

甘肃省大学生创新创业训练计划
项目申报表
(创新训练项目)

推荐学校：	西北师范大学
项目名称：	二芳基碘盐参与的 芳基化反应
所属一级学科名称：	化学工程（530）
项目负责人：	朱金玉
联系电话：	18709403479
指导教师：	杜正银教授
联系电话：	13893130911
申报日期：	2018 年 4 月

甘肃省教育厅 制
二〇一八年四月

项目名称		二芳基碘盐参与的芳基化反应					
项目所属一级学科		化学工程（530）					
项目实施时间		起始时间： 2017 年 11 月 完成时间： 2018 年 11 月					
项目简介	近年来，经多组分反应的合成物已在不同领域发挥了作用。多组分反应具有高效性、高选择性、反应条件温和及操作简洁方便的优势，因此，成为很多化学工作者的重点关注。二芳基碘盐作为芳基化试剂具有很多优点。本项目拟研究二芳基碘盐参与的苯胺、二苯胺的 N-芳基化反应，并在此基础上进一步研究二芳基碘盐参与的多组分反应，使不同底物的芳基化反应更加绿色，合成过程更加经济。						
申请人或申请团队		姓名	年级	学号	所在院系/专业	联系电话	E-mail
	主持人	朱金玉	2015 级	201573020218	化学化工学院/ 化学工程与工艺	18709403479	2461981154 @qq. com
	成	刘艳萍	2015 级	201573020213	化学化工学院/ 化学工程与工艺	18309466070	1490255672 @qq. com
		欧阳睿怡	2015 级	201573020215	化学化工学院/ 化学工程与工艺	18409448323	616130015 @qq. com
		陈蓉蓉	2015 级	201573020203	化学化工学院/ 化学工程与工艺	18893144708	3254306282 @qq. com
	员	张文莹	2016 级	2016211546	化学化工学院/ 有机化学	15294209032	869726271 @qq. com
		贾向茹	2016 级	2016221644	化学化工学院/ 化学工程	15294209952	1225247491 @qq. com
指导教师	第一指导教师	姓名	杜正银		单位	西北师范大学	
		年龄	45		职称职务	教授	

	主要成果	主要从事与金属有机相关的绿色催化反应、绿色有机合成新反应、新方法的研究。截至目前，先后在 Angew. Chem. Int. Ed. 等国内外学术刊物和国内、国际学术会议上发表论文 50 余篇，鉴定科技成果 5 项，申请中国发明专利 28 件（其中已授权 14 件），申请美国发明专利 1 件；参编专著、教材 3 部；获中国石油天然气集团公司科技创新一等奖 1 项、兰州石化公司首届科技大会一等奖 1 项和兰州石化公司科技进步一等奖、二等奖多项和中国科学院宝洁优秀博士生奖学金。
一、申请理由 我们团队各位成员努力钻研，认真探索，专业课程成绩优良，具备了良好的理论知识水平，符合科研的水平要求。		
二、项目方案 1、项目研究背景 （1）研究意义及国内外研究现状分析： 近年来随着社会发展与进步，药物及其中间体的合成在有机化学界中也越来越受欢迎，人们一直试图使用更简单高效的方法来合成生命生活所需的各种药物，尤其是在天然产物以及某些重要的抗癌、抗肿瘤药物的合成中，这显得尤为重要。 多组分合成法具有：高效性、高选择性、反应条件温和，操作简洁方便。这种方法能够容易地合成常规方法难以合成的目标分子。在合成复杂结构的天然化合物时，多组分合成法可以一步就得到其关键的中间体或基子骨架，中间体无需分离和提纯，减少了废弃物的排放。而传统的有机合成是分步进行的，一个复杂天然产物的合成要 20 步以上的反应。由于多组分反应的特点及优点，成为了很多化学工作者的重点关注。2008 年，刘海玲 ^[1] 等人在液相条件下，分别用两种不同溶剂和催化剂成功的合成了吡唑化合物。中科院上海药物研究所沈竞康研究组 ^[2] 在研究中运用多组份化学反应，发现了铜/吡啶催化的水杨醛与乙酸乙酯异腈以高收率获得一类氨基香豆素类化合物。		

在上述反应条件下分别加入伯胺与仲胺，可以较高收率获得另外两类取代氨基香豆素与苯并吡喃[3, 4-d]咪唑-4(1H)-酮类化合物。所以发展至今，已有液相和固相的多组分合成之分，并且已成功应用到嘧啶酮、吡唑、吡啶、吡喃、咪唑啉、吩嗪、喹唑啉、呋喃等衍生物的合成。

高价碘化合物作为温和、无毒、高选择性试剂，受到了人们很大的关注。对于许多有机反应来说，他们可以有效的替代重金属试剂，故而它作为一种经济绿色的氧化剂和亲核试剂出现在众多有机合成反应中。因此，高价碘试剂参与的反应得到了越来越多的关注，其中三价高碘化合物中较为经典的是二芳基碘盐。自从 1894 年 Victor Meyer 课题组^[3]发现以来，经过各国化学家的不断努力，使其发展突飞猛进。二芳基碘盐常作为芳基化试剂。二芳基碘盐具有碘正离子高度缺电性以及碘苯的易离去性，利用二芳基碘盐这一特性华东理工大学郭凤楼博士^[4]将其用于咪唑的 N-芳基化反应，该反应无需使用过渡金属催化剂，在叔丁醇钾促进下，以甲苯为溶剂，在 50℃ 下进行反应，反应条件温和，产率高达 92%。二芳基碘盐还具有氧化性，在过渡金属参与的反应中能将金属从低价态氧化成高价态，继而实现过渡金属催化的芳基化反应，尤其是在 C-H 活化芳基化中二芳基碘盐作为芳基化试剂受到了深入而广泛的研究。2005 年 Sanford 小组^[5]利用二芳基碘盐作为芳基化试剂，实现了具有导向基团的芳环 C-H 活化芳基化反应，并通过深入研究反应提出了 Pd^{II}/Pd^{IV}的反应机理，该工作为二芳基碘盐参与 C-H 活化反应奠定了基础。因此，将二芳基碘盐作为芳基化试剂参与多组分反应，其更加经济，更加绿色。

二芳基碘盐参与的多组分反应：在一些过渡金属催化下二芳基碘盐参与的新的合成反应：(1) 在 Pd(OAc)₂-In 体系催化下，二芳基碘盐在室温下能迅速发生还原偶联反应，提供了一种合成联芳类化合物的有效方法。(2) 在铜催化剂存在下，二芳基碘盐与苯并咪唑发生 N-芳基化反应，提供了一种 N-芳基苯并咪唑的简便合成方法。(3) 在铜催化剂存在下，二芳基碘盐与尿嘧啶及其衍生物反应，通过外加碱的选择，可以使反应高选择性地生成 N-单芳基化或 N¹, N³-二芳基化产物，从而提供一种新颖、有效的合成 N³-芳基-6-甲基尿嘧啶、N¹-芳基尿嘧啶、N¹-芳基胸腺嘧啶以及 N¹, N³-二芳基尿嘧啶

的方法。(4)在铜催化剂存在下,二芳基碘盐与吲哚发生N-芳基化反应,该反应和经典的Ullmann反应相比,具有条件温和、产率高的优点,从而提供了合成N-芳基吲哚的有效方法。(5)二芳基碘鎓腈类炔烃的区域选择性合成倍增取代的喹啉。从三个合成多重取代的喹啉组分,即二芳基碘鎓,炔和腈,这种区域选择性的[2+2+2]环化反应是由其催化的Cu(OTf)₂和二芳基碘鎓的芳基作为C₂构件。这个级联环方法是区域选择性的,步骤经济,灵活的方面到功能团体,并可能适用于复杂的分子^[6]。

二芳基碘盐与羰基化合物的反应是另一大类反应。这类反应的实质是羰基化合物以烯醇式(包括烯胺、烯醇硅醚等)对二芳基碘盐的亲核进攻。早发现二芳基碘盐参与的这类反应是同1,3-二羰基化合物的反应^[7]。该反应选择性差且产率低,并没有受到应有的重视。直到2011年,MacMillan等^[8]报道了二芳基碘盐对醛的不对称芳基化反应,才取得真正的突破。之后在这个领域取得了一系列重要进展。MacMillan课题组^[9]在这方面的工作是从不对称引入三氟甲基开始的。他们采取亚胺结合金属的协同催化模式,分别活化醛和三价碘试剂,以高产率和高对映选择性完成反应。协同催化概念的引入以及三价碘试剂的出现为后面的工作奠定了基础。他们^[8]于2011年报道了用二芳基碘盐不对称芳基化醛的反应。醛在亚胺催化剂催化下,与溴化亚铜催化二芳基碘盐^[13]反应,得到α位芳基的醛。该反应的产率很高,对映选择性也非常好。特别是反应表现出良好的官能团耐受性,这是其他方法^[10]所不具备的特点。

参考文献:

- [1]刘丽华,多组分反应研究现状[A],中国矿业大学化工学院,2012,02,01-05
- [2] Meng, T.; Zou, Y.; Khorev, O.; Jin, Y.; Zhou, H.; Zhang, Y.; Hu, D.; Ma, L.; Wang, X.; Shen, J*. Simple and Efficient Copper(I)-Catalyzed Access to Three Versatile Aminocoumarin-Based Scaffolds using Isocynoacetate. *Adv Synth Catal* 2011, 918-924.
- [3] X. Huang, Q. Zhu, Y. Xu. SYNTHESIS OF POLYMERIC DIARYLIODONIUM SALTS AND ITS USE IN PREPARATION OF DIARYL ETHERS [J]. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2823.
- [4]郭凤楼,二芳基碘盐参与的芳基化反应研究,华东理工大学,2013
- [5]Kalyani, D.; N. R. Deprez, N. R.; Desei, L. V.; Sanford, M. S. Oxidative C-H

activation/C-C bond forming reactions:synthetic scope and mechanistic insights

[J]. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 7330.

[6] YongWang, ChaoChen, JingPeng, and MingLi. Copper (II)-Catalyzed three-Component Cascade Annulation of Diaryliodoniums, Nitriles, and Alkynes: A Regioselective Synthesis of Multiply Substituted Quinolines. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52, 5323

[7] Marshall Beringer, F. ; Forgione, P. S. ; Yudis, M. D. *Tetrahedron* 1960, 8, 49.

[8] Allen, A. E. ; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 4260.

[9] Allen, A. E. ; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4986.

[10] (a) Taylor, A. M. ; Altman, R. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 9900. (b) Liao, X. ; Weng Z. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 195. (c) Lundin, P. M. ; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 11027.

[11] Wen, J. ; Zhang, R. -Y. ; Chen, S. -Y. ; Zhang, J. ; Yu, X. -Q. *J. Org. Chem.* 2011, 77, 766.

(2) 与本项目有关的研究积累和已取得的成绩

二芳基碘鎓盐是高价碘化学的一个重要组成部分, 但它在 1894 年被合成以后一直没有得到应有的重视[4]. 直到 1953 年, Beringer 等[6]在前人工作的基础上, 报道了二芳基碘鎓盐与有机碱和无机碱的亲核反应, 发现二芳基碘鎓盐可以与碳、氢、氧、硫、氮、磷、硒/碲、锑以及卤素类亲核试剂反应, 生成芳基化产物。对此, 他们认为二芳基碘鎓盐有望成为一种普适性的芳基化试剂. 后来的研究证实 Beringer 的预测, 二芳基碘鎓盐在偶联反应, 羰基 α 位芳基化反应以及对杂原子的芳基化反应等方面得到广泛的应用. Merritt 和 Olofsson[7]在 2009 年对二芳基碘鎓盐进行了详细的综述, 然而近年来对二芳基碘鎓盐研究的深入, 在对其制备方法的改进、新反应类型的发现以及反应机理的阐释等方面都取得了很多代表性的成果。

自从二芳基碘鎓盐首次被合成以来, 后续发展出来的制备方法已有数十种。不同方法之间的区别在于使用不同的氧化试剂、酸以及金属试剂等[7]。二芳基碘鎓盐的制备一般需要两至三步反应: 第一步是制备三价碘中间体, 可将芳基碘化物氧化生成

三价碘，或者是直接用市售的三价碘。接下来这一步根据反应机理的不同，可大致分为 2 种：跟富电子芳烃的芳香族亲电取代反应 (Scheme 2a) 和与金属试剂的金属-碘交换反应 (Scheme 2b)。这两步也可以不需要分离，在一锅内完成。制得的二芳基碘鎓盐可能还需要一步阴离子交换反应，才能得到特定的平衡阴离子。具体的制备方法在之前的综述[7] 中已有详尽的总结，这里不再复述。下面将重点介绍广泛应用的“一锅法” (one-pot) 和区域选择性制备二芳基 碘鎓盐的方法，最近取得的新进展以及制备手性二芳基碘鎓盐的一些尝试。

随着有机合成化学领域的快速发展，科学家和企业家都不得不面对化学品和非绿色过程对环境的严重影响问题。铜催化的多组分反应在近几年之所以引起化学工作者的浓厚兴趣，是因为其在原子经济性、环境友好性、步骤的简化、资源的有效利用等方面占有很大的优势，并且以铜作为催化剂不仅能够降低反应的成本，而且能够弥补 Pd 和 Ni 催化的种种不足。经过化学工作者的不断努力，目前该领域的研究已取得很大的进展，但还存在许多难题，如在一些反应中，催化剂用量过大；或配体难于合成；或反应介质对环境毒害大或催化体系对水和空气敏感等等。所有这些，都将值得我们进一步研究。我们相信，随着研究工作的深入，更加有效、经济 和绿色的催化体系将会不断涌现。

(3) 缺少的条件

二芳基碘鎓盐芳基化的反应机理值得继续探讨[69]，在全合成中的应用需要加大开发[70]，非对称二芳基碘鎓盐反应中的区域选择性迁移[71]。另外，二芳基碘鎓盐参与的反应不满足原子经济性[72]的要求：二芳基碘鎓盐反应时只有其中一个芳基参与反应，另一个芳基生成芳基碘副产物如何实现使用催化量[73] 的二芳基碘盐作为芳基化试剂是个难题。

2、项目研究目标及主要内容

研究目标：通过加铜催化二芳基碘盐与芳胺的分反应

研究内容：本工作主要研究二芳基碘盐参与的 N-芳基化、C-芳基化反应的研究。实验是使用芳胺作为原料，与二芳基碘盐反应，并用加铜催化来合成产物。

1. 可能的反应机理：先进行双组分反应的研究，例如二芳基碘盐与二苯胺反应，

二芳基碘盐与三苯胺的反应。后进行多组分反应的的研究并进行对比。

2. 选择适宜的反应条件：该实验主要反应条件为反应温度，催化剂，反应溶剂等。

3. 底物范围：对二芳基碘盐（二芳基四氟化硼碘盐等），芳胺（二苯胺、三苯胺等）进行最有筛选。

4. 研究二芳基碘盐的取代基的影响以及负离子的影响。

5. 研究芳胺取代基的影响。

3、项目创新特色概述

特色：

1. 步骤经济：在合成复杂结构的天然化合物中时，多组分合成法可以一步就得到其关键的中间体或基子骨架，中间体无需分离和提纯，减少了废弃物的排放。而传统的有机合成是分步进行的，一个复杂天然产物的合成要 20 步以上的反应。

2. 原子经济：本实验符合原子经济性概念，利用二芳基碘盐在多组分反应中的高效性、高选择性，更加经济、有效的进行反应，最大限度地利用原料，尽可能的减少副产物的生成，实现化学合成反应的低消耗、低排放。

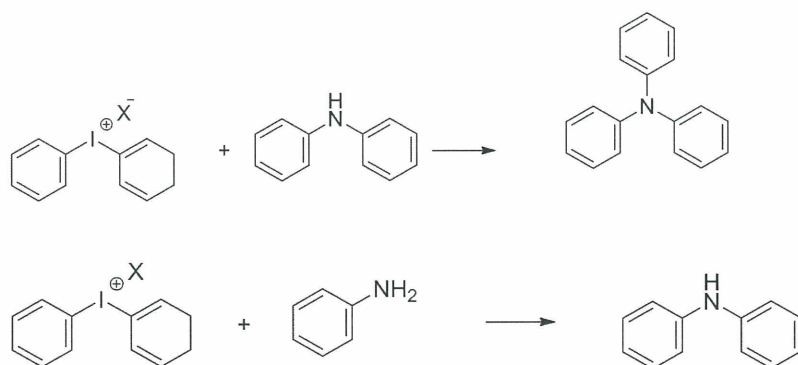
3. 高效合成方法：恰当的选择底物和反应条件，可以一步合成结构复杂的化合物。

4、项目研究技术路线

研究二芳基碘盐与苯胺的 N-芳基化反应生成二苯胺。

研究二芳基碘盐与二苯胺的 N-芳基化反应生成三苯胺。

研究二芳基碘盐参与的多组分反应。



5、研究进度安排

（文献查阅）：	2017 年 11 月	至	2017 年 12 月
（方案设计）：	2018 年 01 月	至	2018 年 01 月
（实验研究）：	2018 年 02 月	至	2018 年 08 月
（数据处理）：	2018 年 09 月	至	2018 年 09 月
（撰写论文或研究报告）：	2018 年 10 月	至	2018 年 10 月
（结题和答辩）：	2018 年 11 月	至	2018 年 11 月
（成果推广或论文发表）：	2018 年 11 月	至	2018 年 11 月

6、项目组成员分工：

各个成员均查找文献、设计实验、进行实验、整理实验。

二、学校提供条件

1. 学校组织创新创业培训。
2. 学校提供项目基金所需费用 8000 元。
3. 学校鼓励申报项目参加各类创新创业大赛。

三、预期成果

提交一份详细研究报告，力争发表研究论文 1 篇；申报大学生创新创业奖。

五、经费预算					
总经费（元）	8000	财政拨款（元）	5000	学校拨款（元）	8000
分学期经费预算： 第一学期：文献查询与复制费 800 元，办公耗材费用 500 元，购买药品 3500 元，合计 4800 元。 第二学期：二芳基碘盐制备原料购买 1000 元，其他原料购买 700 元，发表论出版面费 1500 元。合计 3200 元。 总计：8000 元					
六、导师推荐意见 项目论述清楚，实验设计合理，人员组成和分工明确，经费预算合理，同意推荐申报 签名：杜正银 2018年4月25日					

七、院系推荐意见

同意

院系负责人签名: 学院盖章:

2018年4月27日



八、学校推荐意见:

同意推荐

学校负责人签名: 学校公章

2018年4月28日

