

芴酮及其衍生物的合成研究进展

张虎虎, 陈家乐, 赵凯丽, 王崔天*, 樊晓辉*

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2025年6月21日; 录用日期: 2025年7月14日; 发布日期: 2025年7月21日

摘要

芴酮化合物以[6-5-6]三个环系为核心骨架, 化学式为 $C_{13}H_8O$ 。其结构由两个苯环通过一个五元环连接而成, 五元环上含有一个羰基($C=O$)。分子整体呈现平面结构, 苯环与五元环共平面, 形成稳定的共轭体系。凭借其独特的平面共轭结构和丰富的化学性质, 芴酮类化合物在科学研究和工业应用中占据着重要地位。近年来, 随着对这些活性化合物研究的深入, 芴酮及其衍生物的合成方法得到了不断发展, 尤其是绿色化学方法和新型催化剂的使用, 推动了其合成技术的创新。本综述将总结近年来芴酮及其衍生物的合成方法, 包括经典的合成策略、新型反应机制和绿色合成方法, 旨在为该领域的研究者提供参考和启示。

关键词

芴酮, 三环骨架, 生物活性, 材料科学

Research Progress on the Synthesis of Fluorenone and Its Derivatives

Huhu Zhang, Jiale Chen, Kaili Zhao, Cuitian Wang*, Xiaohui Fan*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Jun. 21st, 2025; accepted: Jul. 14th, 2025; published: Jul. 21st, 2025

Abstract

Fluorenone compounds feature a [6-5-6] fused ring system as their core skeleton, with the chemical formula $C_{13}H_8O$. Their structure consists of two benzene rings connected by a five-membered ring containing a carbonyl group ($C=O$). The molecule adopts a planar geometry, with the benzene rings and the five-membered ring lying coplanar to form a stable conjugated system. Owing to their unique planar conjugated structure and versatile chemical properties, fluorenone derivatives hold

*通讯作者。

文章引用: 张虎虎, 陈家乐, 赵凯丽, 王崔天, 樊晓辉. 芴酮及其衍生物的合成研究进展[J]. 材料化学前沿, 2025, 13(3): 383-395. DOI: 10.12677/amc.2025.133040

significant importance in both scientific research and industrial applications. In recent years, with deepening investigations into these bioactive compounds, synthetic methodologies for fluorenone and its derivatives have undergone continuous advancements, particularly through the adoption of green chemistry approaches and novel catalysts, driving innovation in synthetic techniques. This review summarizes recent progress in the synthesis of fluorenone and its derivatives, encompassing classical synthetic strategies, emerging reaction mechanisms, and sustainable methodologies, aiming to provide insights and inspiration for researchers in this field.

Keywords

Fluorenone, Tricyclic Framework, Biological Activity, Material Science

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

芴酮是一种具有广泛生物活性和多种潜在应用的有机化合物。其基本结构由两个苯环和一个连接的酮羰基组成，具有良好的芳香性和稳定性(图 1)。芴酮类化合物不仅存在于许多天然植物中，还因其优异的生物活性，成为药物开发[1]中的重要合成骨架，被广泛应用于材料领域[2] [3]，其潜力和应用范围不断被拓展。近年来，随着绿色化学和可持续发展理念的深入，芴酮化合物的合成方法得到了显著的改进。科学家们不仅着眼于传统的酸催化、碱催化和多步合成等经典合成路线，更开始探索绿色、环保且高效的合成策略，例如微波辅助合成、催化剂优化、可持续溶剂的使用等。这些新的合成方法使得芴酮化合物的制备更加简单且具有更高的选择性，为其在各个领域的应用提供了更为坚实的基础。此外，芴酮化合物的多样性结构使其在各类功能性材料的开发中具备了独特的优势，尤其是在有机光电器件和光催化反应中的应用尤为突出[4]-[6]。随着对芴酮化合物的深入研究，其在新型药物、智能材料和环保催化领域的应用前景愈加广阔。

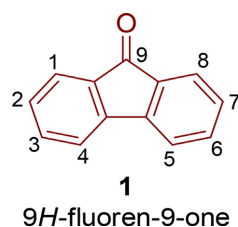


Figure 1. The basic skeleton of fluorenone compounds

图 1. 芴酮化合物基本骨架

总之，芴酮及其衍生物因其丰富的化学性质和广泛的应用价值，在科学研究和工业应用中占据着重要地位。未来的研究将继续推动其合成方法的创新，并进一步挖掘其在各领域的潜在应用，特别是在药物开发和智能材料领域的探索。

1.1. 芴酮衍生物的生物学意义

芴酮化合物作为一类重要的天然产物，广泛分布于多种天然植物体中，因其独特的化学结构和广谱

的生物活性,成为药物研发领域重要的结构单元(图 2)。目前已发现的茚酮衍生物展现出多样化的药理活性,主要包括抗菌[7]、抗氧化[8]-[11]、抗炎[12]、抗肿瘤[13]以及抗病毒[14]活性,部分化合物还被证实具有神经调节[15]、利尿[16]及磷酸二酯酶抑制[17]等特殊功能。值得关注的是,经过甲基化修饰的茚烯和茚酮衍生物可显著提升水溶性和生物大分子(如 DNA/RNA)的亲和力,这使得它们在新型药物开发中更具优势[8]。此外,提高溶解度和生物利用度,可以有效改善药物在体内的吸收,增强其治疗效果,被广泛应用于临床治疗和农业生产中。然而需要指出的是,尽管茚酮衍生物已显示出显著的生物学意义,其具体作用机制仍有待深入探索,临床转化过程中也需进一步验证其安全性和有效性。后续研究应通过系统的药理学评价完善该类化合物的研发体系,从而推动其从实验室研究向实际应用的转化。

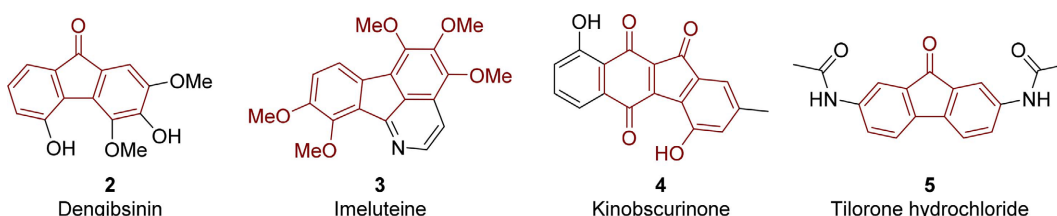


Figure 2. The important applications of fluorenone derivatives in the biomedical field

图 2. 茚酮衍生物在生物医药领域的重要应用

1.2. 茚酮衍生物在材料科学中的重要意义

除了在医药领域的广泛应用外,茚酮类化合物还在二极管、晶体管和聚合物的合成中展现了重要价值(图 3)。其中,带有多种功能化基团(如化合物 6 中的酯基,化合物 7 中的溴基和硝基)的茚酮,是有机合成中关键的构建模块和合成中间体。这些官能团为茚酮的后续化学修饰提供了重要的切入点[2]。由于茚酮的分子结构具有 π - π 共轭体系,使其在制备 π - π 共轭聚合物中可以发挥重要作用,因此被广泛应用于有机半导体材料的开发[3]。例如有机电致发光二极管(OLEDs)、有机半导体场效应晶体管(OFETs)、有机光伏材料(OPVs)以及能量存储材料等[4]。茚酮独特的光电特性使其在有机电子和光子器件的制造中具有重要应用前景。例如,可溶性茚酮类化合物 8 可用于制备分子导线,适用于分子器件的制造[5]。此外,含有茚酮的有机晶体还表现出可逆的双色发光特性[6],进一步拓展了其在光电材料中的应用潜力。

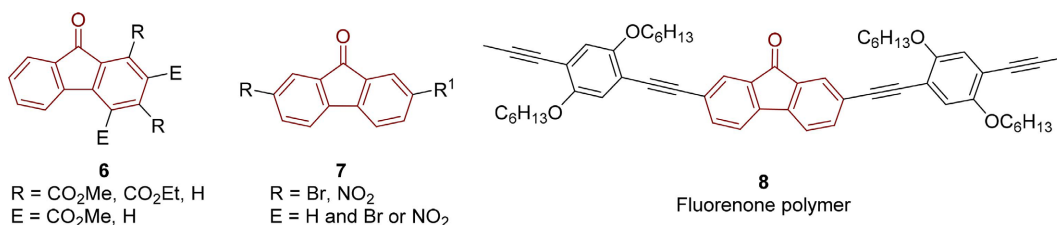


Figure 3. The significant applications of fluorenone derivatives in the field of materials science

图 3. 茚酮衍生物在材料科学领域的重要应用

2. 茚酮及其衍生物的合成方法

基于茚酮稠环芳烃骨架在药物分子设计、先进材料开发及有机分子构建中广泛的应用特性,研究人员已报道了多种合成方法,包括金属催化、Lewis 酸碱催化以及自由基介导等合成策略(图 4)。这些方法为茚酮的高效合成提供了多样化的途径。在本综述中,我们主要归纳总结了近十年来通过分子间和分子内偶联反应合成茚酮衍生物的各类方法,系统展示该领域的研究进展和合成策略。

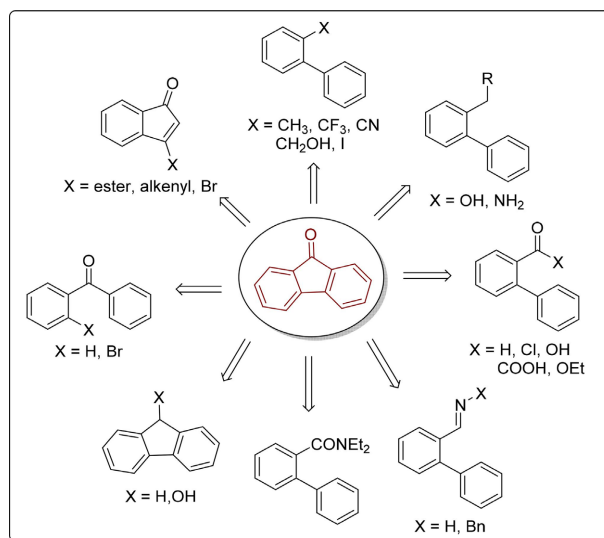


Figure 4. Synthesis methods of fluorenone compounds
图 4. 茚酮化合物的合成方法

2.1. 分子间合成茚酮的方法

2016 年, Michelet 课题组^[18]报道了一种在三氯化钌(RuCl_3)催化下的[2 + 2 + 2]环加成反应。该方法无需溶剂和添加剂,以二炔 **9** 和炔烃 **10** 为原料,在 5 mmol% $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 的催化下,于 $50^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 下反应 2~18 小时,就能以中等至良好的收率(55%至 84%)合成取代茚酮化合物(图 5)。这一方法不仅简化了反应体系,还展现了良好的官能团兼容性和反应效率,但是该合成策略需要昂贵的钌催化剂,提高了工业化制备的成本。

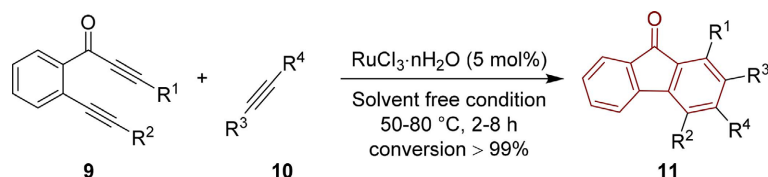


Figure 5. Ruthenium-Catalyzed [2 + 2 + 2] cycloaddition reaction
图 5. 钌催化的[2 + 2 + 2]环加成反应

2017 年, Sorensen 课题组^[19]开发了一种基于瞬态导向基团双 C-H 活化的方法,进一步拓展了茚酮的合成途径。他们以邻氨基苯甲酸作为瞬态导向基团,通过精准调控金属催化剂的配位环境,实现芳环上两个 C-H 键的连续活化与偶联(图 6)。虽然该方法为复杂多取代茚酮化合物的立体选择性合成开辟了新思路,但其在合成过程中普遍存在收率偏低的局限性,未来通过优化催化剂体系、改进纯化工艺或采用流动化学技术,有望突破现有产率瓶颈,推动该合成策略的实际应用。

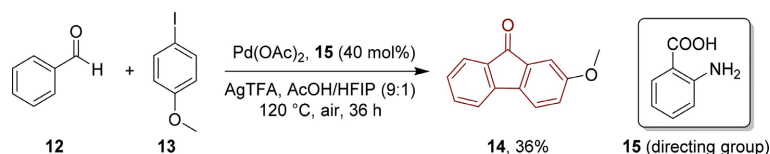


Figure 6. Transient directing group-enabled dual C-H activation strategy
图 6. 瞬态导向双 C-H 活化策略

2020 年, Commeiras 课题组[20]报道了一种铑催化的[2 + 2 + 2]环加成反应合成取代茚酮化合物(图 7)。实验研究表明, 该反应收率对反应条件高度敏感, 尤其是温度的影响最为显著: 当反应温度降低至 50℃或室温时, 收率分别下降至 29%和 28%。同时, 该反应的条件比较繁琐, 收率普遍较低, 严重制约了其规模化制备的可行性。

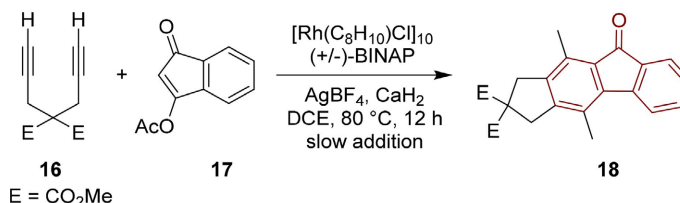


Figure 7. Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] cycloaddition reaction

图 7. 铑催化[2 + 2 + 2]环化反应

2020 年, 袁金芳课题组[21]报道了一种碱介导的[3 + 3]环加成反应策略, 利用 1-茚亚基丙二腈与 Morita-Baylis-Hillman 碳酸酯高效合成茚酮化合物(图 8)。通过优化反应条件, 目标产物的收率可以达到中等至良好水平(40%至 60%), 但是该方法在实验过程中需要使用氧气作为氧化剂, 条件比较苛刻。

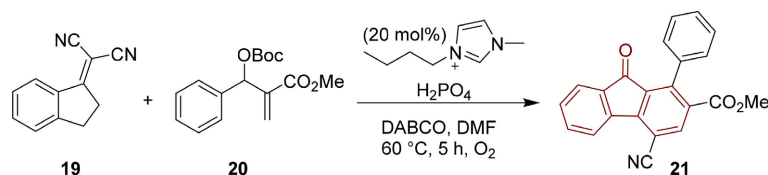


Figure 8. Synthesis of fluorenone derivatives via base-mediated [3+3] cycloaddition reactions

图 8. 碱介导的[3 + 3]环加成反应合成茚酮衍生物

2021 年, 宋秋玲教授课题组[22]开发了一种创新的钯催化合成茚酮化合物的方法, 该方法巧妙地结合了 C-H 活化和二氟卡宾转移的策略(图 9)。在该反应中, $\text{ClCF}_2\text{COONa}$ 既作为二氟卡宾前体, 又充当羧基源, 成功实现分子内环化反应高效构建茚酮骨架。这一方法不仅能够以高收率合成多种茚酮化合物, 而且还具有良好的底物适应性。尤为重要的是, 这是首次在过渡金属催化的 C-H 活化反应中, 成功将二氟卡宾作为偶联官能团引入反应体系, 为 C-H 官能团化领域提供了全新的研究思路和合成策略, 进一步拓展了过渡金属催化在有机合成中的应用范围。但是该方法依赖昂贵的金属催化剂, 同时还需要惰性气体保护, 显著增加了合成成本。

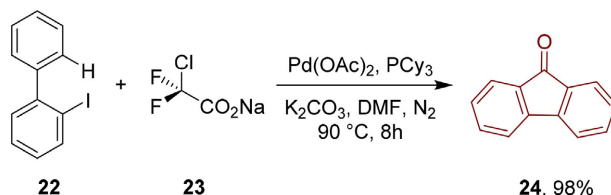


Figure 9. Difluorocarbene transfer strategy

图 9. 二氟卡宾转移策略

2021 年, 韩建伟教授课题组[23]报道了一种钯催化芳基羧酸与二芳基碘盐的 C_2 -芳基化/分子内酰化反应, 高效合成了多种取代茚酮化合物(图 10)。该方法通过一锅法同时形成两个化学键, 简化了合成步

骤并提高了反应效率, 具有显著的经济性优势。研究表明, 在特定条件下, 通过化学选择性转化, 可以从多种芳基羧酸原料中高效构建茚酮和苯并茚酮骨架。该反应条件比较苛刻, 操作步骤比较繁琐, 需要使用昂贵的金属催化剂。

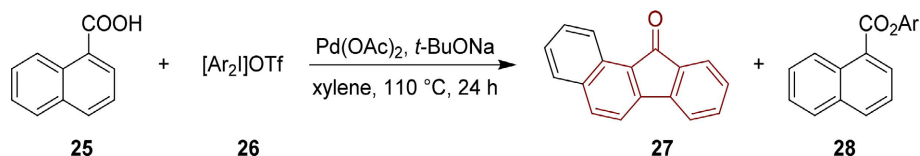


Figure 10. C₂-Arylation/Intramolecular acylation

图 10. C₂-芳基化/分子内酰化反应

2023 年, Dash 课题组[24]通过闭环复分解反应(RCM)从相应的双烯丙基环戊烯酮制备了茚酮化合物(图 11)。在这一过程中, 双烯丙基环戊烯酮首先通过 RCM 反应生成二氢茚酮, 随后经过芳构化步骤转化为茚酮化合物。这一方法不仅展示了 RCM 反应在构建复杂茚酮骨架中的高效性, 还通过芳构化步骤实现了产物的多样化合成, 为茚酮化合物的制备提供了一条简洁且高效的途径。但是该方法需要两步完成, 而且后续还需要使用过量的氧化剂, 增加了实验成本。

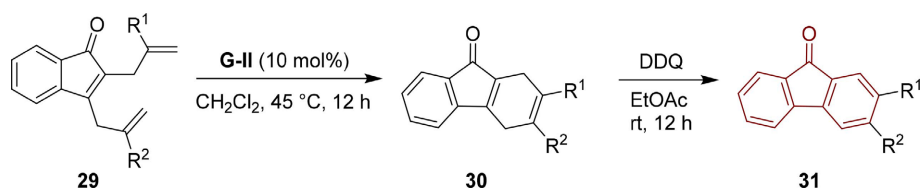


Figure 11. Ring-Closing metathesis (RCM)

图 11. 闭环复分解反应

2023 年, 李亨教授课题组[25]通过钯催化 2-碘联苯分子间选择性 C-H 环羰基化反应合成了茚酮化合物(图 12)。值得关注的是, 在这一反应过程中, 碳酸亚乙烯酯作为一氧化碳转移试剂, 有效推动了环化反应的进行。以能够通过化学反应或物理刺激产生一氧化碳的物质替代气态一氧化碳, 对于构建切实可行的合成方法而言, 依旧具有十分重要的研究价值。

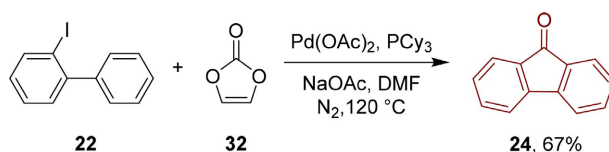


Figure 12. Cyclocarbonylation reaction

图 12. 环羰基化反应

2.2. 分子内合成茚酮的方法

由于芳烃的酰化反应主要依赖于过渡金属催化剂和强酸体系, 但这些方法存在成本高、选择性差以及需要惰性气氛等明显的局限性。为了突破这些限制, 2015 年, Laha 课题组[26]报道了一种无过渡金属催化的邻芳基苄醇或 2-甲基联苯分子内羰基化反应, 成功实现了茚酮的高效合成(图 13)。值得一提的是, 该反应体系还可以进一步拓展至惰性吡啶环的酰化反应, 从而合成氮杂茚酮衍生物。

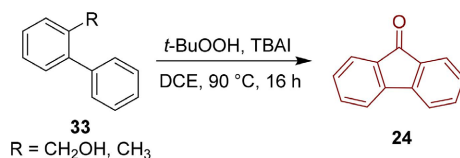


Figure 13. Transition-Metal-Free intramolecular carbonylation reaction

图 13. 无过渡金属催化分子内羰基化反应

2017 年, 霍聪德教授课题组[27]报道了一种无过渡金属、无溶剂且无需添加剂的分子内有氧化脱氢偶联反应, 为茚酮化合物的合成提供了一种绿色且高效的合成策略(图 14)。研究表明, 四溴化碳在该反应中起到了关键作用, 而其他溶剂(如 DMSO、1,4-二氧六环和二甘醇醚等)未能有效促进反应, 仅 DMF 能以 37% 的收率生成产物。此外, 自由基源和四溴化碳用量的变化对反应收率有显著影响, 进一步优化这些条件可提升反应效率。但是该反应需要使用氧气作为氧化剂, 同时反应温度也要升高到 140 °C 的高温, 条件比较苛刻。

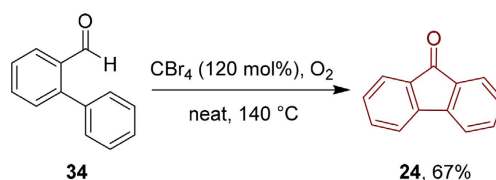


Figure 14. CBr₄-Mediated aerobic oxidation reaction

图 14. CBr₄ 介导的有氧氧化反应

2017 年, 徐森苗教授课题组[28]报道了一种通过分子内氧化还原偶联反应从双(2-溴苯基)甲醇合成茚酮化合物的方法(图 15)。该方法通过氧化和还原的协同作用, 实现了双(2-溴苯基)甲醇的高效转化, 为茚酮化合物的合成提供了一种新的思路。但是该反应存在底物适应性差, 反应收率普遍较低的明显缺陷。而且在反应过程中还需要使用金属催化剂, 显著增加了实验成本。

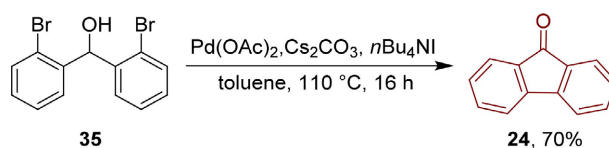


Figure 15. Intramolecular redox-coupled reaction

图 15. 分子内氧化还原偶联反应

2018 年, Amaya 课题组[29]报道了一种高效的微波辅助烯烃氧化裂解反应, 以 9,9-双茚烯为起始原料, 高效合成茚酮化合物(图 16)。该方法利用 Fe(NO₃)₃·9H₂O 释放 NO₂ 气体, 同时在 O₂ 气氛和高温条件下实现催化氧化裂解反应。通过微波辅助技术显著加速了反应进程, 同时利用 Fe(NO₃)₃·9H₂O 作为绿色催化剂, 避免了传统氧化剂的使用, 为茚酮化合物的合成提供了一种高效、环保且经济的新策略。需要指出的是, 该反应也需要使用氧气作为催化剂, 限制了其规模化制备茚酮化合物的应用潜力。

2019 年, Hoyer 课题组[30]报道了一种苯炔级联反应策略, 用于高效合成取代茚酮化合物。该方法通过三炔类化合物的热异构化反应, 引发炔烃芳构化加成(HDDA)反应, 从而以中等至良好的收率生成取代茚酮化合物(图 17)。这一策略利用苯炔中间体的高反应活性, 通过级联反应实现了复杂分子骨架的高效

构建, 展示了 HDDA 反应在合成多环化合物中的独特优势。

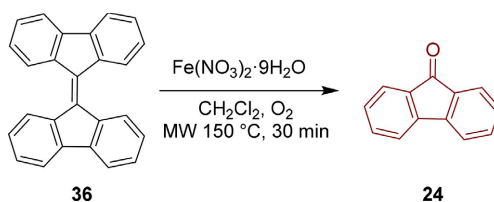


Figure 16. MW-Assisted oxidative cleavage of alkenes

图 16. 微波辅助烯烃氧化裂解反应

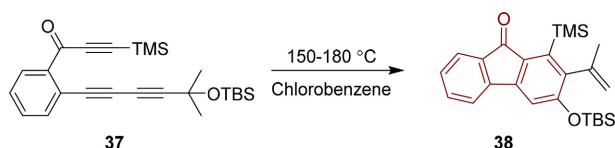


Figure 17. Aryne cascade reaction

图 17. 苯炔级联反应

2020 年, Bhat 课题组[31]通过可见光介导二噻烷选择性脱保护过程高效制备了茚酮化合物。该方法以乙腈作为溶剂, 利用可见光氧化还原条件, 以伊红 Y (1 mol%) 作为光催化剂, 在标准家用荧光源(CFL 灯泡)的照射下, 实现了二噻烷的高效脱保护, 并进一步转化为茚酮化合物(图 18)。该方法操作简便、条件温和, 具有广泛的底物普适性和优异的官能团耐受性, 可以实现硫缩醛及硫缩酮的多种转化。但是使用该法制备茚酮化合物时, 需要对底物进行预官能团化, 反应步骤略显繁琐。

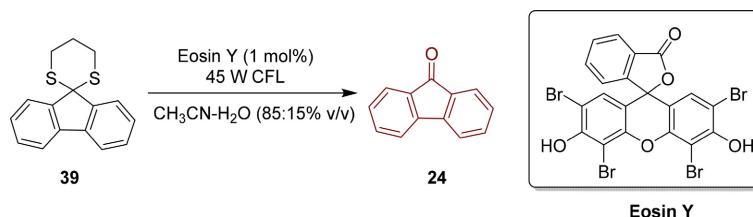


Figure 18. Visible light-mediated selective deprotection of dithiane

图 18. 可见光介导二噻烷选择性脱保护反应

2021 年, Bracher 课题组[32]报道了一种通过叔丁基过氧化氢(TBHP)促进的交叉脱氢偶联(CDC)反应, 利用邻芳基苯乙胺为起始原料, 以中等至良好的收率合成了多种取代茚酮化合物(图 19)。该方法成功合成了甲氧基修饰、氰基功能化、硝基取代以及酚羟基硅醚保护(SEM/TBS)等多种官能团化的茚酮化合物, 展现了其优异的底物普适性和官能团耐受性。此外, 该策略首次被应用于天然产物 nobiletine 的全合成, 展示了其在构建复杂分子中的潜力。

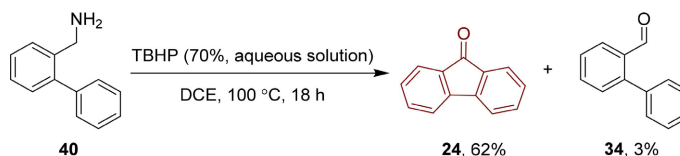


Figure 19. TBHP-Promoted cross dehydrogenative coupling (CDC) reaction

图 19. TBHP 促进的交叉脱氢偶联反应

2021 年, 崔占臣教授课题组[33]报道了一种氧气介导 9-菲酚高效合成菲酚缩酮, 并进一步将其转化为茚酮化合物的合成策略(图 20)。该方法展现了优异的官能团耐受性, 能够以高收率制备多种官能团化的茚酮化合物。此外, 他们还通过碱促进的缩酮 C-O 键断裂反应, 成功合成了菲酚醚类化合物, 进一步拓展了该反应体系的应用范围。需要指出的是, 该反应步骤繁琐, 反应条件苛刻, 需要使用强碱氢氧化钠, 同时需要氧气作为氧化剂, 显著提高了使用过程的操作风险。

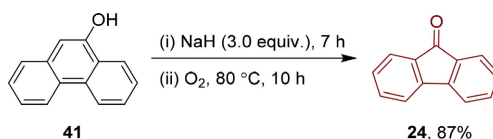


Figure 20. Synthesis of fluorenone derivatives via an oxygen-mediated process

图 20. 氧气介导过程合成茚酮衍生物

2022 年, Laha 课题组[34]报道了一种利用缺电子酰基自由基对富电子芳烃进行分子内酰基化的合成策略, 高效制备了茚酮化合物(图 21)。该方法操作简单, 使用廉价且无毒的试剂以及绿色溶剂, 体现了绿色化学的理念。与其他需要添加剂、金属催化剂或苛刻条件的酰基自由基反应不同, 该策略通过 pH 调节酰基自由基发生极性反转, 实现了联芳基乙酸的脱羧环化反应, 高效构建了茚酮骨架。

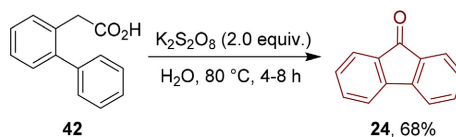


Figure 21. Intramolecular acylation reaction

图 21. 分子内酰基化反应

2023 年, Yoshida 课题组[35]报道了一种通过过渡金属催化的交叉偶联反应和分子内 C-F 键的芳基化反应, 成功从邻芳基三氟甲苯高效合成了多种茚酮和咕吨酮化合物(图 22)。该方法利用三氟甲基产生稳定的碳正离子, 通过与邻位芳环邻近位点的环化, 实现了官能团化环状酮类骨架的高效构建(图 23)。这一策略不仅展示了过渡金属在活化 C-F 键中的独特优势, 还为茚酮和咕吨酮化合物的合成提供了一种简洁高效的新途径。

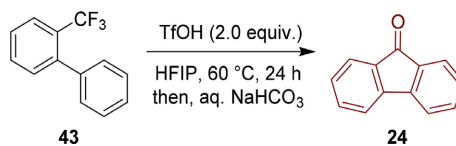


Figure 22. Tandem cross-coupling reaction/intramolecular arylation reaction

图 22. 串联交叉偶联反应/分子内芳基化反应

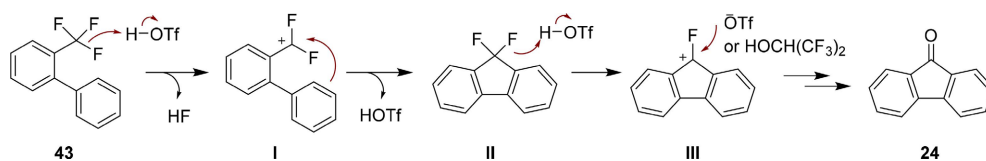


Figure 23. Possible reaction mechanism

图 23. 可能反应机理

2023 年,周荣教授课题组[36]首次通过有机光催化剂 4CzIPN 和硫醇在蓝光照射下的协同催化,以邻芳基苯甲醛为起始原料,实现了分子内酰化反应,成功以 76%的收率合成了茚酮(图 24)。这一方法不仅避免了过渡金属和氧化剂的使用,还通过温和的光催化条件实现脱氢偶联反应高效构建了茚酮类化合物的核心骨架。

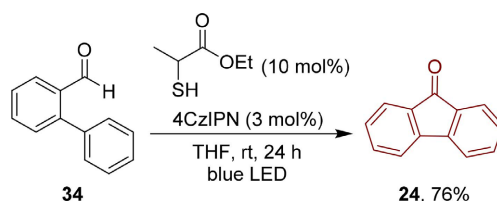


Figure 24. Organic photocatalysts synergistic blue light irradiation of *o*-aryl benzaldehyde

图 24. 有机光催化剂协同蓝光照射邻芳基苯甲醛

2024 年,李良春教授课题组[37]开发了一种创新的多相催化体系,使用 PAF-NHPI 作为绿色可回收的催化剂,实现了对醇、醛、烯烃和硅烷的高选择性氧化反应。他们以茚醇为起始原料,成功合成了茚酮骨架(图 25)。展示该催化剂在有机化学中的优异性能,也为茚酮类化合物的合成提供了一种新的途径。但是该反应也存在反应条件苛刻,底物适应性差等缺陷。

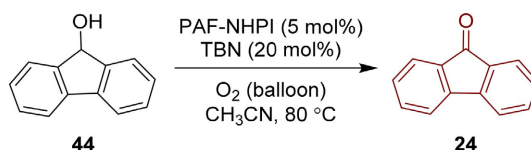


Figure 25. Synthesis of fluorenone derivatives via PAF-NHPI-catalyzed oxidation

图 25. PAF-NHPI 催化氧化合成茚酮衍生物

2024 年,肖炜明教授课题组[38]通过 NaCl 辅助的一锅法,成功合成了一种具有强氧化还原中心和丰富碱性位点的双功能 Mn₂S₅/CaCO₃ 催化剂,基于这一催化体系,他们以 9H-茚衍生物为起始原料,高效地合成了茚酮类化合物(图 26)。但是该方法需要使用高压氧气作为氧化剂,存在一定的安全隐患。

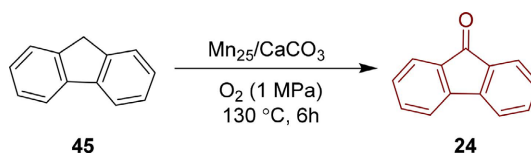


Figure 26. Synthesis of fluorenone derivatives via Mn₂S₅/CaCO₃-bifunctional-catalyzed 9H-fluorene

图 26. Mn₂S₅/CaCO₃ 双功能催化 9H-茚合成茚酮衍生物

2024 年,陈铁桥教授课题组[39]报道了一种以易得的 2-苯甲酰基苯甲酸为起始原料,通过分子内 sp² 杂化的 C-H 芳基化脱羧反应,高效制备了茚酮及其衍生物(图 27)。该方法不仅适用于碳环的构建,还可用于合成杂环化合物,展现了广泛的底物普适性。此外,放大实验进一步验证了该方法在有机合成中工业化制备茚酮类化合物的潜力。但是反应过程需要使用昂贵的金属催化剂,显著增加了其合成。

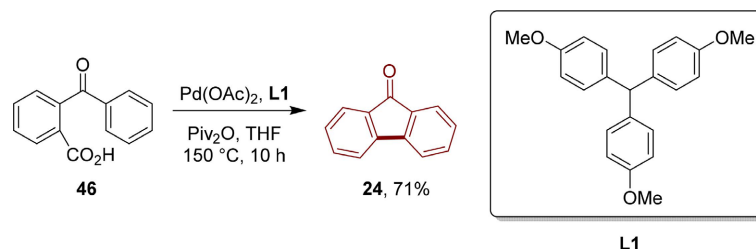


Figure 27. Intramolecular sp²-Hybridized C-H arylation decarboxylation
图 27. 分子内 sp² 杂化的 C-H 芳基化脱羧反应

2024 年, 侯中伟教授课题组^[40]报道了一种串联光催化/电化学环化的合成策略, 利用邻芳基苯基醛作为自由基前体, 成功生成了酰基自由基。在 PhCOOH 作为酸添加剂的条件下, 于 MeCN/H₂O 溶液中发生自由基环化反应, 高效合成了相应的茚酮衍生物(图 28)。该方法的关键在于 PQ 的双重作用, 既作为光敏剂又作为氢质子转移(HAT)试剂, 从而避免使用额外的金属催化剂、HAT 试剂或氧化剂, 具有良好的原子经济性。

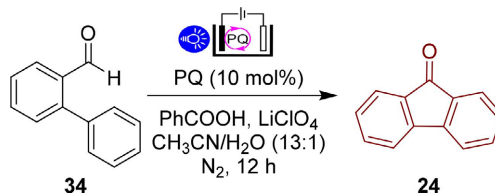


Figure 28. Photocatalytic-Electrochemical cyclization reaction
图 28. 光催化电化学环化反应

3. 结论与展望

本综述主要对茚酮化合物的结构、生物活性以及应用前景进行了简单的介绍。与此同时, 对茚酮及其衍生物的合成方法进行了归纳和总结: 主要包括 Friedel-Crafts 酰基化反应、过渡金属催化 C-H 活化以及氧化剂促进的交叉脱氢偶联反应等。这些方法为复杂茚酮化合物的合成提供了多样化的途径, 但仍存在一些亟待解决的问题: 1) 实现高区域选择性仍是合成茚酮化合物的关键难点; 2) 现有方法对底物官能团的耐受性有限, 难以高效合成结构复杂的茚酮化合物; 3) 部分方法依赖强酸、强碱、过氧化物或高温等苛刻条件, 限制了其实际应用范围; 4) 过渡金属催化剂的成本较高, 不利于大规模工业化生产。

尽管茚酮化合物的研究已取得重要进展, 未来研究仍需发展高效、低成本的绿色合成路线(如无溶剂反应、光催化合成), 降低传统方法对有毒试剂和昂贵金属催化剂的依赖, 提升工业化可行性。推动茚酮体系与纳米技术、生物工程等领域的交叉融合, 开发多功能复合材料, 突破单一材料性能瓶颈。

基金项目

本项目得到甘肃省科技计划项目(项目编号: 22YF7GA144)和国家自然科学基金项目(项目编号: 22161026)的资助。

参考文献

- [1] Sun, Q.J., Fan, B.H., Tan, Z.A., Yang, C.H., Li, Y.F. and Yang, Y. (2006) White Light from Polymer Light-Emitting Diodes: Utilization of Fluorenone Defects and Exciplex. *Applied Physics Letters*, **88**, Article 163510.

- <https://doi.org/10.1063/1.2197318>
- [2] Zhang, X., Han, J., Li, P., Ji, X. and Zhang, Z. (2009) Improved, Highly Efficient, and Green Synthesis of Bromofluorenones and Nitrofluorenones in Water. *Synthetic Communications*, **39**, 3804-3815. <https://doi.org/10.1080/00397910902838904>
- [3] Terao, K., Terao, Y., Teramoto, A., Nakamura, N., Fujiki, M. and Sato, T. (2001) Temperature and Solvent Dependence of Stiffness of Poly{n-Hexyl-[(s)-3-Methylpentyl]Silylene} in Dilute Solutions. *Macromolecules*, **34**, 4519-4525. <https://doi.org/10.1021/ma010212w>
- [4] Facchetti, A. (2010) π -Conjugated Polymers for Organic Electronics and Photovoltaic Cell Applications. *Chemistry of Materials*, **23**, 733-758. <https://doi.org/10.1021/cm102419z>
- [5] Rao, M.L.N. and Dasgupta, P. (2012) Palladium Catalyzed Atom-Economic Synthesis of Functionalized 9-(Diaryl-methylene)-9H-Fluorenes Using Triarylbismuths in One-Pot Bis-Coupling Process. *Tetrahedron Letters*, **53**, 162-165. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.156>
- [6] Yuan, M., Wang, D., Xue, P., Wang, W., Wang, J., Tu, Q., *et al.* (2014) Fluorenone Organic Crystals: Two-Color Luminescence Switching and Reversible Phase Transformations between π - π Stacking-Directed Packing and Hydrogen Bond-Directed Packing. *Chemistry of Materials*, **26**, 2467-2477. <https://doi.org/10.1021/cm500441r>
- [7] Greenlee, M.L., Laub, J.B., Rouen, G.P., DiNinno, F., Hammond, M.L., Huber, J.L., *et al.* (1999) Dicationic 2-Fluorenylcarbapenems: Potent Anti-MRS Agents with Improved Solubility and Pharmacokinetic Properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **9**, 3225-3230. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(99\)00567-3](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(99)00567-3)
- [8] Perry, P.J., Read, M.A., Davies, R.T., Gowan, S.M., Reszka, A.P., Wood, A.A., *et al.* (1999) 2,7-Disubstituted Amidofluorenone Derivatives as Inhibitors of Human Telomerase. *Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 2679-2684. <https://doi.org/10.1021/jm990084q>
- [9] Fu, J.-M., Zhao, B.-P., Sharp, M.J. and Snieckus, V. (1994) *ortho* and Remote Metalation—Cross Coupling Strategies. Total Synthesis of the Naturally Occurring Fluorenone Dengibsinin and the Azafluoranthene Alkaloid Imeluteine. *Canadian Journal of Chemistry*, **72**, 227-236. <https://doi.org/10.1139/v94-035>
- [10] Nicolaou, K.C., Li, H., Nold, A.L., Pappo, D. and Lenzen, A. (2007) Total Synthesis of Kinamycins C, F, and J. *Journal of the American Chemical Society*, **129**, 10356-10357. <https://doi.org/10.1021/ja074297d>
- [11] Kraus, G.A., Chaudhary, D., Yuan, Y. and Schuster, A. (2012) Nitromethyl Benzoate Annulation Reactions: A Rapid Construction of the Stealthin Skeleton. *Tetrahedron Letters*, **53**, 4444-4446. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.051>
- [12] Feng, Z., Lu, X., Gan, L., Zhang, Q. and Lin, L. (2020) Xanthenes, a Promising Anti-Inflammatory Scaffold: Structure, Activity, and Drug Likeness Analysis. *Molecules*, **25**, 598. <https://doi.org/10.3390/molecules25030598>
- [13] Câmara, G.B.M., Barbosa, R.d.M., García-Villén, F., Viseras, C., Almeida Júnior, R.F.d., Machado, P.R.L., *et al.* (2021) Nanocomposite Gels of Poloxamine and Laponite for β -Lapachone Release in Anticancer Therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **163**, Article 105861. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105861>
- [14] Andrews, E.R., Fleming, R.W., Grisar, J.M., Kihm, J.C., Wenstrup, D.L. and Mayer, G.D. (1974) Bis Basic-Substituted Polycyclic Aromatic Compounds. New Class of Antiviral Agents. 2. Tilorone and Related Bis-Basic Ethers of Fluorenone, Fluorenol, and Fluorene. *Journal of Medicinal Chemistry*, **17**, 882-886. <https://doi.org/10.1021/jm00254a020>
- [15] Robarge, M.J., Husbands, S.M., Kiełtyka, A., Brodbeck, R., Thurkauf, A. and Newman, A.H. (2001) Design and Synthesis of [(2,3-Dichlorophenyl)Piperazin-1-Yl]Alkylfluorenylcarboxamides as Novel Ligands Selective for the Dopamine D₃ Receptor Subtype. *Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 3175-3186. <https://doi.org/10.1021/jm010146o>
- [16] Lee, S., Esteva-Font, C., Phuan, P., Anderson, M.O. and Verkman, A.S. (2015) Discovery, Synthesis and Structure-Activity Analysis of Symmetrical 2,7-Disubstituted Fluorenones as Urea Transporter Inhibitors. *MedChemComm*, **6**, 1278-1284. <https://doi.org/10.1039/c5md00198f>
- [17] Liu, X., Luo, H., Huang, Y., Bao, J., Tang, G., Chen, Y., *et al.* (2013) Selaginpulvilins A-D, New Phosphodiesterase-4 Inhibitors with an Unprecedented Skeleton from *Selaginella pulvinata*. *Organic Letters*, **16**, 282-285. <https://doi.org/10.1021/ol403282f>
- [18] Ye, F., Haddad, M., Michelet, V. and Ratovelomanana-Vidal, V. (2016) Access toward Fluorenone Derivatives through Solvent-Free Ruthenium Trichloride Mediated [2 + 2 + 2] Cycloadditions. *Organic Letters*, **18**, 5612-5615. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02840>
- [19] Chen, X., Ozturk, S. and Sorensen, E.J. (2017) Synthesis of Fluorenones from Benzaldehydes and Aryl Iodides: Dual C-H Functionalizations Using a Transient Directing Group. *Organic Letters*, **19**, 1140-1143. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00161>
- [20] Manick, A., Salgues, B., Parrain, J., Zaborova, E., Fages, F., Amatore, M., *et al.* (2020) Access to Fluorenones Using Benzocyclopentenone Surrogate as Partner for the [2 + 2 + 2] Cycloaddition Reaction. *Organic Letters*, **22**, 1894-1898. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00235>

- [21] Xie, Y., Huang, R., Li, R., Zhang, C., Fu, J., Zhao, L., *et al.* (2020) Metal-Free [3+3] Benzannulation of 1-Indanylidene-Malononitrile with Morita-Baylis-Hillman Carbonates: Direct Access to Functionalized Fluorene and Fluorenone Derivatives. *Chemical Communications*, **56**, 1948-1951. <https://doi.org/10.1039/d0cc00143k>
- [22] Liu, X., Sheng, H., Zhou, Y. and Song, Q. (2021) Pd-Catalyzed Assembly of Fluoren-9-Ones by Merging of C-H Activation and Difluorocarbene Transfer. *Organic Letters*, **23**, 2543-2547. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00467>
- [23] An, G., Wang, L. and Han, J. (2021) Palladium Catalyzed Regioselective Cyclization of Arylcarboxylic Acids via Radical Intermediates with Diaryliodonium Salts. *Organic Letters*, **23**, 8688-8693. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03016>
- [24] Parui, N., Mandal, T. and Dash, J. (2023) Rapid Access to Substituted Indenones through Grignard Reaction and Its Application in the Synthesis of Fluorenones Using Ring Closing Metathesis. *European Journal of Organic Chemistry*, **26**, e202201285. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202201285>
- [25] Li, W., Yu, Y., Yang, J., Fu, K., Zhang, X., Shi, S., *et al.* (2023) Synthesis of Fluoren-9-Ones via Pd-Catalyzed Annulation of 2-Iodobiphenyls with Vinylene Carbonate. *Chemistry—An Asian Journal*, **19**, e202301040. <https://doi.org/10.1002/asia.202301040>
- [26] Laha, J.K., Jethava, K.P. and Patel, S. (2015) Scope of Successive C-H Functionalizations of the Methyl Group in 3-Picolines: Intramolecular Carbonylation of Arenes to the Metal-Free Synthesis of 4-Azafluorenones. *Organic Letters*, **17**, 5890-5893. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03071>
- [27] Tang, J., Zhao, S., Wei, Y., Quan, Z. and Huo, C. (2017) CBr₄ Promoted Intramolecular Aerobic Oxidative Dehydrogenative Arylation of Aldehydes: Application in the Synthesis of Xanthenes and Fluorenones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **15**, 1589-1592. <https://doi.org/10.1039/c7ob00080d>
- [28] Gao, Q. and Xu, S. (2018) Palladium-Catalyzed Synthesis of Fluorenones from Bis(2-Bromophenyl)Methanols. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **16**, 208-212. <https://doi.org/10.1039/c7ob02895d>
- [29] Amaya, T. and Fujimoto, H. (2018) Iron(III) Nitrate-Induced Aerobic and Catalytic Oxidative Cleavage of Olefins. *Tetrahedron Letters*, **59**, 2657-2660. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.05.070>
- [30] Shen, H., Xiao, X. and Hoye, T.R. (2019) Benzyne Cascade Reactions via Benzoxetenonium Ions and Their Rearrangements to *o*-Quinone Methides. *Organic Letters*, **21**, 1672-1675. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00215>
- [31] Dharpure, P.D., Bhowmick, A., Warghude, P.K. and Bhat, R.G. (2020) Visible-Light Mediated Facile Dithiane Deprotection under Metal Free Conditions. *Tetrahedron Letters*, **61**, Article 151407. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151407>
- [32] Jourjine, I.A.P., Zeisel, L., Krauß, J. and Bracher, F. (2021) Synthesis of Highly Substituted Fluorenones via Metal-Free TBHP-Promoted Oxidative Cyclization of 2-(Aminomethyl)biphenyls. Application to the Total Synthesis of Nobilone. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **17**, 2668-2679. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.181>
- [33] Wang, D., Shi, Z., Zhang, X., Cui, Z. and Wang, Q. (2021) O₂-Mediated Transformation of 9-Phenanthrenol: An Approach to the Synthesis of Phenanthrenyl Ketal and 9-Fluorenones. *Organic Chemistry Frontiers*, **8**, 266-272. <https://doi.org/10.1039/d0qo01234c>
- [34] Laha, J.K., Gulati, U., Saima, Schulte, T. and Breugst, M. (2022) pH-Controlled Intramolecular Decarboxylative Cyclization of Biarylacetic Acids: Implication on Umpolung Reactivity of Aroyl Radicals. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 6638-6656. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00295>
- [35] Hamada, S. and Yoshida, S. (2023) Synthesis of Fluorenones and Xanthenes through Intramolecular C-F Arylation. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **96**, 401-405. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20230042>
- [36] Yang, X., Guo, Y., Tong, H., Liu, R. and Zhou, R. (2023) Metal-Free Acceptorless Dehydrogenative Cross-Coupling of Aldehydes/Alcohols with Alcohols. *Green Chemistry*, **25**, 1672-1678. <https://doi.org/10.1039/d2gc04594j>
- [37] Fan, T., Wang, M., Yin, Y., Fang, L., Xu, H., Wu, G., *et al.* (2023) Porous Aromatic Framework Covalently Embedded with *N*-Hydroxyphthalimide as Metal-Free Heterogeneous Catalyst for Highly Efficient and Selective Aerobic Oxidation. *ChemCatChem*, **16**, e202301171. <https://doi.org/10.1002/cctc.202301171>
- [38] Zhang, B., Li, Y., Zhu, Y., Zhu, F., Liao, S., Gao, X., *et al.* (2024) Manganese/CaCO₃-Based Dual Functional Catalyst Facilitating Basic Catalysis Activity and Stability for the Selective Oxidation of Aromatics. *Applied Surface Science*, **654**, Article 159522. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2024.159522>
- [39] Zhang, S., Cen, M., Li, C., Liu, L., Huang, T. and Chen, T. (2024) Pd-Catalyzed Decarbonylative *sp*² C-H Arylation: Construction of Five- and Six-Membered (Hetero)Cyclic Compounds. *Organic Letters*, **26**, 4660-4665. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c01412>
- [40] He, H., Pan, C., Hou, Z., Sun, M. and Wang, L. (2024) Organocatalyzed Photoelectrochemistry for the Generation of Acyl and Phosphoryl Radicals through Hydrogen Atom-Transfer Process. *The Journal of Organic Chemistry*, **89**, 7531-7540. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00189>