- [5] Liu, X.-Y.; Liu, Y.-L.; Chen, L. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5170.
- [6] Fang, Z.; Liu, J.; Liu, Q.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7209.
- [7] Hao, L.; Pan, Y.; Wang, T.; Lin, M.; Chen, L.; Zhan, Z.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3215.
- [8] Li, N.; Wang, T.-Y.; Gong, L.-Z.; Zhang, L. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 3585.
- [9] Bai, J.-F.; Zhao, L.; Wang, F.; Yan, F.; Kano, T.; Maruoka, K.; Li, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5439.
- [10] Wang, X.; Pan, Y.-M.; Huang, X.-C.; Mao, Z.-Y.; Wang, H.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2028.
- [11] Chong, Q.; Xin, X.; Wang, C.; Wu, F.; Wang, H.; Shi, J.-C.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2105.
- [12] Hosseyni, S.; Su, Y.; Shi, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6010.
- [13] Trofimov, B. A.; Shemyakina, O. A.; Mal'kina, A. G.; Ushakov, I. A.; Kazheva, O. N.; Alexandrov, G. G.; Dyachenko, O. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3200.
- [14] Minakata, S.; Sasaki, I.; Ide, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1309.
- [15] Yoshida, S.; Fukui, K.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4072.
- [16] Yuan, G.-Q.; Zhu, G.-J.; Chang, X.-Y.; Qi, C.-R.; Jiang, H.-F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9981.
- [17] Ca, N. D.; Gabriele, B.; Ruffolo, G.; Veltri, L.; Zanetta, T.; Costa, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 133.
- [18] Song, Q.-W.; Yu, B.; Li, X.-D.; Ma, R.; Diao, Z.-F.; Li, R.-G.; Li, W.; He, L.-N. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1633.
- [19] Dabral, S.; Bayarmagnai, B.; Hermesen, M.; Schiefl, J.; Mormul, V.; Hashmi, A. S. K.; Schaub, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1422.
- [20] Yan, S.; Zhou, R.; Han, F.; Feng, M.; Miao, C.; Zhang, S.; Ai, S. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 736.
- [21] Yaragorla, S.; Pareek, A.; Dada, R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3068.
- [22] Yuan, F.-Q.; Han, F.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 537.
- [23] Yaragorla, S.; Dada, R.; Singh, G.; Pareek, A.; Rana, M.; Sharma, A. K. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 6902.
- [24] Pareek, A.; Dada, R.; Rana, M.; Sharma, A. K.; Yaragorla, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 89732.
- [25] Yaragorla, S.; Dada, R.; Pareek, A.; Singh, G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 28865.
- [26] Vijji, M.; Nagarajan, R. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 10544.
- [27] Kumar, M. P.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4951.
- [28] Bai, L.; Wang, Y.; Wang, S.; Kong, D.; Fu, Y.; Peng, D.; Wen, L.; Chen, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3242 (in Chinese). (白丽丽, 王颖, 王烁今, 孔杜林, 付艳, 彭德乾, 文丽君, 陈训, 有机化学, **2018**, *38*, 3242.)
- [29] Ponra, S.; Gohain, M.; Donka, R.; van Tonder, J. H.; Bezuidenhoudt, B. C. B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2909.
- [30] Song, X.; Gao, C.; Li, B.; Zhang, X.; Fan, X. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8509.
- [31] Wang, S.; Chai, Z.; Wei, Y.; Zhu, X.; Zhou, S.; Wang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3592.
- [32] Zeng, H.; Ju, J.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3926.
- [33] Yaragorla, S.; Pareek, A.; Dada, R. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4642.
- [34] Han, Y.-P.; Li, X.-S.; Zhu, X.-Y.; Sun, Z.; Li, M.; Wang, Y.-Z.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 870.
- [35] Liu, Y.; Barry, B.-D.; Yu, H.; Liu, J.; Liao, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2608.
- [36] Kitamura, M.; Nishimura, T.; Otsuka, K.; Shimooka, H.; Okauchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151853.
- [37] Su, J.; Ju, J.; Hua, R. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 273.
- [38] Shao, Y.; Zhu, K.; Qin, Z.; Li, E.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5731.
- [39] Yin, G.; Zhu, Y.; Wang, N.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8353.
- [40] Wang, M.; Tan, C.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2574.
- [41] Zhang, S.; Shan, C.; Zhang, S.; Yuan, L.; Wang, J.; Tung, C.-H.; Xing, L.-B.; Xu, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10973.
- [42] Shao, M.; Wu, Y.; Feng, Z.; Gu, X.; Wang, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2515.
- [43] Wu, Y.; Shao, M.; Feng, Z.; Gu, X.; Hong, Y.; Cui, Q.; Ren, L.; Wang, S. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 76.
- [44] Li, X.-S.; Han, Y.-P.; Xu, D.-T.; Li, M.; Wei, W.-X.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2626.
- [45] Wang, L.; Xie, X.; Liu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13302.
- [46] Rueping, M.; Dufour, J.; Maji, M. S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3406.
- [47] Anukumar, A.; Tamizmani, M.; Jegannathan, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8567.
- [48] Kumar, S.; Nair, A. M.; Volla, C. M. R. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 6280.
- [49] Li, Y.; Fang, F.; Zhou, J.; Li, J.; Wang, R.; Liu, H.; Zhou, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3305.
- [50] Wang, T.-T.; Jin, H.-S.; Cao, M.-M.; Wang, R.-B.; Zhao, L.-M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5952.
- [51] Luo, F.; He, S.; Gou, Q.; Chen, J.; Zhang, M. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *64*, 152724.
- [52] Qi, C.; Jiang, H.; Huang, L.; Yuan, G.; Ren, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5520.
- [53] Wang, T.; Shi, S.; Hansmann, M. M.; Rettenmeier, E.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3715.
- [54] Zhang, B.; Wang, T.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11644.
- [55] Wang, J.; Yao, X.; Wang, T.; Han, J.; Zhang, J.; Zhang, X.; Wang, P.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5124.
- [56] Shi, T.; Guo, X.; Teng, S.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15204.
- [57] Le, Z.; Ying, J.; Wu, X.-F. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3158.
- [58] Ying, J.; Le, Z.; Wu, X.-F. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2757.
- [59] Hsu, Y.-C.; Hsieh, S.-A.; Li, P.-H.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2114.
- [60] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Iazzetti, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3511.
- [61] Han, Y.-P.; Song, X.-R.; Qiu, Y.-F.; Zhang, H.-R.; Li, L.-H.; Jin, D.-P.; Sun, X.-Q.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 940.
- [62] Selvaraj, K.; Debnath, S.; Swamy, K. C. K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5447.
- [63] Yin, G.; Zhu, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8922.
- [64] Xu, J.; Zhao, J.; Jia, Z.; Zhang, J. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 858.
- [65] Liu, H.; Hua, R. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1200.
- [66] Hussain, M. K.; Ansari, M. I.; Kant, R.; Hajela, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 560.
- [67] Li, X.-S.; Xu, D.-T.; Niu, Z.-J.; Li, M.; Shi, W.-Y.; Wang, C.-T.; Wei, W.-X.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 832.
- [68] Zhang, L.; Zhao, J.; Jiang, Y.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3734.
- [69] Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.
- [70] Morita, N.; Miyamoto, M.; Yoda, A.; Yamamoto, M.; Ban, S.; Hashimoto, Y.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4460.
- [71] Egi, M.; Azechi, K.; Saneto, M.; Shimizu, K.; Akai, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2123.
- [72] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Molinaro, C.; Verdighione, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 401.
- [73] Tharra, P.; Baire, B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8314.
- [74] Egi, M.; Ota, Y.; Nishimura, Y.; Shimizu, K.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4150.
- [75] Qiu, Y.-F.; Ye, Y.-Y.; Song, X.-R.; Zhu, X.-Y.; Yang, F.; Song, B.; Wang, J.; Hua, H.-L.; He, Y.-T.; Han, Y.-P.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 3480.
- [76] Li, R.; Chen, X.; Song, X.-R.; Ding, H.; Wang, P.; Xiao, Q.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3962.

(Zhao, C.)