



毕业论文

题目名称: 基于 DMSO 作为合成子的 [3+2]

环加成反应构筑中氮茚化合物

题目类型: 毕业论文

院 (系): 化学与环境工程学院

专业班级: 化工 11502

学生姓名: 何建新

指导教师: 舒文明

辅导教师: 舒文明

时 间: 2018.12.14 至 2019.06.06

目录

毕业论文任务书	I
开题报告	II
指导教师审查意见	III
评阅教师评语	IV
答辩会议记录	V
中文摘要	VI
英文摘要	VII
1 前言	1
2 选题背景	1
2.1 中氮茚在材料与药物科学领域的应用价值	1
2.2 中氮茚合成研究现状和发展趋势	2
2.3 DMSO 应用研究现状和发展趋势	6
3 方案论证	10
4 实验过程	11
4.1 实验仪器与试剂	11
4.2 实验方案	11
4.3 条件优化	12
4.4 底物拓展	15
4.5 反应机理的探讨	15
4.6 目标产物的合成通法	17
5 总结	18
参考文献	18
致谢	22
附录	23

基于 DMSO 作为合成子的 [3+2] 环加成反应 构筑中氮茚化合物

学 生：何建新，化学与环境工程学院
指导老师：舒文明，化学与环境工程学院

[摘要] 中氮茚是一类重要的含氮杂环化合物，它含有的环合氮六并五杂环体系具有特殊的平面 10π 电子特性，这使得其在材料化学和光化学等领域得到了广泛的应用。同时，中氮茚骨架分子广泛存在于天然产物和药物分子中，具有抗菌、抗痉挛、抗肿瘤和促食等生物活性。因此对于中氮茚类化合物合成的研究十分具有实际意义。

而 DMSO 作为一种常见的极性非质子溶剂和温和氧化剂在有机合成中被广泛的使用。但是，长期以来将 DMSO 作为合成子在有机合成中应用并不被看好，由其作为合成子在合成芳香杂环化合物中的应用仍然非常少见。在本论文中，我们发展了一种以吡啶叶丽德为底物，以 DMSO 作为合成子的 $[3+2]$ 环加成反应构筑中氮茚骨架的新方法，此方法底物易得，条件温和，绿色高效，且拓展了 DMSO 作为合成子在合成芳香杂环化合物中的应用。

[关键词] 中氮茚、二甲基亚砜、吡啶叶立德、1,3 偶极环加成

Synthesis of Functionalized Indolizines via [3 + 2] Cycloaddition based on DMSO as Carbon Source

Student: Jian-Xin He, School of Chemistry and Environmental Engineering

Tutor: Wen-Ming Shu, School of Chemistry and Environmental Engineering

Abstract: Indolizines are an important class of nitrogen-containing heterocyclic compounds, and their cyclazine hexacyclic heterocyclic ring system has special planar 10π electronic properties, which makes them widely used in materials chemistry and photochemistry. At the same time, the indolizine skeleton molecules are widely present in natural products and drug molecules, and have biological activities such as antibacterial, anticonvulsant, antitumor and promoting digestion. Therefore, the research on the synthesis of them is very practical and significant.

DMSO, as a common polar aprotic solvent and mild oxidant, is widely used in organic synthesis. However, the long-term application of DMSO as a synthon in organic synthesis is not optimistic, and its use as a synthon in the synthesis of aromatic heterocyclic compounds is still very rare. In this paper, we have developed a new method for the construction of a indolizine skeleton in the [3 + 2] cycloaddition reaction using pyridine ylide as a substrate and DMSO as a synthon. This method is easy to obtain and mild in conditions. This work is not only environmentally friendly and efficient, but also expands the application of DMSO as a synthon in the synthesis of aromatic heterocyclic compounds.

Key words: Indolizine、Dimethyl sulfoxide、Pyridinium ylides、1,3-dipolar cycloaddition

基于 DMSO 作为合成子的 [3+2] 环加成反应 构筑中氮茚化合物

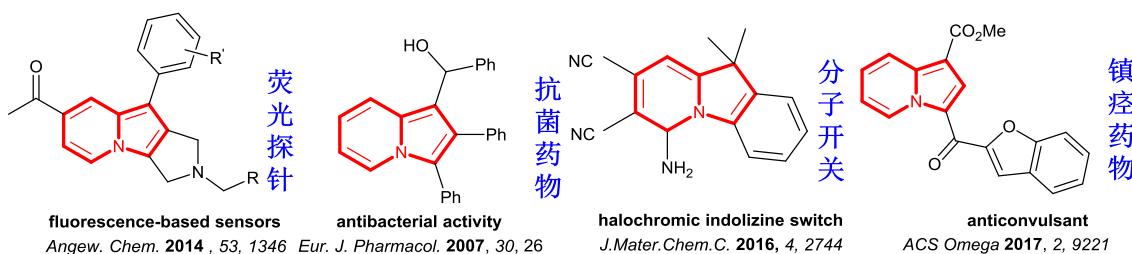
1 前言

作为一类重要的含氮杂环芳香化合物，中氮茚在药物化学和材料科学等领域具有广阔的发展前景。它含有的环合氮六并五杂环体系具有特殊的平面 10π 电子特性，这使得其在生物细胞标记和电致发光材料等领域得到了广泛的应用。同时，其完全氢化的产物中氮茚烷广泛存在于众多天然生物碱中，因此它在医药领域的应用也备受人们关注。近年来，随着材料科学与光化学的迅速发展，人们对中氮茚类化合物合成的研究越来越重视。而溶剂参与的反应并不多见，二甲基亚砜（DMSO）由于其独特的优势，逐渐发展成为有机合成中重要的合成子。

2 选题背景

2.1 中氮茚在材料与药物科学领域的应用价值

中氮茚是一类重要的含氮杂环化合物。它含有的环合氮六并五杂环体系具有特殊的平面 10π 电子特性，这使得其在材料化学和光化学等领域得到了广泛的应用^[1, 2]。如美国迈阿密大学化学系分子光子学实验室 Francisco M. Raymo 课题组曾报道了一种中氮茚荧光分子开关，由其设计的光敏器件允许在微米级别的空间下进行控制模式的光学读写^[3]；韩国首尔大学 Seung Bum Park 课题组曾介绍了一种中氮茚荧光标记探针分子的合成策略，其在荧光成像上得到了广泛的应用^[2, 4]。同时，中氮茚的完全氢化的产物中氮茚烷广泛存在于众多天然生物碱中，因此它在医药领域的应用也备受人们关注。中氮茚类化合物被报道的药理活性主要包括抗菌^[5]、抗痉挛^[6]、抗癌^[7]、促食^[8]等。



2.2 中氮茚合成研究现状和发展趋势

鉴于中氮茚在许多研究与技术领域的重要性，人们已经发展了大量这类化合物合成方法。合成思路主要可分为以下三种：基于吡啶基底物构筑；基于吡咯基底物构筑；由链状不饱和烃分子内环加成反应构筑^[13]。综合考虑到目前已有的各类中氮茚合成方法的新颖性与实用性，我们在此选择了一些比较具有代表性的工作具体展开论述，以介绍目前关于中氮茚化合物合成的研究现状与发展趋势。

2.2.1 基于吡啶衍生物构筑中氮茚骨架

基于吡啶基底物，喹啉或异喹啉构筑五元环获取中氮茚类化合物是一条非常经济实用的思路，因为这些底物，包括吡啶盐都简单易得。虽然说大多数情况下，吡啶是一类化学性质比较稳定的化合物，但是由于生成的中氮茚核也是具有芳香性的，在一些反应条件下，基于吡啶基底物构筑中氮茚还是较为高效的。

上海有机所的刘元红教授课题组曾报道，在无溶剂或者是水作溶剂的条件下，2-醛基吡啶与仲胺，端炔在 Au (III) 催化剂的作用下可以生成中氮茚骨架，该反应具有较高的原子经济性和催化效率^[14]。(图 2)值得一提的是，这是第一次报道的用金作为催化剂构筑中氮茚类化合物的策略，这个新颖的多组分反应策略鼓励了相关研究小组在相似的机理指导下寻找更为廉价的催化剂^[15-17]。

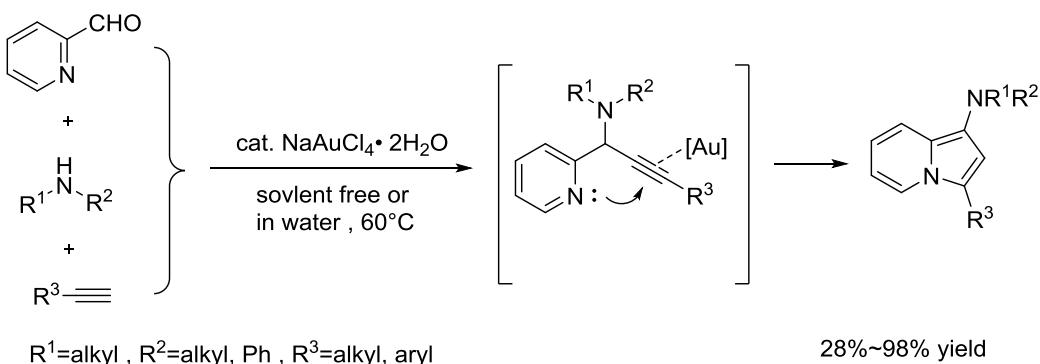


图 2 Liu's Work

同年，此课题组还报道了另外一条合成中氮茚类化合物的新策略。丙炔胺或酰胺和 2-溴吡啶在 DMA 中，以 DBU 提供碱性环境，在 Pd/Cu 催化下利用 Sonogashira 交叉偶联环异构化得到中氮茚核，该反应的产率也比较可观^[18]。(图 3)

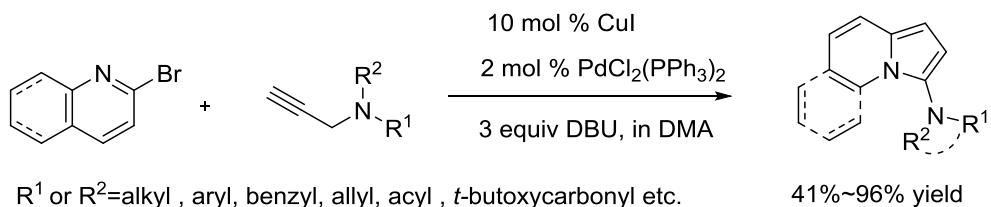


图 3 Liu's another Work

浙江大学的张玉红教授课题组发展了一种以二烷基吡啶与 α,β -不饱和羧酸为底物的，由醋酸铜，醋酸锂，镍粉等催化的合成中氮茚的方法^[19]（图 4）。虽然该方法在广泛的底物范围内取得了良好的结果，但是值得注意的是，它的结果与经典的 Chichibabin 反应相同，即五元环中的取代基必须总是在 C-2 位。

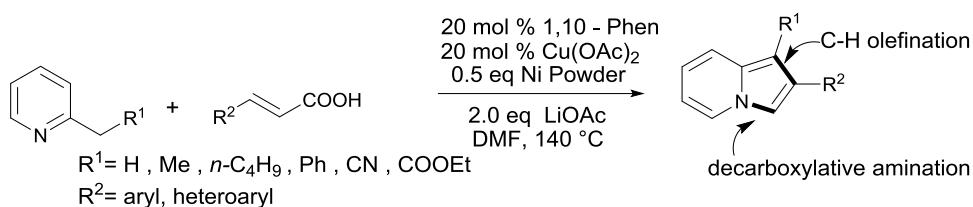


图 4 Zhang's Work

从吡啶盐出发通过 1,3-偶极环加成反应合成中氮茚是非常常见一种策略。活化烯烃和炔均已在这种方法中使用，其根本区别在于，在第一种情况下，需要添加一种非常具有选择性的氧化剂。常州大学的童晓峰课题组发现了 4-乙酰氧亚烯酸酯也可作为 1,3-偶极子和不同的吡啶盐发生反应得到中氮茚。该反应的氧化条件是空气氧化非常环保^[20]。（图 5）

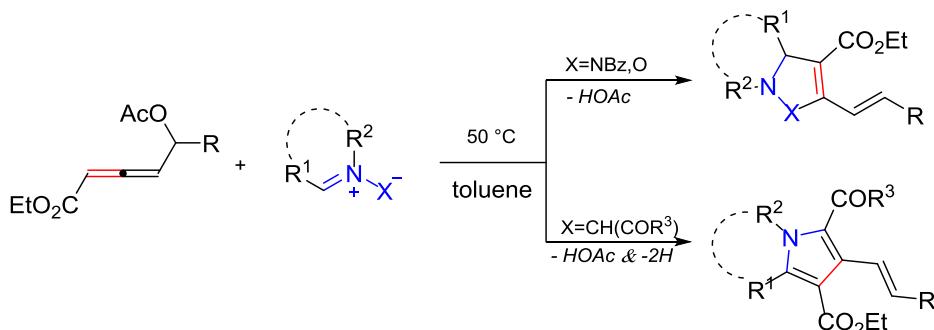


图 5 Tong's Work

2.2.2 基于吡咯衍生物构筑中氮茚骨架

基于吡咯衍生物构筑中氮茚核看似简单，但是相较于吡啶衍生物来说，难度却增加了很多。因为吡咯衍生物不如吡啶衍生物稳定，可以得到商业化底物一般氧化程度

不高，因此相对来说原料不容易获得。

山东大学王建武教授课题组报道，2-醛基吡咯与 γ -溴代巴豆酸酯可以在室温下，以 DMF 作为溶剂，经碳酸钾催化通过串联反应得到中氮茚核^[21]。(图 6)在此项工作的启发下，山东大学的杨冰川等将反应底物拓展为 2-乙酰基吡咯衍生物^[22]。

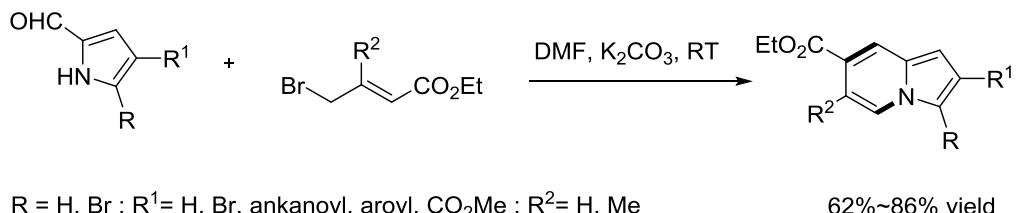


图 6 Wang's Work

约翰霍普金斯大学化学系的 Townsend 等人报道，以 2-醛基吡咯和反丁烯二腈为底物通过两步反应可以得到不同的中氮茚类化合物。第一步是底物 2-醛基吡咯与反丁烯二腈发生 Wittig 反应得到吡咯基烯烃中间体，在第二步中若加催化量的氢氧化钾，在室温条件下可以得到相应的中氮茚产物。有趣的是假若在产物 C-6 位选择性添加相应的取代基，该产物可在 LDA 的诱导下与 C-5 位的氨基作用再发生分子内环化^[23]。(图 7)

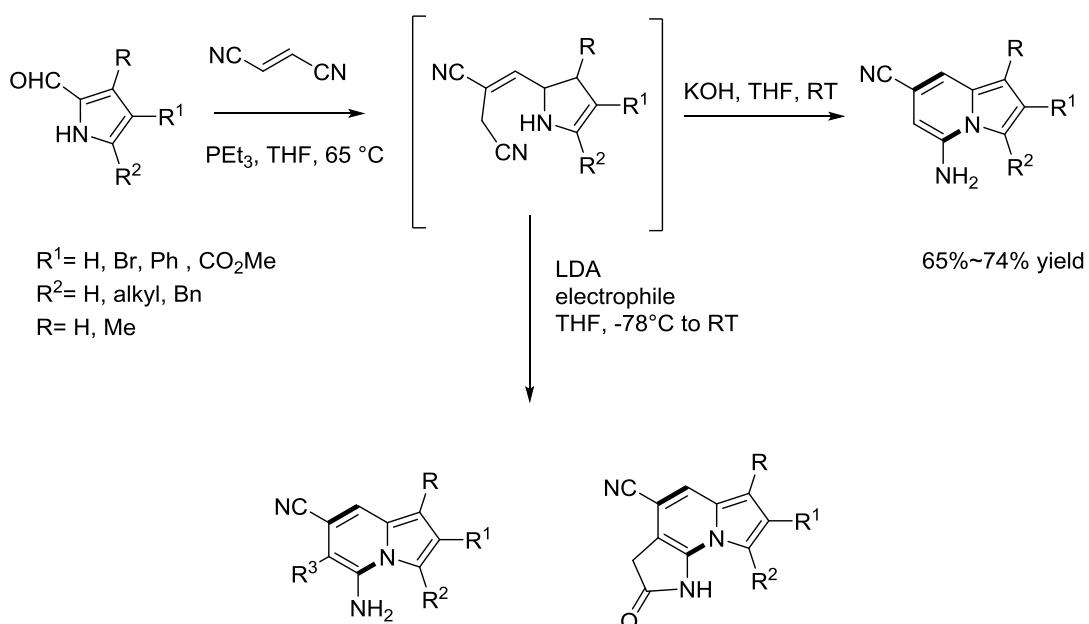


图 7 Townsend's Work

Katukojvala 等人曾报道，C-3 位取代吲哚与重氮烯烃可以在铑盐的催化下构筑六元吡啶环从而得到中氮茚类化合物，该产物的吡啶环部分完全氢化产物广泛存在于众

多的天然生物碱中，在药物领域得到了广泛应用^[24]。(图 8)

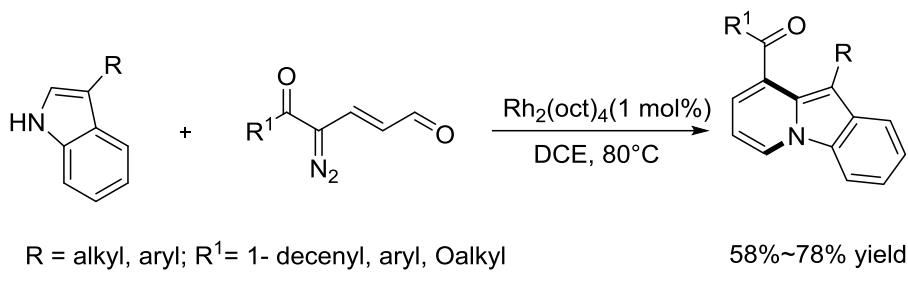


图 8 Katukojvala's Work

韩国延世大学的 Kim 教授课题组报道了一种高效的 [4+2] 环化反应构筑中氮茚核的策略。该环化的关键思路是以 N 取代的吡咯为底物，利用经历 Knoevenagel 缩合和 Aldol 成环的多米诺反应构筑六元环^[25]。(图 9)

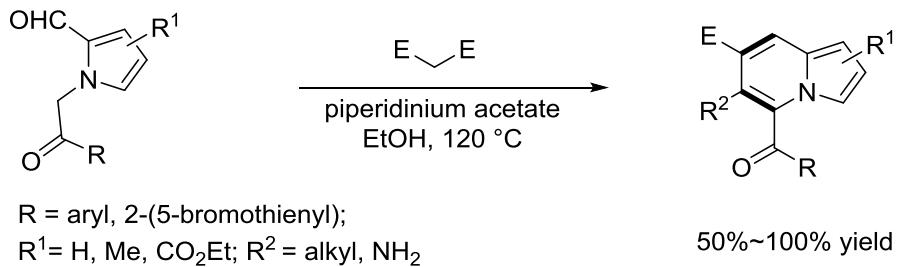


图 9 Kim's Work

Nagaraj 等学者报道了一种微波合成中氮茚核的新方法。该反应需要过量的四氢吡咯充当底物与溶剂，该反应条件温和，经微波辅助分子内环化在十分钟内就可以得到相应产物，但是该反应相应的细节还需要进行进一步的研究^[26]。(图 10)



图 10 Nagaraj's Work

2.2.3 基于链状不饱和烃分子内环加成反应构筑中氮茚骨架

东京大学化学系的 Takashi Otani 等人于 2013 年报道了一项由[2+2+2]分子内环加成反应构筑中氮茚类化合物的方法，基于中氮茚中氮茚类化合物特殊的电子特性，该小组还对相关产物的荧光特性进行了研究^[27]。(图 11)

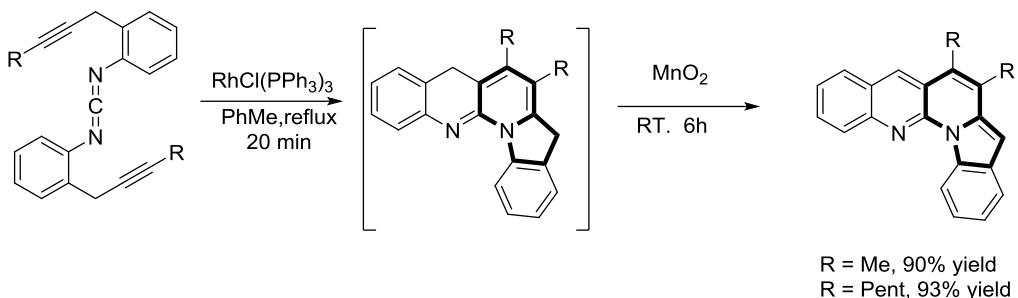


图 11 Takashi's Work

总的来说，在过去十几年中，人们探索了许多合成中氮茚分子的方法，我们可以确定大致的发展趋势：

a) 大多数策略仍以吡啶衍生物为起始材料，近年来使用吡咯衍生物为原料的越来越多。这些方法中的许多都是由过渡金属种类催化的，以药物化学的观点来看，这是不受欢迎的。

b) 具体来说，合成中氮茚的方法主要有：Chichibabin 反应，1,3-偶极环加成反应，分子内环化反应和环异构化反应等^[28, 29]。Chichibabin 等经典反应虽是无比简单的方法，但仍逃不出其局限性，例如 Chichibabin 反应的缺点是五元环中的取代基总在 C-2 位，对于在 C-1, C-3 位引入取代基的反应值得继续探究。

c) 在过去中氮茚类化合物因其完全氢化的天然生物碱备受关注，但如今人们的兴趣已转向了对其荧光性能相关应用的研究，并且假如能够通过更简单易得的底物构筑其骨架将会具有很大的实际价值。

2.3 DMSO 应用研究现状和发展趋势

二甲亚砜(DMSO)是一种常见的有机溶剂，它的用途非常广泛。它是一种非常好的极性非质子溶剂，由于其稳定，低毒，高效的特性经常被当做溶剂在各种有机合成反应中使用^[30]。在电子工业中，DMSO 经常被用作清洗剂；在生物医学领域，DMSO 经常被当做抗冻剂在器官，组织的保存等方面广泛应用；氘代的 DMSO 经常被用作核磁共振的优良溶剂。在许多反应中，DMSO 也是一种优良的氧化剂，例如经典的 Pfitzner-Moffatt 氧化反应和斯文氧化都是利用 DMSO 作为氧化剂的。近年来，关于 DMSO 在合成复杂有机化合物反应活性方面的研究取得了一定的拓展，其中由 DMSO/I₂ 组合试剂体系介导的基于原位捕获芳基酮醛构建杂环的反应系统已被认为是一种工具化反应^[31]。

目前，将 DMSO 作为合成子应用于有机合成领域的研究进展主要包括基于 DMSO 的甲基硫甲基化反应($-\text{CH}_2\text{SMe}$)^[12, 32]、甲基化反应($-\text{Me}$)^[33, 34]、碳链增长反应($-\text{CH}_2-$)^[35, 36]、甲酰化反应($-\text{CHO}$)^[37, 38]、氰化反应($-\text{CN}$)^[39]、硫甲基化反应($-\text{SMe}$)^[12, 40]、甲磺酰化反应($-\text{SO}_2\text{Me}$)^[40-42]等。

2.3.1 基于 DMSO 的甲基硫甲基化反应

北京大学的焦宁教授课题组曾报道到了一种新颖高效的基于 DMSO 为合成子的甲基硫甲基化反应。该反应采用催化，以简单易得的 DMSO 与叠氮化合物分别为碳源和氮源构筑了一种具有高药用价值的含硫三唑，其中 DMSO 既为碳源也为溶剂^[32]。(图 12)

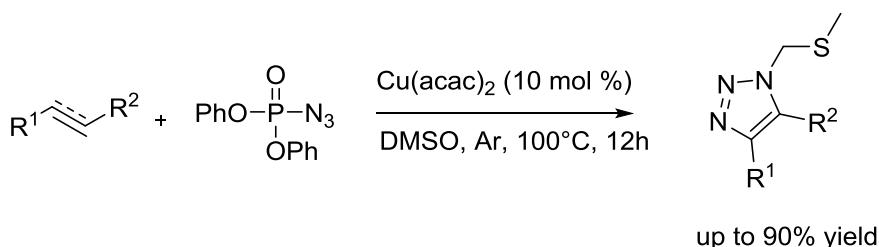


图 12 Jiao's Work

德国威廉姆斯明斯特大学的 Frank Glorius 教授课题组在最近报道了一项关于基于 DMSO 官能团化的研究，其中介绍了在不同条件的光催化反应中，DMSO 可以对一些杂环发生甲基化或者是甲基硫甲基化反应^[12]。(图 13)

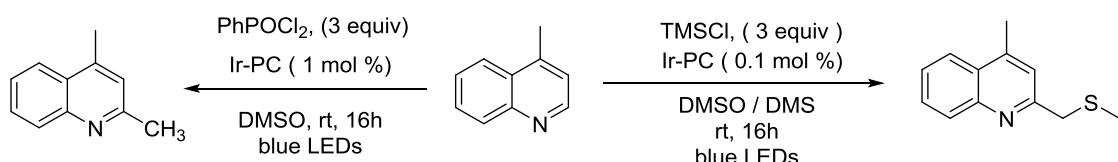
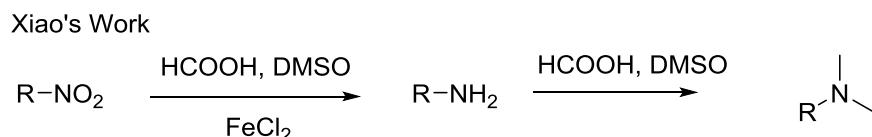


图 13 Frank's Work

2.3.2 基于 DMSO 的甲基化反应

河北大学李泽江等报道，DMSO 与 N-芳基酰胺可以在类似 Fenton 反应的条件下发生由自由基引发的串联反应生成甲基化的酰胺类产物^[33]。陕西师范大学的肖建良教授课题组曾报道了一种基于 DMSO 的胺甲基化反应，该反应条件温和^[34]。(图 14)



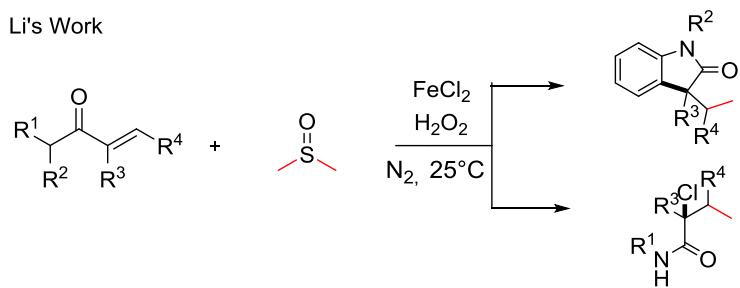


图 14

2.3.3 基于 DMSO 的碳链增长反应

湖南大学的郭灿城教授课题组曾报道了一种基于 DMSO 为碳源的无过渡金属催化的碳链增长反应，该反应以芳基酮衍生物为底物，利用 DMSO 为碳源在羰基的 α 位引入了碳碳双键，拓展了各种底物之后该反应的产率较高^[35]。（图 15）

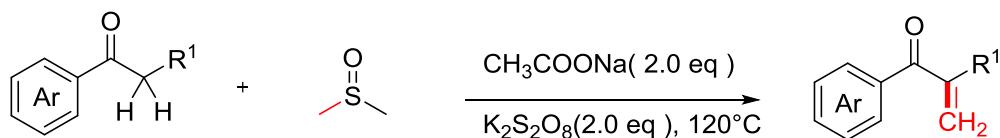


图 15 Guo's Work

2.3.4 基于 DMSO 的甲酰化反应

河南师范大学的张贵生教授课题组曾报道，基于 DMSO 作为单一的碳源，吡咯衍生物可以发生甲酰化反应得到 α 甲酰化吡咯衍生物^[37]。此外南方医科大学的刘强课题组也报道了一例基于 DMSO 的咪唑并[1,2-a]吡啶甲酰化反应^[38]。（图 16）

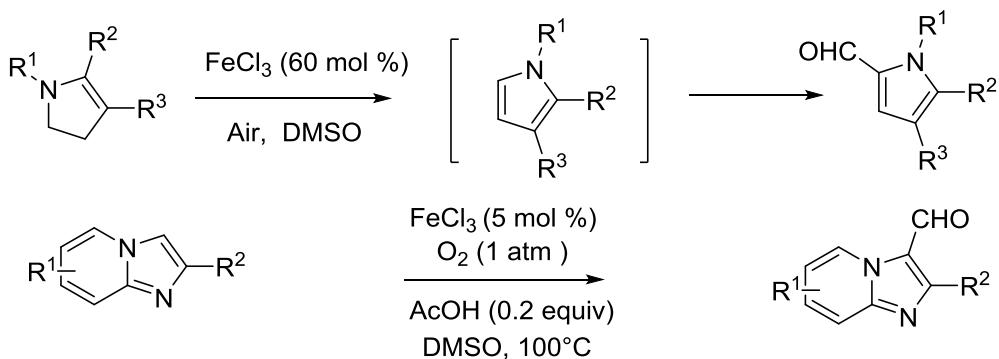


图 16 Zhang's Work(上) and Liu's Work(下)

2.3.5 基于 DMSO 的氰基化反应

温州大学的成江等报道了一种钯催化的吲哚 C-3 位的氰基化反应，该反应采用 DMSO 为碳源，在比较温和的条件下有较高的收率。此项工作为芳香杂环吲哚核引入氰基，为含有吲哚核的相关药物的合成研究提供了一条便捷的思路^[39]。（图 17）

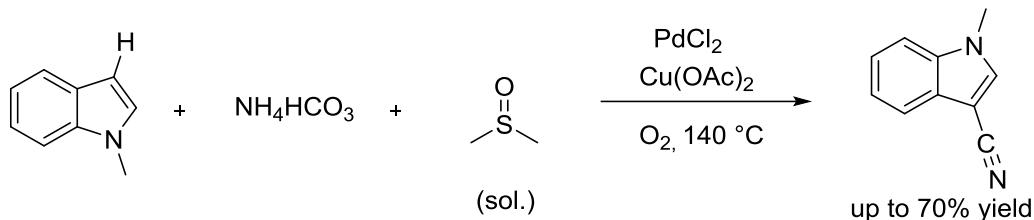


图 17 Cheng's Work

2.3.6 基于 DMSO 的甲磺酰化反应

山西大学的文振康等报道的一项关于基于 DMSO 的芳酮官能团化的研究中，DMSO 可以作为合成子引入硫甲基“-SMe”，甲磺酰基“-SO₂Me”。值得一提的是，报中道的硫甲基化反应与甲磺酰基化的产物产率都很高^[40]。（图 18）

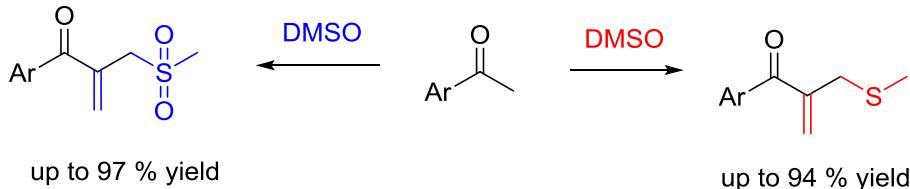


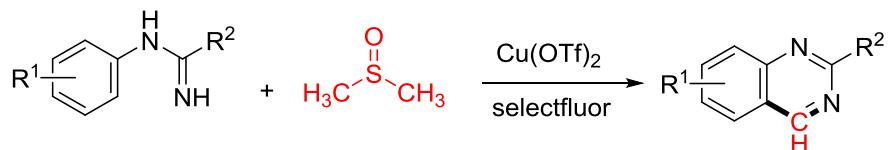
图 18 Wen's Work

2.3.7 基于 DMSO 构筑芳环

虽然 DMSO 在合成复杂有机化合物方面的反应活性研究取得了一定的进展^[12]，但是其在合成芳香杂环化合物中的应用非常少见。例如，东北师范大学化学系的张前课题组报道了一种高效的铜催化脒与 DMSO 的环化反应，通过 C-N 键形成反应合成喹唑啉(方案 a)^[44]；常州大学的成江课题组开发了一种钯催化的邻乙烯基苯胺与 DMSO 发生环化反应生成 4-芳基喹诺酮(方案 b)^[45]（图 19）。

在这些方法中，DMSO 通常提供一个“=CH-”片段，形成六元环，而不是五元环杂环。因此无法得到中氮茚类化合物。

(a) Zhang's work



(b) Cheng's work

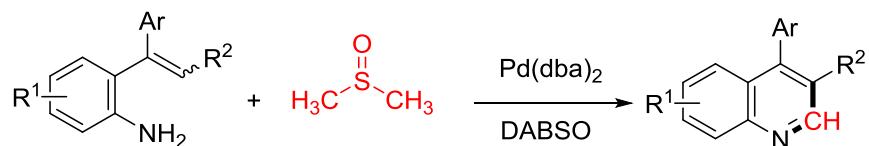


图 19

3 方案论证

从目前人们对于中氮茚合成的研究中我们可以发现，虽然人们发展了大量的合成方法，但大体思路仍为基于吡啶基底物构筑五元环，基于吡咯基底物构筑六元环，或不饱和烃类分子内环加成这三种。以文中提及的这些反应为例，这些反应不是条件苛刻需要过渡金属催化，就是底物制备成本较高，不利于反应的推广使用。假使我们能够使用更简单的底物，避免使用过渡金属催化，这样会大大降低反应的成本，是十分具有现实意义的。

从目前 DMSO 在有机合成中的应用发展趋势我们可以发现，已经有大量的关于 DMSO 官能团化的研究，但是 DMSO 作为合成子构筑芳环的研究还比较少。在少数几个以 DMSO 作为合成子提供“=CH-”片段构筑芳环的研究中，我们还没有发现将其作为五元环碳源的应用。因此，假如我们能基于 DMSO 作为合成子构筑中氮茚类化合物，这在 DMSO 的反应活性研究中，也是将是一次的突破，非常具有理论意义。

鉴于对中氮茚合成与 DMSO 反应活性研究的兴趣，我们提出的基于 DMSO 作为合成子的[3+2]环加成反应构筑中氮茚化合物方案是十分新颖的。(方案 c ,图 20)

(c) This work

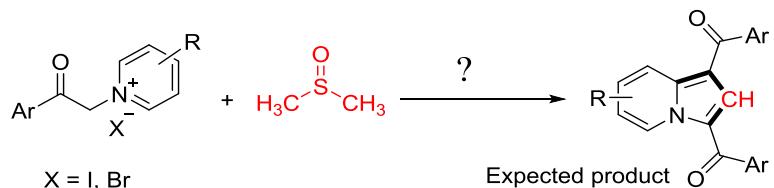


图 20 我们的思路

我们工作的内容主要是以 DMSO 为溶剂与底物，尝试和底物吡啶叶丽德发生环加成反应得到中氮茚骨架。在过程中我们会对反应的条件与添加剂进行优化筛选，并且会对机理进行探讨，给出目标产物的合成通法。

4 实验过程

4.1 实验仪器与试剂

除了吡啶叶立德需制备，所有的底物和试剂都是商用的，没有进一步纯化。薄层色谱分析采用预涂膜玻璃板。柱层析采用硅胶(200-300 目)；检测反应采用暗箱式紫外分析仪；红外光谱使用 Perkin-Elmer PE-983 仪器采用 KBr 压片法测定，单位为 cm^{-1} ； ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 使用 Varian Mercury Plus-400/600 MHz spectrometer 系统，控制温度环境为 25 °C，溶剂和内标分别为 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 和 TMS；高分辨质谱使用 Bruker En Apex-Ultra 7.0T FTMS 仪器测定，所用离子源为大气压力化学电离源 (APCI)；化合物的熔点用 XT-4 型显微熔点仪测定而未校正；X-射线晶体结构的确定采用的是德国 Bruker Smart Apex CCD 单晶衍射仪。

4.2 实验方案

我们的主要工作分为两部分进行，首先是前期的准备工作，包括原料吡啶叶立德的制备，然后是进行反应，找出可行思路，继而进行条件优化筛选，反应的普适性研究，机理的探讨。最终我们会提出目标产物的合成通法。

4.2.1 原料吡啶叶立德的制备

我们需要制备的吡啶叶立德原料包括两种，分别是：苯基上含取代基的吡啶叶立德，吡啶基上含取代基的吡啶叶立德，碘代与溴代均可。由于吡啶基上含取代基的吡啶叶立德用传统方法难以制备，需要通过 α -溴代苯乙酮与相应的取代吡啶制备，具体制备方法如下：(图 21)

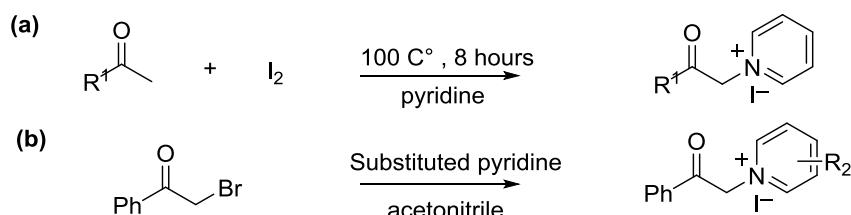


图 21 吡啶叶立德制备

(a) 的操作是：在 50mL 的耐压管中，加入当量比为 1:1 的碘与相应苯乙酮(10mmol)，以吡啶为溶剂(15mL)，在恒温磁力搅拌器中控制温度为 100℃，恒温搅拌 8 h 后停止。反应液自然冷却后，可抽滤得到粉末状的碘代吡啶叶立德，可用适量二氯甲烷洗涤，最后干燥。(b) 的操作是：在 50mL 小烧饼中加入，当量比为 1:1 的 α-溴代苯乙酮与相应的取代吡啶(10mmol)，以乙腈为溶剂，常温下搅拌 8~10 h，反应完成后旋蒸脱除乙腈，所得到的固体即为溴代的吡啶叶立德。

4.2.2 初期尝试反应结果

在前期的探索过程中，我们用吡啶叶立德，四甲基乙二胺(TMEDA)，过硫酸钾，DMSO，其中 DMSO 也作为溶剂，在 130℃ 条件下，得到了中氮茚骨架，产率为 71%。但是我们还没有对底物，氧化剂，添加剂的种类与当量以及温度，添加剂等条件进行具体筛选，我们需要对这个结果进行进一步探索。(图 22)

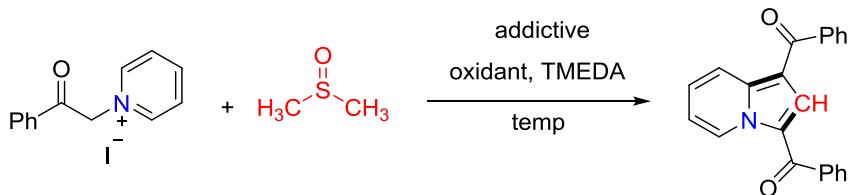


图 22 初期尝试反应结果

4.3 条件优化

具体实验中，我们尝试以苯基取代吡啶叶立德(0.2mmol)作为反应物，在 K₂S₂O₈，TMEDA 存在的条件下，以 DMSO 作为溶剂，控制温度为 130℃ 作为模型反应，合成得到了产率为 71% 的中氮茚产物。由于此反应情况未曾被报道，我们需要得到最优化的反应条件，因此对反应条件进行了具体的筛选。(图 23 ， 表 1)

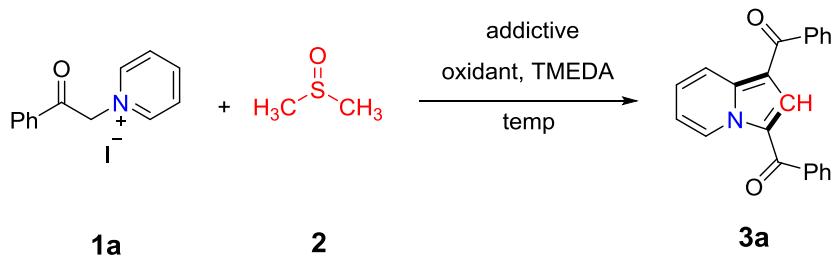


图 23 筛选条件

表 1 条件筛选结果

entry	additive	oxidant	temp (°C)	yield (%) ^b
1	-	K ₂ S ₂ O ₈	130	71
2	-	Na ₂ S ₂ O ₈	130	66
3	-	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	130	59
4	-	Oxone	130	60
5	TfOH	K ₂ S ₂ O ₈	130	78
6	MsOH	K ₂ S ₂ O ₈	130	45
7	TsOH·H ₂ O	K ₂ S ₂ O ₈	130	17
8	HCl	K ₂ S ₂ O ₈	130	26
9	H ₂ SO ₄	K ₂ S ₂ O ₈	130	30
10	TFA	K ₂ S ₂ O ₈	130	83
11	TFA	-	130	0
12	TFA	K ₂ S ₂ O ₈	120	80
13	TFA	K ₂ S ₂ O ₈	140	78

^aReaction conditions: 1a (0.2 mmol, 2.0 equiv), additive (0.1 mmol, 1.0 equiv), oxidant (0.4 mmol, 4.0 equiv), TMEDA (0.1 mmol, 1.0 equiv), and DMSO (3 mL) for 8 h. ^bIsolated yields.

我们尝试筛选的反应条件主要包括对氧化剂，添加剂以及反应温度。首先，我们尝试了氧化剂 K₂S₂O₈, Na₂S₂O₈, (NH₄)₂S₂O₈, Oxone (Entry 1~4) ,得到产物 **3a** 的产率分别为 71%, 66%, 59%, 60%。而在没有添加氧化剂的条件下，我们无法得到产物 **3a**，这表明反应需要加入氧化剂，并且使用 K₂S₂O₈ 的效果是最好的。然后，我们在原反应体系的基础上添加添加剂 TfOH, MsOH, TsOH·H₂O, HCl, H₂SO₄, TFA, (Entry 5~10)，我得到了预期产物 **3a**，产率分别为 78%, 45%, 17%, 26%, 30%, 83%。结果表明加入 TFA 可以将我们的产率优化到 83%。在这样的结果下，我们最后对反应温度进行了考察，结果显示 130°C 情况下该反应效果是最好的。至此，我们得到了该反应的最优反应条件：吡啶叶立德 **1a** (0.2 mmol, 2.0 equiv), TFA(0.1mmol, 1.0 equiv), TMEDA(0.1mmol, 1.0 equiv), K₂S₂O₈(0.4mmol, 4.0 equiv), 2 DMSO(3ml) , 在 130°C 温度下恒温反应 8 小时。

4.4 底物拓展

在得到该反应的最优反应条件后，我们对反应的底物吡啶叶立德进行了拓展，底物拓展思路为分别在吡啶叶立德的苯环与吡啶上增加取代基，考查取代基对于反应的影响，若加入各种取代基对产率无明显影响，说明此策略的普适性良好。我们优先考

查的是吡啶叶立德苯环上的取代基效应，我们尝试了添加常见的给电子基团，吸电子基团，中性基团，卤素，杂环以及位阻基团。苯环一侧添加取代基拓展底物反应的结果如下表所示。(图 24 , 表 2)

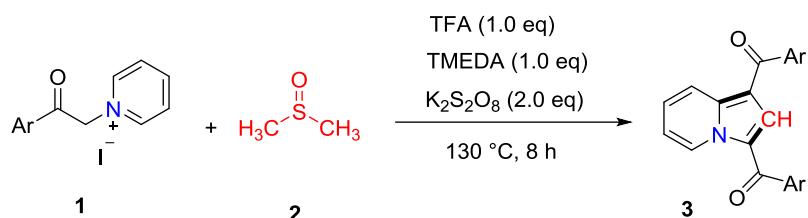


图 24 拓展底物

表 2 拓展底物结果

Entry	Ar	Product	Yield (%) ^b
1	Ph	3a	83
2	4-MeC ₆ H ₄	3b	72
3	3-MeOC ₆ H ₄	3c	82
4	4-MeOC ₆ H ₄	3d	65
5	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	3e	76
6	3,4-(OCH ₂ O) C ₆ H ₃	3f	87
7	2-ClC ₆ H ₄	3g	70
8	4-ClC ₆ H ₄	3h	91
9	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3i	92
10	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3j	83
11	3-BrC ₆ H ₄	3k	81
12	4-BrC ₆ H ₄	3l	76
13	2-furyl	3m	82
14	2-thienyl	3n	75
15	1-naphthyl	3o	86
16	2-naphthyl	3p	78

^aReaction conditions: pyridinium salts 1 (2.0 mmol, 2.0 equiv), TFA (1.0 mmol, 1.0 equiv), TMEDA (1.0 mmol, 1.0 equiv), and K₂S₂O₈ (4.0 mmol, 4.0 equiv) was stirred in DMSO (5 mL) at 130 °C for 8 h. ^bIsolated yields.

实验结果表明，芳香环体系上取代基的电子性质对反应影响不大。以苯环上含有电子中性(H)和供电子基团(4-Me, 3-OMe, 4-OMe, 3,4-2OMe, 3,4-OCH₂O)的吡啶叶立德作为底物得到相应产物的产率为65~87% (Entry 1~6)。而以含卤代苯环的吡啶叶立德为底物得到相应产物的产率为70~92% (Entry 7~12)。同时我们还研究了异芳基(2-呋喃基和2-噻吩基)的吡啶叶立德的反应情况，得到相应产物的产率为75~82% (Entry 13~14)。此外，当底物中含有位阻1-萘基和2-萘基时，得到相应产物的产率分

别为 86% 和 78% (Entry 15~16)。最后，我们通过 X 射线单晶衍射分析确定了 **3b** 的晶体结构 (见附录)。

此外，我们又考查了吡啶环上取代基效应，并发现吡啶环上的取代基对反应的影响较大，其中含中性取代基(3,5-2Me)，吸电子基团(4-CO₂Me, 4-CN)的底物反应情况较好，产率分别为 **4a** 71%，**4c** 58%，**4d** 60%。而当吡啶环上含有给电子基团(4-OMe)，以及卤素碘时，我们没有能够得到目标产物 **4b**, **4e**。异喹啉的底物也能发生该反应，得到相应目标产物 **4f** 的产率 74%。(图 25)

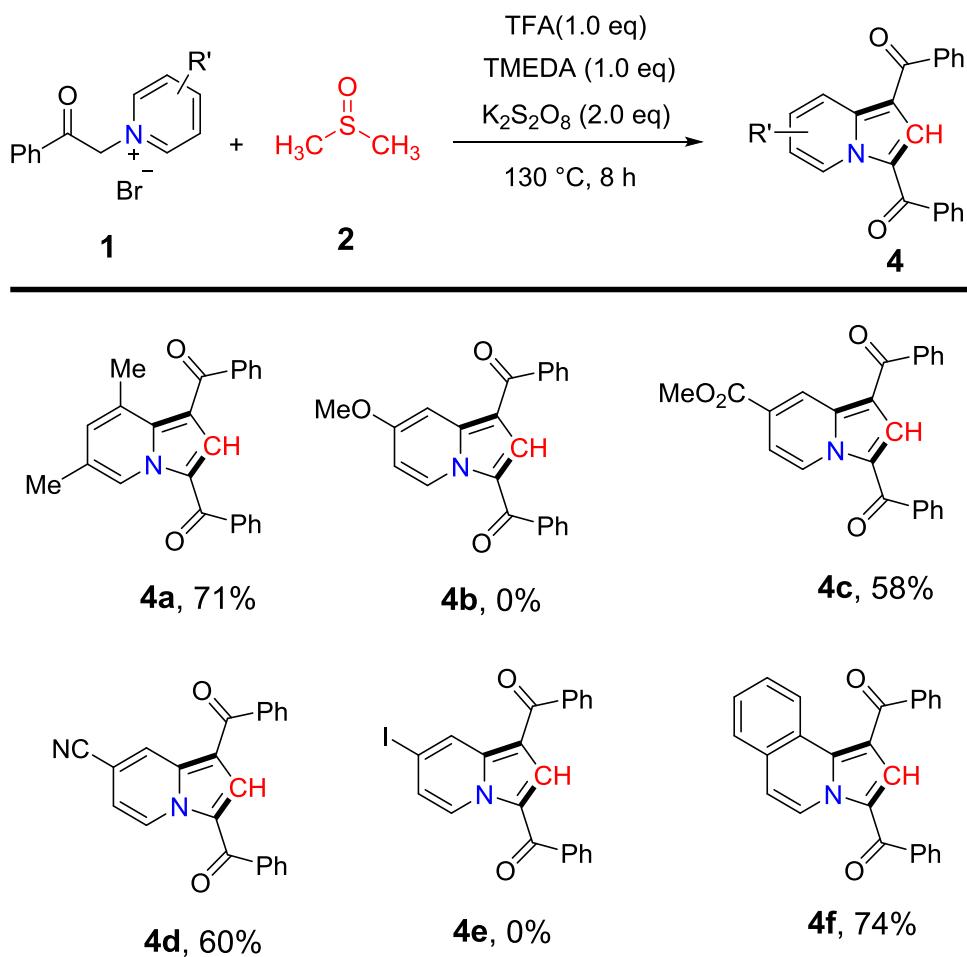


图 25 拓展底物结果

4.5 反应机理的探讨

分析反应可能存在的反应中间体有利于我们对反应的机理进行探讨，但是在机理探讨的过程中，我们未能通过控制实验直接得到能反映反应历程的可分离中间体。于是我们采取了利用离子阱质谱(ITMS)的离子捕获技术，尝试分析反应历程中可能出

现的反应中间体。令人愉悦的是，我们成功检测到了吡啶叶立德 **1a'**，亚甲基吡啶盐 **II**，目标产物 **3a**，四氢中氮茚分子 **III** 和二氢中氮茚分子 **IV** 的信号。这些结果表明，**II**、**III**、**IV** 很可能是该反应过程中的中间体。（图 26）

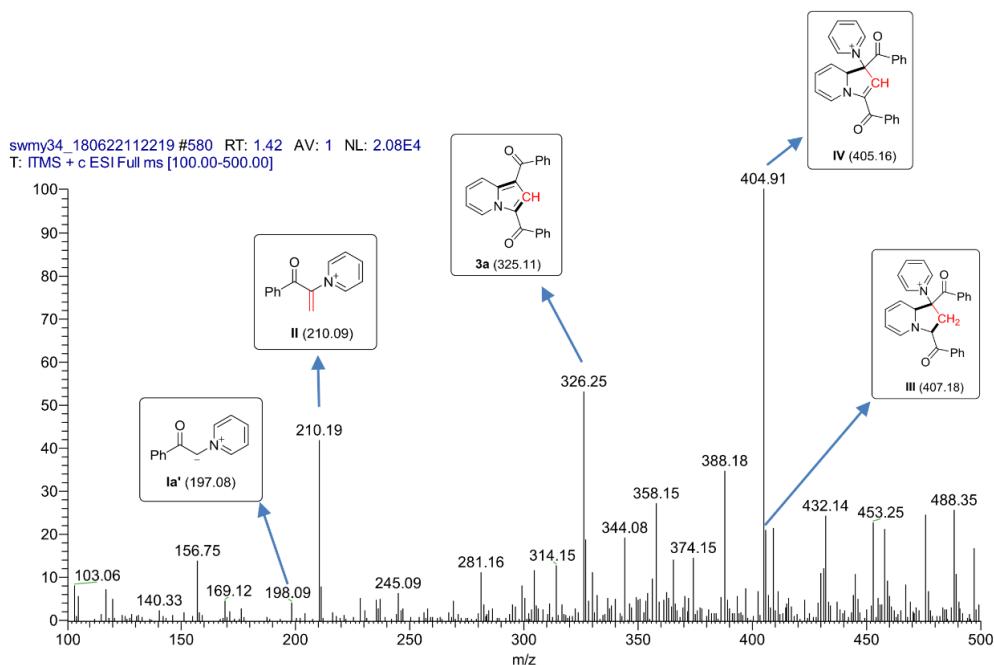


图 26 基于 ITMS 的反应中间体检测

在此基础之上，我们提出了如下可能的反应机理：DMSO 在 $K_2S_2O_8$ 的作用下转化成二甲硫醚正离子，而同时吡啶碘盐在 TMEDA 的作用下转化为吡啶叶立德 **1a'**，随后与硫正离子发生加成反应得到中间体 **I**，之后脱去一分子的甲硫醇，转化得到中间体 **II**，再来与一分子的吡啶叶立德发生 [3+2] 环加成反应，得到四氢吡啶中间体 **III**，随后被氧化成二氢中氮茚 **IV**，最后脱去吡啶得到目标产物 **3a**。（图 27）

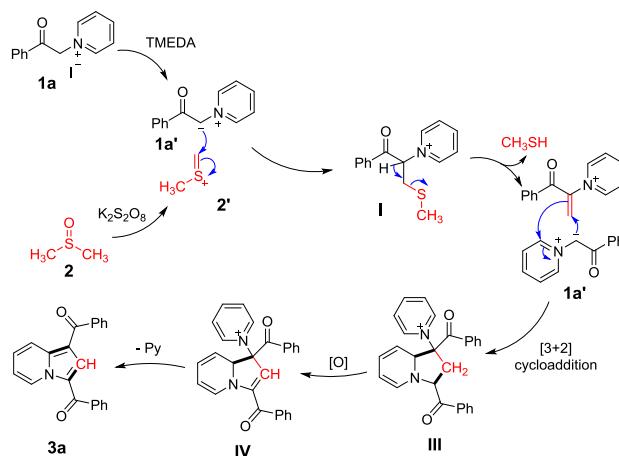


图 27 可能的发生的机理

4.6 目标产物的合成通法

在洁净干燥的反应管中加入洁净干燥磁子，以 DMSO 为溶剂(5mL)，依次加入吡啶叶立德 **1a** (0.6503g, 2mmol), K₂S₂O₈ (1.0813g, 0.4mmol), TFA (0.2281g, 1.0mmol), TMEDA (0.2324g, 0.1mmol)，混合均匀。将反应管置于恒温磁力搅拌器控温搅拌的油浴锅中，控制温度为 130℃，反应 8 个小时。反应完成后，待反应液自然冷却，随即加入 100 mL 水稀释，用 CH₂Cl₂ 萃取三次，合并有机层，再用 100 mL 饱和食盐水将有机层洗涤一次，取下层有机相于干燥洁净锥形瓶中，用无水 Na₂SO₄ 干燥 30 分钟。过滤后用减压蒸馏的方式除去溶剂 CH₂Cl₂。粗产物用硅胶柱层析（石油醚/EtOAc = 8/1）进行纯化，最终得到目标产物 **3a**，产率为 83%。（图 28）

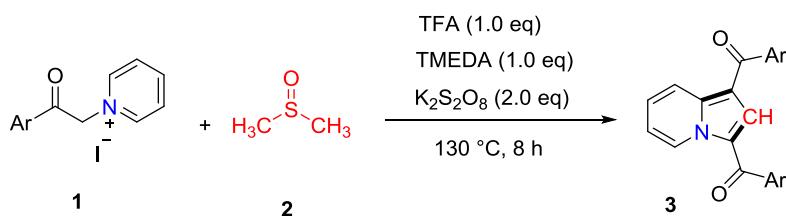


图 28 合成目标产物通法

5 总结

综上所述，我们发展了一种无过渡金属催化的 1,3-偶极环加成构筑中氮茚类化合物的新策略。该方法以简单易得的吡啶叶立德与 DMSO 为底物，绿色高效。值得一提的是，DMSO 在反应中不仅充当溶剂的角色，还充当了中氮茚五元环部分的次甲基碳源，这样的反应设计非常新颖。借助于 ITMS 离子捕获技术我们探讨了该反应的机理，同时，我们得到的所有目标产物都通过核磁氢谱、核磁碳谱、红外光谱、高分辨质谱等的表征，最终都达到了我们的预期设计。具体支撑数据文件在附录中给出。（图 29）

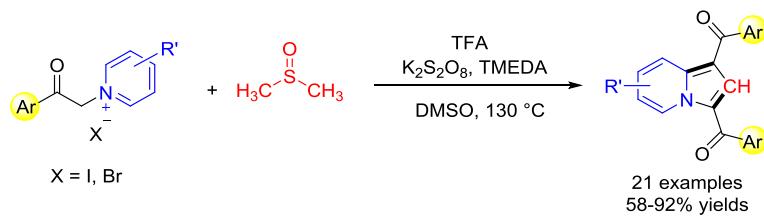


图 29 我们的工作

参考文献

- [1]. Huckaba, A. J.; Giordano, F.; McNamara, L. E.; Dreux, K. M.; Hammer, N. I.; Tschumper, G. S.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K.; Delcamp, J. H., Indolizine-Based Donors as Organic Sensitizer Components for Dye-Sensitized Solar Cells. *Adv. Energy Mater.* **2015**, *5*, 1401629.
- [2]. Kim, E.; Lee, Y.; Lee, S.; Park, S. B., Discovery, Understanding, and Bioapplication of Organic Fluorophore: A Case Study with an Indolizine-Based Novel Fluorophore, Seoul-Fluor. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 538-547.
- [3]. Zhang, Y.; Garcia-Amorós, J.; Captain, B.; Raymo, F. M., A fluorescent and halochromic indolizine switch. *J. Mater. Chem. C.* **2016**, *4*, 2744-2747.
- [4]. Choi, E. J.; Kim, E.; Lee, Y.; Jo, A.; Park, S. B., Rational perturbation of the fluorescence quantum yield in emission-tunable and predictable fluorophores (Seoul-Fluors) by a facile synthetic method involving C-H activation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 1346-50.
- [5]. Gundersen, L.-L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S., Synthesis of indolizine derivatives with selective antibacterial activity against Mycobacterium tuberculosis. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26-35.
- [6]. Arvin-Berod, M.; Desroches-Castan, A.; Bonte, S.; BrugiC; CoutC, Y.; Guyon, L.; Feige, J.-J.; Baussanne, I.; Demeunynck, M., Indolizine-Based Scaffolds as Efficient and Versatile Tools: Application to the Synthesis of Biotin-Tagged Antiangiogenic Drugs. *ACS Omega.* **2017**, *2*, 9221-9230.
- [7]. Li, H.; Xia, Z.; Chen, S.; Koya, K.; Ono, M.; Sun, L., Development of a Practical Synthesis of STA-5312, a Novel Indolizine Oxalylamide Microtubule Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 246-250.
- [8]. Liu, Y.; Hu, H.; Zhou, J.; Wang, W.; He, Y.; Wang, C., Application of primary halogenated hydrocarbons for the synthesis of 3-aryl and 3-alkyl indolizines. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5016-5024.
- [9]. Wu, X.-F.; Natte, K., The Applications of Dimethyl Sulfoxide as Reagent in Organic Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 336-352.
- [10]. Xue, L.; Cheng, G.; Zhu, R.; Cui, X., Acid-promoted oxidative methylenation of 1,3-dicarbonyl compounds with DMSO: application to the three-component synthesis of Hantzsch-type pyridines. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 44009-44012.
- [11]. Jones-Mensah, E.; Karki, M.; Magolan, J., Dimethyl Sulfoxide as a Synthon in Organic Chemistry. *Synthesis.* **2016**, *48*, 1421-1436.
- [12]. Garza-Sanchez, R. A.; Patra, T.; Tlahuext-Aca, A.; Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F., DMSO as a Switchable Alkylating Agent in Heteroarene C–H Functionalization. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10064-

- 10068.
- [13].Ong, C. W.; Lai, M. C.; Jan, J. J.; Chang, Y. A., Pyrrolizine and Indolizine Derivatives from 1,6-Dioxo-2,4-diene by Inter- and Intramolecular Ring Closure. *Heterocycles*. **2002**, *57*, 1303.
- [14].Yan, B.; Liu, Y., Gold-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Aminoindolizines from Aldehydes, Amines, and Alkynes under Solvent-Free Conditions or in Water. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323-4326.
- [15].Bai, Y.; Zeng, J.; Ma, J.; Gorityala, B. K.; Liu, X.-W., Quick Access to Druglike Heterocycles: Facile Silver-Catalyzed One-Pot Multicomponent Synthesis of Aminoindolizines. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 696-699.
- [16].Patil, S. S.; Patil, S. V.; Bobade, V. D., Synthesis of Aminoindolizine and Quinoline Derivatives via Fe(acac)₃/TBAOH-Catalyzed Sequential Cross-Coupling-Cycloisomerization Reactions. *Synlett* **2011**, *2011*, 2379-2383.
- [17].Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; González-Soria, M. J., Synthetic and Mechanistic Studies on the Solvent-Dependent Copper-Catalyzed Formation of Indolizines and Chalcones. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 3446-3456.
- [18].Liu, Y.; Song, Z.; Yan, B., General and Direct Synthesis of 3-Aminoindolizines and Their Analogues via Pd/Cu-Catalyzed Sequential Cross-Coupling/Cycloisomerization Reactions. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 409-412.
- [19].Yang, Y.; Xie, C.; Xie, Y.; Zhang, Y., Synthesis of Functionalized Indolizines via Copper-Catalyzed Annulation of 2-Alkylazaarenes with α,β -Unsaturated Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 957-959.
- [20].Li, F.; Chen, J.; Hou, Y.; Li, Y.; Wu, X.-Y.; Tong, X., 1,3-Dipolar Cycloadditions of 4-Acetoxy Allenoates: Access to 2,3-Dihydropyrazoles, 2,3-Dihydroisoxazoles, and Indolizines. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5376-5379.
- [21].Ge, Y.-Q.; Jia, J.; Yang, H.; Zhao, G.-L.; Zhan, F.-X.; Wang, J., ChemInform Abstract: A Facile Approach to Indolizines via Tandem Reaction. *ChemInform* **2009**, *40*.
- [22].Yang, B.; Huang, Z.; Guan, H.; Niu, X.; Li, Y.; Fang, S.; Ma, C., ChemInform Abstract: New Routes for the Synthesis of Fused Pyrrole Scaffolds Through Transition Metal-Free Tandem Reactions. *ChemInform* **2014**, *45*.
- [23].Outlaw, V. K.; d'Andrea, F. B.; Townsend, C. A., One-Pot Synthesis of Highly Substituted N-Fused Heteroaromatic Bicycles from Azole Aldehydes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1822-1825.
- [24].Dawande, S. G.; Lad, B. S.; Prajapati, S.; Katukojvala, S., Rhodium-catalyzed pyridannulation of indoles with diazoenals: a direct approach to pyrido[1,2-a]indolets. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5569-5573.
- [25].Kim, M.; Jung, Y.; Kim, I., Domino Knoevenagel Condensation/Intramolecular Aldol Cyclization Route to Diverse Indolizines with Densely Functionalized Pyridine Units. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10395-10404.

- [26].Nagaraj, M.; Boominathan, M.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N., Microwave-Assisted Metal-Free Synthesis of 2,8-Diaryl-6-aminoimidazo-[1,2-a]pyridine via Amine-Triggered Benzannulation. *Synlett* **2012**, *23*, 1353-1357.
- [27].Otani, T.; Saito, T.; Sakamoto, R.; Osada, H.; Hirahara, A.; Furukawa, N.; Kutsumura, N.; Matsuo, T.; Tamao, K., Intramolecular [2+2+2] cycloaddition of bis(propargylphenyl)carbodiimides: synthesis of L-shaped π -extended compounds with pyrrolo[1,2-a][1,8]naphthyridine corner units. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6206-6208.
- [28].Shen, T.; Huang, X.; Liang, Y.-F.; Jiao, N., Cu-Catalyzed Transformation of Alkynes and Alkenes with Azide and Dimethyl Sulfoxide Reagents. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6186-6189.
- [29].Li, Z.; Cui, X.; Niu, L.; Ren, Y.; Bian, M.; Yang, X.; Yang, B.; Yan, Q.; Zhao, J., An Iron(II) Chloride-Promoted Radical Cascade Methylation or N1-Chloro-N2-methylation of N-Arylacrylamides with Dimethyl Sulfoxide. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 246-249.
- [30].Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 854-862.
- [31].Viswanadham, K. K. D. R.; Prathap Reddy, M.; Sathyanarayana, P.; Ravi, O.; Kant, R.; Bathula, S. R., Iodine-mediated oxidative annulation for one-pot synthesis of pyrazines and quinoxalines using a multipathway coupled domino strategy. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13517-13520.
- [32].Shen, T.; Huang, X.; Liang, Y.-F.; Jiao, N., Cu-Catalyzed Transformation of Alkynes and Alkenes with Azide and Dimethyl Sulfoxide Reagents. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6186-6189.
- [33].Li, Z.; Cui, X.; Niu, L.; Ren, Y.; Bian, M.; Yang, X.; Yang, B.; Yan, Q.; Zhao, J., An Iron(II) Chloride-Promoted Radical Cascade Methylation or N1-Chloro-N2-methylation of N-Arylacrylamides with Dimethyl Sulfoxide. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 246-249.
- [34].Jiang, X.; Wang, C.; Wei, Y.; Xue, D.; Liu, Z.; Xiao, J., A General Method for N-Methylation of Amines and Nitro Compounds with Dimethylsulfoxide. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 58-63.
- [35].Liu, Y.-F.; Ji, P.-Y.; Xu, J.-W.; Hu, Y.-Q.; Liu, Q.; Luo, W.-P.; Guo, C.-C., Transition Metal-Free N1-Csp₃-H Methylenation of Ketones to Form C_b - C Bond Using Dimethyl Sulfoxide as Carbon Source. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7159-7164.
- [36].Xu, X.; Yang, Y.; Zhang, X.; Yi, W., Direct Synthesis of Quinolines via Co(III)-Catalyzed and DMSO-Involved C-H Activation/Cyclization of Anilines with Alkynes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 566-569.
- [37].Zhang, Z.; Tian, Q.; Qian, J.; Liu, Q.; Liu, T.; Shi, L.; Zhang, G., Dimethyl Sulfoxide Participant Iron-Mediated Cascade Oxidation/N1-Formylation Reaction of Substituted 2,3-Dihydropyrroles under Air and Protic Acid Free Condition. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8182-8188.
- [38].Xiang, S.; Chen, H.; Liu, Q., Aerobic iron(III)-catalyzed direct formylation of imidazo[1,2-a]pyridine using DMSO as carbon source. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3870-3872.

参考文献

- [39].Ren, X.; Chen, J.; Chen, F.; Cheng, J., The palladium-catalyzed cyanation of indole C-H bonds with the combination of NH₄HCO₃ and DMSO as a safe cyanide source. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6725-6727.
- [40].Wen, Z.-K.; Liu, X.-H.; Liu, Y.-F.; Chao, J.-B., Acid Promoted Direct Cross-Coupling of Methyl Ketones with Dimethyl Sulfoxide: Access to Ketoallyl Methylsulfides and -sulfones. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5798-5801.
- [41].Dai, P.; Luo, K.; Yu, X.; Yang, W.-C.; Wu, L.; Zhang, W.-H., Tert-Butyl Nitrite Mediated Expeditious Methylsulfoxidation of Tetrazole-amines with DMSO: Metal-free Synthesis of Antifungal Active Methylsulfinyl-1H-tetrazole Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 468-473.
- [42].Zhang, J.; Cheng, S.; Cai, Z.; Liu, P.; Sun, P., Radical Addition Cascade Cyclization of 1,6-Enynes with DMSO To Access Methylsulfonylated and Carbonylated Benzofurans under Transition-Metal-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9344-9352.
- [43].Jiang, X.; Wang, C.; Wei, Y.; Xue, D.; Liu, Z.; Xiao, J., A General Method for N-Methylation of Amines and Nitro Compounds with Dimethylsulfoxide. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 58-63. .
- [44].Lv, Y.; Li, Y.; Xiong, T.; Pu, W.; Zhang, H.; Sun, K.; Liu, Q.; Zhang, Q., Copper-catalyzed annulation of amidines for quinazoline synthesis. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6439-6441.
- [45].Yuan, J.; Yu, J.-T.; Jiang, Y.; Cheng, J., Carbon annulation of ortho-vinylanilines with dimethyl sulfoxide to access 4-aryl quinolines. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1334-1337.

致谢

光阴似箭，四年时间飞逝而过。感谢化工系全体老师，是你们的付出与包容陪伴了我们人生中非常重要的四年。

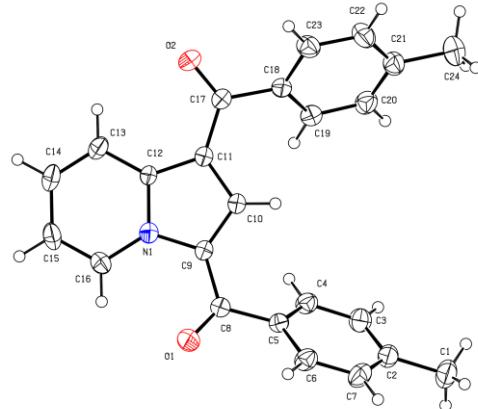
此篇毕业论文得以完成，离不开众多老师，朋友的指导帮助。在此我想感谢我的指导老师舒文明老师，是您带我找到了有机化学这个灿烂世界的大门；感谢王帅，正是几年来我们在实验室的互相帮助，我们才得以克服了一道又一道的难关；感谢室友与在我最困难的时候鼓励我继续向前的朋友，是你们的提醒才让我一直能够保持一种清醒的状态享受生活与学习；感谢时间，你是我最亲密的朋友，感谢你带给我的惊喜与惊醒。在此文章初稿完成之时，恰逢母亲节。特别感谢我的家人，是你们给了我最初的动力，正是你们的支持，我才得以顺利完成自己的学业。

何建新

2019年5月12日于荆州

附录 支撑数据文件

1. 晶体结构数据



3b 的晶体结构

晶体结构数据表格.

Empirical formula	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂		Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹
Formula weight	353.40		F(000)	372
Temperature	273(2) K		Crystal size	0.22 x 0.20 x 0.18 mm ³
Wavelength	0.71073 Å		Reflections collected	45310
Crystal system	Triclinic		Independent reflections	7453 [R(int) = 0.0305]
Space group	P-1		Max. and min. transmission	0.9920 and 0.9920
Unit cell dimensions	a = 7.326(2) Å	α = 106.563 °	Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
	b = 9.882(3) Å	β = 92.469 °	Data / restraints / parameters	5172 / 0 / 246
	c = 13.685(4) Å	γ = 107.893 °	Goodness-of-fit on F ²	1.033
Volume	894.4(4) Å ³		Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0562, wR2 = 0.1168
Z	2		R indices (all data)	R1 = 0.1051, wR2 = 0.2207
Density (calculated)	1.312 Mg/m ³		Largest diff. peak and hole	0.386 and -0.274 e.Å ⁻³

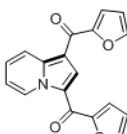
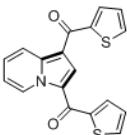
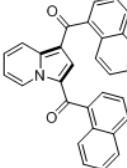
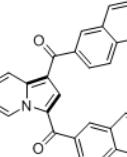
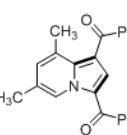
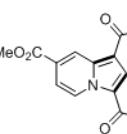
2. 谱图数据之红外, 熔点, 高分辨

编号	结构式	计算得 相对分子量	高分辨测得 相对分子量	熔点/ °C	产率/ %
3a		326.1176	326.1177	211~213	83
红外数据 (cm⁻¹) : 1636, 1608, 1573, 1506, 1444, 1422, 1360, 1344, 1273, 1224, 1145, 1060, 1021, 882, 870, 765, 754, 656					
indolizine-1,3-diylbis(phenylmethanone)					
3b		354.1489	354.1490	208~210	72
红外数据 (cm⁻¹) : 1617, 1502, 1417, 1345, 1226, 1177, 1154, 1056, 1015, 890, 876, 829, 777, 765, 714, 619, 600					
indolizine-1,3-diylbis(p-tolylmethanone)					
3c		386.1387	386.1388	121~122	82
红外数据 (cm⁻¹) : 1633, 1578, 1501, 1481, 1432, 1338, 1250, 1209, 1150, 1035, 808, 788, 755, 654					
indolizine-1,3-diylbis((3-methoxyphenyl)methanone)					
3d		386.1387	386.1386	179~181	65
红外数据 (cm⁻¹) : 1629, 1606, 1567, 1509, 1495, 1475, 1421, 1333, 1309, 1170, 1149, 1058, 1023, 886, 875, 842, 783, 766, 607					
indolizine-1,3-diylbis((4-methoxyphenyl)methanone)					
3e		446.1598	446.1599	208~210	76
红外数据 (cm⁻¹) : 1633, 1598, 1578, 1500, 1426, 1336, 1269, 1219, 1178, 1141, 1098, 1025, 874, 815, 806, 776, 758, 631, 622					
indolizine-1,3-diylbis((3,4-dimethoxyphenyl)methanone)					
3f		414.0972	414.0978.	222~224	87
红外数据 (cm⁻¹) : 1622, 1591, 1496, 1436, 1348, 1255, 1210, 1161, 1102, 1037, 921, 842, 824, 781, 765, 754, 664					
indolizine-1,3-diylbis(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethanone)					

附录 支撑数据文件

编号	结构式	计算得 相对分子量	高分辨测得 相对分子量	熔点/ °C	产率/ %
3g		394.0396	394.0398	211~212	70
indolizine-1,3-diylbis((2-chlorophenyl)methanone)					
3h		394.0396	394.0398	188~190	91
indolizine-1,3-diylbis((4-chlorophenyl)methanone)					
3i		461.9617	461.9622	153~155	92
indolizine-1,3-diylbis((2,4-dichlorophenyl)methanone)					
3j		461.9616	461.9620	217~219	83
indolizine-1,3-diylbis((3,4-dichlorophenyl)methanone)					
3k		481.9386	481.9391	179~182	81
indolizine-1,3-diylbis((3-bromophenyl)methanone)					
3l		481.9386	481.9391	218~220	76
indolizine-1,3-diylbis((4-bromophenyl)methanone)					

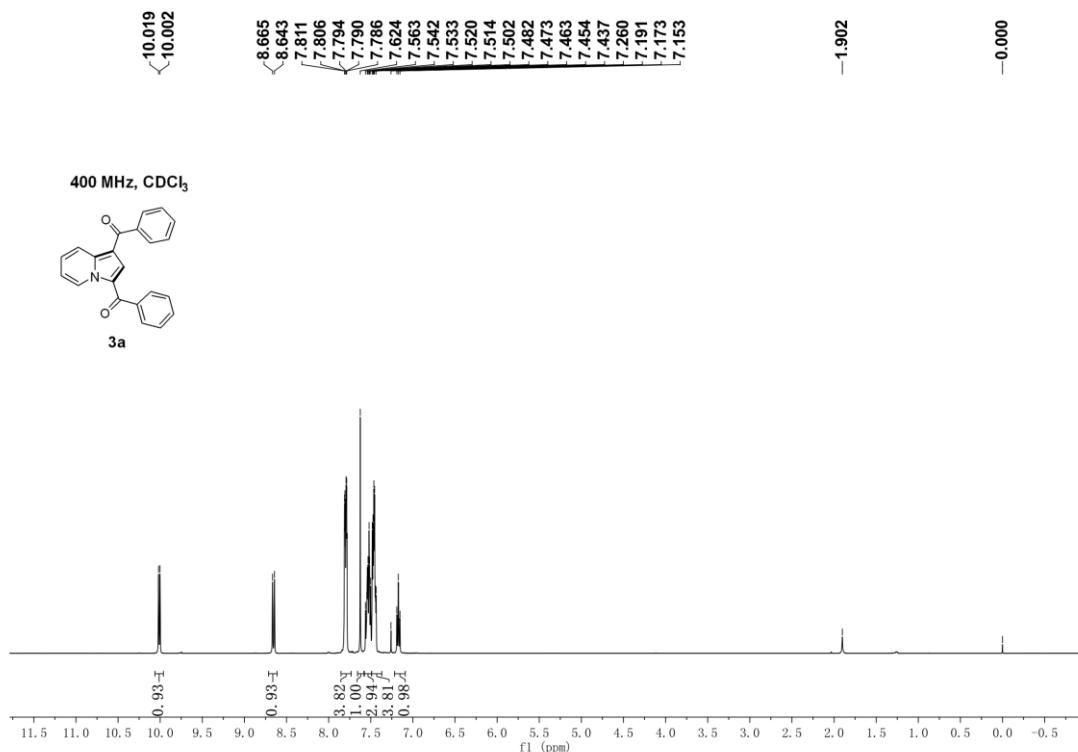
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物

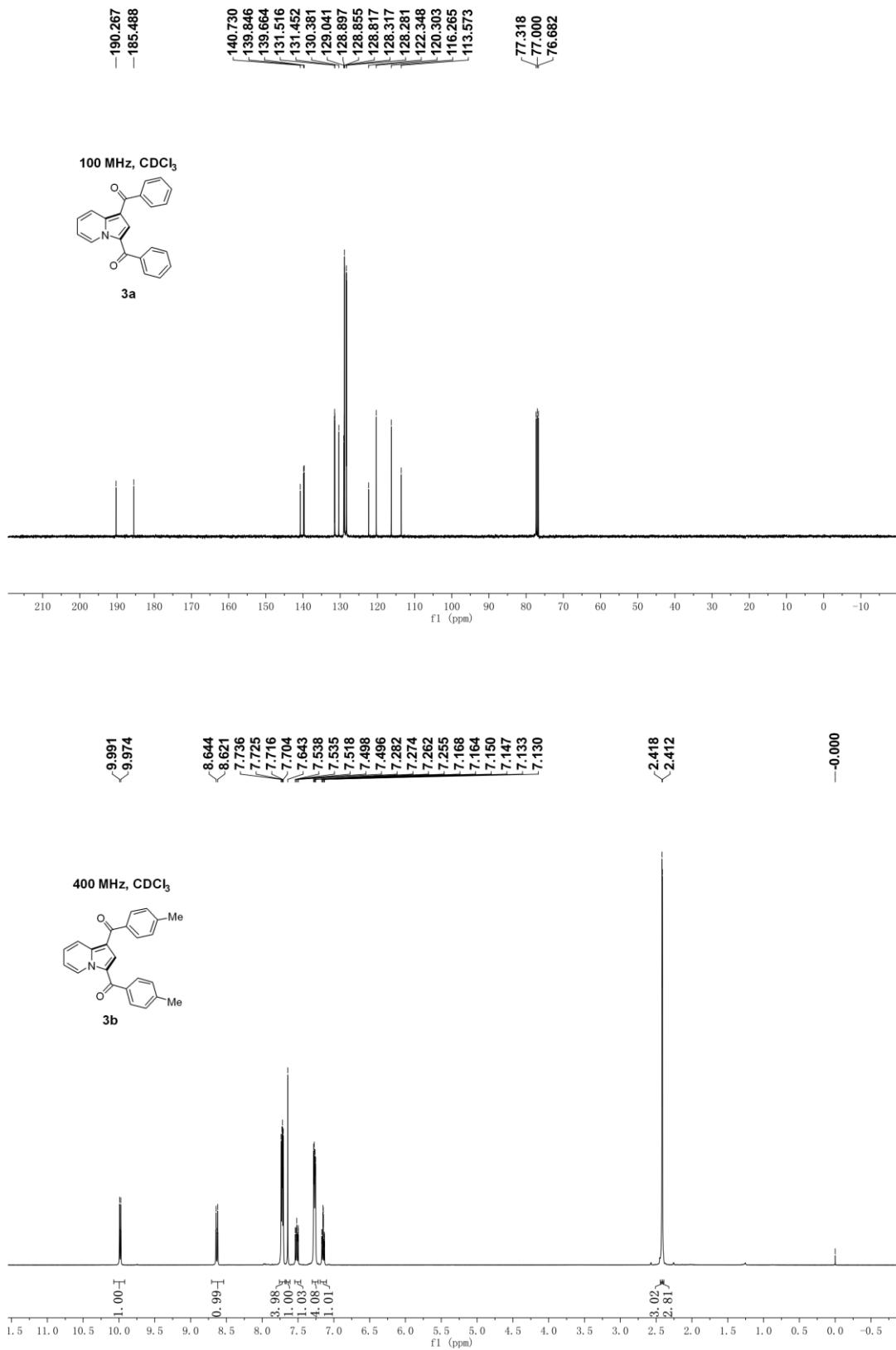
编号	结构式	计算得 相对分子量	高分辨测得 相对分子量	熔点/ °C	产率/ %
3m		306.0761	306.0761	186~187	82
indolizine-1,3-diylbis(furan-2-ylmethanone)					
3n		338.0304	338.0301	169~170	75
indolizine-1,3-diylbis(thiophen-2-ylmethanone)					
3o		426.1489	426.1487	151~152	86
indolizine-1,3-diylbis(naphthalen-1-ylmethanone)					
3p		426.1489	426.1492	234~235	78
indolizine-1,3-diylbis(naphthalen-2-ylmethanone)					
4a		354.1489	354.1488	177~178	71
(6,8-dimethylindolizine-1,3-diyl)bis(phenylmethanone)					
4c		384.1230	384.1233	221~224	58
methyl 1,3-dibenzoylindolizine-7-carboxylate					

附录 支撑数据文件

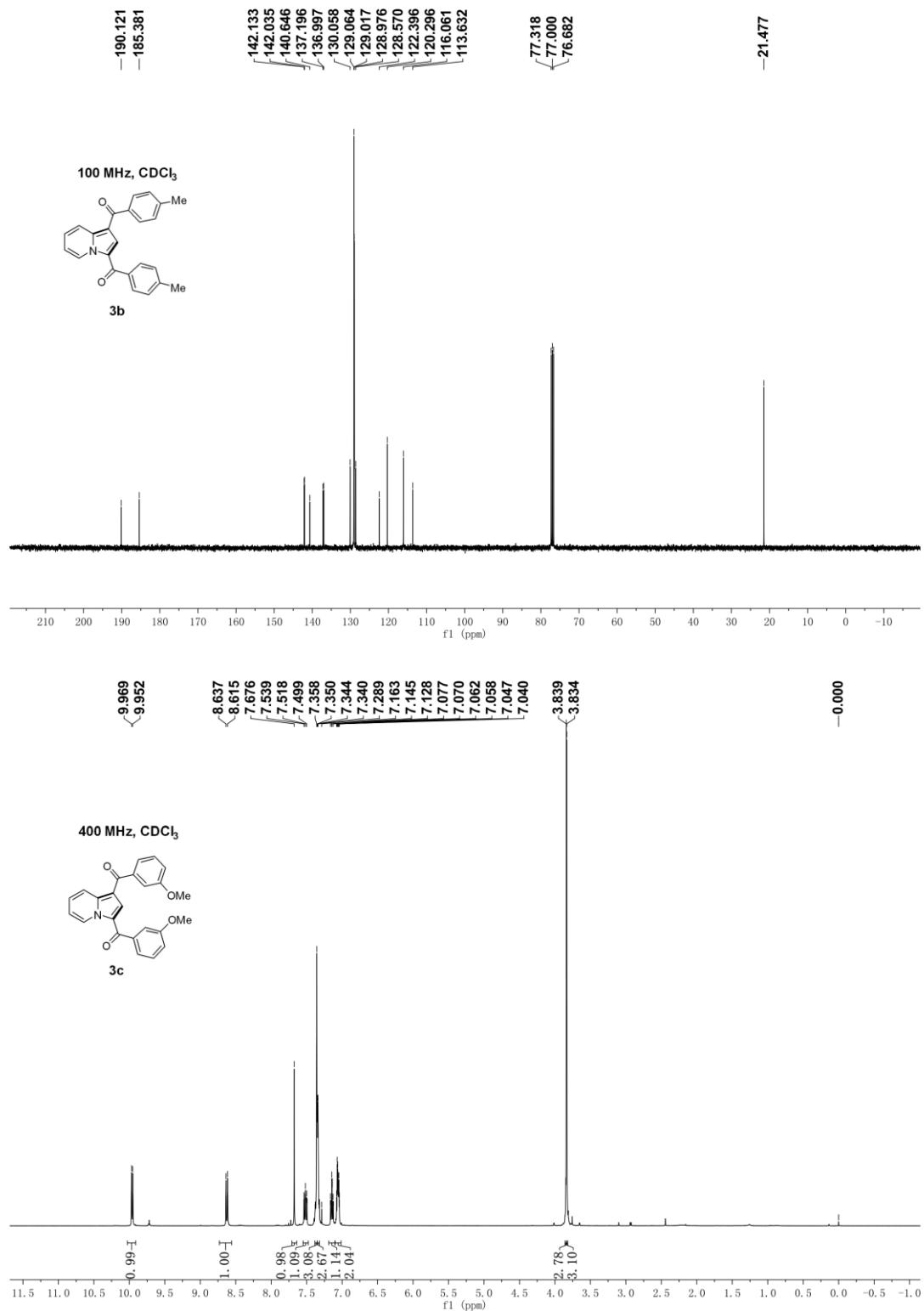
编号	结构式	计算得 相对分子量	高分辨测得 相对分子量	熔点/ °C	产率/ %
4d		351.1128	351.1127	202~204	60
		红外数据 (cm ⁻¹) : 1622, 1597, 1577, 1512, 1469, 1409, 1351, 1342, 1230, 1168, 1046, 880, 814, 721, 706, 697, 661			
	1,3-dibenzoylindolizine-7-carbonitrile	376.1332	376.1335	139~142	74
4f		红外数据 (cm ⁻¹) : 1614, 1573, 1514, 1451, 1419, 1384, 1336, 1268, 1207, 963, 872, 802, 713, 652			
	pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-1,3-diylbis(phenylmethanone)				

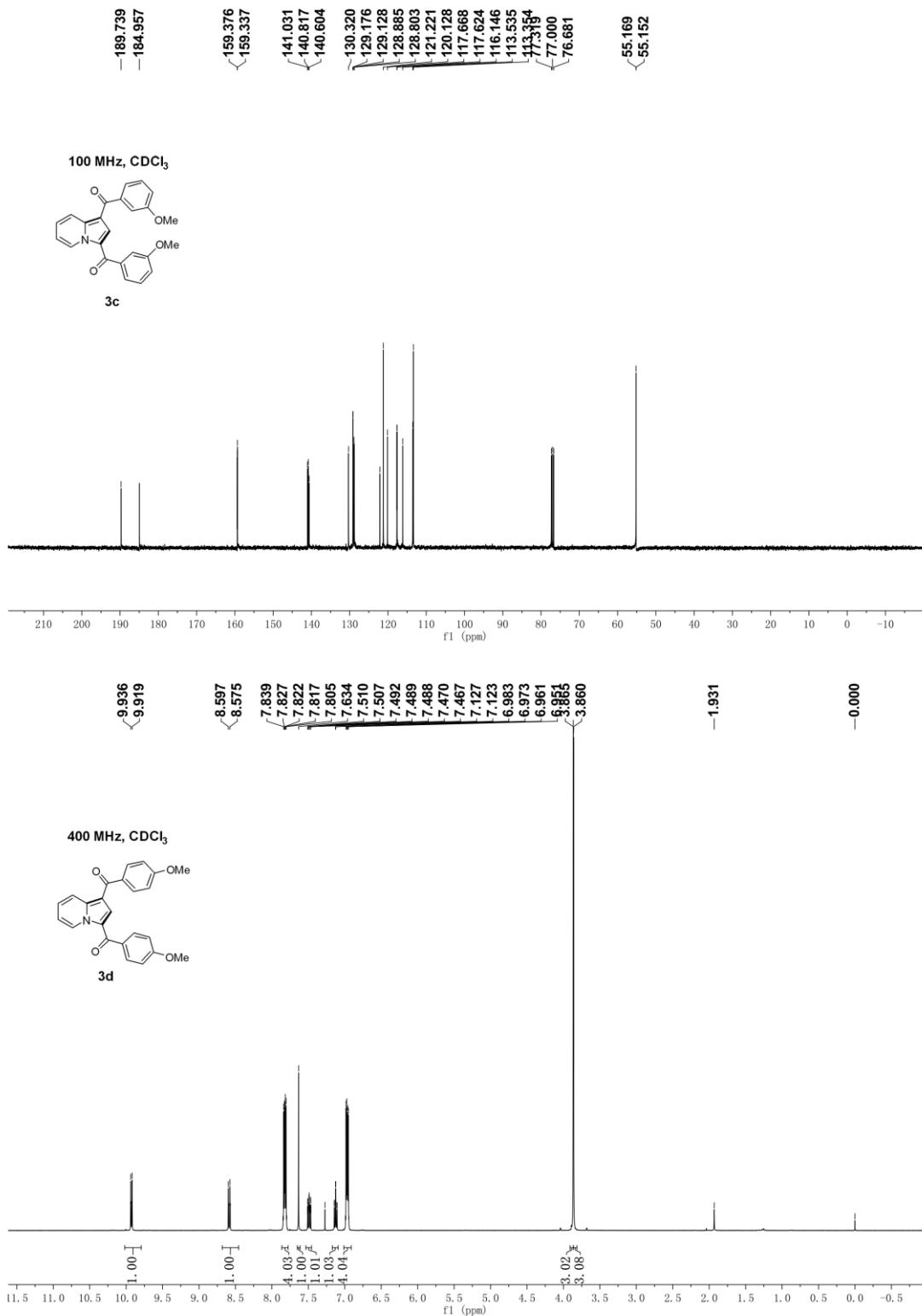
3. 谱图数据之 ¹H NMR, 和 ¹³C NMR



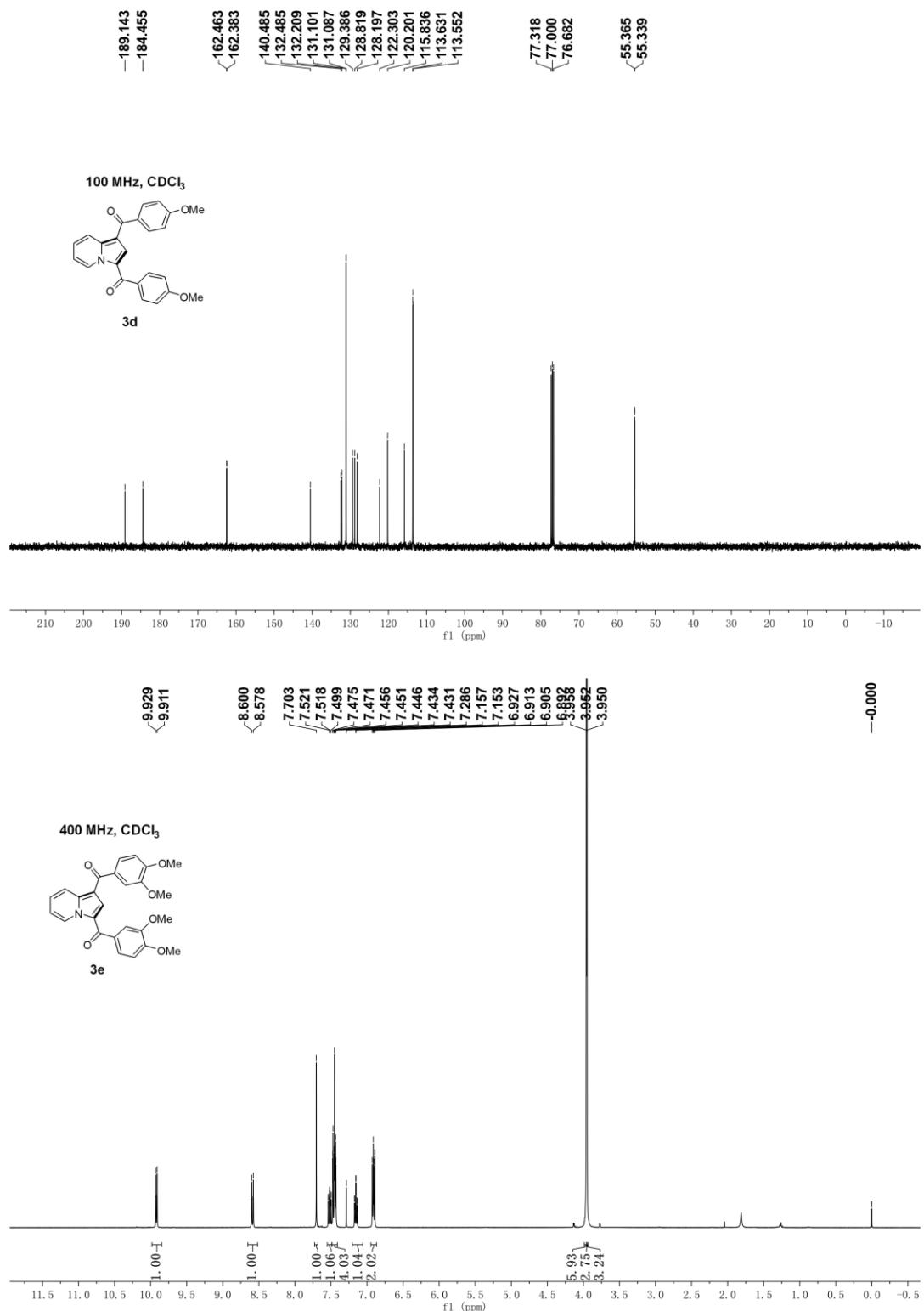


附录 支撑数据文件

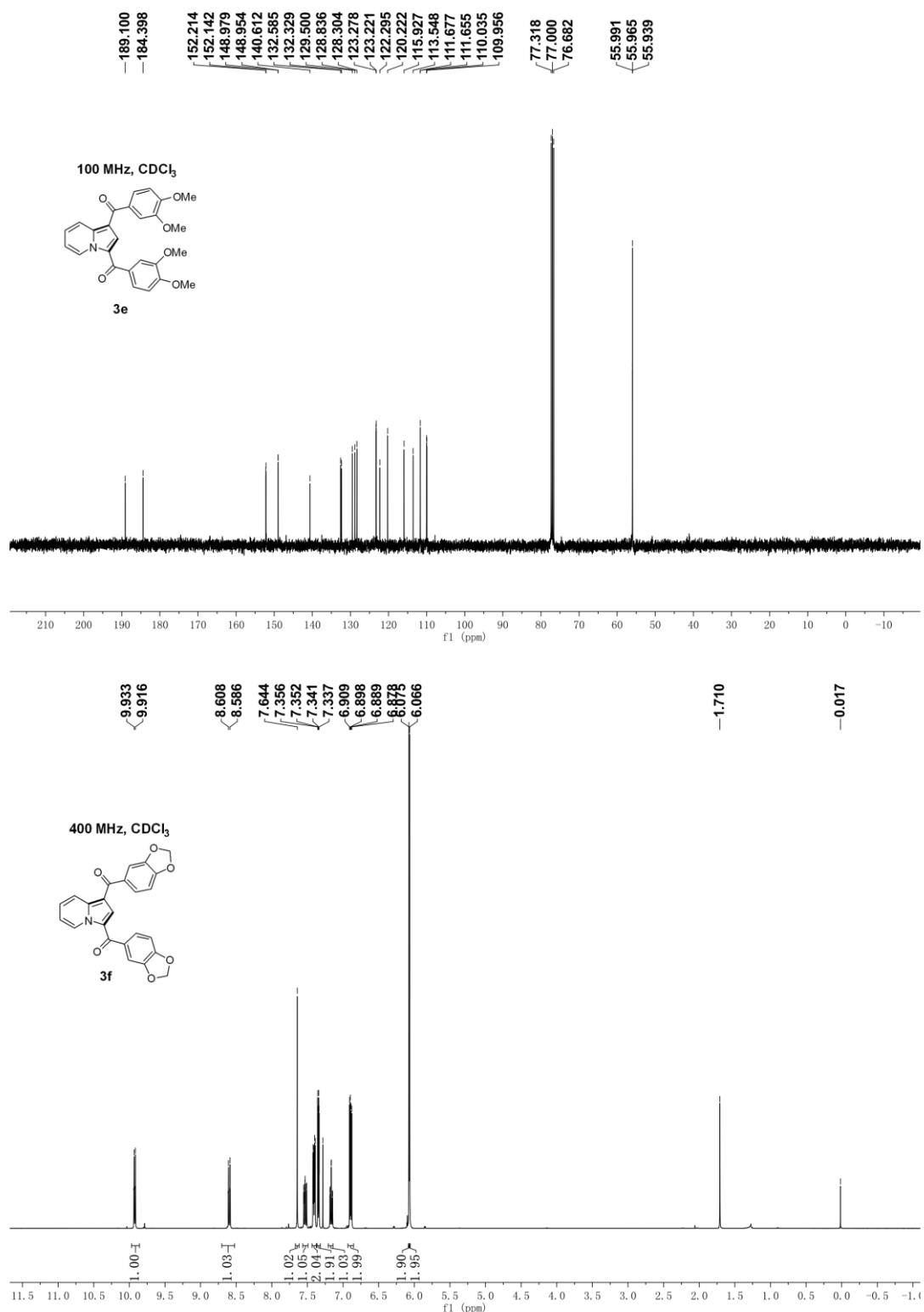




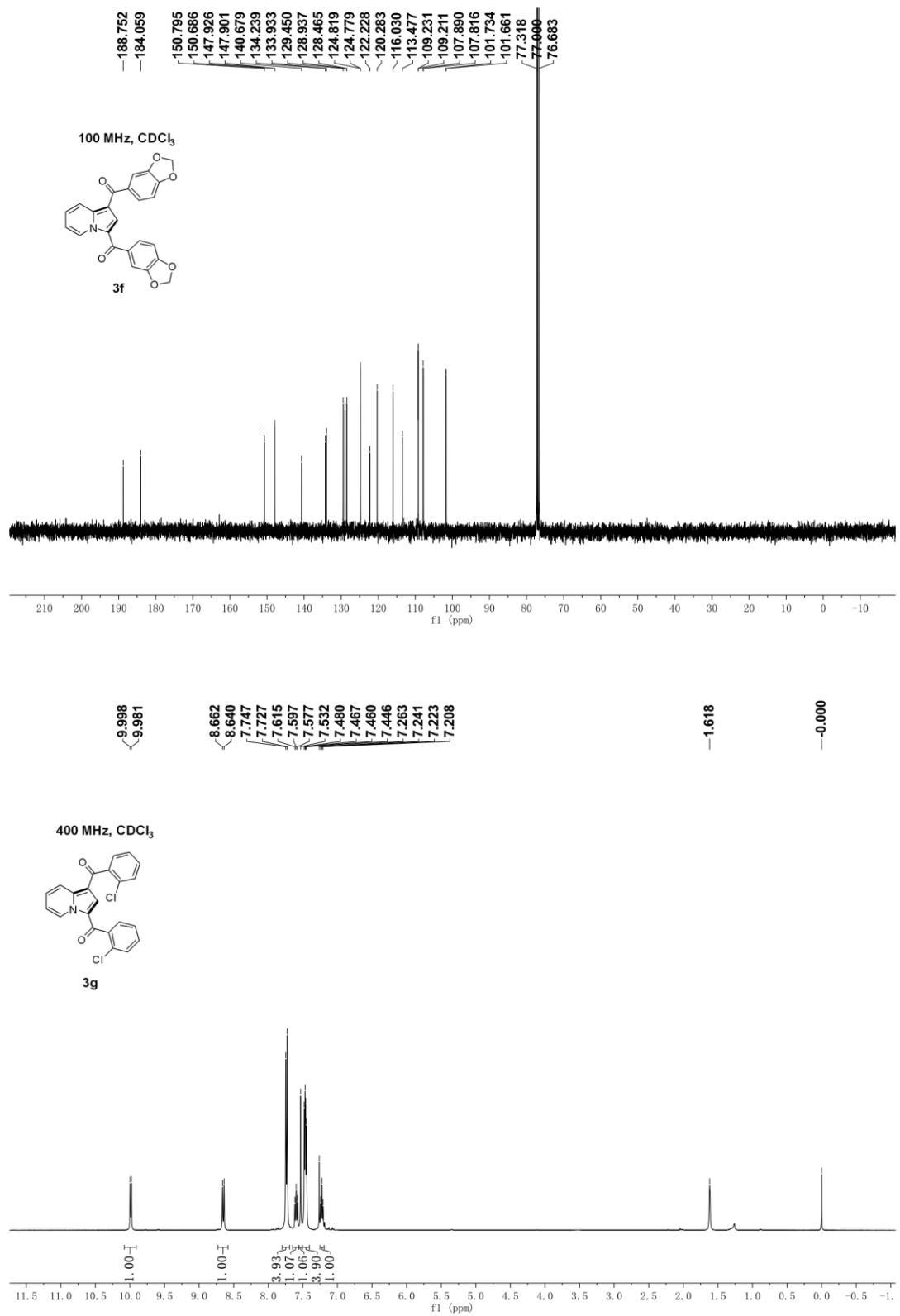
附录 支撑数据文件



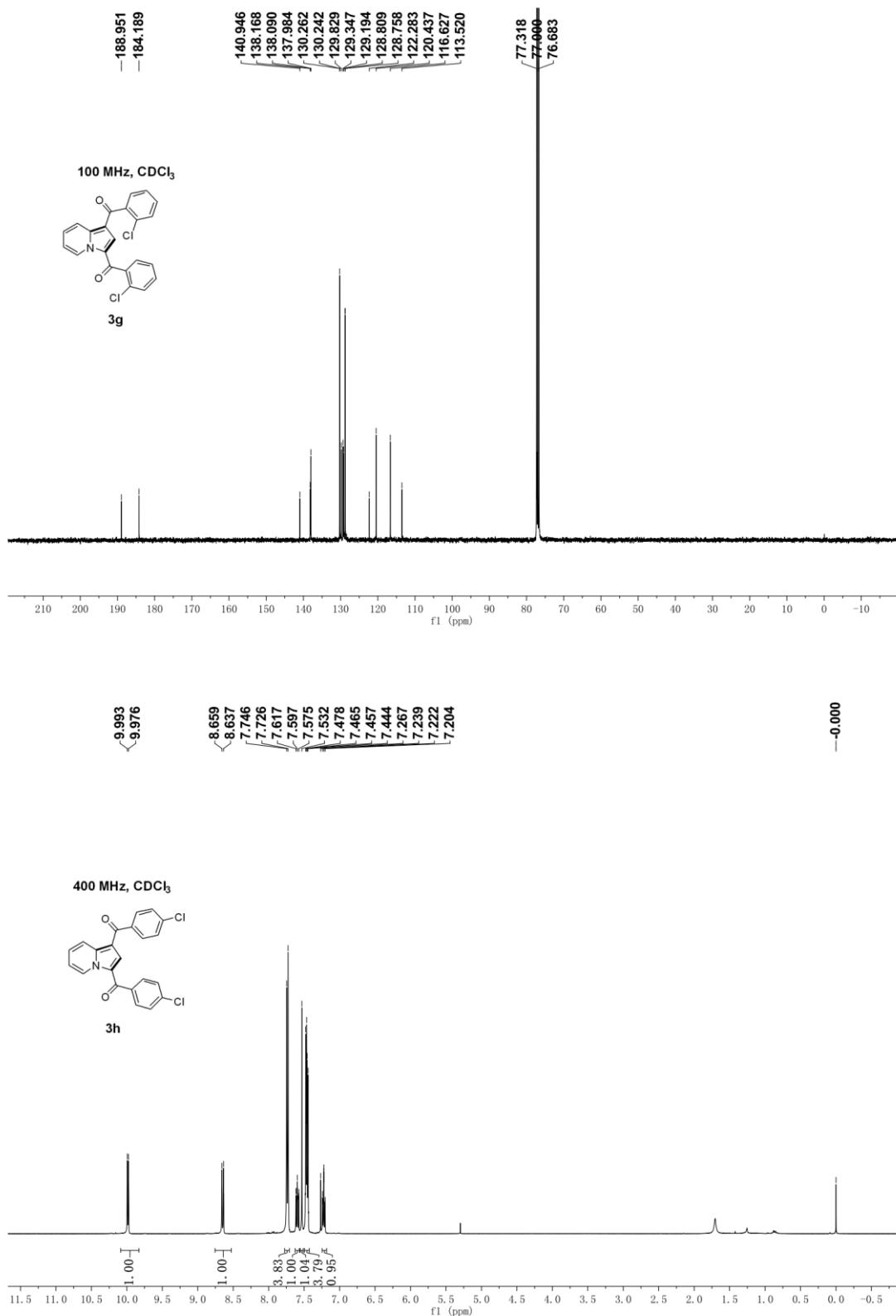
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物



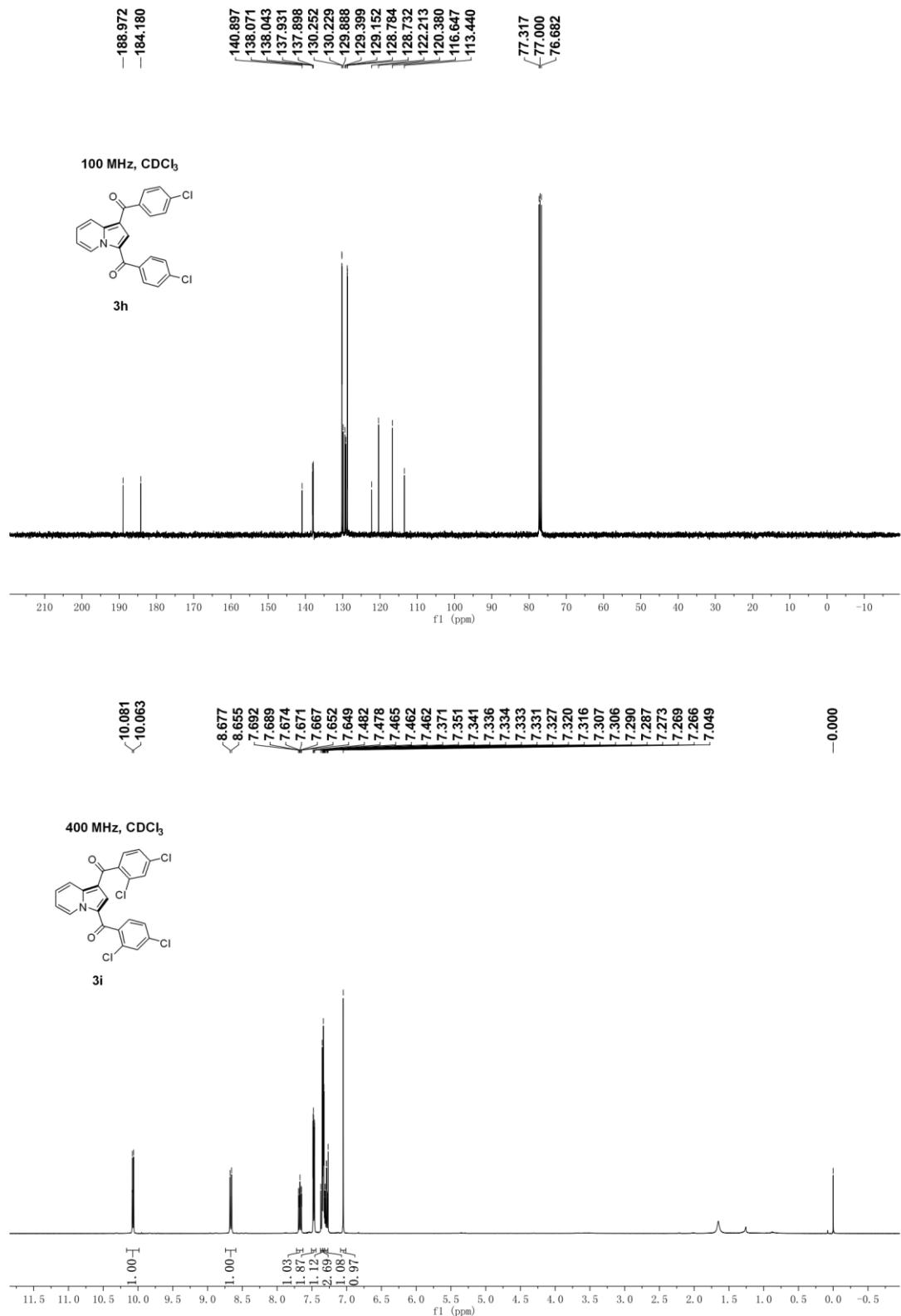
附录 支撑数据文件



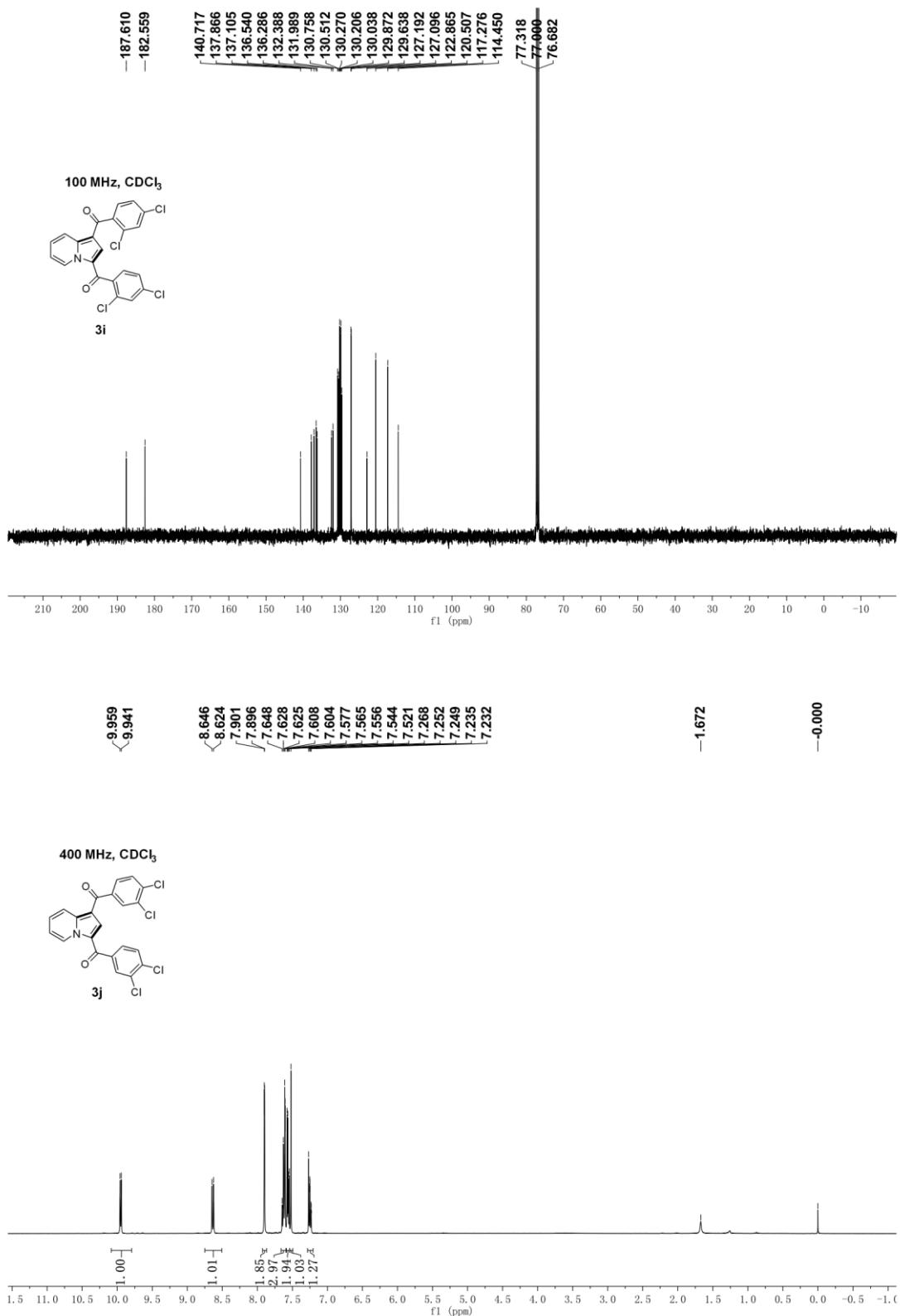
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物



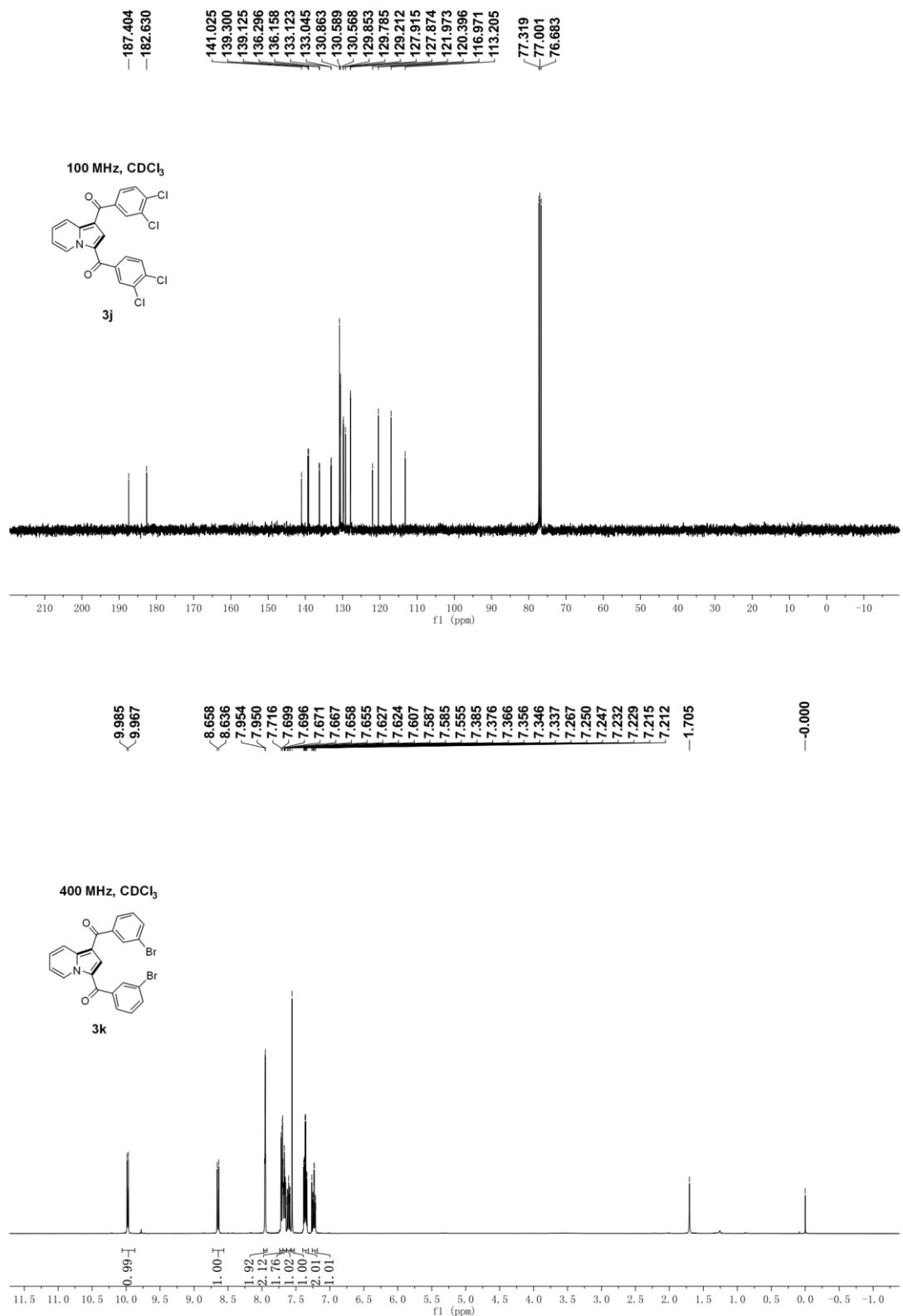
附录 支撑数据文件



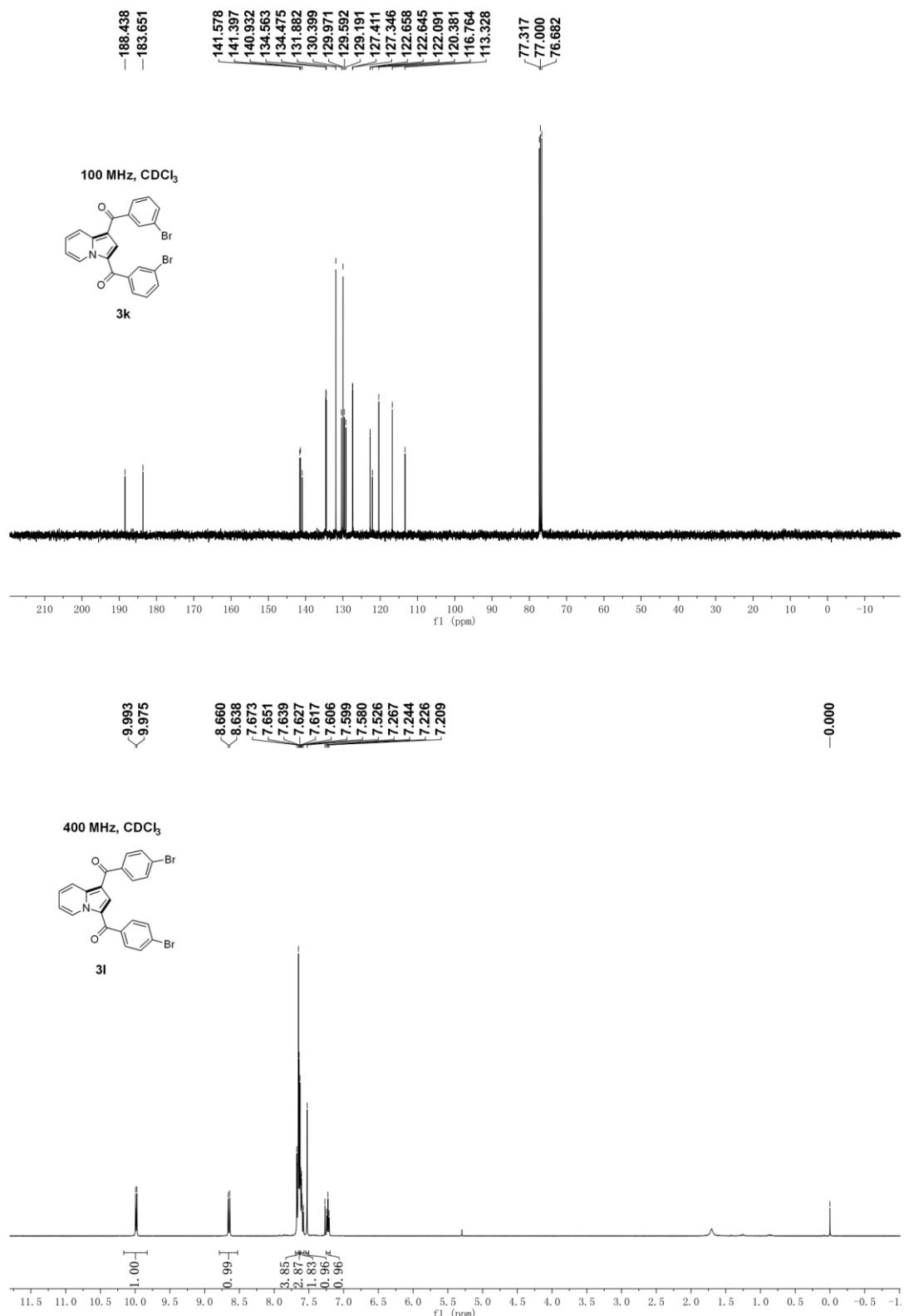
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物



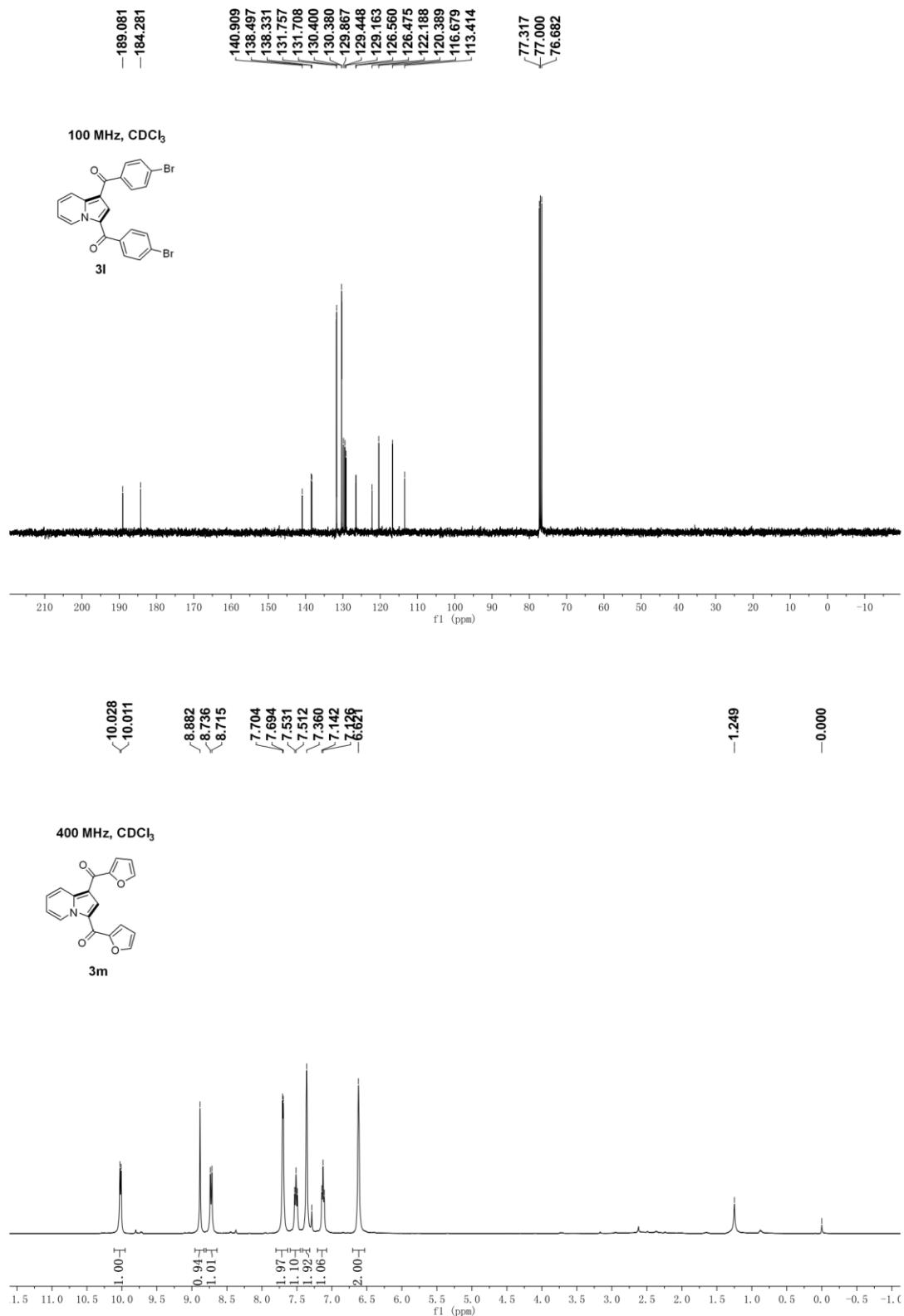
附录 支撑数据文件



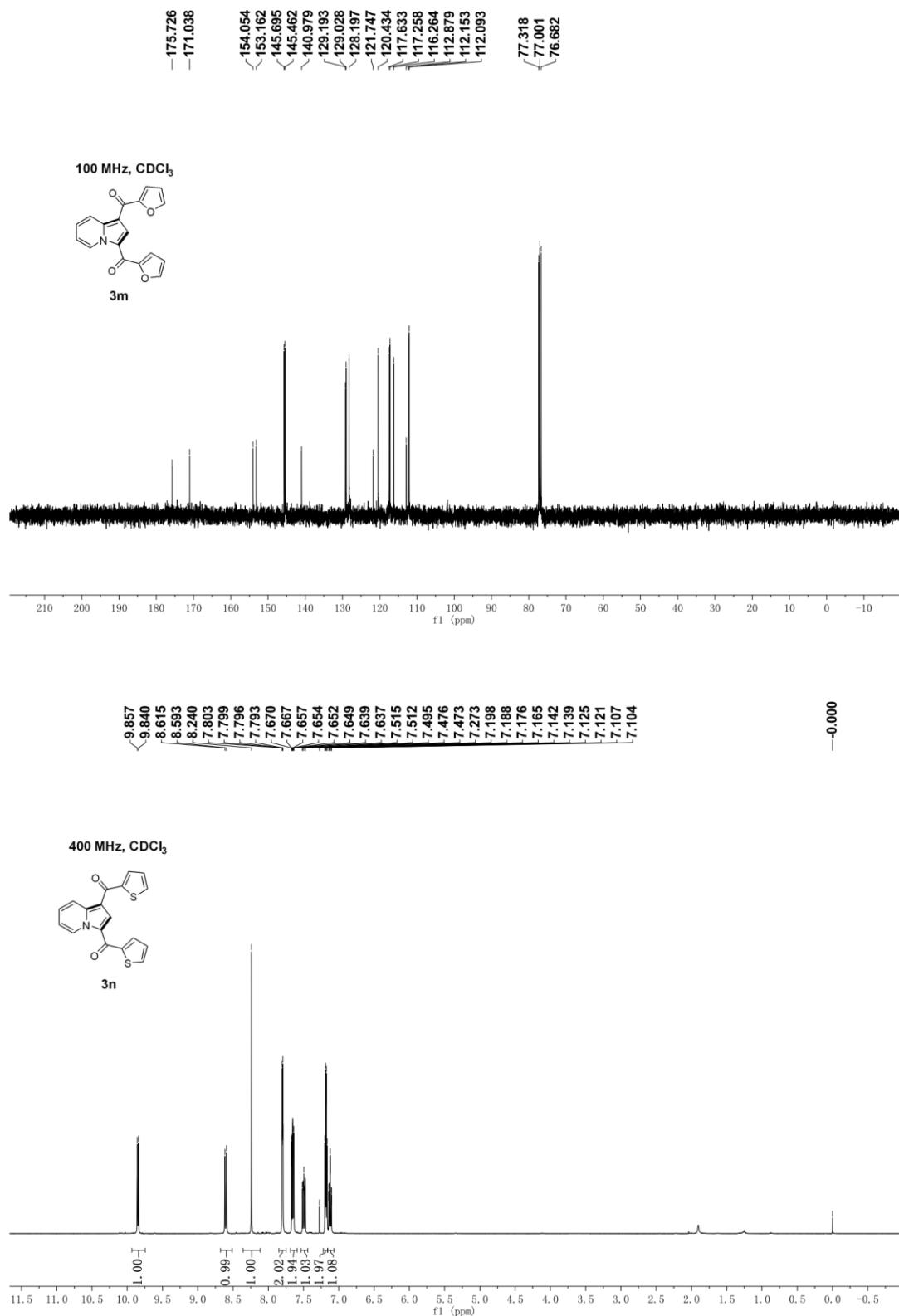
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物



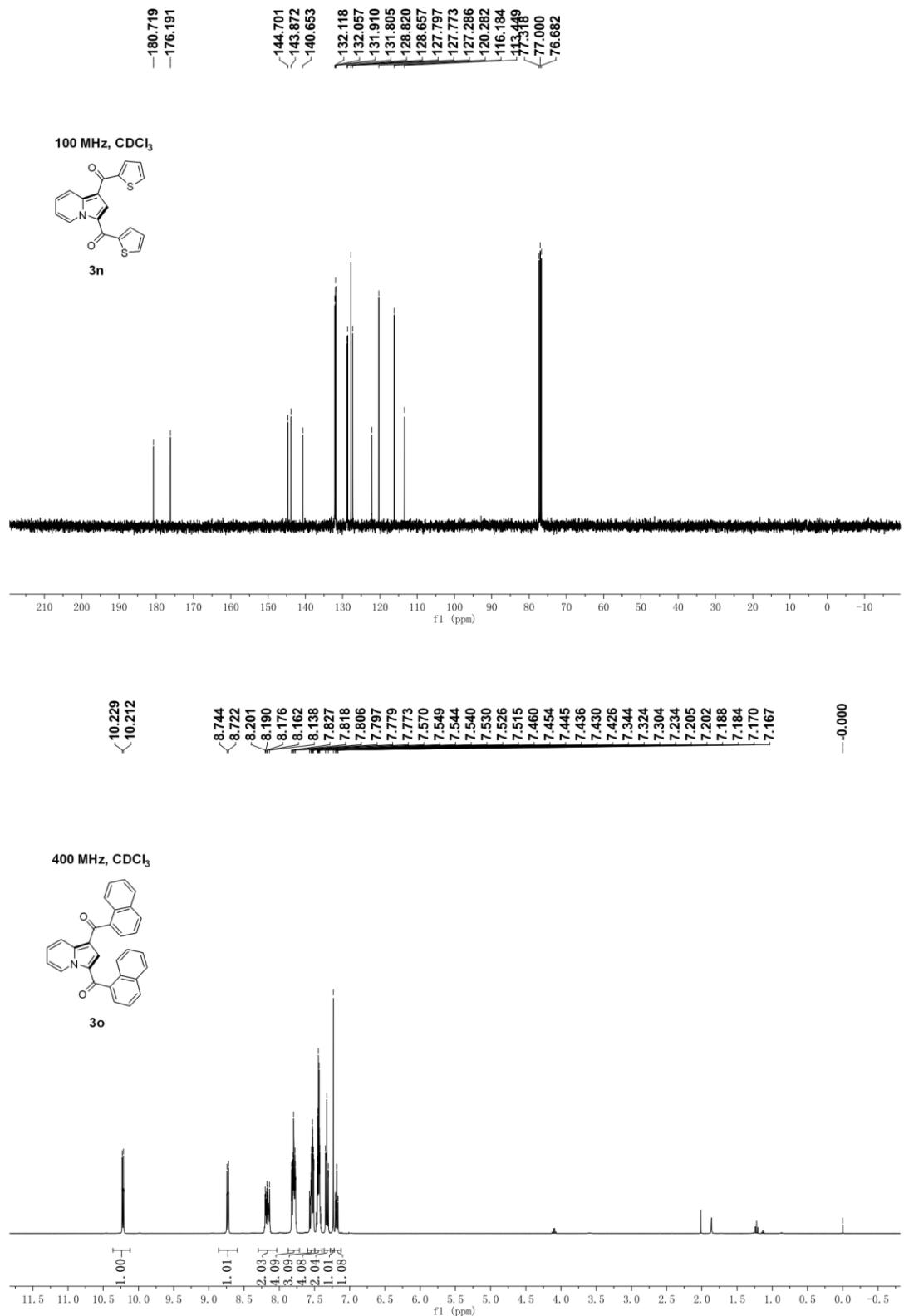
附录 支撑数据文件



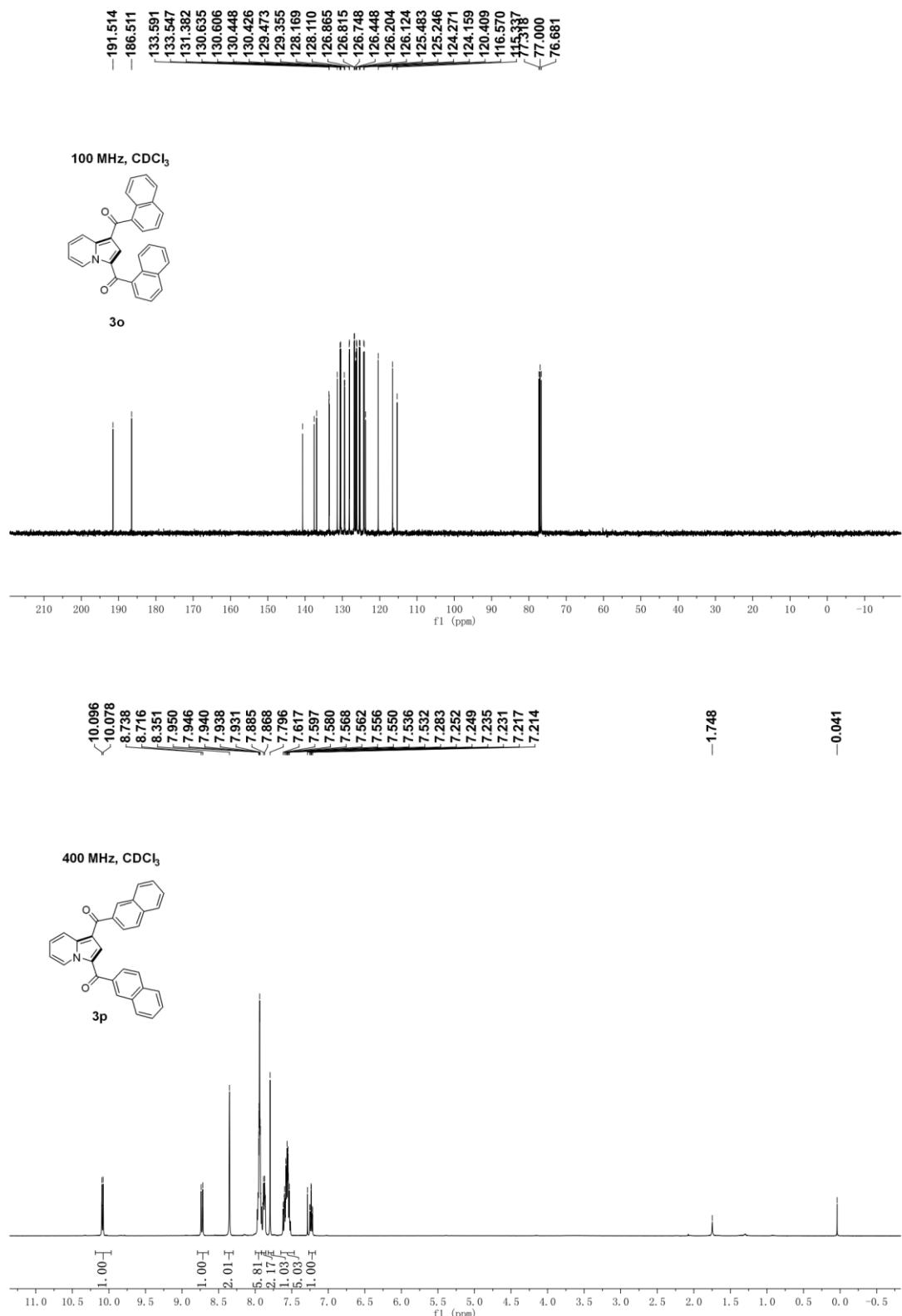
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物



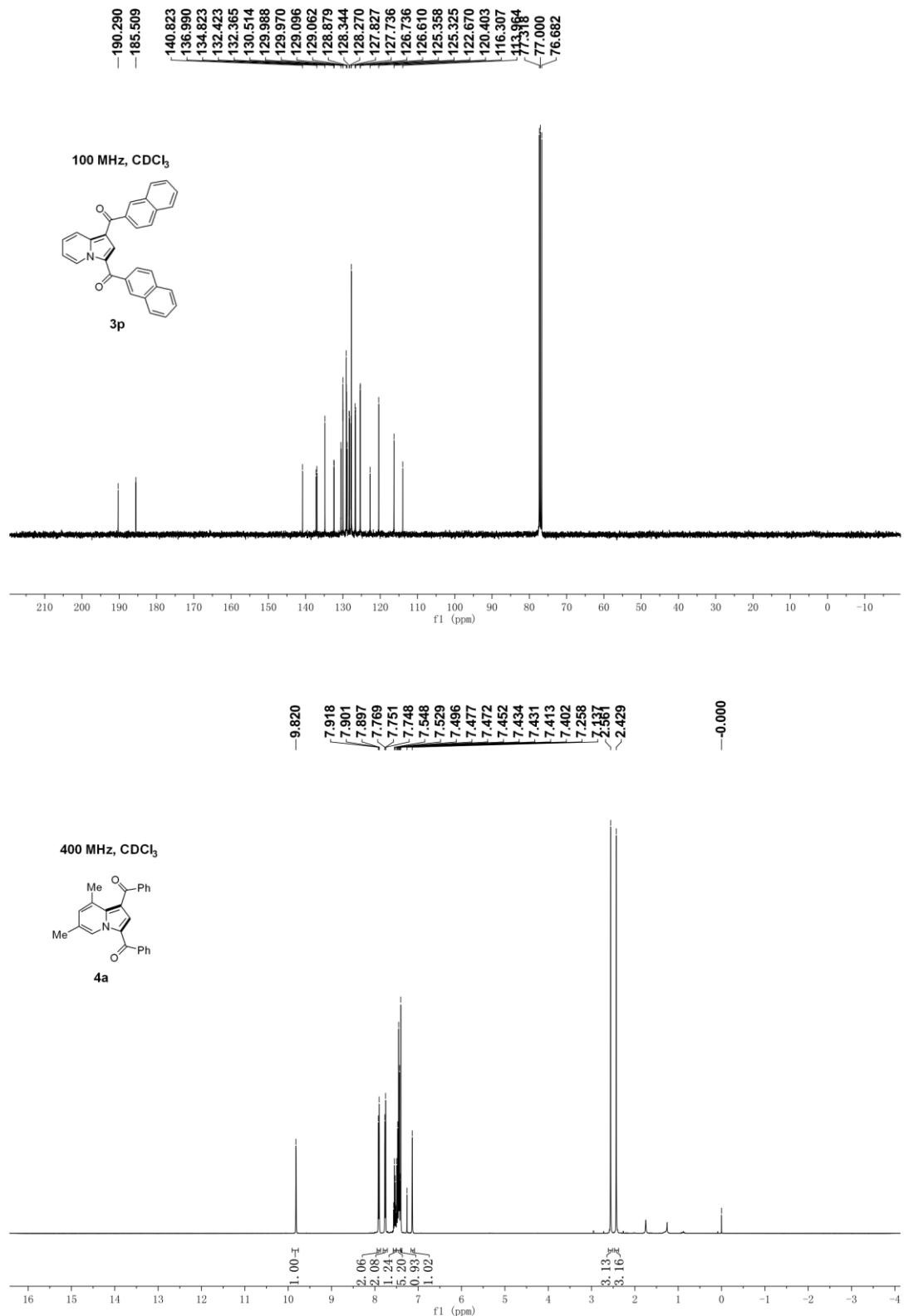
附录 支撑数据文件



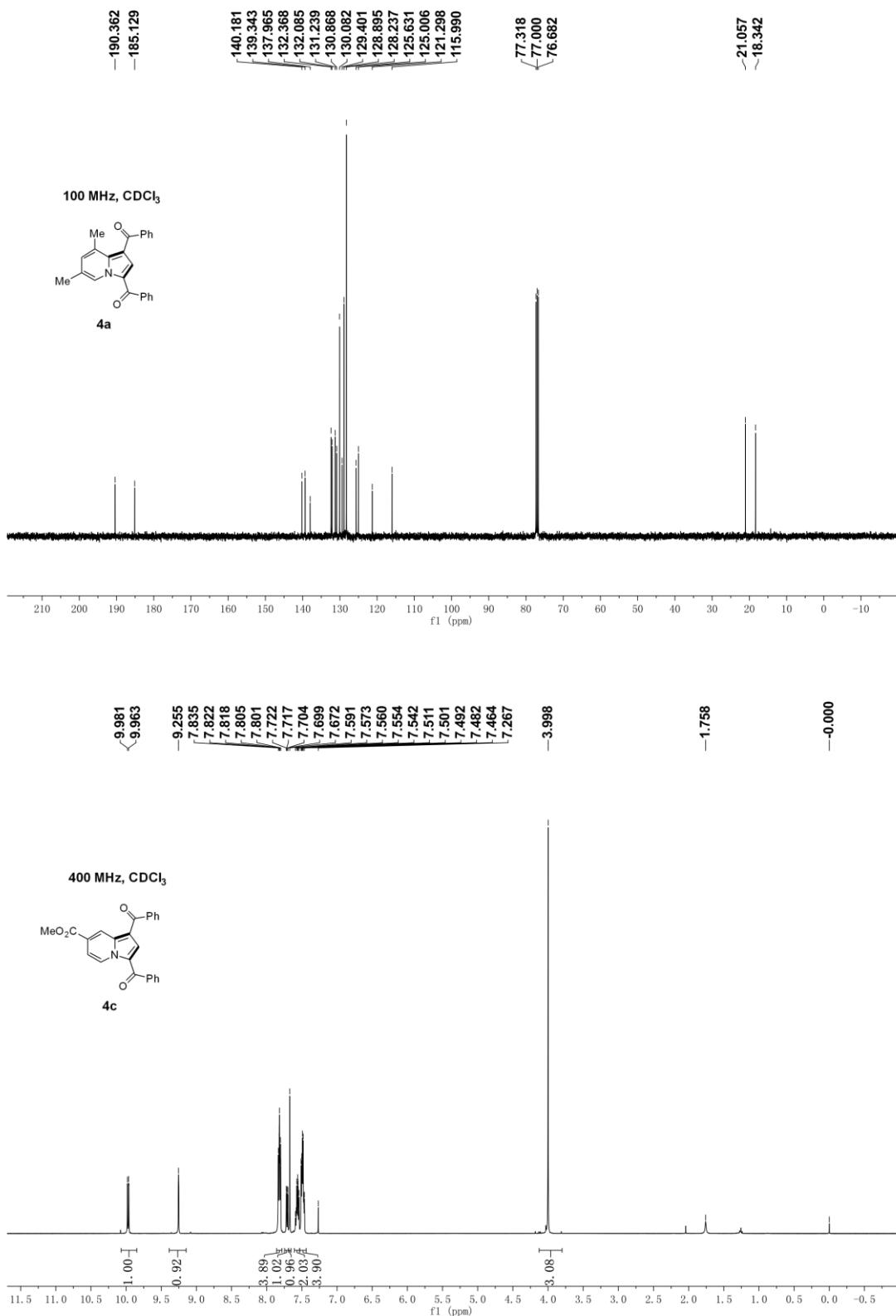
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物



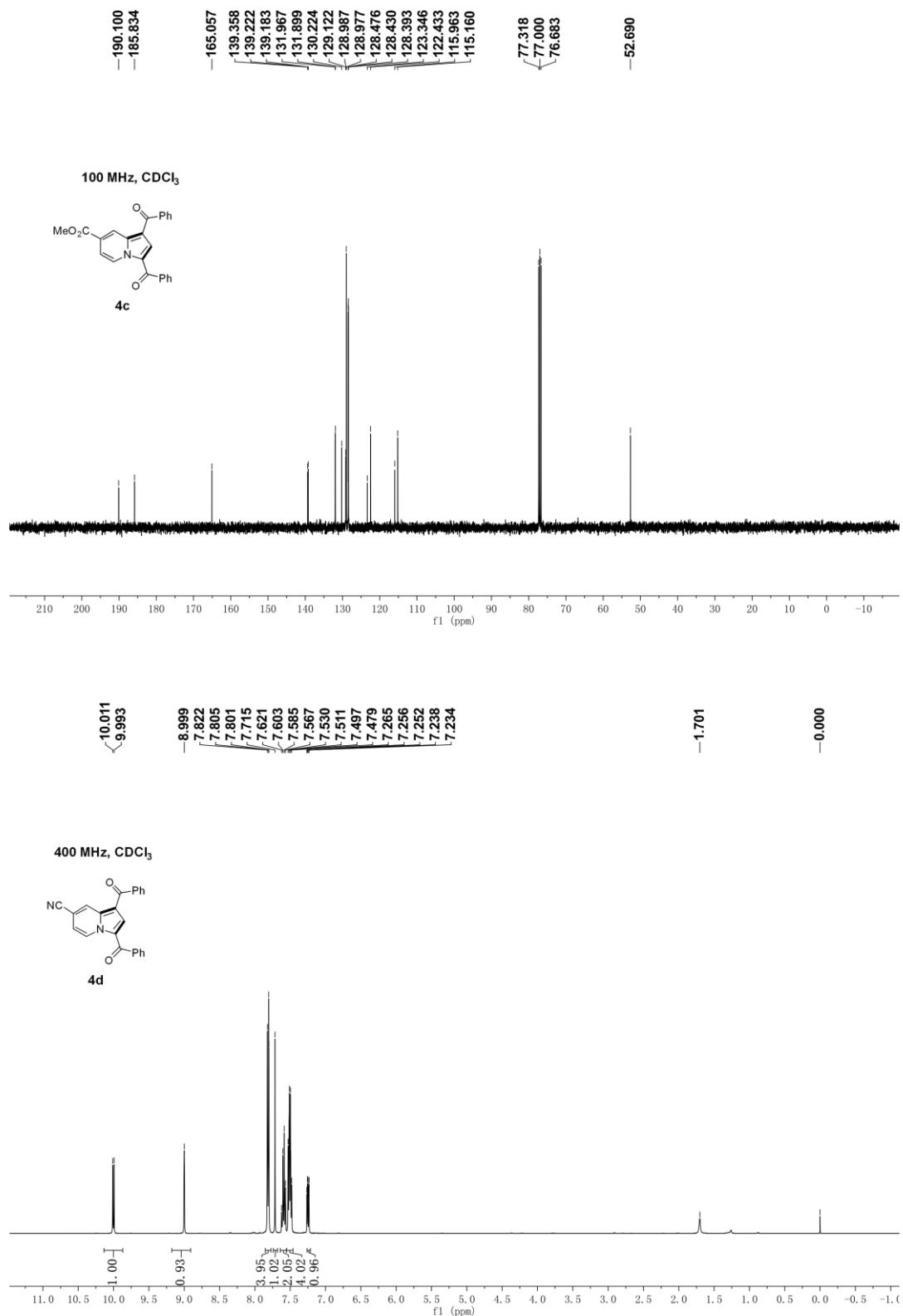
附录 支撑数据文件



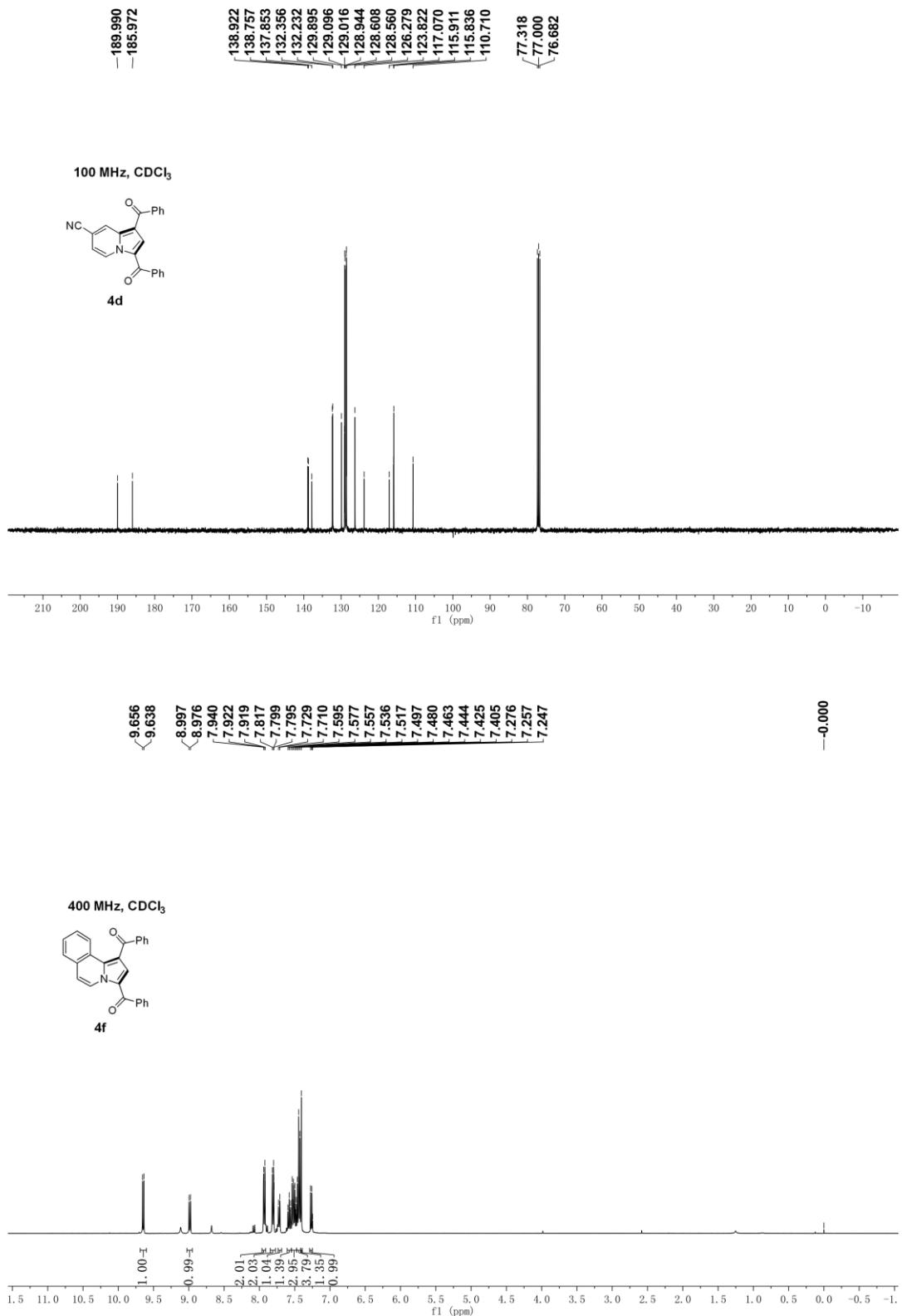
基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物

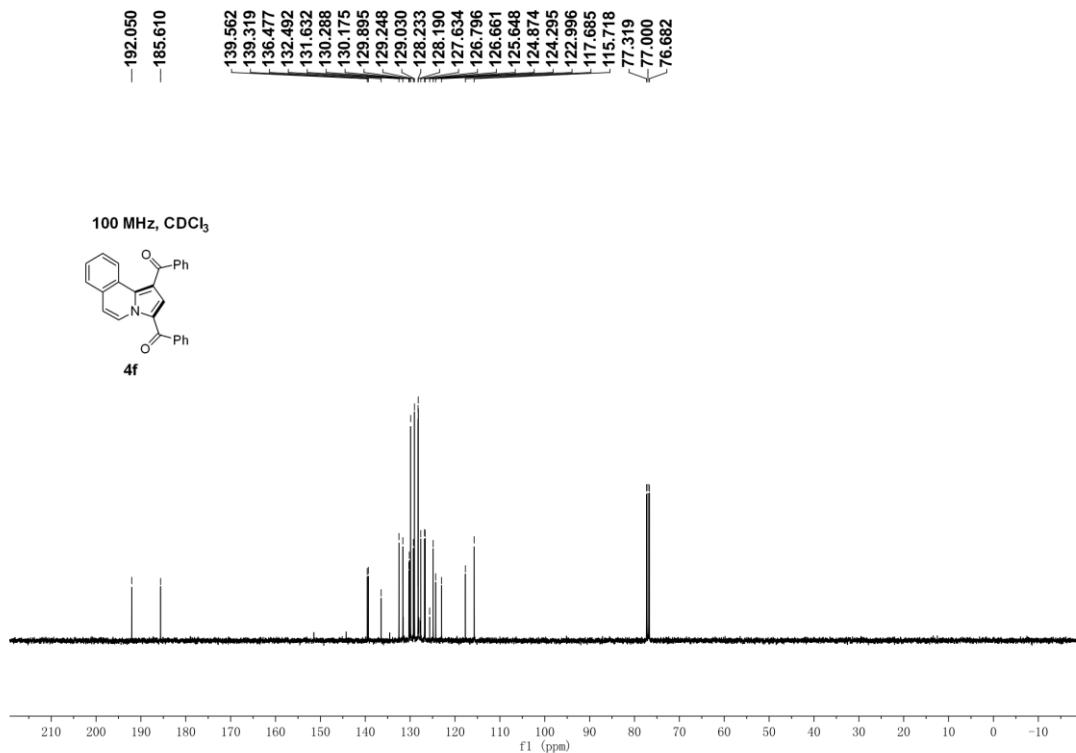


附录 支撑数据文件



基于 DMSO 作为合成子的 [3 + 2] 环加成反应构筑中氮茚化合物





4. 作者已发表相关科研成果

- [1]. Wen-Ming Shu, **Jian-Xin He**, Xun-Fang Zhang, Shuai Wang, and An-Xin Wu.; TFA-Mediated DMSO-Participant Sequential Oxidation/1,3-Dipolar Cycloaddition Cascade of Pyridinium Ylides for the Assembly of Indolizines. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2962–2968.
- [2]. Wen-Ming Shu, Shan Liu, **Jian-Xin He**, Shuai Wang, and An-Xin Wu.; Sequential σ -Bond Insertion/Benzannulation Involving Arynes: Selective Synthesis of Polysubstituted Naphthalenes. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 9156–9165.
- [3]. Wen-Ming Shu, Shuai Wang, Xun-Fang Zhang, **Jian-Xin He** and An-Xin Wu.; A cascade oxidation/[4 + 1] annulation of sulfonium salts for synthesis of polyfunctional furans: DMSO as one carbon source. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4311–4316.