

联苯类化合物的合成研究进展

张 怡, 赵凯丽, 薛梓超, 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4月30日; 录用日期: 2025年6月20日; 发布日期: 2025年6月30日

摘 要

联苯类化合物是重要的化工中间体, 具有联苯骨架的分子在药物、农用化学品、配体、手性试剂、聚合物和有机材料中都有广泛的应用, 因此, 此类化合物的合成引起了学术界和工业界的极大兴趣。化学家们发展了许多合成方法, 在本文中, 首先综述了联苯类化合物的结构特征和应用前景, 然后从反应类型对近年来合成联苯类化合物的方法进行了总结和归纳, 为此类化合物的合成研究提供借鉴。

关键词

联苯类化合物, 偶联反应, 环化反应

Research Progress on the Synthesis of Biphenyl Compounds

Yi Zhang, Kaili Zhao, Zichao Xue, Xiaohui Fan*

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

Received: Apr. 30th, 2025; accepted: Jun. 20th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

Biphenyl compounds are important chemical intermediates, and molecules with a biphenyl skeleton have a wide range of applications in pharmaceuticals, agricultural chemicals, ligands, chiral reagents, polymers, and organic materials. Therefore, the synthesis of such compounds has aroused great interest in both academia and industry. Chemists have developed many synthetic methods. In this article, we first summarize the structural characteristics and application prospects of biphenyl compounds, and then summarize and generalize the methods for synthesizing biphenyl compounds in recent years from the perspective of reaction types, providing reference for the synthesis research of such compounds.

*通讯作者。

Keywords

Biphenyl Compounds, Coupling Reactions, Cyclization Reaction

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

联苯(Biphenyl)由通过[1,1']位相连的两个苯环组成,其化学性质与苯相似,主要发生亲电取代反应(如卤代、硝化、磺化等)。其作为重要的有机化学中间体,不仅是多种具有药理活性化合物的核心结构单元[1]-[4],且在药物研发、农业生产及光电材料等领域展现出多元应用价值[5] [6]。Bemis 及其同事分析了 5120 种市售药物的框架,得出结论: 50%的已知药物由 32 种骨架组成,联苯就是其中之一[7]。例如, Diflunisal、Fenbrufen 和 Flurbiprofen 是非甾体类抗炎药的典型例子, Losartan 是首个用于治疗高血压的受体拮抗剂。此外,含有联芳基骨架的生物活性分子还有很多[8]-[12] (图 1)。

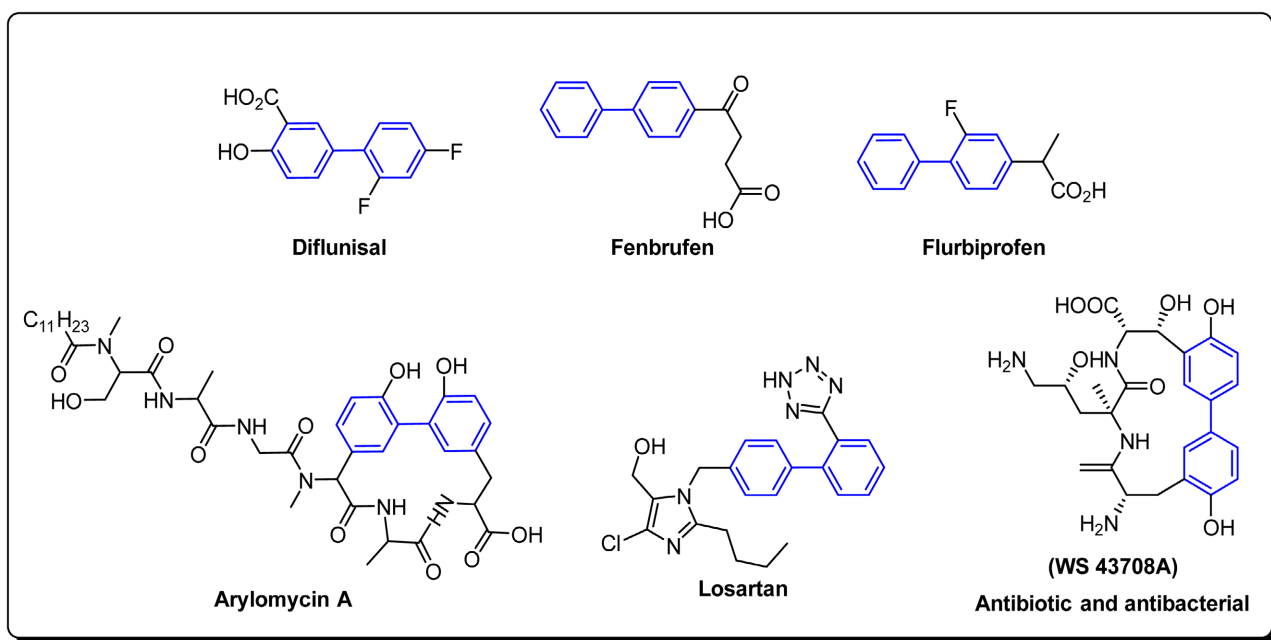


Figure 1. Examples of structures of commercial drugs and natural products containing biphenyl skeleton

图 1. 含有联苯骨架的市售药物及天然产物

近年来,许多联苯衍生物已被专利化并广泛应用于医学领域,其药理活性覆盖抗雄性激素[13]、免疫抑制剂等多个维度,具体表现为抗真菌、抗菌、抗微生物、抗增殖、抗骨质疏松、抗肿瘤、抗白血病、抗胆碱酯酶和抗疟疾等功效[14],例如, 6-(3-(金刚烷-1-基)-4-甲氧基苯基)-2-萘酸(商品名阿达帕烯)作为第三代外用类维生素 A,主要用于治疗寻常性痤疮,并具有抗炎和抗菌作用; Sonidegib 是用于治疗基底细胞癌的药物[15]; Tazemetostat 作为组蛋白甲基转移酶抑制剂,自 2020 年 7 月获美国食品药品监督管理局(FDA)批准后,已成为上皮样肉瘤的重要治疗选择[16] [17] (图 2)。

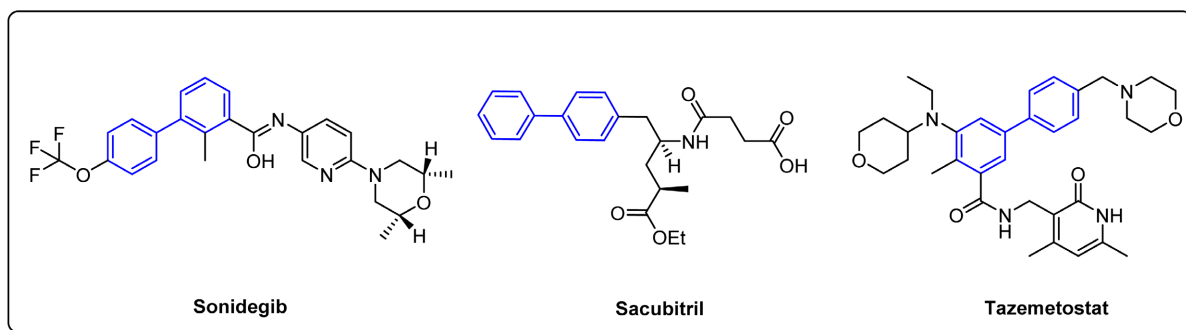


Figure 2. The application of biphenyl compounds in the medical field

图 2. 联苯类化合物在医学领域的应用

2. 联苯类化合物的合成研究进展

2.1. 偶联反应合成联苯类化合物

2.1.1. 金属催化的偶联反应合成联苯类化合物

联苯类化合物的化学历史可追溯至 160 年前。1855 年, 相关合成探索正式开启, 19 世纪末, Wurtz 首次报道了通过钠介质偶联反应形成 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键的试验, 1862 年, Fittig 将反应扩展到芳基阴离子与芳基卤化物等亲电试剂在 Na、Li、Au、Cu 和 Ag 等多种金属表面存在下的偶联反应。这一反应过程涉及脱卤反应, 随后是脱卤分子的扩散, 最终实现两个芳基卤化物 **2.1** 之间的偶联过程, 得到联苯衍生物 **2.2** (图 3)。这一开创性工作为后续联苯化合物的合成奠定了基础, 并推动了有机合成化学的发展。

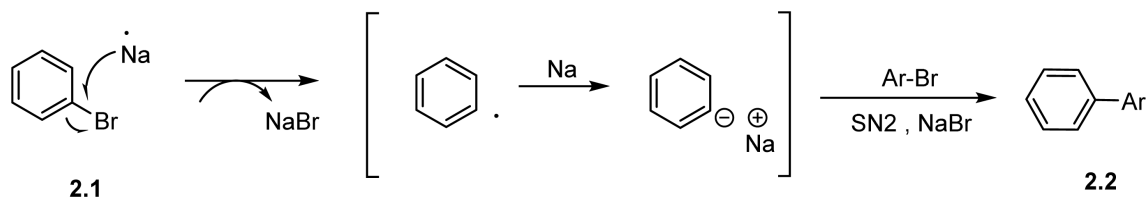


Figure 3. The sodium medium coupling reaction forms $C(sp^3)-C(sp^3)$ bonds

图 3. 钠介质偶联反应形成 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键

目前, 实验室中合成联苯类化合物的方法多为贵金属催化的偶联反应, 包括 Suzuki 偶联、Stille 偶联、Negishi 偶联、Kumada 偶联、Hiyama 偶联和 Ullmann 偶联等。

Suzuki 偶联是合成联苯衍生物的一种高产且适用范围广的方法[18]。该反应通过钯催化剂催化芳基卤化物与芳基硼酸或硼酸酯的偶联来实现(图 4)。与其他偶联反应相比, Suzuki 偶联反应具有显著优势: 它不需要惰性气氛条件, 并且反应可以在水相中进行。然而, 传统 Suzuki 偶联工艺也存在一些局限性, 其中最突出的问题是钯催化剂价格昂贵且具有毒性, 同时难以从反应混合物中完全分离。鉴于这些缺点, 使得其在工业上大规模应用的可能性降低, 尽管如此, Suzuki 偶联反应因其高效性和广泛的底物适用性, 其依旧是联苯类化合物合成的有效方法之一。

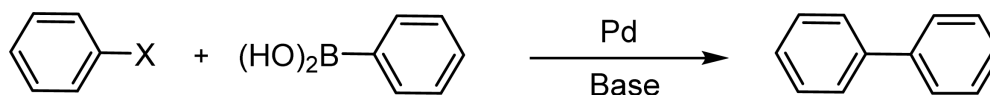


Figure 4. Palladium-catalyzed coupling reaction of aryl halides with aryl boronic acids or boronic esters to synthesize biphenyl compounds

图 4. 钯催化芳基卤化物与芳基硼酸或硼酸酯的偶联反应合成联苯类化合物

2003年,朱磊小组开发了一种用无配体钯催化剂取代 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 的 Miyaura 芳基硼酸盐合成方法。研究发现,无配体的醋酸钯在该偶联反应中表现出优异的催化性能。这种改进的方法在操作简便性、催化剂去除效率以及催化剂成本等方面优于原始的 Miyaura 合成。在标准条件下($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, KOAc , DMF , 80°C),芳基卤化物(ArX)可高效转化为其相应的硼酸盐 **2.3**。然后将 ArX 与 3 mol% 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和 1.5 当量的碳酸铯一起加入到反应混合物中。并在 80°C 下加热条件下过夜,即可得到联芳基产物,此外,以这种方式形成的硼酸盐可以直接用于 Suzuki 偶联反应(图 5) [19]。这一改进方法不仅优化了产物中的杂质分布,还显著降低了重金属污染,为后续研究者合成联苯类化合物提供了一种更绿色的方法参考。

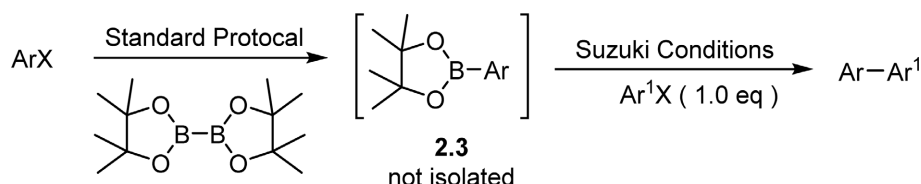


Figure 5. Suzuki coupling reaction to synthesize biphenyl derivatives

图 5. Suzuki 偶联反应合成联苯类化合物

Stille 交叉偶联反应是一种在锡烷 **2.5** 和芳基卤试剂 **2.4** 之间形成 C-C 键的重要方法(图 6)。然而,该反应的应用受到一定限制,主要原因是锡烷类化合物在水中的溶解性较差,并且具有较高的毒性。这些局限性使得 Stille 偶联反应在实际应用中面临挑战,特别是在环境友好性和操作安全性方面。

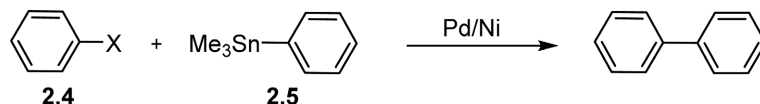


Figure 6. Stille cross-coupling reaction for the synthesis of biphenyl compounds

图 6. Stille 交叉偶联反应合成联苯类化合物

2014 年,谭鑫小组建立了 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的两个芳基卤化物的高效交叉偶联反应(图 7)。该方法将锡化反应与交叉偶联合并在单一反应体系中进行,可以在 100°C 的水相中微波加热快速(10 min)制备各种双芳基化合物,且收率较高。该方法具有良好的官能团耐受性,且多种类型的底物均可参与反应高效生成相应的偶联产物,包括芳基和杂芳基溴化物或碘化物。此外,该反应在 2,5-二溴吡啶的交叉偶联中表现出很高的区域选择性,这使得一锅迭代二氮化反应成为可能。该方法的突出优点是省去了芳基锡烷的分离纯化步骤,采用微波加热,水作为单一溶剂,显著提高了双芳基化合物的合成效率[20]。

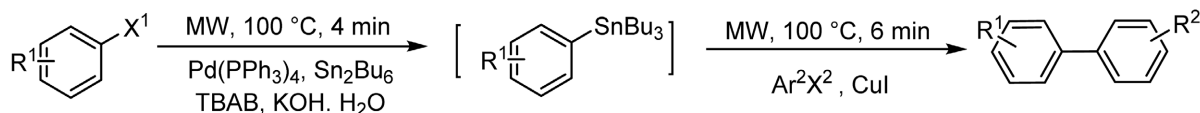


Figure 7. Synthesis of biphenyl compounds through the coupling reaction of aryl halides catalyzed by $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

图 7. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的芳基卤化物偶联反应合成联苯类化合物

2016 年,王东宇小组报道了镍催化季铵盐通过 C-N 键裂解的 Stille 交叉偶联反应合成联苯衍生物(图 8)。芳基/烷基-三甲基铵盐 $[\text{Ar/R-NMe}_3]^+$ **2.6** 在催化量的 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 和咪唑配体以及 3.0 当量的 CsF 存在下,与芳基锡烷 **2.7** 顺利发生反应,生成相应的联芳基产物。该反应的显著优势在于能够将胺类或季铵盐直接转化为多环芳烃,拓展了 Stille 偶联反应的应用范围,并为 C-N 键活化策略提供了新的思路[21]。

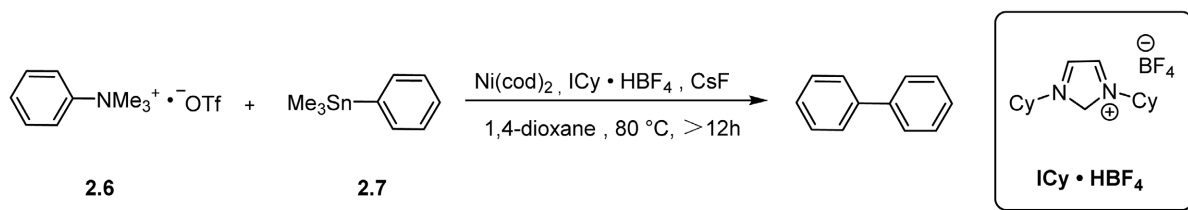


Figure 8. Nickel-catalyzed Stille cross-coupling reaction for the synthesis of biphenyl compounds

图 8. 镍催化的 Stille 交叉偶联反应合成联苯类化合物

Negishi 偶联反应是合成联苯及其衍生物(图 9)中常用的 C-C 偶联反应之一。该反应通过有机锌试剂与有机卤化物之间的偶联形成 C-C 键。多种过渡金属催化剂, 如 Pd、Ni、Cu、Fe 和 Co, 均可用于催化该反应。Negishi 偶联反应因其高效性、广泛的底物适用性以及良好的官能团耐受性, 成为有机化学中构建 C-C 键的重要工具之一。

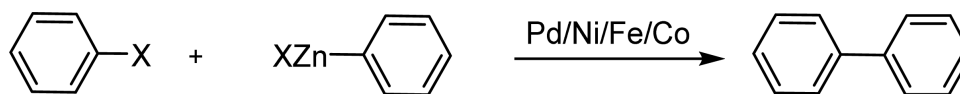


Figure 9. Synthesis of biphenyl compounds by Negishi coupling reaction

图 9. Negishi 偶联反应合成联苯类化合物

2005 年, Andrei Gavryushi 小组报道了一种有效的镍催化的芳基卤化锌 **2.8** 与芳基溴化物 **2.9**、三氟甲烷磺酸酯和活化氯化物的交叉偶联反应合成联苯类化合物(图 10), 该反应使用非常少量的 NiCl_2 (0.05 mol%)作为催化剂, 并以 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ 和 DMAP (各 0.2 mol%)作为配体。该方法的显著优势在于其广泛的反应适用性, 大多数交叉偶联在室温下就可高效进行[22]。

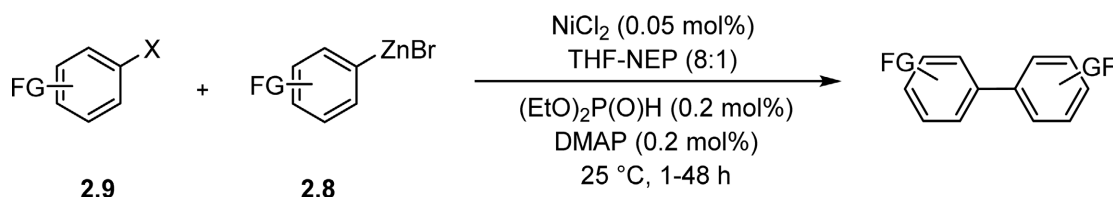


Figure 10. Nickel-catalyzed cross-coupling reactions for the synthesis of biphenyl compounds

图 10. 镍催化的交叉偶联反应合成联苯类化合物

Kumada 偶联反应是一种直接且高效的合成联苯的方法, 它通过格氏试剂与芳基卤化物 **2.10** 或芳基甲苯磺酸盐 **2.11** 反应实现(图 11), 该方法的一个显著优势是无需预先合成硼酸衍生物, 从而简化了反应步骤。然而, 与 Suzuki 和 Stille 反应相比, Kumada 偶联反应的官能团耐受性相对较低。尽管如此, 相较于 Negishi 偶联反应, Kumada 偶联展现出更高的优越性, 因为它避免了将格氏试剂转化为锌化合物这一额外步骤, 而锌化合物是 Negishi 偶联反应的必要起始材料[23]。

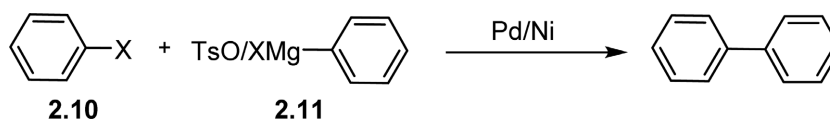


Figure 11. Kumada coupling reaction to synthesize biaryl compounds

图 11. Kumada 偶联反应合成联苯类化合物

2009 年, Arpad Kiss 小组开发了一种新型的非均相镁镧混合氧化物固体碱负载镍(II)催化剂。该催化

剂成功用于芳基卤化物,特别是芳基溴化物的 Kumada 偶联反应(图 12)。研究团队通过优化反应条件,实现了芳基溴化镁或碘化物与芳基卤化物(特别是溴化物)的高效偶联,并获得了良好的收率。此外,该催化剂的非均相特性使得反应结束后能够轻松实现催化剂与反应混合物的分离,从而有效避免了产物中镍残留的问题,进一步提升了反应的实用性和产物的纯度[24]。

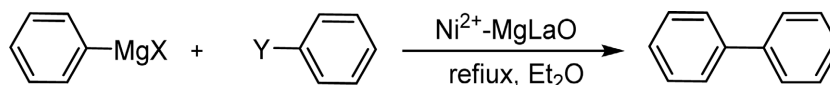


Figure 12. Synthesis of biphenyl derivatives through Kumada coupling reaction catalyzed by nickel (II) catalyst

图 12. 镍(II)催化剂催化的 Kumada 偶联反应合成联苯类化合物

Hiyama 交叉偶联是在碱或催化量的四丁基氟化铵(活化试剂)存在下,有机硅烷 2.12 和芳基卤化物 2.13 之间的钯催化反应(图 13)。该反应是由 Hiyama 和 Hatanaka 于 1988 年首次提出。并在温和或微波条件下实现了中等至良好产率的联苯化合物合成。与 Suzuki 偶联相比,Hiyama 反应的优势在于其使用的有机硅烷原料价格远低于有机硼烷化合物,因此成为一种具有潜力的替代方法。然而,由于 C-Si 键的低极化,反应通常需要高负载有毒且昂贵的钯催化剂。这不仅增加了成本,还引入了毒性和环境问题。这一缺点限制了 Hiyama 交叉偶联反应在工业规模中的应用和推广[25]。

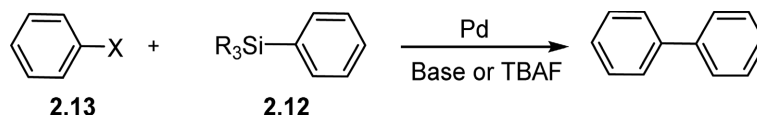


Figure 13. Hiyama cross-coupling reaction for the synthesis of biphenyl compounds

图 13. Hiyama 交叉偶联反应合成联苯类化合物

2014 年,Hiroki Saijo 小组报道了一种新的四氟乙烯 TFE 或氟芳烃 2.14 通过 C-F 键活化的无碱 Hiyama 偶联反应(图 14)。Pd(0)催化的四氟乙烯 Hiyama 偶联反应在无碱条件下进行,成功合成了 α,β,β -三氟苯乙烯衍生物。此外,研究团队还发现,Ni(0)催化的全氟芳烃 Hiyama 偶联反应也在没有碱的情况下发生。这些反应的关键中间体是通过 C-F 键的氧化加成原位产生的一种过渡金属氟化物络合物。该络合物中间体在无碱反应中起着至关重要的作用。

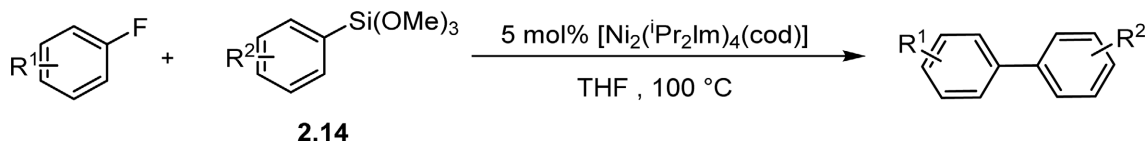


Figure 14. Alkali-free Hiyama coupling reaction for the synthesis of biphenyl compounds

图 14. 无碱 Hiyama 偶联反应合成联苯类化合物

Ullmann 偶联反应是历史上首个利用过渡金属铜作为催化剂实现联苯合成的反应(图 15)。在早期,由于反应条件恶劣、收率低和对铜催化剂的高要求,这种偶联反应在有机合成中的应用有限。近年来,随着催化技术的不断进步,研究者们已经开发了各种方法来克服 Ullmann 偶联反应的缺点。例如,通过使用可重复使用的金或钯纳米粒子负载催化剂[26][27]、电化学方法[28]、离子液体超临界二氧化碳系统[29][30],Ullmann 反应产物的收率得到了提高,这些改进不仅拓宽了 Ullmann 偶联反应的应用范围,还为其在绿色化学和可持续合成中的发展提供了新的可能性。

1904 年,Ullmann 等人首次发现,在铜粉催化剂加热作用下,碘苯可转化为高纯度的联苯[31]。这一突破性发现不仅成为有机化学领域的经典案例,还因其在合成取代苯基和复杂联苯衍生物中的广泛应用

而备受瞩目。以碘苯为原料在铜催化剂上合成联苯的过程主要包含三个关键步骤(图 16): 碘苯在加热条件下解离生成苯基自由基和碘原子; 随后, 两个苯基自由基相遇; 最终结合形成联苯。研究表明, 碘苯在 180 K 时发生热活化解离, 而在 210 K 时完成联苯的生成。这一发现不仅为联苯的高效合成提供了一种重要方法, 还为深入理解金属催化下 C-C 键的形成机制奠定了坚实的理论基础, 对后续有机合成化学的发展产生了深远影响。

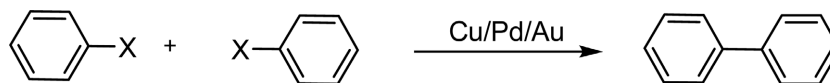


Figure 15. Ullmann coupling reaction to synthesize biphenyl compounds

图 15. Ullmann 偶联反应合成联苯类化合物

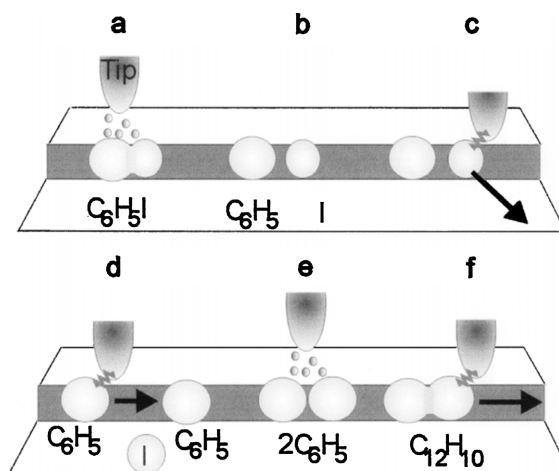


Figure 16. Synthesis of biphenyl compounds through copper-catalyzed Ullmann coupling reaction

图 16. 铜催化的 Ullmann 偶联反应合成联苯类化合物

2018 年, Akanksha Tyagi 小组取得重要进展, 成功开发了一种由非均相 TiO_2 光催化剂和负载型 Pd 金属催化剂组成的新型混合催化剂体系, 在温和条件下有效地进行各种芳基卤化物的光催化 Ullmann 偶联反应[32]。该反应是通过自由基加成-消除机制进行的(图 17), 与传统负载 Pd 的 TiO_2 光催化剂相比, 这一混合催化剂体系不仅有良好的产物收率, 还显著提高了反应的选择性。Pd 纳米粒子与 TiO_2 表面的分离带来了多重优势: 首先, 它提高了联芳基化合物的选择性, 其次, 这种分离结构使得对金属催化剂的改性(如制备双金属催化剂)成为可能, 而不影响其性能。

2.1.2. 无过渡金属催化的偶联反应合成联苯类化合物

2013 年, Maria E. Buden 小组报道了一种无金属光诱导的直接 C-H 芳基化合成双芳基化合物的方法[33](图 18), 这种环保型方法在室温条件下高效促进了未活化芳烃(如苯和噻吩)的芳基化反应, 适用于多种芳基和杂芳基卤化物, 包括 ArI 、 ArBr 甚至 ArCl 。此外, 研究团队还成功实现了双 C-H 键芳基化, 构建了扩展的 π 电子体系, 为复杂有机分子的构建打开了新的思路。基于研究结果, 作者提出了一种合理的反应机制, 认为自由基和自由基阴离子作为该光诱导反应的中间体。然而, 由于反应的高活性, 需要使用过量(150 当量)的苯(或芳烃)。目前, 该团队正在进一步研究将这种新方法扩展到更多的底物, 并且优化反应条件以提高其应用潜力。

2017 年, Florimond Cumine, 小组开发了一种在叔丁醇钾存在下引发碘和溴芳烃与苯交叉偶联反应的有效添加剂(图 19)。这些添加剂是 N,N -二取代二酮哌嗪衍生物 2.15 [34], 其中一些新型添加剂不仅

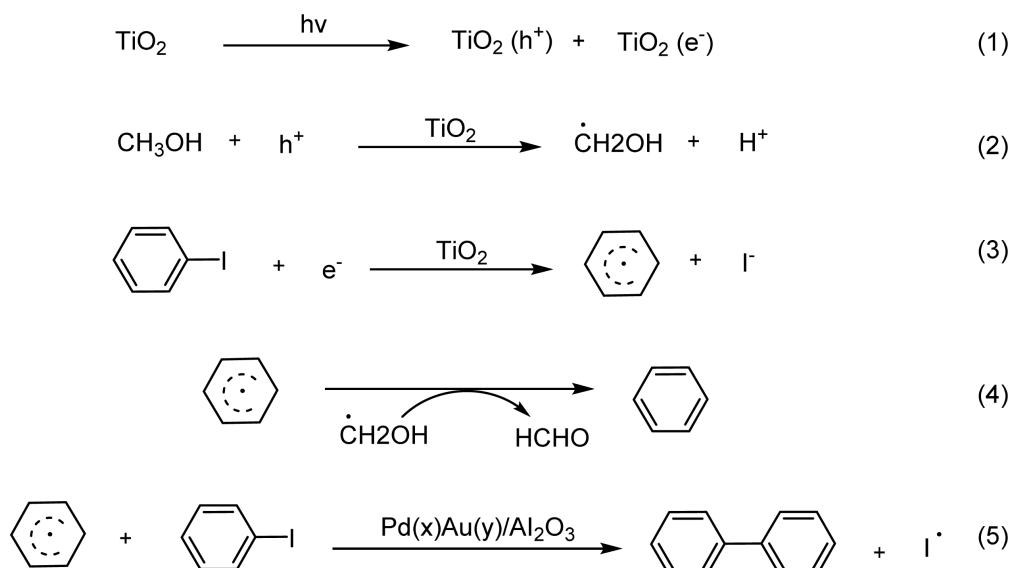


Figure 17. Photocatalytic Ullmann coupling reaction to synthesize biphenyl compounds

图 17. 光催化 Ullmann 偶联反应合成联苯类化合物

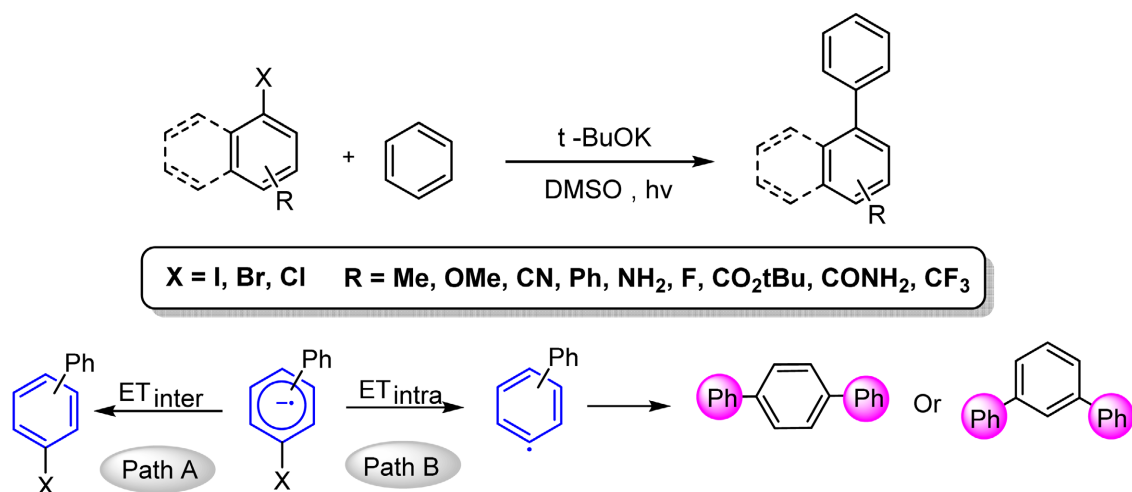


Figure 18. Metal-free light-induced C-H direct arylation synthesis of biphenyl compounds

图 18. 无金属光诱导 C-H 直接芳基化合成联苯类化合物

介导未活化的芳基碘化物的无过渡金属交叉偶联反应，还能实现芳基溴化物与苯的交联反应，其反应效果取决于连接到二酮哌嗪氮原子上的取代基的性质。然而，对于芳基氯化物而言，实现相同的反应仍然是一个具有挑战性的课题，可能需要开发更强效的电子供体来克服反应能垒。这一研究为无过渡金属催化的 C-C 键形成反应提供了新的思路，并展示了二酮哌嗪衍生物在有机合成中的潜在应用价值。

2020 年，刘正辉小组开发了一种优化的催化活性分子(2-(甲胺基)苯基)甲醇[35]。在 100℃下，经过 24 小时，各种芳基碘化物 **2.16** 可以以良好至优异的收率转化为相应的芳基化产物(图 20)，作者进行了一系列机理实验，并提出了可能的机理。机理实验证实，自由基参与了这种催化转化过程，而芳香族 C-H 键的断裂不是速率决定步骤。 K^+ 捕获实验进一步强调了强碱阳离子物种在反应中的关键作用。傅里叶变换红外光谱证明，催化体系是由小有机分子和 t-BuOK 之间的氢键激活的。此外，放大实验证实了催化体系工业应用的可行性，展示了这种无过渡金属的方法具有广阔的应用前景。

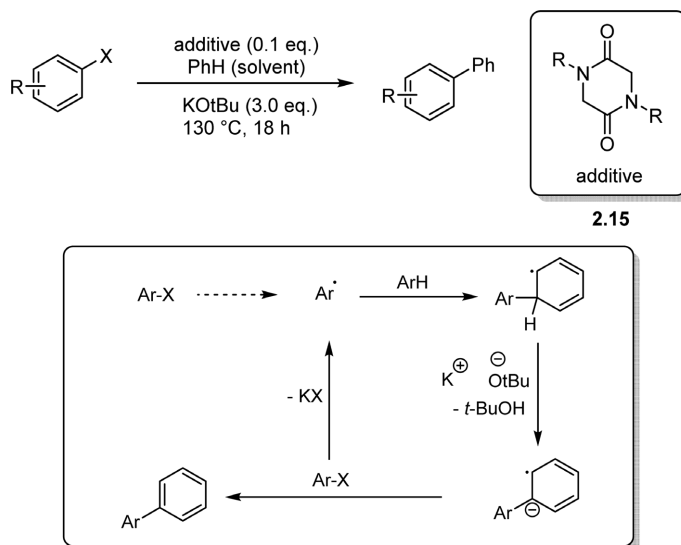


Figure 19. The cross-coupling reaction of iodine and brominated aromatic hydrocarbons with benzene to synthesize biphenyl compounds

图 19. 碘和溴芳烃与苯交叉偶联反应合成联苯类化合物

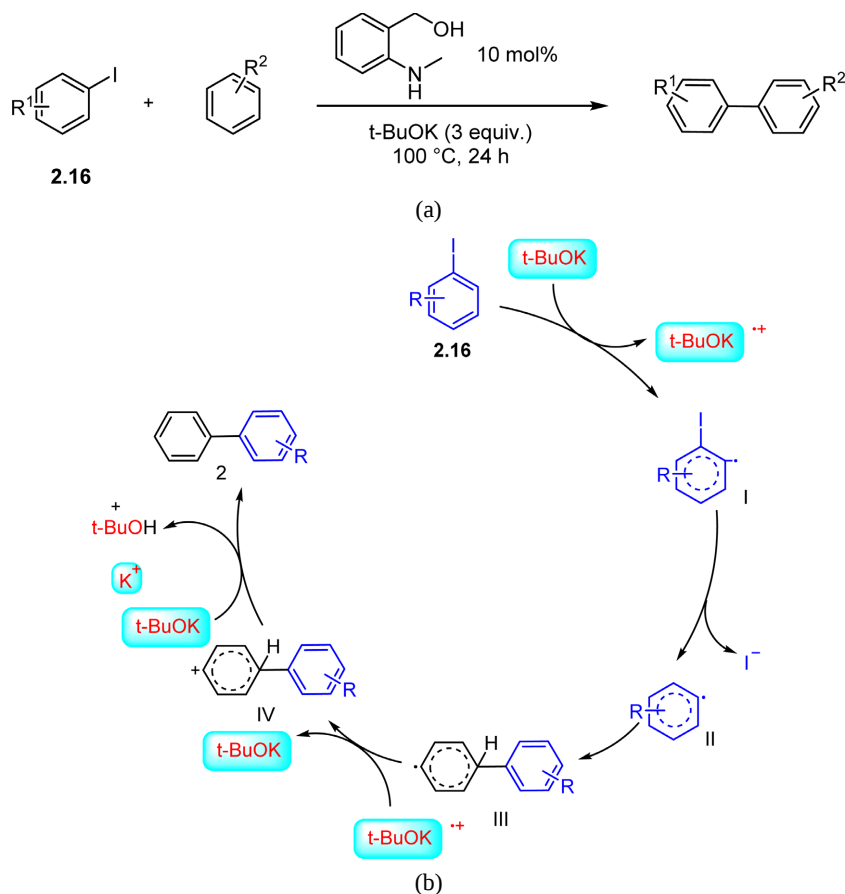


Figure 20. (a) (2-(Aminomethyl)phenyl)methanol catalyzed synthesis of biphenyl compounds from aryl iodides; (b) Mechanism of the synthesis of biphenyl compounds using (2-(aminomethyl)phenyl)methanol to catalyze aryl iodides

图 20. (a) (2-(甲胺基)苯基)甲醇催化芳基碘化物合成联苯类化合物; (b) (2-(甲胺基)苯基)甲醇催化芳基碘化物合成联苯类化合物反应机理

2.2. 通过开链化合物合成联苯类化合物

2.2.1. 分子间环化反应合成联苯类化合物

2013 年, 张梦扬小组成功地提出了一种新的一锅级联[3 + 3]方法[36], 通过两步反应合成了一系列间三苯基和磺酰基间三苯基(图 21): 该反应的第一步涉及查尔酮与烯丙基砜的 α -碳阴离子中间体发生 1,2-加成或 1,4-加成; 第二步则包括 TolSO₃Na 的消除、1,6-电环化、可能的中间体芳构化或质子交换、六元环的形成、脱水以及多种中间体的最终芳构化。通过 X 射线晶体分析, 研究团队确认了产物的结构骨架。该反应无过渡金属催化, 仅从简单的起始材料和试剂开始, 为间三苯基的合成研究和生物活性提供了一种潜在的方案, 具有重要的理论和应用价值。

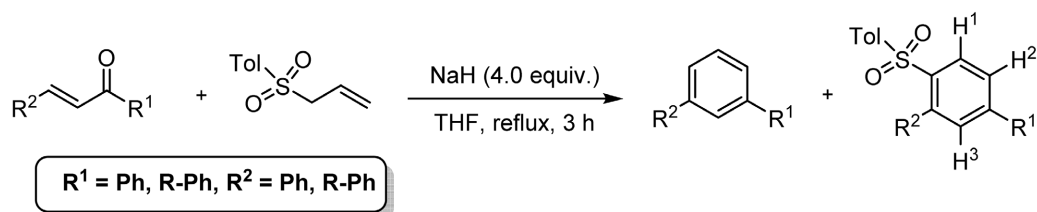


Figure 21. A one-pot cascade [3 + 3] method for synthesizing biphenyl compounds

图 21. 一锅级联[3 + 3]方法合成联苯类化合物

2018 年, Lakshminarayana Satham 小组报道了衍生的钐叶立德 **2.17** 对硝基烯丙基乙酸酯 **2.18** 进行的新颖[3 + 3]环化反应(图 22), 以中等至良好的收率合成了具有两个不同酯基和 2-位芳基的联芳基-1,4-二酯[37]。这种环化反应涉及 γ 选择性的 SN2 反应和 γ 选择性的分子内迈克尔加成反应, 具有高度的区域选择性, FTase (Farnesyltransferase)是治疗癌症、疟疾和许多其他疾病的潜在靶点, 能够致病 Ras 蛋白。联芳基-1,4-二酯是许多 FTase 抑制剂的常见前体, 也是聚合物化学中的潜在单体。

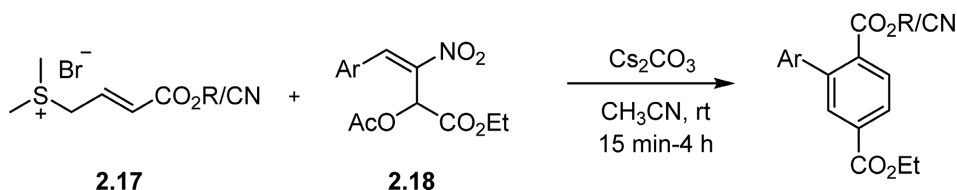


Figure 22. The novel [3 + 3] cyclization reaction of zinc-leaved Lide and nitro alkenyl acetate for the synthesis of biphenyl compounds

图 22. 钐叶立德与硝基烯丙基乙酸酯新型[3 + 3]环化反应合成联苯类化合物

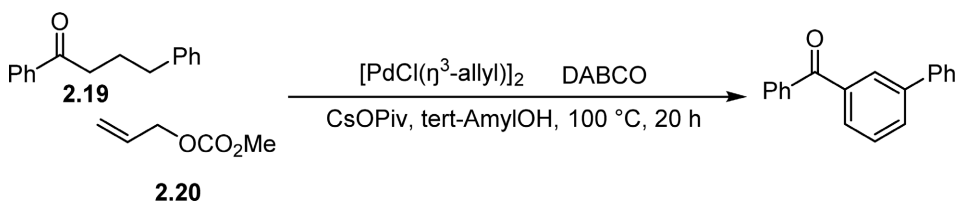


Figure 23. Palladium-catalyzed [3 + 3]-dehydroaromatization reaction for the synthesis of biphenyl compounds

图 23. 钯催化的[3 + 3]脱氢芳构化反应合成联苯类化合物

2022 年, Kenta Koike 小组报道了一种钯催化的丙基酮 **2.19** 和碳酸烯丙酯 **2.20** [3 + 3]脱氢芳构化反应合成含有联苯结构的二取代或三取代的芳香酮(图 23), 反应由五个步骤组成[38], 并且是在一锅操作装置中进行的。反应中取代的碳酸烯丙酯区域选择性取决于离去基团的位置。对独立制备的不饱和酮的机

理研究表明,从饱和酮催化生成不饱和酮对于提高反应效率和防止不饱和酮分解非常重要。作者正在对区域选择性、反应途径以及在合成其他芳香族化合物方面的进一步应用进行更详细的研究。

2023 年,卓春祥小组报道了钼催化的炔酮 **2.21** 和烯丙基胺 **2.22** 的分子间脱氧苯形成反应[39]。通过使用市售的钼催化剂,以高达 88% 的收率获得了各种不对称和未官能化的 1,3-二取代和 1,3,5-三取代苯(图 24)。通过合成转化、放大合成和生物活性分子的衍生化,进一步说明了该方法的合成潜力。初步的机理研究表明,这种苯形成过程可能是通过钼催化的氮杂迈克尔加成/[1,5]-氢化物转移/环化/芳构化级联反应实现。

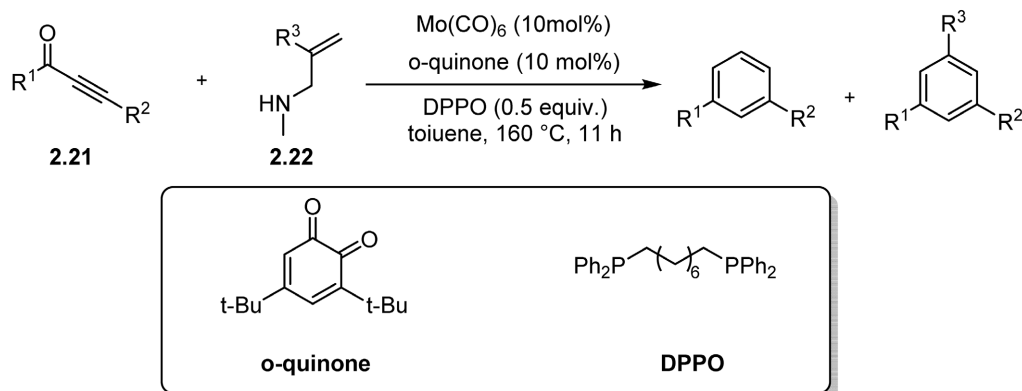


Figure 24. Molybdenum-catalyzed intermolecular deoxygenation reaction of alkynones and allyl amines to synthesize biphenyl compounds

图 24. 钼催化的炔酮和烯丙基胺的分子间脱氧反应合成联苯类化合物

2.2.2. 分子内环化反应合成联苯类化合物

2011 年, Satinath Sarkar 小组报道了一种新的使用 AlCl_3 从异戊二烯基苯乙酮、苯丙酮、二氢查耳酮、2-乙酰基萘和香叶基苯丙酮以中等至良好的收率合成取代联芳基的方法[40](图 25)。研究团队推测,联芳基可能是通过 AlCl_3 催化的多米诺反应序列,包括环形成(分子内羰基反应和环膨胀)、脱水、然后氧化芳构化形成。使用该方法合成的一些联芳基不易从替代方法中获得。这种新方法避免了过渡金属催化的交叉偶联反应、C-H 键活化和脱羧联芳基偶联。作者正在进行进一步的工作,以证明该方法在合成二苯乙烯、联芳醚、联苯甲烷和其他具有生物重要性的天然产物时的应用,而无需偶联反应。

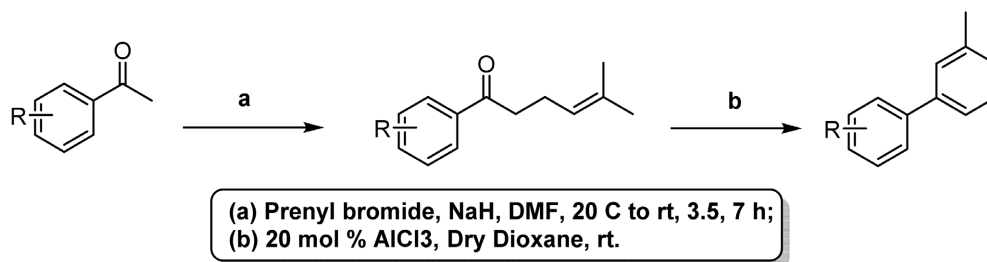


Figure 25. AlCl_3 catalyzes the synthesis of biphenyl compounds from isoprene-based phenylacetones, phenylketones, etc.

图 25. AlCl_3 催化异戊二烯基苯乙酮、苯丙酮等合成联苯类化合物

2015 年,张梦扬小组报道了在分子筛(MS)存在下, α -戊烯基胺 **2.23** 或 α -香叶基 β -芳基酮胺 **2.24** 的分子内羰基烯丙基化合成中高收率的取代苯[41](图 26),作者通过反应条件优化确定最优条件为 MS 加入下 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 为催化剂, MeNO_2 为溶剂,室温反应 8 h,接着对底物普适性进行探究,发现当 Ar 和 R

为芳基或烷基时, 对应产物的产率分别为 76%~86%和 73%~78%。不同的取代基对反应过程没有影响, 分离收率保持不变。这一方法为取代苯的合成提供了一种高效且条件温和的途径。

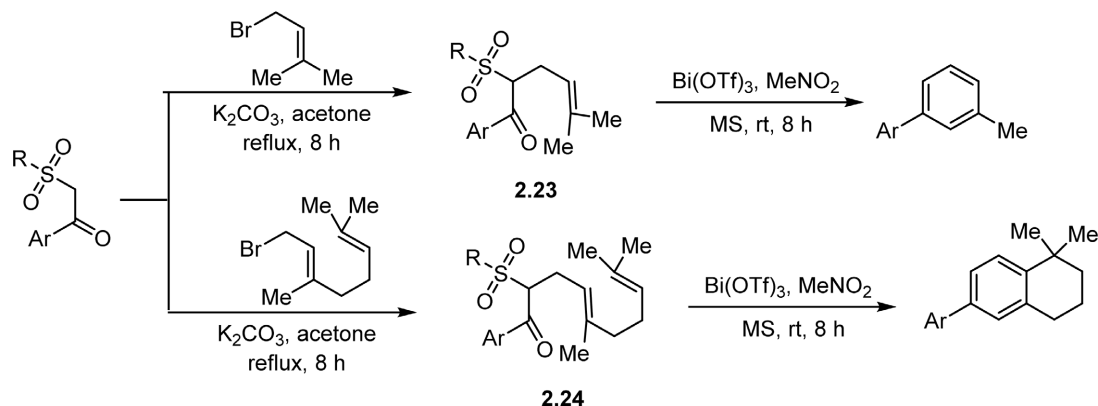


Figure 26. The intramolecular carbonyl allylation reaction of α -pentene or α -phenyl β -aryl ketone sulfone synthesizes substituted benzene

图 26. α -戊烯基或 α -香叶基 β -芳基酮磺的分子内羰基烯丙基化反应合成取代苯

3. 结论与展望

本文主要介绍了近年来联苯类化合物的合成研究进展。在现有合成策略中, 金属催化的偶联反应(如 Suzuki 偶联、Stille 偶联、Negishi 偶联、Kumada 偶联、Hiyama 偶联和 Ullmann 偶联等)仍是实验室制备联苯类化合物的主要方法。然而, 这些方法在实际应用中存在诸多局限性, 主要表现在以下几个方面:

(1) 反应选择性差; (2) 反应条件苛刻; (3) 贵金属催化剂成本高昂; (4) 产物中金属残留难以完全去除, 而且通过开链化合物构建联苯骨架的合成方法报道相对较少。因此, 开发新型的环芳构化反应转化策略和偶联反应催化体系, 在温和反应条件下实现联苯类化合物的经济、高效合成具有重要研究意义。这些研究进展将为联苯类化合物在功能材料、药物研发等领域的应用提供坚实的技术支持。

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] Leroux, F. (2004) Atropisomerism, Biphenyls, and Fluorine: A Comparison of Rotational Barriers and Twist Angles. *ChemBioChem*, **5**, 644-649. <https://doi.org/10.1002/cbic.200300906>
- [2] Panda, S.S. and Sharma, N.K. (2023) A New Transient Directing Group Diethoxyethyl-L-Proline Facilitates *ortho*-Arylation of Aryl-Amines/-Amino Acids via Pd-Catalyzed C(sp²)-h Activation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **21**, 1468-1477. <https://doi.org/10.1039/d2ob02145e>
- [3] Vasconcelos, S.N.S., Barbeiro, C.S., Khan, A.N. and Stefani, H.A. (2015) Synthesis of Biphenyl Tyrosine via Cross-Coupling Suzuki-Miyaura Reaction Using Aryltrifluoroborate Salts. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **26**, 765-774. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150038>
- [4] Ehlert, J., Kronemann, J., Zumbärgel, N. and Preller, M. (2019) Lipase-Catalyzed Chemoselective Ester Hydrolysis of Biomimetically Coupled Aryls for the Synthesis of Unsymmetric Biphenyl Esters. *Molecules*, **24**, Article No. 4272. <https://doi.org/10.3390/molecules24234272>
- [5] Jain, Z.J., Gide, P.S. and Kankate, R.S. (2017) Biphenyls and Their Derivatives as Synthetically and Pharmacologically Important Aromatic Structural Moieties. *Arabian Journal of Chemistry*, **10**, S2051-S2066. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.07.035>
- [6] Yang, J., Giuso, V., Hou, M., Remadna, E., Forté, J., Su, H., et al. (2023) Biphenyl Au(III) Complexes with Phosphine

- Ancillary Ligands: Synthesis, Optical Properties, and Electroluminescence in Light-Emitting Electrochemical Cells. *Inorganic Chemistry*, **62**, 4903-4921. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c04293>
- [7] Bemis, G.W. and Murcko, M.A. (1996) The Properties of Known Drugs. 1. Molecular Frameworks. *Journal of Medicinal Chemistry*, **39**, 2887-2893. <https://doi.org/10.1021/jm9602928>
- [8] Ali, H.A., Ismail, M.A., Fouda, A.E.S. and Ghaith, E.A. (2023) A Fruitful Century for the Scalable Synthesis and Reactions of Biphenyl Derivatives: Applications and Biological Aspects. *RSC Advances*, **13**, 18262-18305. <https://doi.org/10.1039/d3ra03531j>
- [9] Bringmann, G., Walter, R. and Weirich, R. (1990) The Directed Synthesis of Biaryl Compounds: Modern Concepts and Strategies. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **29**, 977-991.
- [10] Roy, B. and Govindaraju, T. (2023) Enzyme-Mimetic Catalyst Architectures: The Role of Second Coordination Sphere in Catalytic Activity. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **97**, bcsj-20230224. <https://doi.org/10.1093/bulcsj/bcsj.20230224>
- [11] Kwong, H.C., Chidan Kumar, C.S., Mah, S.H., Chia, T.S., Quah, C.K., Loh, Z.H., *et al.* (2017) Novel Biphenyl Ester Derivatives as Tyrosinase Inhibitors: Synthesis, Crystallographic, Spectral Analysis and Molecular Docking Studies. *PLOS ONE*, **12**, e0170117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170117>
- [12] Ol'khovik, V.K., Matveienko, Y.V., Vasilevskii, D.A., Kalechits, G.V. and Zheldakova, R.A. (2013) Synthesis, Antimicrobial and Antifungal Activity of Double Quaternary Ammonium Salts of Biphenyls. *Russian Journal of General Chemistry*, **83**, 329-335. <https://doi.org/10.1134/s1070363213020163>
- [13] Irshad, M., Jamal, S.B., Faheem, M., Aslam, M., Shafqat, S.S. and Kanwal, A. (2021) *In Silico* Approach towards the Prediction of Drug-Likeness; Synthesis and *in Vitro* Evaluation of Biphenyl Derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*, **91**, 1084-1092. <https://doi.org/10.1134/s1070363221060153>
- [14] Rusu, A., Tanase, C., Pascu, G. and Todoran, N. (2020) Recent Advances Regarding the Therapeutic Potential of Adapalene. *Pharmaceuticals*, **13**, Article No. 217. <https://doi.org/10.3390/ph13090217>
- [15] Migden, M., Farberg, A., Dummer, R., Squitieri, N. and Hanke, C.W. (2021) A Review of Hedgehog Inhibitors Sonidegib and Vismodegib for Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma. *Journal of Drugs in Dermatology*, **20**, 156-165. <https://doi.org/10.36849/jdd.5657>
- [16] Zhao, Z., Wang, J., Zhang, X., Lin, T., Ren, J. and Pang, W. (2022) Pd Nanoparticles Embedded into MOF-808: An Efficient and Reusable Catalyst for Sonogashira and Heck Cross-Coupling Reactions. *Tetrahedron Letters*, **100**, Article ID: 153849. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.153849>
- [17] Brocks, D.R. (2006) Drug Disposition in Three Dimensions: An Update on Stereoselectivity in Pharmacokinetics. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, **27**, 387-406. <https://doi.org/10.1002/bdd.517>
- [18] Hussain, I., Capricho, J. and Yawer, M.A. (2016) Synthesis of Biaryls via Ligand-free Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions: A Review of Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Developments. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **358**, 3320-3349. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600354>
- [19] Zhu, L., Duquette, J. and Zhang, M. (2003) An Improved Preparation of Arylboronates: Application in One-Pot Suzuki Biaryl Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*, **68**, 3729-3732. <https://doi.org/10.1021/jo0269114>
- [20] Tan, X., Zhou, Z.J., Zhang, J.X. and Duan, X.H. (2014) Efficient One-Pot Cross-Coupling of Two Aryl Halides by Stannylation/Stille Reaction in Water under Microwave Irradiation. *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 5153-5157. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402404>
- [21] Wang, D., Kawahata, M., Yang, Z., Miyamoto, K., Komagawa, S., Yamaguchi, K., *et al.* (2016) Stille Coupling via C-N Bond Cleavage. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12937. <https://doi.org/10.1038/ncomms12937>
- [22] Gavryushin, A., Kofink, C., Manolikakes, G. and Knochel, P. (2005). Efficient Cross-Coupling of Functionalized Aryl-zinc Halides Catalyzed by a Nickel Chloride-Diethyl Phosphite System. *Organic Letters*, **7**, 4871-4874. <https://doi.org/10.1021/ol051615+>
- [23] Heravi, M.M., Zadsirjan, V., Hajiabbasi, P. and Hamidi, H. (2019) Advances in Kumada-Tamao-Corriu Cross-Coupling Reaction: An Update. *Monatshefte für Chemie—Chemical Monthly*, **150**, 535-591. <https://doi.org/10.1007/s00706-019-2364-6>
- [24] Kiss, Á., Hell, Z. and Bálint, M. (2010) Nickel/Magnesium-Lanthanum Mixed Oxide Catalyst in the Kumada-Coupling. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **8**, 331-335. <https://doi.org/10.1039/B919246H>
- [25] Foubelo, F., Nájera, C. and Yus, M. (2016) The Hiyama Cross-Coupling Reaction: New Discoveries. *The Chemical Record*, **16**, 2521-2533. <https://doi.org/10.1002/tcr.201600063>
- [26] Karimi, B., Behzadnia, H. and Vali, H. (2014) Palladium on Ionic Liquid Derived Nanofibrillated Mesoporous Carbon: A Recyclable Catalyst for the Ullmann Homocoupling Reactions of Aryl Halides in Water. *ChemCatChem*, **6**, 745-748. <https://doi.org/10.1002/cctc.201300893>

- [27] Karimi, B. and Kabiri Esfahani, F. (2011) Unexpected Golden Ullmann Reaction Catalyzed by Au Nanoparticles Supported on Periodic Mesoporous Organosilica (PMO). *Chemical Communications*, **47**, 10452-10454. <https://doi.org/10.1039/c1cc12566d>
- [28] Pachón, L. D., Elsevier, C. J. and Rothenberg, G. (2006) Electroreductive Palladium-Catalysed Ullmann Reactions in Ionic Liquids: Scope and Mechanism. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **348**, 1705-1710. <https://doi.org/10.1002/adsc.200606132>
- [29] Calò, V., Nacci, A., Monopoli, A. and Cotugno, P. (2009) Palladium-Nanoparticle-Catalysed Ullmann Reactions in Ionic Liquids with Aldehydes as the Reductants: Scope and Mechanism. *Chemistry—A European Journal*, **15**, 1272-1279. <https://doi.org/10.1002/chem.200801621>
- [30] Cheng, J., Zhang, G., Du, J., Tang, L., Xu, J. and Li, J. (2011) New Role of Graphene Oxide as Active Hydrogen Donor in the Recyclable Palladium Nanoparticles Catalyzed Ullmann Reaction in Environmental Friendly Ionic Liquid/Super-critical Carbon Dioxide System. *Journal of Materials Chemistry*, **21**, 3485-3494.
- [31] Hla, S.W., Bartels, L., Meyer, G. and Rieder, K.H. (2000) Inducing All Steps of a Chemical Reaction with the Scanning Tunneling Microscope Tip: Towards Single Molecule Engineering. *Physical Review Letters*, **85**, 2777.
- [32] Nasser, M.A., Rezazadeh, Z., Kazemnejadi, M. and Allahresani, A. (2020) A Co-Cu Bimetallic Magnetic Nanocatalyst with Synergistic and Bifunctional Performance for the Base-Free Suzuki, Sonogashira, and C-N Cross-Coupling Reactions in Water. *Dalton Transactions*, **49**, 10645-10660. <https://doi.org/10.1039/D0DT01846E>
- [33] Budén, M.E., Guastavino, J.F. and Rossi, R.A. (2013) Room-Temperature Photoinduced Direct C-H-Arylation via Base-Promoted Homolytic Aromatic Substitution. *Organic Letters*, **15**, 1174-1177. <https://doi.org/10.1021/ol3034687>
- [34] Cumine, F., Zhou, S., Tuttle, T. and Murphy, J. A. (2017) A Study of Diketopiperazines as Electron-Donor Initiators in Transition Metal-Free Haloarene-Arene Coupling. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **15**, 3324-3336. <https://doi.org/10.1039/C7OB00036G>
- [35] Liu, Z., Wang, P., Chen, Y., Yan, Z., Chen, S., Chen, W. and Mu, T. (2020) Small Organic Molecules with Tailored Structures: Initiators in the Transition-Metal-Free C-H Arylation of Unactivated Arenes. *RSC advances*, **10**, 14500-14509. <https://doi.org/10.1039/D0RA01845G>
- [36] Chang, M.Y., Chan, C.K., Lin, S.Y. and Wu, M.H. (2013) One-Pot Synthesis of Multifunctionalized M-Terphenyls. *Tetrahedron*, **69**, 9616-9624. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.09.036>
- [37] Satham, L. and Namboothiri, I.N. (2018) (3 + 3) Annulation of Nitroallylic Acetates with Stabilized Sulfur Ylides for the Synthesis of 2-Aryl Terephthalates. *The Journal of Organic Chemistry*, **83**, 9471-9477. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00917>
- [38] Koike, K. and Ueno, S. (2022) Palladium-Catalyzed Dehydrogenative [3+3] Aromatization of Propyl Ketones and Allyl Carbonates. *Chemistry Letters*, **51**, 489-492. <https://doi.org/10.1246/cl.220032>
- [39] Yu, Y.Z., Bai, J., Peng, J.M., Yao, J.S. and Zhuo, C.X. (2023) Modular Access to Meta-Substituted Benzenes via Mo-catalyzed Intermolecular Deoxygenative Benzene Formation. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 8781-8787. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c01330>
- [40] Narender, T., Sarkar, S., Rajendar, K. and Tiwari, S. (2011) Synthesis of Biaryls via AlCl₃ Catalyzed Domino Reaction Involving Cyclization, Dehydration, and Oxidation. *Organic Letters*, **13**, 6140-6143. <https://doi.org/10.1021/ol202638m>
- [41] Chang, M., Cheng, Y. and Lu, Y. (2015) Synthesis of Substituted Benzenes via Bi(OTf)₃-Mediated Intramolecular Carbonyl Allylation of α -Prenyl or α -Geranyl β -Arylketosulfones. *Organic Letters*, **17**, 3142-3145. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01461>