

分类号: TQ253.2

单位代码: 10363

密 级: 公开

学 号: 2210610107

题 目 纤维负载钯催化溴代杂环芳烃与芳烯/炔连续流动偶联反应的研究

题 目 Continuous Flow Coupling Reaction Of Brominated Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons With Arylenes/Alkynes By Fiber Supported Palladium Catalyzed

学生姓名: 丁 振

指导教师: 吴之传(教授)

专 业: 化 学

研究方向: 金属有机配合物及绿色有机合成

论文答辩日期: 2024 年 5 月 29 日

安徽工程大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：我恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已明确注明和引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品及成果的内容。论文为本人亲自撰写，我对所写的内容负责，并完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

学位论文作者签名：丁振

日期：2024年6月1日

安徽工程大学学位论文版权使用授权书

学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅或借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密 ☐，在 ____ 年解密后适用本版权书。

本学位论文属于

不保密 ☐。

学位论文作者签名： 丁振 指导教师签名： 袁训平

日期： 2024 年 6 月 1 日 日期： 2024 年 6 月 1 日

纤维负载钯催化溴代杂环芳烃与芳烯/炔连续流动偶联反应的研究

摘要

Heck 和 Sonogashira 偶联反应是构建 C-C 键的重要方法，其合成的烯/炔类偶联产物，广泛的应用于各个领域。目前对 Heck 和 Sonogashira 偶联反应的研究，主要以实验室间歇式反应为主，且催化剂多需要复杂的配体。连续流动化学因其较高的传质传热效率、高度自动化、反应条件精准可控、高安全性等优点，逐渐成为一种实验室有机合成的新型方案。非均相负载型催化剂有着良好的催化性能，易与反应体系分离重复循环利用。非均相负载型催化剂与连续流动化学相结合，在降低反应条件的同时，带来更高的生产效率。

本课题利用羟胺对聚丙烯腈改性，得到具有配位能力的偕胺肟纤维(AOFs)。AOFs 与过渡金属钯进行配位反应，制备偕胺肟纤维配合物。将其作为反应的负载钯催化剂，结合连续流动工艺，催化溴代杂环芳烃与芳烯/炔的偶联反应，探究了反应的最佳工艺条件、底物适应性、催化剂稳定性、间歇式对比以及动力学方程。结果如下：

(1)成功制备了偕胺肟纤维负载钯催化剂[AOFs-Pd(II)]，对其进行了 SEM、EDS 测试，观察催化剂的形貌以及元素含量。通过 XRD 表征纤维及金属 Pd 的晶型结构。利用 FT-IR 以及 XPS 证明 Pd(II)与纤维上的基团成功配位。由 DSC 和 TG 对 AOFs-Pd(II)催化剂在一定温度范围内的稳定性进行了测试。采用 ICP 对 AOFs-Pd(II)中 Pd 含量以及在反应后溶液中 Pd 浸出含量进行了定量分析。结果表明 Pd(II)与 AOFs 通过配位键紧密结合在一起，同时在反应多次后仍具有良好的化学稳定性。

(2) AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃和芳烯的偶联反应。以 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶和苯乙烯的偶联为模板反应，首先探索优化了间歇式反应条件：溶剂为 DMF/H₂O(1:1)、碱试剂为 K₂CO₃，反应温度为 120 °C，反应时间为 8 h。最终获得的产率为 79%，对应单位时间

产量为 $0.198 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ 。在此基础上，探究了连续流动最佳工艺条件为：温度 $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、流速 $0.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、底物浓度 $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，得到偶联产物的收率为 89%，对应单位时间产量 $0.641 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ ，钯催化活性 $44.656 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 。两种合成工艺对比可得，连续流动工艺下的单位时间产量是间歇式的 3.24 倍。对连续流动工艺反应的底物适应性研究表明，不同取代基及位置的底物具有良好的适应性，产率均在 80% 上下。探究了 AOFs-Pd(II) 催化剂连续催化稳定性，在连续催化 50 h 后产率未有明显降低，通过 ICP 对反应 50 h 后的溶液进行测定，得到溶液中钯含量仅为 $0.033 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，损失率小于 2%，说明 AOFs-Pd(II) 具有良好的化学稳定性。通过 MATLAB 拟合计算了该反应的活化能 $E_a = 7.6539 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，较低的活化能表明 AOFs-Pd(II) 具有良好的催化活性。

(3) AOFs-Pd(II) 催化溴代杂环芳烃和芳炔的偶联反应。以 2-溴吡啶和苯乙炔的偶联为模板反应，AOFs-Pd(II) 催化剂，首先探索优化了间歇式反应条件：溶剂为 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}(3:1)$ 、碱试剂为四氢吡咯 (1.0 equiv)，反应温度为 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，反应时间为 2.5 h。最终获得的偶联产物产率为 82%，对应单位时间产量为 $0.328 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ 。以此为基础，在连续流动工艺条件下，探究了 AOFs-Pd(II) 催化溴代杂环芳烃与苯乙炔的偶联反应的最佳工艺条件为：温度 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、流速 $1.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、底物浓度 $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，得到产率为 85%，对应单位时间产量为 $0.663 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ ，钯催化活性为 $46.203 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 。通过对比，连续流动合成的单位时间产量是间歇式合成的 2.02 倍。对连续流动工艺反应的底物适应性研究表明，对不同的底物均能得到较高的收率，具有良好的底物适应性。AOFs-Pd(II) 催化剂连续催化 25 h 后仍有较高的催化活性，通过 ICP 对反应 25 h 后的溶液进行测定，得到溶液中钯含量仅为 $0.019 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，损失率小于 2%。通过 MATLAB 拟合计算了该反应的活化能为 $E_a = 4.5137 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，表明 AOFs-Pd(II) 具有良好的催化活性。

综上所述，AOFs-Pd(II) 催化剂与连续流动技术相结合催化溴代杂环芳烃与芳炔/烯的偶联反应，提高了反应的催化效率，是实验室

该类型反应一种可行的替代方案，为反应的实际应用提供技术基础。

关键词： AOFs-Pd(II)，溴代杂环芳烃，芳烯/炔，非均相催化，连续流动

Continuous Flow Coupling Reaction Of Brominated Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons With Arylenes/Alkynes By Fiber Supported Palladium Catalyzed

ABSTRACT

The Heck and Sonogashira coupling reaction is an important method for constructing C-C bonds, and its synthesised alkene/alkyne coupling products are widely used in various fields. Current studies on Heck and Sonogashira coupling reactions are mainly based on laboratory intermittent reactions and the catalysts mostly require complex ligands. Continuous flow chemistry is gradually becoming a novel solution for laboratory organic synthesis due to its high mass and heat transfer efficiency, high degree of automation, precise and controllable reaction conditions, and high safety. Non-homogeneous loaded catalysts have good catalytic properties and can be easily separated from the reaction system for recycling. The combination of non-homogeneous loaded catalysts and continuous flow chemistry brings higher productivity while reducing reaction conditions.

In this work, polyacrylonitrile was modified with hydroxylamine to obtain amidoxime fibres(AOFs) with coordination ability. The AOFs were reacted with transition metal palladium in a coordination reaction to prepare amidoxime fibres complexes. They were used as loaded palladium catalysts for the reaction and combined with a continuous flow process to catalyse the coupling reaction of brominated heterocyclic aromatic hydrocarbons with arylenes/alkynes. The optimum process conditions, substrate suitability, catalyst stability, interstitial comparison and kinetic equations for the reaction were explored. The results are as follows:

(1) The amidoxime fibres loaded palladium catalysts [AOFs-Pd(II)] were successfully prepared, which were subjected to SEM and EDS tests to observe the morphology as well as the elemental content of the catalysts. The crystalline structure of fibres and metallic Pd was characterised by XRD. FT-IR as well as XPS were used to demonstrate the successful coordination of Pd(II) with the groups on the fibres. The stability of AOFs-Pd(II) catalysts was tested by DSC and TG over a range of temperatures. The Pd content in AOFs-Pd(II) and the Pd leaching content in the post-reaction solution were quantified by ICP. The results showed that Pd(II) and AOFs were tightly bound together through ligand bonding, and at the same time still had good chemical stability after several reactions.

(2) AOFs-Pd(II) catalysed coupling of brominated heterocyclic aromatic hydrocarbons and arylenes. The AOFs-Pd(II)-catalyzed coupling of 3-bromopyridine and styrene was used as a template reaction, and firstly, the optimized intermittent reaction conditions were explored: the solvent was DMF/H₂O(1:1), the alkali reagent was K₂CO₃, the reaction temperature was 120 °C, and the reaction time was 8 h. The final yield obtained was 79%, which corresponded to the yield per unit time of 0.198 mmol·h⁻¹. On the basis of this, the optimal process conditions for continuous flow were explored as follows: temperature 90 °C, flow rate 0.6 mL·min⁻¹, substrate concentration 20 mmol·L⁻¹, and the yield of the coupling product was obtained as 89%, corresponding to the yield per unit time of 0.641 mmol·h⁻¹, and the palladium catalytic activity of 44.656 mmol·h⁻¹·g⁻¹. Comparison of the two syntheses showed that the yield per unit time of continuous flow was 3.5 times higher than that of intermittent flow, and the yield per unit time of continuous flow was 3.5 times higher than that of intermittent flow. yield was 3.24 times higher than that of the batch process. The substrate adaptation study for the reaction of the continuous flow process showed that the substrates with different substituents and positions were well adapted, and the yields were in the

range of 80%. The continuous catalytic stability of AOFs-Pd(II) catalyst was investigated, and there was no obvious decrease in the yield after 50 h of continuous catalysis. The palladium content in the solution after 50 h of reaction was measured by ICP, and the palladium content in the solution was only $0.033 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, with a loss of less than 2%, which indicated that the AOFs-Pd(II) had good chemical stability. The activation energy of the reaction, $E_a = 7.6539 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, was calculated by MATLAB fitting, and the low activation energy indicates that AOFs-Pd(II) has good catalytic activity.

(3) AOFs-Pd(II) catalysed coupling reaction of brominated heterocyclic aromatic hydrocarbons and aromatic alkynes. Using the coupling of 2-bromopyridine and phenylethyne as a template reaction with AOFs-Pd(II) catalyst, the optimization of the batch reaction conditions was firstly explored: the solvent was $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}(3:1)$, the alkali reagent was pyrrolidine(1.0 equiv), the reaction temperature was $70\text{ }^\circ\text{C}$, and the reaction time was 2.5 h. The yield of the coupling product obtained was 82%, which corresponded to the yield per unit time of $0.328 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$. On the basis of this, the reaction was performed in a continuous-flow process with the AOFs-Pd(II) catalyst as a template reaction, and the reaction was completed in the following steps. Based on this, the optimum conditions for the AOFs-Pd(II)-catalyzed coupling reaction of brominated heterocyclic aromatic hydrocarbons with phenylacetylene were investigated under the continuous flow process with the following conditions: temperature of $60\text{ }^\circ\text{C}$, flow rate of $1.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, and substrate concentration of $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, and the yield was 85%, corresponding to the output per unit time of $0.663 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$, and the palladium catalytic activity was $0.663 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$, and the palladium catalytic activity was 1.0 equiv. and the palladium catalytic activity was $46.203 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$. By comparison, the yield per unit time of the continuous flow synthesis was 2.02 times higher than that of the batch synthesis. The substrate adaptability study of

the reaction of the continuous flow process showed that high yields could be obtained for different substrates with good substrate adaptability. The AOFs-Pd(II) catalysts still showed high catalytic activity after 25 h of continuous catalysis, and the palladium content of the solution after 25 h of the reaction was determined by ICP, and the palladium content in the solution was obtained to be only $0.019 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, with a loss rate of less than 2%. The activation energy of the reaction was calculated as $E_a = 4.5137 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ by MATLAB fitting, indicating that AOFs-Pd(II) has good catalytic activity.

In conclusion, the combination of AOFs-Pd(II) catalysts and continuous flow technique to catalyse the coupling reaction of brominated heterocyclic aromatic hydrocarbons with arylenes/alkynes improves the catalytic efficiency of the reaction and is a feasible alternative for this type of reaction in the laboratory, providing a technical basis for the practical application of the reaction.

Zhen Ding (Chemistry)

Supervised by Professor Zhi-Chuan Wu

KEY WORDS: AOFs-Pd(II); Brominated heterocyclic aromatic hydrocarbons; Arylenes/Alkynes; Heterogeneous catalyst; Continuous flow

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	IV
第 1 章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 连续流动化学的研究现况.....	1
1.2.1 连续流动化学简介.....	1
1.2.2 连续流动化学种类.....	1
1.2.3 连续流动化学优势.....	2
1.2.4 连续流动化学应用.....	4
1.3 卤代芳烃与芳烯偶联反应研究进展.....	7
1.4 卤代芳烃与芳炔偶联反应研究进展.....	8
1.5 连续流动下的有机合成反应.....	10
1.5.1 连续流动下的 Heck 偶联反应.....	10
1.5.2 连续流动下的 Sonogashira 偶联反应.....	11
1.6 本课题的研究内容和意义.....	12
1.6.1 研究内容.....	12
1.6.2 研究意义.....	12
第 2 章 偕胺肟纤维负载钯催化剂的制备与表征.....	13
2.1 引言.....	13
2.2 实验试剂与仪器.....	13
2.2.1 实验试剂.....	13
2.2.2 实验仪器.....	13
2.3 AOFs-Pd(II)催化剂的制备与表征.....	14
2.3.1 AOFs-Pd(II)的制备.....	14
2.3.2 AOFs-Pd(II)的表征.....	15
2.4 结果与讨论.....	16
2.4.1 SEM 和 EDS 表征.....	16
2.4.2 FTIR 表征.....	17

2.4.3 XRD 表征.....	18
2.4.4 XPS 表征.....	18
2.4.5 DSC 和 TG 表征	20
2.4.6 AOFs-Pd(II)催化剂的粒径分布.....	20
2.5 本章小结.....	21
第 3 章 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与芳烯连续流动偶联反应	22
3.1 引言.....	22
3.2 实验试剂与仪器.....	23
3.2.1 实验试剂.....	23
3.2.2 实验仪器.....	23
3.3 实验部分.....	24
3.3.1 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯间歇式偶联反应	24
3.3.2 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与苯乙烯连续流动偶联反应.....	24
3.4 结果与讨论.....	25
3.4.1 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯间歇式合成条件优化	25
3.4.2 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与苯乙烯连续流动偶联反应条件优化	28
3.4.3 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯间歇式合成与连续流动合成对比	33
3.4.4 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动动力学探究	33
3.4.5 AOFs-Pd(II) 催化剂的连续催化稳定性探究.....	35
3.5 本章小结.....	36
第 4 章 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与芳炔连续流动偶联反应	37
4.1 引言.....	37
4.2 实验试剂与仪器.....	37
4.2.1 实验试剂.....	37
4.2.2 实验仪器.....	37
4.3 实验部分.....	37
4.3.1 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔间歇式偶联反应	38
4.3.2 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应	38
4.4 结果与讨论.....	38

4.4.1 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔间歇式合成条件优化	38
4.4.2 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与苯乙炔连续流动偶联反应条件优化	42
4.4.3 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔间歇式合成与连续流动合成对比	46
4.4.4 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动动力学探究	47
4.5 本章小结.....	50
第 5 章 结论与展望.....	51
4.1 本论文总结.....	51
4.2 本课题创新点.....	52
4.3 展望.....	52
参考文献.....	54
附 录.....	68
1.MATLAB 使用代码	68
1.1 一级动力学代码如下	68
1.2 阿伦尼乌斯公式代码如下	70
2.部分代表性物质 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱	75
硕士阶段论文发表情况.....	105
致 谢.....	106

第 1 章 绪论

1.1 引言

过渡金属催化的杂环芳烃与芳烯/炔的偶联反应是构建 C-C 键有效的合成方法。其获得的偶联产物广泛应用于医药、光电、精细化学等领域。自反应发现以来,研究者已经探索出较为成熟的反应路线,包括条件优化、催化剂的选择、反应机理等等。然而在当前绿色经济化学的背景之下,这些经典的实验室合成技术面临着一些新的挑战,如降低反应条件、减少反应时间提升反应效率,催化剂无毒无害、廉价易得、可循环利用等。连续流动化学因其具有高效的传质传热性能、精准控制反应速率、连续大剂量合成等优势,已经成为研究的热点。将连续流动化学应用于有机合成中,是提升化学反应效率的一种有效方式。

1.2 连续流动化学的研究现状

1.2.1 连续流动化学简介

近些年,连续流动化学一度成为有机合成领域的热点,目前已有大量的文献对该技术的应用进行报道^[1-3]。该技术描述了两种及以上的反应物通过泵提供动力,进入到催化剂通道内以连续的方式进行化学反应^[4]。由于其装置的独有特性,使在实验室间歇式合成中无法调节的参数成为可能,让反应可以在更加精准的控制下进行,以带来更高的安全性^[5-7]。此外,由于连续流动高效传质传热的特性,可以让反应液与催化剂进行充分的接触混合反应,从而进一步提升效率^[8-9]。这些都是在可持续化学中最关键的优势,让有机合成的过程更加的清洁、高效、自动化和安全^[10-11]。因此,研究者普遍认为未来连续流动化学将在合成、医药、工业领域中成为不可或缺的部分。

1.2.2 连续流动化学种类

连续流动技术问世至今,研究者们已开发出不同尺寸,不同材质以及催化剂填充方式的反应器。根据不同的产量需求,反应器的尺寸一般为 50-1000 μm 、1-10 mm 和 10 mm 以上,前两者主要用于小规模制备或实验室研究,后者则被广泛应用于化工行业进行大规模连续批量生产使用^[12]。

根据不同化学反应,反应器的材质也起着至关重要的作用,例如反应器需要耐高温、耐酸碱、耐高压等等。目前已经出现的材质主要为金属、玻璃、高分子聚合物以及陶瓷等^[13,14]。Dietrich^[15]等人在新药开发过程中,为了避免腐蚀

性化学物质对反应器的破坏,使用 Foturan 玻璃加工出 10 μm 精细结构的反应器,该反应器具有高光学透明度,在光化学反应中有着重要的作用。Meschke^[16]等人开发了一种耐高温高压的新型气密性陶瓷反应器,并对其性能进行了模拟测试,包含温度分布模拟、K 值以及通道内的横流热效率的测定,证明该反应器具有较高的气-气传导效率以及传质传热性能。

根据催化剂的放置形式分为填充型,整体式以及喷涂式。其中填充型因填料种类多、替换简单是连续流动技术中最常见的反应器,包括分子筛、二氧化硅、交换树脂、氧化铁等等。Yasukawa^[17]等人利用 5A 分子筛在连续流动条件下高效进行酮和胺的缩合,同时对其他类型的分子筛经水处理后也用于该反应,然后加热干燥。均取得较好的效果。此外,还探究使用了活化的 5A 分子筛进行醇的连续流动缩醛反应。Laroche^[18]课题组用碱性的离子交换树脂在连续流动条件下,利用完全异构催化合成多奈哌齐,开发出了一种概念验证方法。该连续流动反应在温和的条件下就能够促进 C-C 键的形成并得到良好的产率数据。Schulze^[19]等人将 4-二甲氨基吡啶负载于二氧化硅上,实现 1-苯基乙醇到苯乙基乙酸酯的完全转化(图 1-1)。反应过程中,在体系压力较低,接触时间较短的情况下即可获得较高的生产效率。

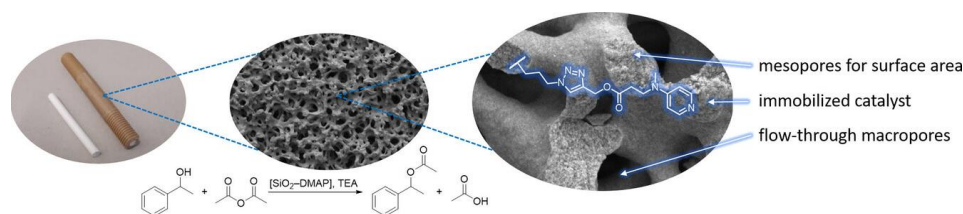


图 1-1 DMAP 固定于多孔硅胶颗粒用于连续流苯乙醇酯化反应^[19]

Fig.1-1 DMAP Immobilized on Porous Silica Particles and Monoliths for the Esterification of Phenylethanol in Continuous Flow^[19]

1.2.3 连续流动化学优势

基于连续流动化学自身的组成和特性,在进行有机合成反应中,有着更多的优势,如较高的比表面积暴露出更多的反应活性位点、既可以小剂量合成也可大剂量连续生产、精准而可控的反应参数带来极大的安全性、高度自动化操作减少人工浪费、反应器种类适合多种不同类型化学反应等等^[21-27]。

(1) 精准可控的反应参数

反应参数精准可控是连续流动化学较实验室间歇式合成最显著的优势,其

中包括底物浓度、反应流速、反应器大小和类型、连续合成时间等等。在不同反应中，通过改变相关参数，让反应原料得到充分反应，同时减少副反应的产生。在调控的最佳参数下，原料在通道中与催化剂充分混合，让连续流动反应稳定的进行，获得最佳的产率数据。

(2)较高的比表面积

不同于实验室间歇式合成，在连续流动化学中，由于反应于通道内进行，以填充床为例，催化剂在通道里平均分布，比表面积增加，暴露出更多活性位点，原料液在高比表面积的通道中与催化剂充分接触混合反应，使得反应得到较高催化效率。相较于间歇式合成，在相同体积下的反应器中，连续流动化学带来的反应活性面积是间歇式的 6 倍之多。如选择的反应器为微反应通道，则比表面积在 $10000\text{--}50000\text{ m}^{-1}$ 之间，大幅提升不同相态反应的反应效率。

(3)优异的传质传热效率

在反应原料经过反应器中的催化剂时，让每一单位的原料都得到充分的反应。在可逆反应中，随着连续流动进程的推动，反应完成的原料被移出，进入反应通道的原料继续反应，让化学平衡正向移动，推动反应的进行，大大提高了生产的效率。在间歇式合成中，通过搅拌进行热量平衡，过程中会出现过热点，使得在不同位置下有着不同的反应温度，而在连续流动反应通道中，反应器的温度保持恒定，让每一单位反应原料均在最佳温度下进行，从而获得最佳的生产效率^[28,29]。

(4)自动化程度高

连续流动化学的工艺参数均可实时精准设定，包括时间、温度、流速、底物浓度、压力等等，在设定好的最佳工艺参数下，反应稳定进行，减少了不必要的操作，从而实现反应的自动化运行。在添加分离纯化装置的连续流动反应中，从进料到获得产品，均无需人员手动操作，通过系统实时监测分析，动态调控，在探索反应最佳合成路线的初期有着极大的优势。因此，相较于传统间歇式合成，连续流动化学的连续生产，自动化的特性，广受现代化工业应用的青睐，在反应的工业化应用上有着不可替代的作用。

(5)实时纯化

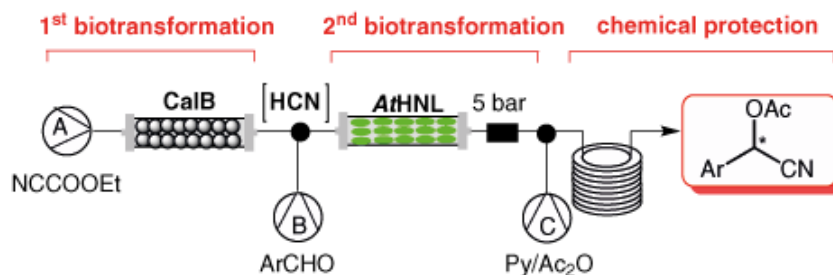
在实验室间歇式合成中，从反应物的投加到产物分离纯化，有着较多繁杂的步骤。而连续流动化学中分离纯化装置的添加，如膜分离、连续色谱等，可

以让反应从进料到出料自动化运行,极大减少了过程中的操作。同时,获得的产物具有较高的纯度,保证催化效率的同时也提高了产物的质量^[30, 31]。

1.2.4 连续流动化学应用

连续流动化学因其高效、安全、稳定、经济可持续的优点,受到广大研究者的青睐,应用于实验室合成、药物开发、工业生产中^[32, 35]。

在生物合成中,连续流动化学为反应的效率提升了一个新的高度。**Matsuda**^[36]等人使用连续流动工艺在二氧化碳超临界状态下,将念珠藻休止细胞应用于酮的不对称还原,相较于传统的实验室间歇式合成,在对映体的选择性上有着较大的提升,其选择性大于 99%以上,同时该系统产品生成率大约为间歇式的两倍(0.24 mmol/min 比 0.13 mmol/min),该报道首次在连续流动状态下,把念珠藻的休止细胞当做还原酮的催化剂。**Tan**^[37]课题组利用连续流动技术进行全细胞还原(2,5)-己二酮实验。该过程中,将细胞固定的硫酸钠纤维素作为填充,封装反应器,在固定率为 40%的条件下,得到的高纯度对映体(*5R*)-hydroxyhexane-2-one 的量大于 99%。相较于间歇式反应器,化学反应过程得到了极大地改善,同时连续运行 6 天后,仍然有着 68%的残留活性。**Brahma**^[38]等人使用连续流动法,成功制备了 *O*-acetylcyanohydrins。通过对连续流动工艺参数的设定,精确控制了二个生物转化的过程。得益于连续流动的优势,对反应过程中产生的有毒有害气体进行了合理的回收和控制(图 1-2)。结果表明,使用连续流动工艺能让二个生物转化过程控制在 40 分钟和 45 分钟,并以 85%的转化率,对映体选择性大于 99%,获得目标产物(*R*)-mandelonitrile。**Saranya**^[39]等人利用从鱼类加工废水中收集的脂质层,成功制备了脂蛋白生物表面活性剂,并将其固定在功能化纳米多孔活性炭中,以截留水溶液中的金属离子。在含有 15 g 固定化脂肪酶的 20 cm 填充床反应器中连续流动时,发现在流速为 1 mL·min⁻¹ 时,水解效果最佳。在这些条件下,废水中高达 99%的油被水解。**Beníte**^[40]课题组开发了一种辅助因子和酶共固定产生一个自给自足的系统。在这里,酮还原酶和 NADP (H)被共固定在含有叔胺基的多孔琼脂糖珠上,并放置在填充床反应器中进行立体选择性还原,使用 280 mg 的共固定化体系,底物在 50 mL·min⁻¹ 下流过,在最佳条件下,酮的产率可达 80%。此外,这个自给自足的系统运行了 120 h,酶或辅因子活性没有明显的损失。

图 1-2 连续制备 O-acetylcyanohydrins^[38]Fig.1-2 Continuous preparation of O-acetylcyanohydrins.^[38]

基于连续流动化学的优势，在实验室基础理论的探索中，为研究者们提供了减少时间增加产率的一种新的合成策略。Gutmann^[41]等人使用连续流动反应器将 NMP-AcOH 中的丁腈溶液与叠氮化钠水溶液反应，在系统加热到 220 °C 时安全的制备了叠氮酸，其分离的产率可达 78-65%，而时间仅为 5-15 分钟。并且在另一项实验中仅用 1 小时的连续合成就得到了 18.9 g 的 5-苯并基四唑，产率约为 89%。Ebrahimi^[42]等人在微结构连续反应器中，连续合成了顺丁烯二酸和过乙酸。该反应以硫酸为催化剂，反应物为相应的羧酸和过氧化氢，研究了在不同温度和催化剂浓度下生成执行酸和过乙酸的速率。研究表明在 313 K 温度下，4 分钟内就能达到间苯二甲酸的平衡，在 343 K 温度下，10 分钟内就能达到过乙酸的平衡，并且该反应器仅由反应板和传热板组成，设计相当简单、紧凑且灵活。Ullah^[43]等人采用微波辅助连续流有机合成的策略合成了 1,2,5-thiadiazepane 1,1-dioxide 及其衍生物，利用多毛细管流反应器将优化方案用于规模化生产，制备出了 50 个 1,2,5-thiadiazepane 1,1-dioxide 及其衍生物，规模从 100 mg 到 300 mg 不等，总产率在 50%到 80%之间，纯度超过 90%。Yoshida^[44]等人利用连续流动装置短反应时间的特点，制备天然产物 Macbecin 的关键中间体的合成。通过精确控制每一步的反应时间，能够以 73%的总收率有效地完成合成目标。Hawkins^[45]等人利用管状反应器，在 -5 °C 的反应温度下，成功地进行 12 g 规模反应，得到含 H₃ 拮抗剂的氟环丁烷，产率为 65%。在此过程中将乙烯镁络合物与酮酯进行化学选择性加成，可实现严格的化学计量控制、较短的加成时间和较低的反应温度，因此可在流动反应器中实现快速混合和良好的热传导。Gustafsson^[46]等人使用体积为 20 mL 的管状反应器，反应时间 2 min，连续催化 25 h，处理了 1.38 kg 的磷酸盐，得到收率为 58%的回流抑制剂。作者还评估了该反应过程在连续流动状态下，可以在短时间内耐受高温反应温度，

进而探究了将反应器温度从-78 °C提高到 35 °C 的效果, 结果表明 1.3 kg 磷酸盐在 35 °C 下处理, 反应时间为 90 s, 在分批去保护和木炭处理后, 得到 400 g, 纯度为 99%的目标回流抑制剂。

Brzozowski^[47]课题组利用连续流动条件下, 使用特氟龙 AF-2400 膜反应器进行硝基-曼尼希型反应, 高效合成出 N-aryl-1,2,3,4-四氢异喹啉。该方法由简单的铁盐与氧气共同催化, 在优化好的条件下吸电子底物拓展产率在 31-77%之间, 对于富电子烷基或醚取代的反应中, 产率为 54-73%之间, 较之间歇式合成, 提升了催化效率。Jolhe^[48]课题组探索了连续流微结构反应器中过甲酸(PAF)的合成, 该反应在由于需要较长的反应时间, 导致形成的 PFA 分解, 使得间歇式合成中产率非常的低。在连续流动工艺下利用 IR-120H 催化剂(471 mg/cm³), 过氧化氢和甲酸总流速 150 mL/h, 超声照射下连续合成 PFA, 该反应整个过程仅用了十分钟, 得到的产物为 3.5 mol/L。Michel^[49]等人通过流动化学方法获得 2-(三甲基硅烷基)苯基全氟磺化芳炔前体, 该过程无需低温石灰化或柱层析就能快速制备出纯化合物, 同时使用了更便宜、更方便的全氟壬酰氟试剂(见图 1-3)。结果表明, 所制备的壬酰氟酸酯可成功参与一系列芳炔反应。Comas-Barceló^[50]等人报道了通过壬酮和末端炔的环加成反应连续催化合成 1,4-二取代吡唑。使用含有固体支撑铜促进剂的预包装不锈钢滤筒, 在反应温度 140 °C, 反应时间 5 分钟, 一系列苯基、对甲氧基甲基、苯基取代吡唑的转化达到 24-100%。同时对催化剂的活性也进行了测试, 发现在连续运行 4-5 小时后, 转化率没有下降, 而且得到了纯产物。

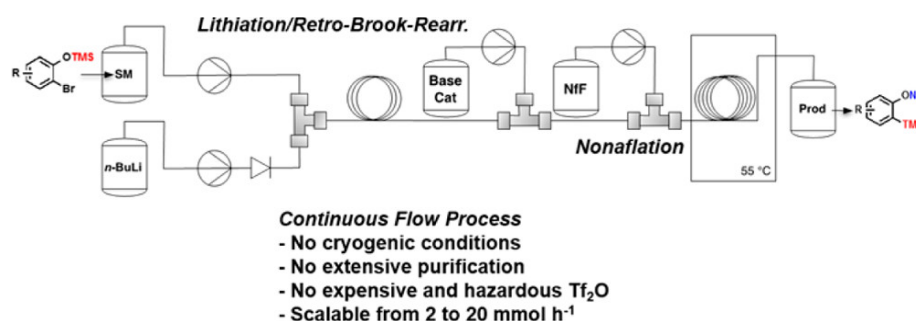


图 1-3 三甲基硅基苯基全氟磺酸苄炔前体的连续流合成^[49]

Fig.1-3 Continuous-Flow Synthesis of Trimethylsilylphenyl Perfluorosulfonate Benzyne Precursors.^[49]

综上所述, 连续流动化学作为新兴的一种合成策略, 因其高效的传质传热效率、降低化学反应条件, 提升催化效率等优点, 受到广大研究者的青睐。它

作为一个跨学科前沿，其独特的优势在各个领域中发挥着重要的作用。

1.3 卤代芳烃与芳烯偶联反应研究进展

Heck 反应是卤代芳烃与烯烃构建 C-C 键的交叉偶联反应^[51, 53]。该反应发展至今，已形成了较为成熟的合成体系，包括反应条件、催化剂的选择、反应机理等等。

在催化剂中，研究者们通常选用 N 杂环配体以及膦配体等，使反应具有较高的活性和选择性，以获得最佳的产物收率。Johansson^[54]课题组使用苯环桥联双金属和类似的单金属配合物，对比了他们在 Heck 反应中的催化性能，通过对产率数据的分析，表明双金属的 Pd-NHC 配合物有更高的催化活性和选择性。Karataş^[55]课题组合成出用蒽取代的单金属以及桥联双金属 Pd-NHC 型配合物，用来催化苯乙烯与卤代芳烃的偶联反应，在温度 80 °C 下，即可都得到 86% 的产物转化率。同时对比了两种催化剂的催化效率，得出在相同 Pd 含量下，单金属的 N 杂环配合物比桥联双金属配合物反应活性更好。Thapa^[56]课题组成功合成出具有反式螯合双(N-杂环卡宾)配体的钯基大分子催化剂，该配合物由于含有大环结构表现出荧光性。同时，也将它用于 Heck 反应来探索该催化剂的催化活性，结果表明该催化剂在 140 °C 下具有较高的催化活性，对于反应中不同的芳基卤化物，其中除了芳基氯的收率较低其余的反式选择性高达 99%。Tennyson^[57]等人合成基于单噻吩和叔噻吩的 NHC(1,3-二甲基噻吩咪唑-2-柠檬乙烯)配合物，由于该衍生物是 π 共轭具有间隙的有机物质，有一定的机械性和稳定性，可以更加稳定地和金属中心配位。通过对 Heck 偶联反应的适用性探究该催化剂的催化活性，研究表明在约 0.48 mol% NHC 稳定的 Pd(0)配合物的少量催化负荷下，催化的产率可达 80% 左右。Girase^[58]等人通过简单易行的合成路线合成了一系列新的咪唑基 N-杂环碳烯(NHC)配体，随后将其用于钯/咪唑基 NHC 催化体系，发现该催化体系可有效的获得二苯乙烯类衍生物，包括紫檀芪、蒾烯苷、三甲氧基白藜芦醇和白藜芦醇，并对三甲氧基白藜芦醇进行了 10 mmol 的放大实验，均获得良好的收率。Berthiol^[59]课题组利用顺-1,2,3,4-四聚酮(二苯基磷甲酸)环戊烷结合活性中心金属 Pd，有效的催化了杂芳基卤化物与丙烯酸正丁酯、苯乙烯、乙烯基吡啶和乙烯醚衍生物的 Heck 反应，其中产率最高可达 100%。同时与吡啶、喹啉、呋喃或噻吩的反应中可以得到较高的收率。Xie^[60]等人将炔烃与仲膦

氧化物发生氢磷反应，在碱性介导物质的作用下环化，得到一种新型的 P-stereogenic 单磷配体，该合成过程相对简单且容易修饰。在催化芳基卤化物与苯乙烯的偶联反应中，反应温度 35 °C 产率高于 72%，且 ee 值大于 99%。Korenaga^[61]等人设计了一种反式螯合二磷配体，由两个二苯基磷三嗪基团和二氧芳香族间隔物连接而成，该配体具有良好的灵活性，可以反式异构化为顺式异构化。通过催化 Heck 反应来证明该催化剂在反应过程中起到了加速催化的作用，同时通过 DFT 计算，得到该反应过程中决定速率步骤，以及 LAE 效应的原因。Altan^[62]等人通过 AlH_3 还原得到新型氧化膦-(((3-甲基吡啶-2-基)氨基)甲基)二苯基氧化膦和二苯基((吡啶-2-基氨基)甲基)氧化膦并和 Pd 作用得到含钯的膦配体，利用 Heck 反应测试得到的配合物的催化活性，实验结果表明苯乙烯与活化和失活的芳基溴在空气中发生反应时，均获得了良好甚至极佳的产率。在空气中和失活的芳基溴发生反应时，也获得了良好甚至极佳的产率，并利用 DFT 计算验证了实验的结果。

与此同时，研究人员制备出了工艺较为简单，易从反应体系中分离回收利用的非均相负载型催化剂，例如二氧化硅、氧化石墨、树脂负载活性中心金属等等。Wu^[63]课题组通过简单的方法将钯固定在 4-氨基吡啶树脂上，当金属活性中心在较低负载率的情况下，催化活化和非活化芳基或杂芳基底物与烯烃的 Heck 偶联反应，对其衍生物也进行了一定的拓展，该反应的产率均在 80-90% 之间。同时，该催化剂有制备简单，对环境友好且利于回收等优点。Su^[64]等人利用天然 N 掺杂壳聚糖和二氧化硅，制备出均匀尺寸和高机械强度的复合型载体，并将钯负载上得到 Pd@C/Si 催化剂。在催化 Heck 偶联反应中，Pd@C/Si 催化剂使用量为 0.44 mol%，反应的收率就可以达到 95% 以上，并且对该催化剂的稳定性进行了探究，结果表明，该催化剂在使用 8 次后仍能保持较高的催化活性。Shekarizadeh^[65]等人将钯纳米粒子嵌入由 5,5'-二氨基-2,2'-联吡啶改性的 GO 纳米片氧化石墨框架中，得到具有均匀介孔结构的 Pd@GOF 催化剂，这些孔结构可以让反应液充分混合接触反应，表现出较高的催化活性，同时该催化剂在连续催化 10 次反应后，起催化活性没有明显下降。

1.4 卤代芳烃与芳炔偶联反应研究进展

Sonogashira 偶联反应的催化剂一般由过渡金属元素钯、铜元素与配体结合

的均相催化或负载于载体上的非均相催化。随着绿色化学发展,该反应的催化剂进一步得到完善,正向无铜、磷或胺的无毒无害绿色的方向发展。Baweja^[66]等人利用三种不同的芳基肼与 3-(二苯基膦)丙醛反应模块化合成膦脒配体,并将这些配体与钯(II)络合,在无铜条件下催化 Sonogashira 偶联反应,该催化体系中的催化活性物质是均质的,反应获得的产率高达 96%。Yamaguchi^[67]课题组利用钯-二羟基三苯基膦催化剂,催化 Sonogashira 偶联反应。催化剂中的羟基定向正交偶联,之后的钯还原消除,利用 2-氯苯酚和端炔高效合成了具有 2-羟基苯基的 2,3-二取代苯并呋喃。该催化剂在反应中加速了偶联反应,促使反应以较快的速度进行,同时获得了良好的目标产物收率。Boubakri^[68]等人合成了具有 N-杂环碳烯、吡啶和膦配体的新型钯配合物催化剂并对其进行了全方面的表征。将三种催化剂对 Sonogashira 反应进行测试催化活性,同时筛选了芳基卤化物与苯乙炔的衍生物。实验表明,膦配体配合物表现出极佳的催化活性,其催化的产率均可达 90%左右。Marset^[69]课题组合成了阳离子吡啶膦配体开发溶剂(DESs)兼容的催化体系。并将该催化体系成功的应用于 Suzuki-Miyaura、Sonogashira 和 Heck 反应。该催化剂中阳离子膦提高了钯的催化活性,在偶联反应中,对工艺的可回收性进行了研究,结果表明催化剂和溶剂体系可以重复使用多达 5 次,且活性不会显著下降。Priyadarshini^[70]等人合成制备了 bis(μ -iodo)bis((-)-sparteine)dicopper(I)催化剂,催化 Sonogashira 偶联反应,反应过程中优化了最佳的合成路线,拓展了不同取代基的底物。在最佳条件下的产率可达 96%,对于不同的底物其合成的目标产物产率在 81-98%之间,表明该催化剂具有较高的催化活性和选择性。Chen^[71]课题组开发了新型、经济且高效的 CuCl_2 /水杨酸催化体系,该体系可以让 Sonogashira 偶联反应在温和的条件下稳定进行,并且对于不同的底物获得的产物收率在 18-95%之间。同时,对偶联反应中,酸可能作为双齿配体激活氯化铜活性做了简要的讨论。Kazemnejadi^[72]等人 Co(III)Schiff 碱性配合物固定在 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ 上,制备出异质可磁性回复的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Im}[\text{Cl}]\text{Co(III)}$ 的三聚氰胺纳米复合材料,在无膦配体或 Cu 等助催化剂下,进行 Sonogashira 偶联反应,当用量为 0.5 mol%时即得到反应的最佳产率。Zhang^[73]课题组通过将铝钯合金进行脱合金处理得到纳米多孔结构钯催化剂,将此催化剂用作 Sonogashira 交叉偶联反应的可持续催化剂,在无亚铜离子、膦配体或胺添加剂的情况下催化反应,在最佳条件下的产率可达 90%以上,同

时纳米多孔钯催化剂再重复使用 5 次后, 仍可以保持稳定, 没有明显的浸出或催化活性损失。Slavik^[74]等人原位还原 Pd(II), 将 Pd 纳米粒子(PdNPs)封装在酰肼功能化的 DBS-CONHNH₂ 凝胶剂和琼脂糖聚合物制备得到的水凝胶中, 在该催化剂的催化下, Sonogashira 偶联反应无需在惰性气体中进行, 最佳产率可达 95%左右。同时该催化剂可以在较高的温度下使用, 并且可以重复循环使用五次, 仍可以保持较高的催化活性。Bakherad^[75]等人成功制备了一种新型二乙烯三胺功能化沸石纳米颗粒负载 Cu(I)催化剂, 并在氩气氛围下催化 Sonogashira 偶联反应, 在最佳合成路线上的目标产物收率高达 95%以上, 同时通过简单的过滤可以使催化剂重复使用, 在循环 6 次反应后, 产率依旧可以达到 77%。

1.5 连续流动下的有机合成反应

1.5.1 连续流动下的 Heck 偶联反应

Glasnov^[76]课题组将芳基碘化物和溴化物与丙烯酸丁酯的偶联作为模板反应, 使用 Pd/C 和醋酸钯分别使用连续流动工艺和间歇式合成, 在高温微波下进行反应, 当 Pd 含量低于 10⁻³ mol%时, 反应可完全转化, 并且具有较高的选择性。在使用 Pd/C 作为催化剂的连续流动反应中, 对于芳基碘化物和溴化物, 均获得了较高的肉桂酸酯分离产物产率, 同时对该反应机理进行了一定的研究。Monguchi^[77]等人设计搭建了利用微波辅助加热的连续流动装置, 该装置的反应其中可以填充非均相钯催化剂, 如 Pd-film、Pd/Al₂O₃、Pd/SiO₂ 以及负载于聚合物上的 Pd。并将该连续流动工艺应用在 Suzuki-Miyaura 反应和 Mizoroki-Heck 反应中。结果表明, 在连续流动条件下, 通过微波辅助加热的方式, 使得反应性能进一步提升, 同时获得良好的目标产物收率。Bourne^[78]课题组利用管中气液反应器, 在钯催化下进行连续流动 Heck 偶联反应, 在反应过程中, 通过控制红外在线分析乙烯的压力, 并且对其进行实时调控, 使得反应在极短的时间内就能得到各种所想要获得的苯乙烯产物, 并且产率均能达到 80%左右。Nikbin^[79]课题组开发了一种连续流模式下的自动反应器, 让 Heck 反应在无配体的情况下进行, 利用 Pd(0)纳米粒子催化反应。该反应的转化率高达 100%, 获得的目标产物产率均在 85%左右。该装置中, 创新性的加入了清除系统, 让在反应过程中出现的钯残留物及时取出, 从而提升产物的纯度。Liu^[80]等人使用低粘度离子液体([bmim]NTf₂)作为 Heck 反应的介质, 利用钯催化剂在连续微流系统中进行

催化反应。制备出所需要的合成产物，产率为 80%(115.3 g, 10 g/h)。其中，钯催化剂被固定在离子液体中，并随着体系的流动而循环使用。Jumde^[81]等人利用蒸汽合成技术获得钯纳米粒子，其粒径大小为 2.3 nm，将其固定在聚 4-乙烯基吡啶的多孔介质中，这种配体可以稳定钯纳米粒子，再将其与乙二醇二甲基丙烯酸酯自由基共聚，从而形成一个完整的整体，封装进连续流动反应器中，进行 Heck 偶联反应。在最佳的工艺条件下，其转化率可达 99%以上。整个系统可连续流动 65 小时以上同时保证转化率处于较高的水平。Stouten^[82]课题组成功的将液相催化剂(SLPC)涂层应用到连续流动反应器。在微通道连续流动中，反应温度 230 °C，停留时间为 26 分钟以下，进行的 Heck 反应最高转化率达到 94%，同时运行 50 h 后，并未在收集的样品中检测到钯，因此该体系的钯浸出水平低，整个催化系统较为稳定。

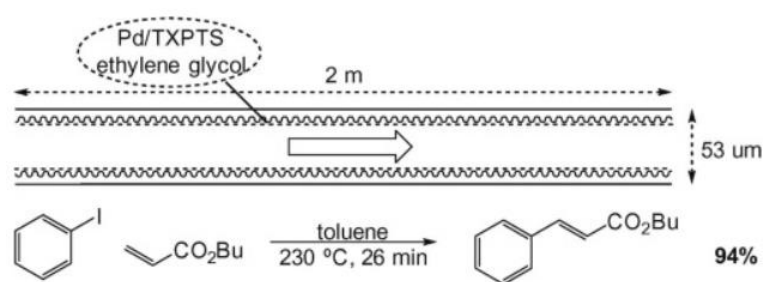


图 1-4 支撑液相催化剂涂层用于 Mizoroki-Heck 微流动反应^[82]

Fig.1-4 Supported Liquid Phase Catalyst coating in micro flow Mizoroki-Heck reaction.^[82]

1.5.2 连续流动下的 Sonogashira 偶联反应

Znidar^[83]等人研究了丙炔气体的连续流动 Sonogashira 偶联方案。使用丙炔气体作为试剂，将其冷凝并预先添加到反应溶液中，进行连续流动反应。该反应合成的产物是一种抗阿尔茨海默病药物的关键中间体。在最佳工艺条件下，成功获得了高达 91%选择性和 83%的产物收率，并且该工艺可连续稳定运行一段时间，且催化效率不会有显著的降低。Tan^[84]课题组报告了一种非均相催化的连续流动反应系统。将含有 Pd 涂层的管式反应器与含有 Cu 涂层的管式反应器相连，来催化 Sonogashira 偶联反应。在探索的最佳条件下可以得到 40-90%不等的产物收率。反应过程中，反应器会析出微量的钯和铜，在系统的末端利用金属清除树脂补集回收，以达绿色经济的目的。Ferlin^[85]等人开发了 Si-Gly-CD-PdNPs 作为混合异质催化剂，在连续流动工艺下催化 Sonogashira 偶联反应。在

该方案下，催化剂可回收利用，在减少废物方面取得了巨大的进步。在此方法下，可以连续生产 20 mmol 的不同取代化合物。并且对环境特征和绿色指标进行了评估，表明整个系统在废物排放上有着较为良性的指数。

1.6 本课题的研究内容和意义

1.6.1 研究内容

本课题通过盐酸羟胺对聚丙烯腈纤维(PAN)进行改性，得到含-NH₂、-OH 基团的偕胺脒纤维(AOFs)。过渡金属钯离子与纤维载体上的-NH₂、-OH 基团配位，得到具有一定化学稳定性的 AOFs-Pd(II)催化剂，之后对 AOFs-Pd(II)催化剂进行相应的表征测试；优化在 AOFs-Pd(II)催化剂下，溴代杂环芳烃与芳烯/炔实验室间歇式合成的最佳路线；设计搭建连续流动反应装置，将 AOFs-Pd(II)作为催化剂，填充于玻璃反应通道中，探究连续流动条件下 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与芳烯/炔的偶联反应的最佳工艺参数；将实验室间歇合成与连续流动合成进行对比，体现连续流动工艺的优势；探究了反应系统对不同取代基底物的兼容性，以及 AOFs-Pd(II)催化剂的稳定性；最后利用 Matlab 拟合了模板反应的动力学方程。

1.6.2 研究意义

卤杂环芳烃和芳烯/炔的偶联反应，无论是具有高催化活性和选择性的均相催化体系，还是制备简单易分离回收的非均相催化体系，均发展得较为成熟。本课题选用廉价易得的聚丙烯腈材料，对其改性并与过渡金属配位得到纤维金属催化剂。结合具有高效传质传热的连续流动工艺，设计搭建连续流动反应系统，实现反应的高效催化和催化剂的重复利用。同时，在反应过程中选用了较之碘代物难反应的溴代物进行探究，扩展了此类型的反应底物范围，为此类型反应提供一个合理有效的替代方案。最后，通过计算拟合的动力学方程，为后期该类型反应的工业化应用提供理论基础。

第 2 章 偕胺肟纤维负载钯催化剂的制备与表征

2.1 引言

Heck 和 Sonogashira 偶联反应是构建 C-C 键最基本的合成方法之一^[86,87]。自该反应发现以来,其催化反应的催化剂种类、合成路线优化、底物适应性、反应机理等都取得了显著的成果。其中,催化剂的种类更是发展迅速,按相态可分为均相与非均相两大类。均相催化剂常用含磷配体^[88,89]或氮杂环卡宾配体^[90]结合过渡金属催化反应,此类催化剂大多具有较高的催化活性,并且通过调控配体,还能兼具较高的选择性,具有较高的优势;但因其合成步骤复杂,对水和空气敏感,反应后难以分离回收。而非均相催化剂一般由过渡金属作为活性位点,与相应的载体相结合,形成较为稳定的负载型催化剂催化反应,例如二氧化硅^[91]、碳基材料^[92]、高分子聚合物^[93]、金属有机框架^[94]等为载体。该类催化剂在兼顾较高的催化活性的同时,制备工艺相对简单,反应后易于回收利用,以达绿色经济的目的。

本实验通过使用廉价易得的聚丙烯腈,通过盐酸羟胺和碳酸钠改性得到含有-NH₂ 和-OH 基团的偕胺肟纤维,再与过渡金属配位,得到偕胺肟纤维金属催化剂。再对其进行相应的 SEM、EDS、XRD、IR、XPS、DSC、TG、ICP 测试与表征,证明纤维与金属离子以配位键的形式相结合,在催化反应过程中能够保持较高的催化活性以及化学稳定性。

2.2 实验试剂与仪器

2.2.1 实验试剂

聚丙烯腈纤维,中国石化安庆分公司;盐酸羟胺、无水碳酸钠、盐酸、氯化钯,所有试剂无需进行额外纯化便可直接使用。

2.2.2 实验仪器

实验仪器如下表所示:

表 2-1 实验设备和仪器

Table 2-1 The list of experimental instrumental and equipment.

实验仪器	型 号	生产厂家
电子分析天平	FA224	上海舜宇恒平科学仪器有限公司
移液枪	1-100 μL	上海泰坦科技股份有限公司
真空干燥箱	DZF-6053	上海一恒科学仪器有限公司
水浴恒温振荡器	SHA-CA	金坛市杰瑞尔电器有限公司
X 射线衍射仪	D8-Focus	德国 Bruker 公司
高分辨率场发射扫描电镜	S-4800	日本 Hitachi 公司
电感耦合等离子体发射光谱	ICP-5110	美国 Agilent 公司
X 射线光电子能谱仪	K-Alpha	美国 Thermo Fisher Scientific 公司
差示扫描量热仪	DSC-25	美国 Waters 公司
热重分析仪	TG209	德国 NETZSCH 公司

2.3 AOFs-Pd(II)催化剂的制备与表征

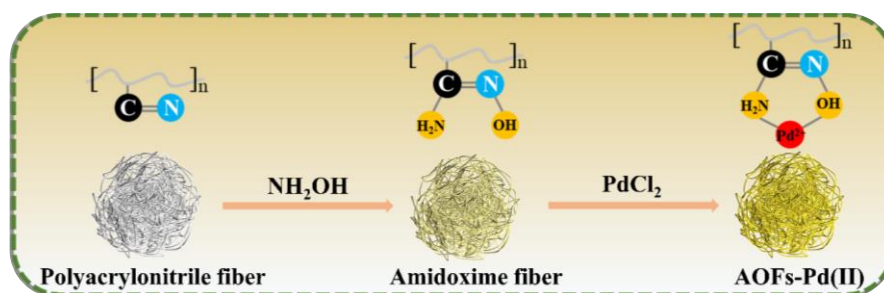
2.3.1 AOFs-Pd(II)的制备

(1) AOFs 的制备

聚丙烯腈的改性参考文献^[95]进行：使用无水碳酸钠和盐酸羟胺及蒸馏水，配置 0.8 mol/L 的羟胺溶液。取适量聚丙烯腈纤维放入羟胺溶液中，在 65 °C 下水浴振荡 90 min 后，取出用蒸馏水冲洗掉多余的羟胺溶液，在自然状态下晾干，得到淡黄色的偕胺脒纤维(AOFs)。

(2) AOFs-Pd(II)的制备

用盐酸配置 0.02 mol/L 的二氯化钯溶液，取 12 g 偕胺脒纤维，浸湿后放入到二氯化钯溶液(0.02 mol/L, 7.1 mL)中，静置 1 h 后取出，用蒸馏水洗净，自然状态下晾干，得到黄色 AOFs-Pd(II)催化剂。通过电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP)测得该纤维催化剂每克含金属钯为 0.001196 g。



图示 2-2 AOFs-Pd(II) 的制备

Scheme 2-2 Synthesis of AOFs-Pd(II).

2.3.2 AOFs-Pd(II) 的表征

(1) 高分辨率场发射扫描电镜

高分辨率场发射扫描电镜是通过电子束扫描样品的表面，在此过程中通过能量散射，让离子化的原子和 X 射线发射产生信号，同时被对应的探测器检测并捕获。这些信号通过计算处理后，得到对应的图像画面。常用在分析样品的表面形貌。在对纤维催化剂拍摄 SEM 图像时，需要先进行喷金处理：将导电胶黏贴在样品台上，取适量的纤维，均匀地铺在导电胶上(尽量让纤维不重叠交错)，放在喷金机器中，进行喷金操作，让样品具有导电性。使用扫描电子显微镜，对喷金处理后的样品观察其表面的形貌以及金属颗粒尺寸和分布情况。

(2) X 射线能谱仪

X 射线能谱仪是和扫描电子显微镜配合使用，检测材料的微小区域中元素种类及含量。测试前需要对待测的纤维催化剂先干燥处理，再均匀铺在导电胶的样品台上，使用 15 kV 的工作电压，对纤维面扫，观察纤维某一微小区域的元素和含量。

(3) X 射线衍射仪

将 X 射线衍射以电磁波的形式照射到晶体上，受到晶体中的原子散射，该散射波像从原子中心发出(类似于源球面波)。由于原子的周期性排列，散射球面波之间存在固定的相位关系，导致某些方向的球面波相互加强或相互抵消，从而引起衍射现象的发生。将待测纤维研磨成粉末，在波长为 0.1541 nm，工作电压电流分别为 40 kV 和 40 mA，扫描范围 10~90°，扫描速率 2°/min 下进行测试。

(4) X 射线光电子能谱

X 射线光电子能谱是利用 X 射线对样品进行照射，让样品中原子或分子电子被激发而发射。由光子激发的电子称之为光电子，通过检测出光电子的能

量，绘制以光电子的结合能为横坐标，相对应的强度为纵坐标的光电子能谱图。从中可以得到原子价态和分子结构等信息。将纤维研磨成粉末后压片测试，通过能谱数据分析分子键合、元素价态等信息。

(5) 电感耦合等离子体发射光谱仪

电感耦合等离子体发射光谱仪是利用射频发射器将高频能量加到感应耦合线圈上，线圈中间是等离子炬管，等离子炬管中产生高频磁场，利用微电火花引燃，让通入的氩气电离，在磁场作用下形成涡流区，利用高热形成等离子体。将形成等离子体的纤维样品，由氩气带入雾化系统，以气溶胶状态进入通道中，在高温惰性气体中蒸发、原子化、电离和激发，发射出元素的特征谱线，对纤维的元素进行定性和定量分析。

(6) 差示扫描量热仪

差示扫描量热仪是通过将待测样品与测定温度下不会发生相变的参比物，在相同的条件下等温加热和冷却，当待测样品发生相变时，就会与参比物之间产生一个温度差。通过差示热电偶产生温差电势，经过功率补偿放大器自动调节补偿加热丝的电流，让样品与参比物之间温差趋近于零。过程中补偿的热量即为样品的热效应。

(7) 热重分析仪

热重分析仪是将待测样品放在耐高温的坩埚中，将坩埚置于可程式控制温度的高温炉中，炉中具有高灵敏度和精确度的天平。在加热和冷却的过程里面，由于待测物会因为温度导致自身重量的变化，这个因为温度变化造成的重量变化可以由上述提到的天平所测量，从而得到一条质量关于温度的曲线。

2.4 结果与讨论

2.4.1 SEM 和 EDS 表征

利用高分辨率场发射扫描电子显微镜(SEM)和 X 射线能谱仪(EDS)对未催化偶联反应的 AOFs-Pd(II)和催化偶联反应后的 AOFs-Pd(II)进行测试，如图 2-1 所示。

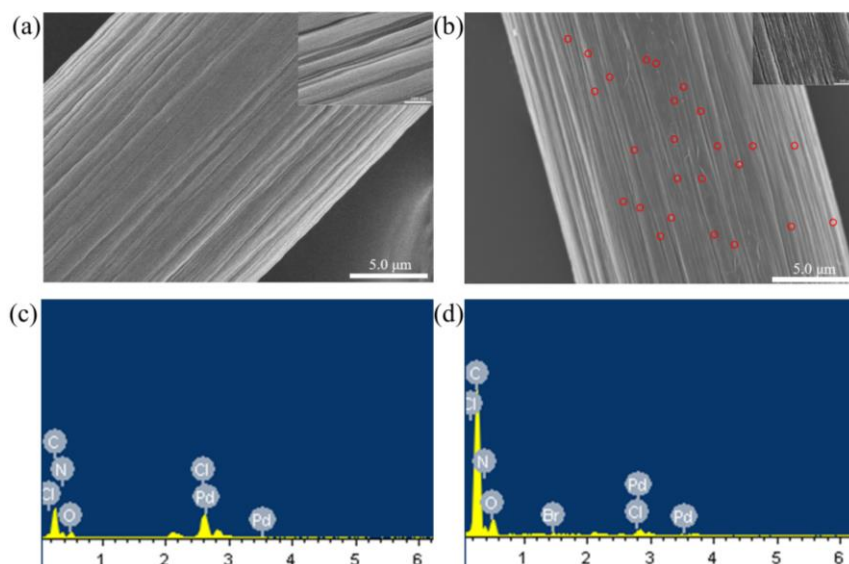


图 2-3 (a), (c): AOFs-Pd(II)的 SEM、EDS 图; (b), (d): AOFs-Pd(II)催化偶联反应后的 SEM、EDS 图.

Fig.2-3 (a), (c): SEM and EDS images of AOFs-Pd(II); (b), (d): SEM and EDS images of AOFs-Pd(II) after coupling reaction.

图 2-3 (a) 为 AOFs-Pd(II)在两种不同放大倍率下的扫描电子显微镜图像。从图像中可以看出, AOFs-Pd(II)表面光滑, 纹理清晰。图 2-3 (c) 为 AOFs-Pd(II)的能谱图像, 可以观察到 AOFs-Pd(II) 表面有钯和氯元素信号。图 2-3 (b) 是催化偶联反应后的 AOFs-Pd(II)在两种不同放大倍率下的扫描电子显微镜的图像。可以看到, 即使在偶联反应后, AOFs-Pd(II)仍保持其原有的纤维特征形态, 但表面出现了金属颗粒并且分布均匀。图 2-3 (d) 是催化偶联反应后的 AOFs-Pd(II)的能谱图像, 从中可以观察到 AOFs-Pd 表面有钯、氯和溴元素信号。

2.4.2 FT-IR 表征

分别对 AOFs 和 AOFs-Pd(II)进行了红外(FT-IR)测试, 相关数据见图 2-4 所示。

图 2-4 分别是 AOF 和 AOFs-Pd(II)的 FT-IR 表征图谱。从图像上可以看出, AOFs 在 2237, 1647, 1024 和 927 cm^{-1} 处, 分别是 $\text{v}_{\text{C}\equiv\text{N}}$, $\text{v}_{\text{C}=\text{N}}$, $\text{v}_{\text{C}-\text{N}}$, $\text{v}_{\text{N}-\text{O}}$ 的特征峰。对应的 AOFs-Pd(II)在 2247, 1660, 1033, 933 cm^{-1} , 分别是 $\text{v}_{\text{C}\equiv\text{N}}$, $\text{v}_{\text{C}=\text{N}}$, $\text{v}_{\text{C}-\text{N}}$, $\text{v}_{\text{N}-\text{O}}$ 的特征峰。两者对比, 各个峰的位置都向高波数方向移动了一定的距离。从中分析可知, AOFs 中 -OH 和 -NH₂ 与 Pd(II)进行了配位, 从而导致官能团的红外吸收峰发生了改变, 生成了良好稳定性的 AOFs-Pd(II)配合物。

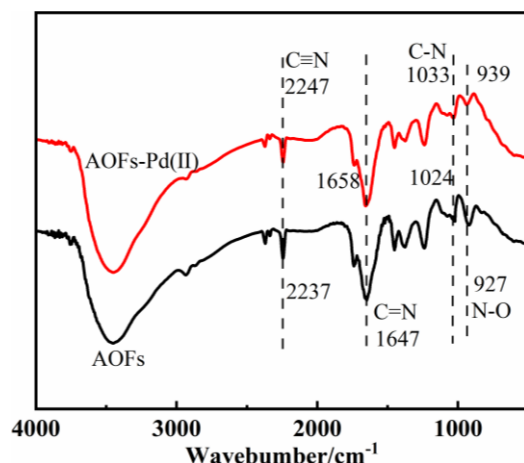


图 2-4 AOFs 和 AOFs-Pd(II)的 FT-IR 表征

Fig.2-4 FT-IR characterization of AOFs and AOFs-Pd(II).

2.4.3 XRD 表征

使用 X 射线衍射仪(XRD)对反应前后的 AOFs-Pd(II)测试, 结果如图 2-5 所示:

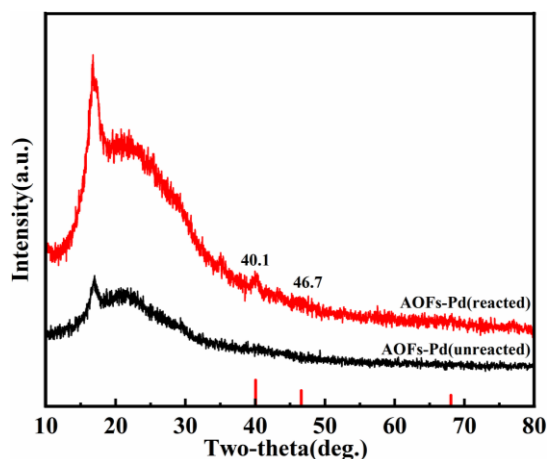


图 2-5 AOFs-Pd(II)反应前后的 XRD 表征

Fig.2-5 XRD of the AOFs-Pd(II) before and after reaction.

从图 2-5 中的 XRD 图谱可以看出, AOFs-Pd(II)在参与偶联反应前后都可以清晰地观察到纤维的特征衍射峰, 表明催化剂在反应前后都保持了纤维的晶体结构。通过与 Pd 的标准 PDF 卡片(PDF#46-1043)比对, 发现在 2θ 角为 40.1° (111) 处存在 Pd 的特征衍射峰。这说明 AOFs-Pd(II)中含有 Pd(0)元素。因此, 结合之前的 SEM 和 EDS 分析结果, 可以进一步确认, 在反应过程中, AOFs-Pd(II)催化剂中的 Pd(II)被还原成了 Pd(0)。

2.4.4 XPS 表征

使用 X 射线光电子能谱(XPS)对 AOFs 与 AOFs-Pd(II)进行了表征, 相应图谱见图 2-6:

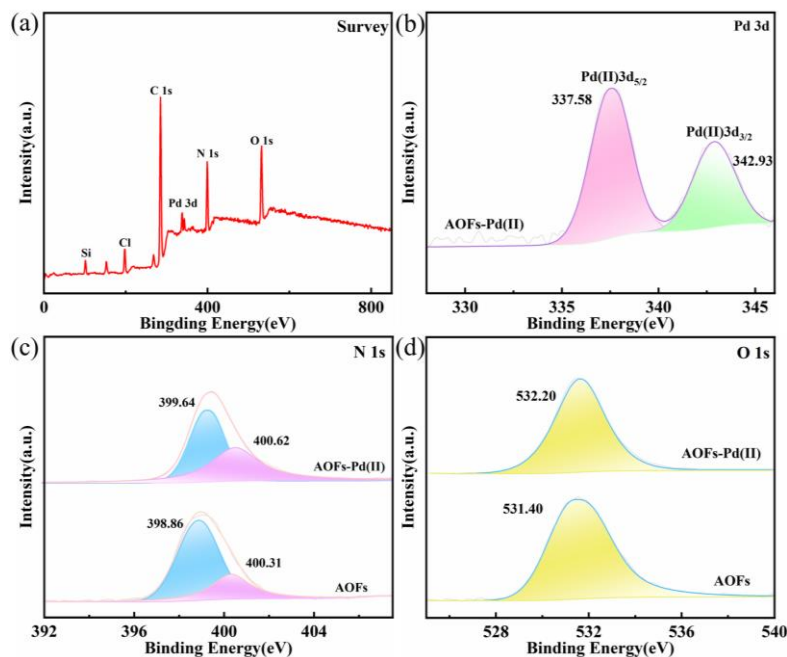


图 2-6 (a) AOFs-Pd(II)的 XPS 全谱; (b) AOFs-Pd(II)中 Pd3d 的 XPS 能谱; (c), (d): AOFs 和 AOFs-Pd(II) 中 N1s 和 O1s 的 XPS 能谱.

Fig.2-6 (a): XPS spectra of the survey in the AOFs-Pd(II); (b): XPS energy spectrum of Pd3d in the AOFs-Pd(II); (c) XPS energy spectrum of N1s in the AOFs and AOFs-Pd(II); (d) XPS energy spectrum of O1s in the AOFs and AOFs-Pd(II).

图 2-6(a)为 AOFs-Pd(II)的 XPS 全谱图, 从图(a)中可知 AOFs-Pd(II)主要为 C、N、O、Pd 元素。图 2-6(b) 为 AOFs-Pd(II)中 Pd3d 的 XPS 精细能谱, 从(b)图谱中, AOFs-Pd(II)中 Pd 3d_{5/2} 的结合能数值为 337.58 eV, 比 PdCl₂ 中的 338.0 eV 减小了 0.42 eV。这说明 Pd²⁺接受了来自-OH 和-NH₂ 上的 O、N 提供的孤对电子, 导致电子云密度增加, 从而使结合能减小^[96]。图 2-6(c)为 AOFs 和 AOFs-Pd(II) 中 N1s 的精细能谱, 从(c)图谱中可以观察到 AOFs-Pd(II)的 N1s 结合能 399.64 eV 和 400.62 eV, 比 AOFs 的 N1s 结合能 398.86 eV 和 400.31 eV 增加了 0.78eV 和 0.31eV, 表明-NH₂ 与 Pd²⁺离子发生配位。图 2-6(d)为 AOFs 和 AOFs-Pd(II)中 O1s 的精细能谱, 从(d)图谱可以观察到 AOFs-Pd(II)中 O1s 的结合能 532.20 eV, 比 AOFs 中 O1s 的结合能 531.4 eV 增加了 0.8eV, 这表明-OH 中的 O 原子提供孤对电子给 Pd²⁺, 导致 O 电子云密度降低, 从而使结合能增加。综上所述, 图谱中的结合能的变化表明偕胺脒纤维与二氯化钯发生了良好的配位, 并引发了电子

转移和电荷重分布。这些数据与 SEM, EDS 和 XRD 的分析一致。

2.4.5 DSC 和 TG 表征

在一定温度下, 使用差示扫描量热仪(DSC)和热重分析仪(TG)对纤维分别在一定温度范围下, 进行稳定性测试, 得到数据如图 2-7 和 2-8 所示:

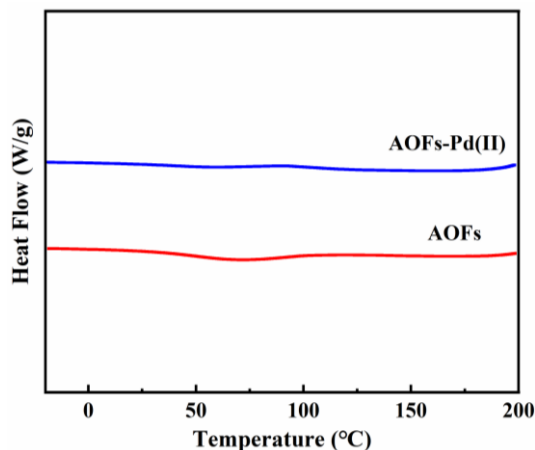


图 2-7 AOFs 和 AOFs-Pd(II)的 DSC 表征

Fig.2-7 DSC of the AOFs and AOFs-Pd(II).

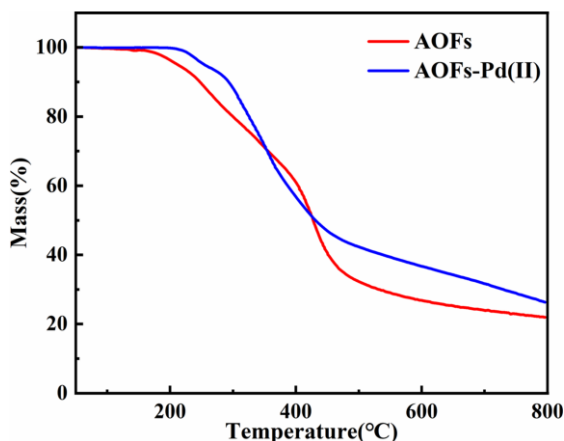


图 2-8 AOFs 和 AOFs-Pd(II)的 TG 表征

Fig.2-8 TG of the AOFs and AOFs-Pd(II).

从图中可以看出, 在 0-200 °C 下的 DSC 测试中, AOFs 和 AOFs-Pd(II) 两条曲线保持平稳, 说明在这个温度范围, 纤维没有明显的能量变化。同时, 在 0-800 °C 下的 TG 测试中, AOFs 和 AOFs-Pd(II) 两条曲线均在 200 °C 左右时, 质量才随着温度的升高而下降。由此可见, 结合 DSC 和 TG 两种测试曲线, 可以得到 AOFs 和 AOFs-Pd(II) 在 200 °C 以下时具有良好的稳定性。

2.4.6 AOFs-Pd(II) 催化剂的粒径分布

通过计算, AOFs-Pd(II)催化剂的粒度分布为 $0.08917 \pm 0.02842 \mu\text{m}$ 。见图 2-9 所示。

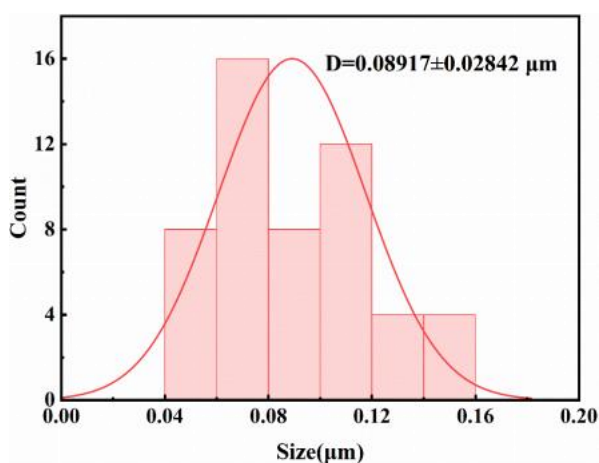


图 2-9 粒径分布

Fig. 2-9 Particle size distribution.

2.5 本章小结

将低廉的聚丙烯腈纤维利用羟胺进行改性, 得到具有配位能力的偕胺肟纤维(AOFs)。通过 AOFs 上的-OH 和-NH₂ 基团与 Pd 离子进行配位, 成功制备了 AOFs-Pd(II)催化剂。再利用高分辨率场发射扫描电镜、X 射线衍射仪、X 射线光电子能谱仪、电感耦合等离子体发射光谱、差示扫描量热仪、热重分析仪等进行表征, 证明钯离子与 AOFs 上的-OH 和-NH₂ 成功配位, 并具有良好的化学稳定性。该 AOFs-Pd(II)催化剂具有比表面积大, 价格低廉, 非均相利于回收, 绿色经济等特点。

第 3 章 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与芳烯连续流动偶联反应

3.1 引言

钯催化的 Heck 偶联反应是构建 C(sp²)-C(sp²)键最常用的方法^[97,98], 为杂芳基衍生物的合成提供了有效的合成途径^[99]。因该产物具有重要的生物学特性^[100], 而被广泛的应用于生物^[101]、医疗^[102]、材料化学^[103]、有机合成^[104]等领域。

目前, 该反应的催化剂种类、反应条件、催化机理等研究已相对成熟^[105,107]。传统的均相催化剂在该类反应中, 表现出较高的选择性和催化活性, 但因其制备复杂、反应条件苛刻、难以分离回收等限制了其在工业上的应用。将活性金属通过物理或化学方式固载于载体材料上制备负载型催化剂已经成为研究热点^[108], 如有报道 Jadhav 等人^[109]将活性金属钯负载到二氧化硅材料上高效催化 Heck 反应, 建立了丙烯酸酯的克级合成。Mastalir^[110]将四氨合氯化钯与碳基材料结合催化溴苯与苯乙烯偶联反应, 产率达 91-96%。Konar^[111]制备得到 Pd-MOF 催化剂, 对 Heck 型偶联反应的催化性能进行了探究, 结果表明该催化剂对芳基肼裂解 C-N 键形成 C-C 键具有较高的催化活性和选择性。然而, 这些催化剂仍然有着制备相对复杂, 载体与金属结合不牢, 催化反应局限于实验室间歇式合成, 难以满足工业化应用要求等问题。因此发展简单易得、与活性金属结合力强、具有高催化活性的负载型催化剂, 有着重要的实际应用价值。

近年来, 连续流动技术在有机化学中得到快速发展^[112,113]。Larhed^[114]课题组开发了 Pd(II)催化的芳基硼酸乙烯化的连续流动 Heck 偶联反应, 促使反应高效快速的进行, 同时得到较高的目标产物收率。Reynolds^[115]等人利用硅基材料负载 Pd(0)在连续微反应器中进行 Heck 反应, 实验结果表明连续流动技术可以在较短的停留时间内提供优异的转化率, 连续运行 50 h 催化剂活性没有明显降低, 钯浸出水平为 1 ppm(0.05%)。2022 年 Vucetic 课^[116]题组将钯负载到离子液体催化剂上, 封装在连续填充床中进行反应, 从最终结果看出, 该反应体系催化活性高达 1470 mol_{Arl}·molPd⁻¹·h⁻¹, 具有较高的工业应用价值。由此可见, 连续流动化学具有增加传质传热效率、降低反应时间、提升反应效率等优势, 是未来有机合成领域的发展趋势, 在化工行业中具有广阔的应用前景。

本文将廉价易得的聚丙烯腈纤维通过羟胺改性, 得到具有配位能力的偕胺

脲纤维，再将金属钯通过配位键负载到偕胺脲纤维上，制备纤维金属钯配合物催化剂[AOFs-Pd(II)]，金属钯作为活性中心在配位键的作用下，均匀且牢固的暴露在纤维载体表面，赋予 AOFs-Pd(II)较高的催化性能和化学稳定性。由于纤维本身特有的物理形态，使其在连续流动填充床反应器中具有优异的流体流动性质，因此将 AOFs-Pd(II)与连续流动工艺相结合，选取反应活性较低、经济性较高的溴代杂环芳烃^[117]与苯乙烯进行 Heck 偶联反应，探究了连续流动下的温度、流速、底物浓度、催化剂的稳定性和底物适应性。结果表明，使用连续流动工艺不仅降低了反应所需要的环境条件，同时大幅提升整个体系的催化效率。再通过与实验室间歇式合成相对比，得出连续流动工艺的优势。最后用 MATLAB 对反应的动力学数据进行了拟合，得到该反应的动力学方程，为工业化发展提供技术基础

3.2 实验试剂与仪器

3.2.1 实验试剂

苯乙烯，3-甲基苯乙烯，2-甲氧基苯乙烯，4-羟基苯乙烯，2-溴吡啶，3-溴吡啶，4-溴吡啶，2-甲基-3-溴吡啶，4-甲基-3-溴吡啶，3-甲基-5-溴吡啶，2-甲基-3-溴吡啶，2-甲氧基-3-溴吡啶，4-甲氧基-3-溴吡啶，3-甲氧基-5-溴吡啶，2-甲氧基-3-溴吡啶，3-羟基-5-溴吡啶，溴苯，2-溴噻吩，3-溴噻吩，3-溴喹啉，N,N-二甲基甲酰胺，二甲基亚砷，无水乙醇，碳酸钾，氢氧化钠，三乙胺，碳酸钠，磷酸钾，200-300 目硅胶，GF254 硅胶，石英砂，色谱纯甲醇，上海阿拉丁股份有限公司；所有试剂未标注下均为分析纯，无需纯化可直接使用。

3.2.2 实验仪器

实验仪器如下表 3-1 所示：

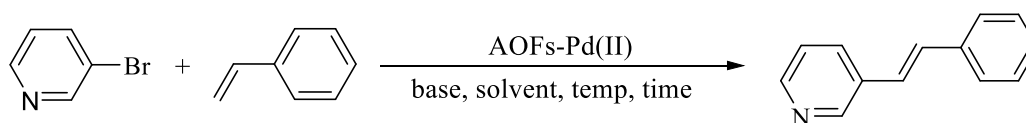
表 3-1 实验设备和仪器

Table 3-1 The list of experimental instrumental and equipments.

实验仪器	型 号	生产厂家
电子分析天平	FA224	上海舜宇恒平科学仪器有限公司
移液枪	1-100 μ L	上海泰坦科技股份有限公司
真空干燥箱	DZF-6053	上海一恒科学仪器有限公司
集热式恒温加热磁力搅拌器	DF-101S	河南予华仪器有限公司
高效液相色谱	LC-16	日本岛津公司
循环水泵	JY-PG-450	杭州吉印水族用品有限公司
旋转蒸发仪	RE-2000B	南京大卫仪器设备有限公司
蠕动泵	BT100LC/YZ15MaT	保定创锐泵业有限公司
核磁共振谱仪	Bruker AV 500M	德国 Bruker 公司

3.3 实验部分

3.3.1 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯间歇式偶联反应

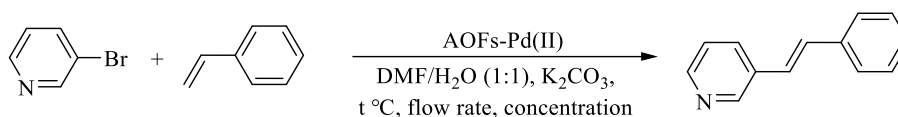


图示 3-1 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应

Fig. 3-1 Batch catalysed coupling of 3-bromopyridine with styrene by AOFs-Pd(II).

在 50 mL 圆底烧瓶中分别加入 3-溴吡啶和苯乙烯(1:1.2)，碱试剂(0.5 equiv)，溶剂 20 mL，AOFs-Pd(II)催化剂(0.12 wt%)，于集热式磁力搅拌油浴锅中反应。待反应结束冷却室温。用乙酸乙酯和饱和食盐水对反应液多次萃取，合并萃取的有机相，再用无水 MgSO_4 除水，旋蒸后得到粗产品。将粗产品加入到 200-300 目硅胶粉的层析柱中分离提纯。

3.3.2 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与苯乙烯连续流动偶联反应

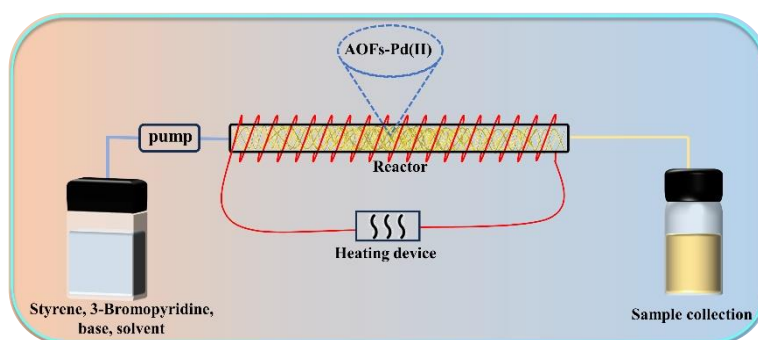


图示 3-2 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应

Fig. 3-2 AOFs-Pd(II) catalyzed continuous flow coupling of 3-bromopyridine with styrene.

设计并搭建连续流动反应装置(图 3-3)。在圆底烧瓶中加入 3-溴吡啶与苯乙

烯(1:1.2)、碱试剂：碳酸钾(0.5 equiv)、溶剂：N,N-二甲基甲酰胺与水(1:1)；称取 12 g AOFs-Pd(II)催化剂封装于反应柱中，利用循环加热装置对反应柱进行控温。等待整个体系到达预期设定的温度后，设定蠕动泵转速，使原料液以恒定流动速度通过管路，进入到反应柱中与催化剂充分反应，在反应柱末端收集反应液。使用高效液相色谱(HPLC)对样品进行定量分析(测试条件：室温下色谱柱 C18-WR 5 μ m，波长 254 nm，水/甲醇，流速 1.0 mL $\cdot$ min⁻¹，进样量 20 μ L，)。利用乙酸乙酯和饱和食盐水对反应液多次萃取得到粗产物，再使用柱层析将产物进一步分离纯化。取纯化后的样品溶于 CDCl₃ 或 DMSO-d₆ 中，进行 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 分析。



图示 3-3 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应

Fig. 3-3 Continuous flow coupling reaction of 3-Bromopyridine and styrene catalyzed by AOFs-Pd(II).

3.4 结果与讨论

3.4.1 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯间歇式合成条件优化

(1) 溶剂对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

在实验室间歇式合成中，首先筛选了 DMF、DMSO、EtOH、DMF/H₂O (1:1)、DMF/H₂O(2:1)、DMF/H₂O(1:2)几种不同的溶剂对催化反应的性能影响。结果如表 3-2 所示。

从表 3-2 中我们可以看出，不同的溶剂对反应有着较大的影响，当使用溶剂为 DMF/H₂O(1:1)时，该偶联反应产率达到最大为 70%。

表 3-2 溶剂对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

Table 3-2 Effect of solvent on 3-Bromopyridine with styrene coupling reaction.

entry	solvent	base	temp(°C)	time(h)	yield(%)
1	DMF	K ₂ CO ₃	100	8	64
2	DMSO	K ₂ CO ₃	100	8	45
3	EtOH	K ₂ CO ₃	100	8	23
4	H ₂ O	K ₂ CO ₃	100	8	36
5	Dioxane	K ₂ CO ₃	100	8	25
6	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	100	8	70
7	DMF/H ₂ O(2:1)	K ₂ CO ₃	100	8	59
8	DMF/H ₂ O(1:2)	K ₂ CO ₃	100	8	62

^aReaction Conditions: The molar ratio of 3-Bromopyridine to styrene is 1.0:1.2, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, K₂CO₃(0.5 equiv), reaction temperature (100 °C), reaction time (8 h).

^bYield data is calculated based on 3-Bromopyridine.

(2) 碱试剂对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

本实验分别选取了 Et₃N、Na₂CO₃、K₃PO₄、K₂CO₃ 几种不同的碱试剂，考察碱试剂对偶联反应的影响，相关结果见表 3-3。

表 3-3 碱试剂对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

Table 3-3 Effect of base on 3-Bromopyridine with styrene coupling reaction.

entry	solvent	base	temp(°C)	time(h)	yield(%)
1	DMF/H ₂ O(1:1)	Et ₃ N	100	8	67
2	DMF/H ₂ O(1:1)	Na ₂ CO ₃	100	8	45
3	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₃ PO ₄	100	8	33
4	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	100	8	70
5	DMF/H ₂ O(1:1)	NaOH	100	8	52
6	DMF/H ₂ O(1:1)	No base	100	8	Trace

^aReaction Conditions: The molar ratio of 3-Bromopyridine to styrene is 1.0:1.2, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, DMF/H₂O(1:1) (20 mL), reaction temperature(100 °C), reaction time(8 h).

^bYield data is calculated based on 3-Bromopyridine.

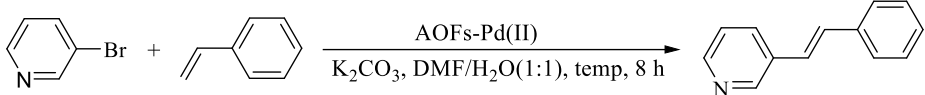
由表 3-3 可知, 当使用 K₂CO₃ 作为该偶联反应的碱试剂时, 产率达到最佳为 70%, 使用其他类型碱试剂时均没有更好的效果, 故选择 K₂CO₃ 为本实验最佳碱试剂。

(3) 温度对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

选取 90-130 °C 温度区间, 以 90 °C、100 °C、110 °C、120 °C、130 °C 为温度梯度, 探究不同温度对该偶联反应的影响。结果如表 3-4 所示。

表 3-4 温度对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

Table 3-4 Effect of temperature on 3-Bromopyridine with styrene coupling reaction.



entry	solvent	base	temp(°C)	time(h)	yield(%)
1	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	90	8	63
2	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	100	8	70
3	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	110	8	72
4	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	120	8	76
5	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	130	8	76

^aReaction Conditions: The molar ratio of 3-Bromopyridine to styrene is 1.0:1.2, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, DMF/H₂O(1:1)(20 mL), K₂CO₃(0.5 equiv), reaction time(8 h).

^bYield data is calculated based on 3-Bromopyridine.

从表中数据可知, 当增加反应时的温度, 产率会随之增加, 当在 120 °C 和 130 °C 时到达最高为 76%。我们判断在 120 °C 时, 即达到了该反应的最佳温度, 继续上升温度并不会增加反应的产率, 因此我们选择 120 °C 为该反应的最佳温度条件。

(4) 反应时间对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

在以上确定的最佳条件下, 选取不同的反应时间, 考察不同反应时间对偶联反应产率的影响, 结果见表 3-5。

表 3-5 反应时间对 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

Table 3-5 Effect of reaction time on 3-Bromopyridine with styrene coupling reaction.

entry	solvent	base	temp(°C)	time(h)	yield(%)
1	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	120	6	53
2	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	120	7	67
3	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	120	8	76
4	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	120	9	79
5	DMF/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	120	10	79

^aReaction Conditions: The molar ratio of 3-Bromopyridine to styrene is 1.0:1.2, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, DMF/H₂O(1:1)(20 mL), K₂CO₃(0.5 equiv), reaction temperature(120 °C).

^bYield data is calculated based on 3-Bromopyridine.

结果表明,随着时间的增加,偶联反应的产率也随之增加,反应时间为 9 h 和 10 h 时,达到最大产率为 79%。当反应时间从 9 h 增加到 10 h 时,产率并不会随之增加,因此我们判断该偶联反应的最佳反应时间为 9 h。

综上所述,3-溴吡啶与苯乙烯在实验室间歇合成的最佳反应条件:溶剂为 DMF/H₂O(1:1)、碱试剂为 K₂CO₃,反应温度为 120 °C,反应时间为 9 h。最终获得的产率为 79%,对应单位时间产量为 0.198 mmol·h⁻¹。

3.4.2 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与苯乙烯连续流动偶联反应条件优化

(1)温度对 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应的影响

称取 AOFs-Pd(II)催化剂 12 g 封装于催化柱中,以 DMF:H₂O = 1:1 为溶剂,3-溴吡啶与苯乙烯的摩尔比为 1.0:1.2、碳酸钾(0.5 equiv)配置反应液,将蠕动泵流速设置为 0.4 mL·min⁻¹,底物浓度 20 mmol·L⁻¹,以 50、60、70、80、90、100 °C 为温度梯度,探究连续流动偶联反应的最佳温度条件,使用高效液相色谱对偶联反应的产物进行定量分析。结果见表 3-6。

表 3-6 温度对 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应的影响

Table 3-6 Effect of temperature on the continuous flow coupling reaction of 3-Bromopyridine with styrene.

entry	temp (°C)	flow rate (mL·min ⁻¹)	concentration (mmol·L ⁻¹)	conversion (%)	yield (%)	production (mmol·h ⁻¹)	Pd catalytic activity (mmol·h ⁻¹ ·g ⁻¹)
1	50	0.4	20	30	28	0.134	9.366
2	60	0.4	20	49	46	0.221	15.387
3	70	0.4	20	68	65	0.312	21.743
4	80	0.4	20	78	74	0.355	24.753
5	90	0.4	20	93	89	0.427	29.771
6	100	0.4	20	96	89	0.427	29.771

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, flow rate 0.6 mL·min⁻¹, concentration 20 mmol·L⁻¹, molar ratio of 3-Bromopyridine with styrene based compounds is 1.0:1.2, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on 3-Bromopyridine.

从表中数据可知,随着温度的升高,偶联反应的产率也随之升高,当到达 90 °C 时产率达到最大为 89%,单位时间产量和钯催化活性分别为 0.427 mmol·h⁻¹ 和 29.771 mmol·h⁻¹·g⁻¹,继续升高温度到 100 °C 时,产率并没有继续升高,因此选择 90 °C 为连续流动偶联反应最佳温度条件。

(2) 流速对 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应的影响

称取 AOFs-Pd(II) 催化剂 12 g 封装于催化柱中,以 DMF:H₂O = 1:1 为溶剂,3-溴吡啶与苯乙烯的摩尔比为 1.0:1.2、碳酸钾(0.5 equiv)配置反应液,将温度设置为 90 °C,底物浓度 20 mmol·L⁻¹,以 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 为流速梯度,探究连续流动偶联反应的最佳流速条件,使用高效液相色谱对偶联反应的产物进行定量分析。结果见表 3-7。

表 3-7 流速对 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应的影响

Table 3-7 Effect of flow rate on the continuous flow coupling reaction of 3-Bromopyridine with styrene.

entry	temp (°C)	flow rate (mL·min ⁻¹)	concentration (mmol·L ⁻¹)	conversion (%)	yield (%)	production (mmol·h ⁻¹)	Pd catalytic activity (mmol·h ⁻¹ ·g ⁻¹)
1	90	0.1	20	86	84	0.101	7.025
2	90	0.2	20	89	87	0.209	14.551
3	90	0.4	20	96	89	0.427	29.771
4	90	0.6	20	93	89	0.641	44.656
5	90	0.8	20	74	72	0.691	48.169
6	90	1.0	20	64	63	0.756	52.684

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, temp 90 °C, concentration 20 mmol·L⁻¹, molar ratio of 3-Bromopyridine with styrene based compounds is 1.0:1.2, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on 3-Bromopyridine.

从表 3-7 可以看出, 随着流速的增加, 产率和转化率先上升后下降。当流速较低时, 反应溶液在催化柱中的停留时间较长, 可能会导致副反应的发生和副产物的形成, 从而导致产率下降。相反, 当流速增加时, 反应溶液的停留时间缩短, 可能导致一些反应物在流出催化柱前, 偶联反应进行不完全, 也会导致产率下降。因此, 考虑到产率和催化效率, 选择 0.6 mL·min⁻¹ 的流速作为该偶联反应的最佳工艺流速, 其产率为 89%, 对应单位时间产量为 0.641 mmol·h⁻¹, 钯催化活性为 44.656 mmol·h⁻¹·g⁻¹。

(3) 底物浓度对 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应的影响

称取 AOFs-Pd(II) 催化剂 12 g 封装于催化柱中, 以 DMF:H₂O = 1:1 为溶剂, 3-溴吡啶与苯乙烯的摩尔比为 1.0:1.2、碳酸钾(0.5 equiv)配置反应液, 将温度设置为 90 °C, 流速为 0.6 mL·min⁻¹, 以 10、20、30、50、70、100 mmol·L⁻¹ 的浓度梯度, 探究连续流动偶联反应的最佳底物浓度条件, 使用高效液相色谱对偶联反应的产物进行定量分析。结果见表 3-8。

表 3-8 底物浓度对 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应的影响

Table 3-8 Effect of concentration on 3-Bromopyridine and styrene continuous flow coupling reaction.

entry	temp (°C)	flow rate (mL·min ⁻¹)	concentration (mmol·L ⁻¹)	conversion (%)	yield (%)	production (mmol·h ⁻¹)	Pd catalytic activity (mmol·h ⁻¹ ·g ⁻¹)
1	90	0.6	10	91	87	0.313	21.826
2	90	0.6	20	93	89	0.641	44.656
3	90	0.6	30	89	86	0.929	64.727
4	90	0.6	50	84	83	1.49	104.114
5	90	0.6	70	85	79	1.99	138.736
6	90	0.6	100	78	71	2.56	178.123

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, temp 90 °C, flow rate 0.6 mL·min⁻¹, molar ratio of 3-Bromopyridine with styrene based compounds is 1.0:1.2, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on 3-Bromopyridine.

从表 3-8 可以得出, 当浓度超过 20 mmol·L⁻¹ 时, 混合液的浓度超过了催化剂所能承受的催化能力, 导致部分原料在没有充分反应的情况下流出, 反应的转化率和产率下降。当浓度达到 20 mmol·L⁻¹ 时, 产率为 89%, 对应单位时间产量为 0.641 mmol·h⁻¹, 钯催化活性为 44.656 mmol·h⁻¹·g⁻¹。具有较高的产率和催化活性。因此, 我们选择了更合适的底物浓度 20 mmol·L⁻¹ 进行进一步的实验研究。

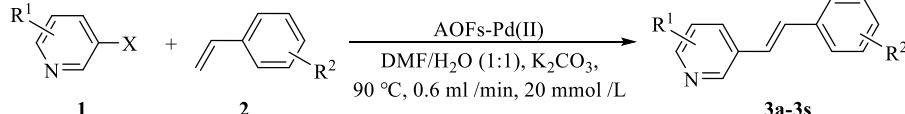
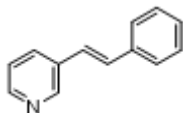
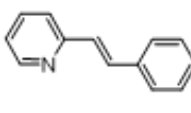
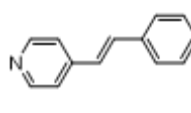
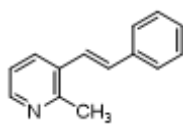
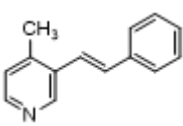
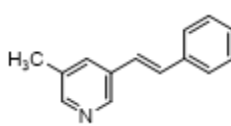
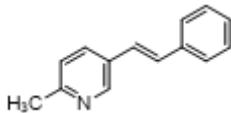
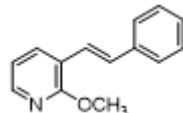
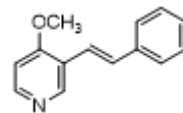
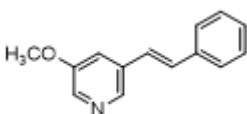
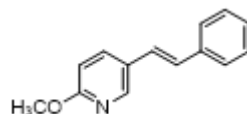
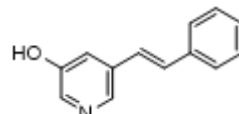
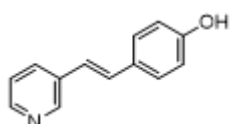
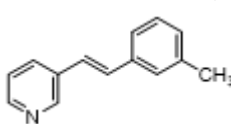
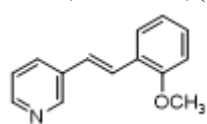
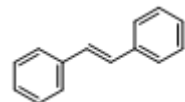
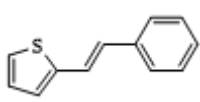
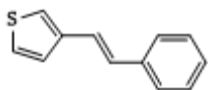
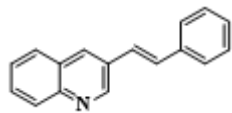
综上所述, AOFs-Pd(II) 催化溴吡啶与苯乙烯的连续流动偶联反应的最佳条件为温度 90 °C、流速 0.6 mL·min⁻¹、底物浓度 20 mmol·L⁻¹, 偶联产物的收率为 89%, 对应单位时间产量为 0.641 mmol·h⁻¹, 钯催化活性为 44.656 mmol·h⁻¹·g⁻¹。

(4) 不同取代基对连续流动偶联反应的影响

在最佳工艺条件下, 通过扩展各种常见取代基, 探索了催化系统的适用性。对反应产率进行了监测, 以考察连续流动工艺设置与底物的兼容性, 结果见表 3-9 所示。

表 3-9 不同取代基对溴吡啶与苯乙烯偶联反应的影响

Table 3-9 Effect of different substituents on the coupling reaction of bromopyridine with styrene.

		
 3a , X = I, (96%) X = Br, (89%) X = Cl, (18%)	 3b , X = I, (93%) X = Br, (82%) X = Cl, (18%)	 3c , X = I, (98%) X = Br, (92%) X = Cl, (33%)
 3d , X = Br, R ¹ = 2-CH ₃ , (81%)	 3e , X = Br, R ¹ = 4-CH ₃ , (82%)	 3f , X = Br, R ¹ = 5-CH ₃ , (86%)
 3g , X = Br, R ¹ = 6-CH ₃ , (84%)	 3h , X = Br, R ¹ = 2-OCH ₃ , (76%)	 3i , X = Br, R ¹ = 4-OCH ₃ , (80%)
 3j , X = Br, R ¹ = 5-OCH ₃ , (81%)	 3k , X = Br, R ¹ = 6-OCH ₃ , (85%)	 3l , X = Br, R ¹ = 5-OH, (81%)
 3m , X = Br, R ² = 4-OH, (80%)	 3n , X = Br, R ² = 3-CH ₃ , (86%)	 3o , X = Br, R ² = 2-OCH ₃ , (85%)
 3p , X = Br, (93%)	 3q , X = 2-Br, (79%)	
 3r , X = 3-Br, (75%)	 3s , X = 3-Br, (83%)	

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, 90 °C, flow rate 0.6 mL·min⁻¹, concentration 20 mmol·L⁻¹, molar ratio of halogenated heterocyclic aromatic hydrocarbons with styrene-based compounds is 1.0:1.2, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on Bromopyridine.

从表 3-9 中可得, AOFs-Pd(II)催化剂在连续流动工艺下, 使得反应获得较高的产率, 对不同的取代基以及取代基不同的位置, 其目标产物产率均在 80% 左右。

3.4.3 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯间歇式合成与连续流动合成对比

为了体现连续流动工艺的优势, 使用连续流动工艺的最佳反应条件, 在温度 90 °C, 反应时间 3 h, 底物浓度 20 mmol·L⁻¹, DMF:H₂O(1:1)100 mL, 0.12 wt% 的 AOFs-Pd(II)下, 将模板反应进行实验室间歇式合成。在此条件下, 间歇式合成产率为 24%, 单位时间产量为 0.173 mmol·h⁻¹; 而连续流动产率为 89%, 单位时间产量为 0.6408 mmol·h⁻¹, 是间歇式合成的 3.71 倍。

同时, 我们优化出了 3-溴吡啶与苯乙烯在 AOFs-Pd(II)催化下实验室间歇合成的最佳条件。在 120 °C下, 反应时间 9 h, 3-溴吡啶 2 mmol, 苯乙烯 2.4 mmol, DMF:H₂O(1:1)20 mL, 0.12 wt%的 AOFs-Pd(II)得到产率为 79%, 单位时间产量为 0.198 mmol·h⁻¹。经对比可得, 连续流动的单位时间产量是间歇式合成的 3.24 倍。

表 3-10 间歇式与连续流动工艺对比

Table 3-10 Comparison of batch and continuous flow processes.

性能	连续流动合成	间歇式合成 ^a	间歇式合成 ^b
产率(%)	89	24	79
单位时间产量(mmol·h ⁻¹)	0.6408	0.173	0.198
倍数	1	3.71	3.24

a-连续流动的温度和时间条件; b-最佳条件

综上所述, 因连续流动工艺有着高效传质传热的特点, 不仅降低了反应所需要的环境条件, 在相同时间下, 最大限度的提升了反应的产率, 降低能耗的同时提升了催化效率。本实验中所用的 AOFs-Pd(II)催化剂合成方式简单, 可规模化制备, 结合连续流动工艺, 是该类反应实验室合成一种有效的替代方案, 同时满足工业化连续生产的需求, 具有一定的实际应用价值。

3.4.4 AOFs-Pd(II)催化 3-溴吡啶与苯乙烯连续流动动力学探究

由于目标产物的浓度对偶联反应速率有一定的影响, 因此为了避免这样的误差, 采用初始浓度法来测定不同浓度下的 3-溴吡啶初始反应速率。随后, 通过微分法来确定本偶联反应的反应级数。

设反应式方程如下：



A 是 3-溴吡啶，B 是苯乙烯，C 是苯乙烯吡啶产物

该反应的初始速率方程如下：

$$V_0 = kC_{A,0}^a C_{B,0}^b$$

当反应过程中引入过量苯乙烯时，可将其视为常数，从而得出以下推论：

$$V_0 = k'C_{A,0}^a$$

将等式两边同时取对数，可得：

$$\ln V_0 = a \ln C_{A,0} + k'$$

以上为 3-溴吡啶的反应级数方程。

在 90 °C 下，配制 0.05、0.010、0.015、0.020 和 0.025 mol /L 的 3-溴吡啶溶液。当苯乙烯为大过量状态时，监测不同反应时间下 3-溴吡啶的浓度变化，获得浓度关于时间的 c-t 图。用 Matlab 程序编程拟合确定初始斜率(V_0)。以 $\ln C_{A,0}$ 为横轴， $\ln V_0$ 为纵轴，得出反应级数方程，其中" a "代表反应级数。

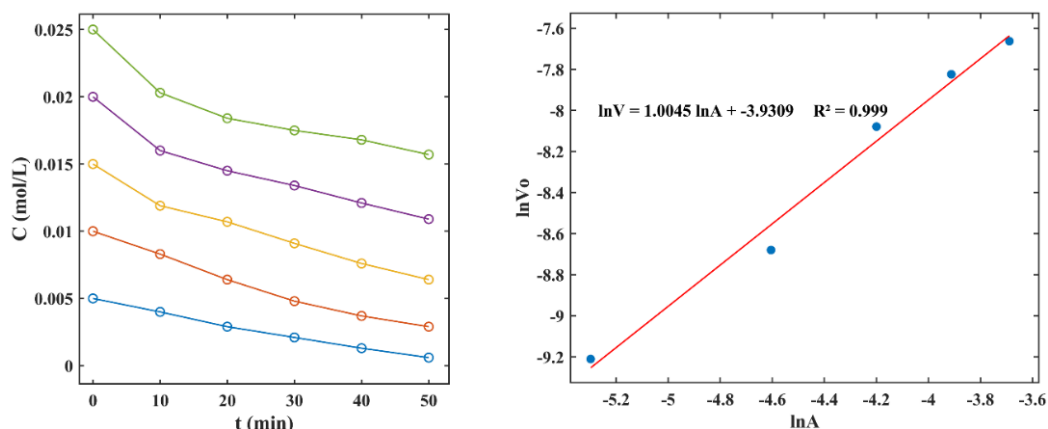


图 3-4 反应级数的确定

Fig.3-4 Determination of the reaction series.

通过数据处理得出该反应的反应阶次方程为 $y = 1.0045x - 3.9309$ ，其中斜率 " a " 可近似为 1。因此，确定该偶联反应遵循一级动力学方程。

$$\ln(c_t/c_0) = -kt$$

这里， c_0 代表初始浓度， c_t 代表反应过程中的浓度。拟合线的斜率相当于一级反应的表观速率常数 (k)。

制备 0.010 mol/L 的 3-溴吡啶溶液，在 60、70、80、90 和 100 °C 下进行反应。反应一定时间后，以不同的间隔取反应溶液，以监测 3-溴吡啶浓度的变化。

以 "t" 为横轴, $\ln(c_t/c_0)$ 为纵轴绘制曲线图。曲线的斜率代表特定温度下的速率常数 (k)。

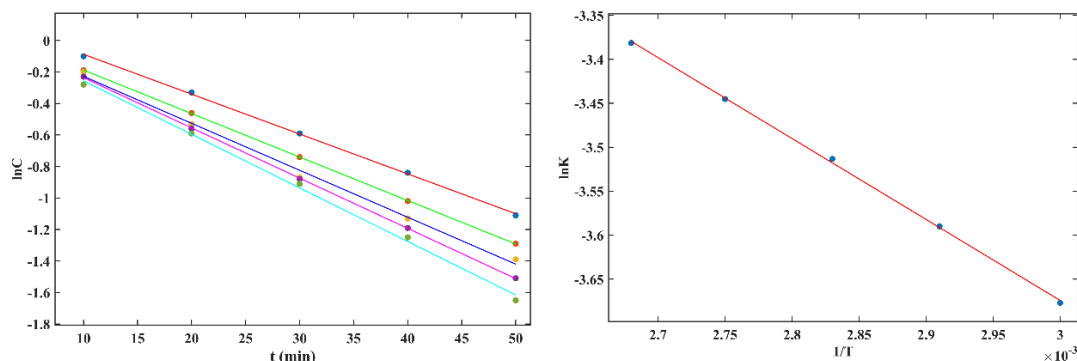


图 3-5 确定速率常数和活化能

Fig. 3-5 Determination of rate constants and activation energies.

根据阿伦尼乌斯方程:

$$K = A \cdot \exp(-E_a/RT)$$

左右两边同时取对数可得:

$$\ln K = -E_a/RT + \ln A$$

其中 K 代表速率常数, R 是理想气体常数, T 是绝对温度, E_a 是反应活化能, A 是指前因子常数。

使用 Matlab 编程, 以 $\ln K$ 为纵轴, $1/T$ 为横轴, 绘制出一条拟合曲线, 得到公式为 $y = -920.6009x - 0.91235$ 。因此, 计算得出的活化能(E_a)为 7.6539 kJ/mol, 表明整个反应体系的活化能相对较低, 突出了纤维催化剂的高催化活性。此外, 还可以推导出 AOFs-Pd(II) 催化剂在连续流动条件下催化 3-溴吡啶与苯乙烯偶联反应的动力学方程如下

$$C = C_0 \cdot e^{-0.0319t}$$

3.4.5 AOFs-Pd(II) 催化剂的连续催化稳定性探究

选取上述最佳工艺条件, 对催化剂的连续催化稳定性进行探究。连续反应 50 h 中, 监测偶联反应目标产物的产率(见图 3-6)。该反应在连续运行 50 h 后, 催化剂在本反应中的催化活性依旧保持在较高水平, 所获得的目标产物产率未有明显降低, 产率为 84%, 单位时间产量为 $0.504 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1}$, 钯催化活性为 $35.01 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 。同时, 通过 ICP 对反应 50 h 后的溶液进行测定, 得到溶液中钯含量仅为 0.033 mg/L, 损失率小于 2%。由此可见, 反应之后的金属钯与 AOFs 依旧紧密结合在一起, 使得钯的损耗率处于较低水平, 证明 AOFs-Pd(II)

催化剂具有良好的稳定性。

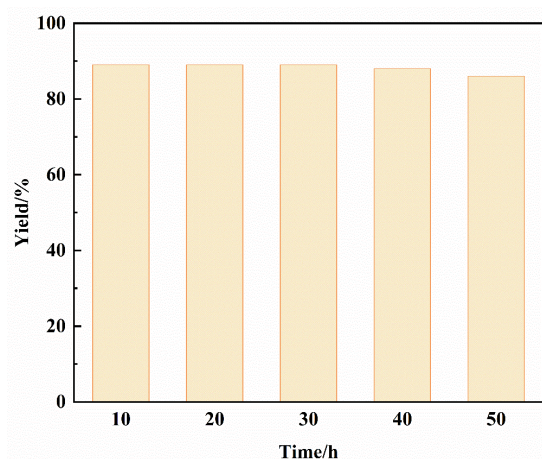


图 3-6 OFs-Pd(II)催化剂的连续催化稳定性

Fig.3-6 Continuous operation stability of the Pd(II)-AOFs catalyst.

3.5 本章小结

综上所述，利用羟胺对廉价易得的 PAN 纤维进行改性，得到了能与金属离子配位的 AOFs。纤维上的-OH 和-NH₂ 基团与 Pd(II)离子配位，制备出 AOFs-Pd(II)催化剂。在连续流动工艺条件下，利用 AOFs-Pd(II)催化剂催化 3-溴吡啶与苯乙烯的连续流动偶联反应，其偶联产物的产率达到 89%。与实验室间歇式合成相比，催化效率显著提高。同时，涉及不同取代基或不同位置的偶联反应的产物收率依旧可达超 80%左右，表明 AOFs-Pd(II)催化剂和连续流动工艺的结合，具有良好的底物适应性。在连续催化 50 h 后，AOFs-Pd(II)催化剂仍保持较高的催化活性，显示出良好的化学稳定性。总之，与传统的间歇工艺相比，AOFs-Pd(II)催化剂与连续流工艺的结合提高了催化活性和催化剂稳定性，降低了反应温度，提高了反应效率，是实验室此类反应的有效替代工艺。

第 4 章 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与芳炔连续流动偶联反应

4.1 引言

过渡金属催化的杂芳基卤化物与炔烃之间的交叉偶联钯催化反应是有机合成中最常用的方法之一，其偶联产物被广泛的应用于光电、药物中间体、功能材料、有机合成等领域^[118,119]。自该类型反应发现以来，整个催化体系的设计优化已发展的相对成熟，其中催化剂的种类，一度成为研究热点，其中包括含膦配体、氮杂环卡宾配体、纳米粒子、金属有机框架、负载型碳材料、高分子材料等等，在催化反应中均能得到良好的反应性能^[120,127]。但是这些研究大多局限于实验室间歇式小剂量制备，无法不间断大量合成，而连续流动技术的优势弥补了间歇式合成的缺陷，并能在连续合成的同时在一定程度上减少反应的时间以及反应的温度。

因此，本章利用 AOFs-Pd(II)催化剂结合连续流动技术催化溴代杂环芳烃与苯乙炔的连续流动偶联反应。探究并优化了连续合成路线，AOFs-Pd(II)与连续流动技术对底物的兼容性，AOFs-Pd(II)连续催化稳定性，同时将连续流动技术与实验室间歇式合成进行了对比，最后对整个反应系统进行了活化能的拟合计算。

4.2 实验试剂与仪器

4.2.1 实验试剂

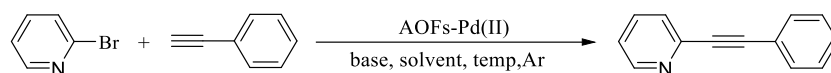
苯乙炔，2-溴吡啶，3-溴吡啶，4-溴吡啶，2-溴噻吩，3-溴噻吩，3-溴喹啉，2-溴-3-甲氧基吡啶，2-溴-5-甲氧基吡啶，2-溴-3-甲基吡啶，2-溴-5-甲基吡啶，3-甲基苯乙炔，4-甲氧基苯乙炔，N,N-二甲基甲酰胺，二甲基亚砷，无水乙醇，碳酸钾，三乙胺，碳酸钠，碳酸氢钠，乙二醇，磷酸钾，四氢吡咯，200-300 目硅胶，GF254 硅胶，石英砂，色谱纯甲醇，上海阿拉丁股份有限公司；所有未标注试剂均为分析纯，无需纯化可直接使用。

4.2.2 实验仪器

与表 3-1 相同。

4.3 实验部分

4.3.1 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔间歇式偶联反应

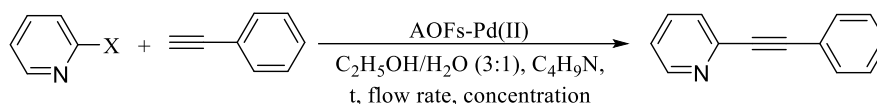


图示 4-1 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔间歇式偶联反应

Scheme4-1 Batch catalysed coupling of 2-bromopyridine with phenylacetylene by AOFs-Pd(II).

在 50 mL 圆底烧瓶中分别加入 3-溴吡啶和苯乙炔(1:1.5)，碱试剂(1.0 equiv)，溶剂 20 mL，AOFs-Pd(II)催化剂(0.12 wt%)，于集热式磁力搅拌油浴锅中反应。待反应结束冷却室温后，用乙酸乙酯、石油醚和饱和食盐水对反应液萃取三次，合并萃取的有机相，再用无水 MgSO_4 进行除水操作，旋蒸后得到粗产品。将粗产品加入到 200-300 目硅胶粉的层析柱中进一步分离提纯。

4.3.2 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应



图示 4-2 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应

Scheme 4-2 AOFs-Pd(II) catalyzed continuous flow coupling of 2-bromopyridine with phenylacetylene.

搭建连续流动反应装置。在圆底烧瓶中加入 2-溴吡啶与苯乙炔(1:1.5)、碱试剂：四氢吡咯(1.0 equiv)、溶剂：乙醇/水(3:1)；称取 12 g AOFs-Pd(II)催化剂封装于反应柱中，通过循环加热装置对整个系统进行加热。当系统温度到达预期设定的温度后，设置蠕动泵转速，使配置好的原料液以恒定流动速度通过管路，进入到反应柱中与催化剂接触，让其充分反应。在系统的末端收集反应液，使用高效液相色谱对收集的样品进行定量分析。利用乙酸乙酯和饱和食盐水对反应液多次萃取得到粗产物，再使用柱层析将产物进一步分离纯化。取纯化后的样品进行 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分析。

4.4 结果与讨论

4.4.1 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔间歇式合成条件优化

(1) 溶剂对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

本反应的实验室间歇合成，首先筛选了 DMF、DMSO、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 、 H_2O 、 $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / \text{H}_2\text{O}(1:1)$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / \text{H}_2\text{O}(2:1)$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / \text{H}_2\text{O}(3:1)$ 几种不同的溶剂对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的性能影响。结果如下表 4-1。

表 4-1 溶剂对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

Table 4-1 Effect of solvent on 2-Bromopyridine with phenylacetylene coupling reaction.

enty	solvent	base	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	DMF	K ₂ CO ₃	70	2	63
2	DMSO	K ₂ CO ₃	70	2	45
3	C ₂ H ₅ OH	K ₂ CO ₃	70	2	68
4	H ₂ O	K ₂ CO ₃	70	2	13
5	(CH ₂ OH) ₂	K ₂ CO ₃	70	2	59
6	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(1:1)	K ₂ CO ₃	70	2	71
7	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(2:1)	K ₂ CO ₃	70	2	76
8	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	K ₂ CO ₃	70	2	77

^aReaction Conditions: The molar ratio of 2-Bromopyridine to phenylacetylene is 1.0:1.5, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, K₂CO₃(1 equiv), reaction temperature(70 °C), reaction time(2 h).

^bYield data is calculated based on 2-Bromopyridine.

由表可知，不同的溶剂对反应有着较大的影响，当使用溶剂为 C₂H₅OH/H₂O(3:1)时，该偶联反应产率达到最大为 77%，因此，我们选取 C₂H₅OH/H₂O(3:1)为本偶联反应间歇合成的最佳溶剂。

(2) 碱试剂对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

本实验分别选取了 NaOH、KOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、Et₃N、C₄H₉N 几种不同的碱试剂，考察不同的碱试剂对该偶联反应的影响，相关结果见表 4-2。

表 4-2 碱试剂对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

Table4-2 Effect of base on 2-Bromopyridine with phenylacetylene coupling reaction.

entry	solvent	base	temp(°C)	time(h)	yield(%)
1	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	NaOH	70	2	62
2	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	KOH	70	2	54
3	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	K ₂ CO ₃	70	2	77
4	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	Na ₂ CO ₃	70	2	65
5	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	NaHCO ₃	70	2	73
6	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	Et ₃ N	70	2	70
7	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	2	79
8	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	No base	70	2	Trace

^aReaction Conditions: The molar ratio of 2-Bromopyridine to phenylacetylene is 1.0:1.5, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, C₂H₅OH/H₂O(3:1)(20 mL), reaction temperature(70 °C), reaction time(2 h).

^bYield data is calculated based on 2-Bromopyridine.

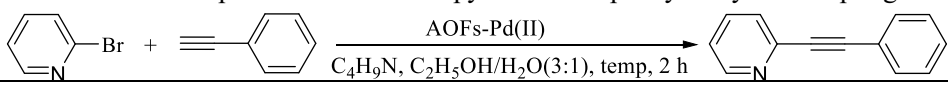
由上表可知，当使用四氢吡咯作为该偶联反应的碱试剂时，产率达到最佳为 79%，使用其他类型碱试剂时均没有更好的效果，故选择四氢吡咯为本实验最佳碱试剂。

(3) 温度对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

选取 50-100 °C 温度区间，以 50 °C、60 °C、70 °C、80 °C、90、100 °C 为温度梯度，探究不同温度对该偶联反应的影响。结果如表 4-3 所示。

表 4-3 温度对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

Table 4-3 Effect of temperature on 2-Bromopyridine with phenylacetylene coupling reaction.



entry	solvent	base	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	50	2	67
2	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	60	2	72
3	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	2	79
4	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	80	2	78
5	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	90	2	73
6	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	100	2	69

^aReaction Conditions: The molar ratio of 2-Bromopyridine to phenylacetylene is 1.0:1.5, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, C₂H₅OH/H₂O(3:1) (20 mL), C₄H₉N (1.0 equiv), reaction time(2 h).

^bYield data is calculated based on 2-Bromopyridine.

从表中数据可知,随着温度的增加,偶联产物的产率先增加后降低,当在 70 °C 时到达最高 79%。继续升高温度,产率则会随之下降,因此,确定温度为 70 °C 时,即达到了该反应的最佳温度条件。

(4) 反应时间对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

在以上确定的最佳条件下,选取 0.5、1.0、1.5、2、2.5、3.0 h 不同的反应时间进行偶联反应,以此考察不同反应时间对偶联反应产率的影响,结果见表 4-4。

结果表明(表 4-4),随着时间的增加,偶联反应的产率也随之增加,反应时间为 2.5 h,达到最大产率为 82%。当反应时间从 2.5 h 逐步增加时,产率并不会随之增加,因此我们判断该偶联反应的最佳反应时间为 2 h。

综上所述,2-溴吡啶与苯乙炔在实验室间歇合成的最佳反应条件:溶剂为 C₂H₅OH/H₂O(3:1)、碱试剂为四氢吡咯(1.0 equiv),反应温度为 70 °C,反应时间为 2.5 h。最终获得的偶联产物产率为 82%,对应单位时间产量为 0.328 mmol·h⁻¹。

表 4-4 反应时间对 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

Table 4-4 Effect of reaction time on 2-Bromopyridine with phenylacetylene coupling reaction.

entry	solvent	base	temp(°C)	time(h)	yield(%)
1	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	0.5	44
2	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	1	58
3	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	1.5	70
4	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	2	79
5	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	2.5	82
6	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O(3:1)	C ₄ H ₉ N	70	3	63

^aReaction Conditions: The molar ratio of 2-Bromopyridine to phenylacetylene is 1.0:1.5, The AOFs-Pd(II) catalyst dosage is 0.12 wt %, C₂H₅OH/H₂O(3:1) (20 mL), C₄H₉N (1.0 equiv), reaction temperature(70 °C).

^bYield data is calculated based on 2-Bromopyridine.

4.4.2 AOFs-Pd(II)催化溴代杂环芳烃与苯乙炔连续流动偶联反应条件优化

(1)温度对 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应的影响

称取 AOFs-Pd(II)催化剂 12 g 封装于催化柱中, 以 C₂H₅OH:H₂O(3:1)为溶剂, 2-溴吡啶与苯乙炔的摩尔比为 1.0:1.5、四氢吡咯(1.0 equiv)配置反应液, 设置蠕动泵流速为 1.0 mL·min⁻¹, 底物浓度 10 mmol·L⁻¹, 以 40、50、60、70、80、90 °C 为温度梯度, 探究连续流动偶联反应的最佳温度条件, 使用高效液相色谱对偶联反应的产物进行定量分析。结果见表 4-5。

从表 4-5 数据可知, 随着温度的升高, 偶联反应产物的产率也随之升高, 当温度到达 60 °C 时产率达到最大为 80%, 对应单位时间产量和钯催化活性分别为 0.480 mmol·h⁻¹ 和 33.450 mmol·h⁻¹·g⁻¹, 当继续升高温度时, 产率并没有进一步提升, 因此选择 60 °C 为连续流动偶联反应最佳温度条件。

表 4-5 温度对 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应的影响

Table 4-5 Effect of temperature on the continuous flow coupling reaction of 2-bromopyridine with

phenylacetylene.

Entry	Temp (°C)	Flow rate (mL·min ⁻¹)	Concentration (mmol·L ⁻¹)	Conversion (%)	Yield (%)	Production (mmol·h ⁻¹)	Pd catalytic activity (mmol·h ⁻¹ ·g ⁻¹)
1	40.0	1.0	10	45	42%	0.252	17.561
2	50.0	1.0	10	71	67%	0.402	28.015
3	60.0	1.0	10	86	80%	0.480	33.450
4	70.0	1.0	10	75	73%	0.438	30.523
5	80.0	1.0	10	68	64%	0.384	26.760
6	90.0	1.0	10	53	51%	0.306	21.325

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, flow rate 1.0 mL·min⁻¹, concentration 10 mmol·L⁻¹, molar ratio of halogenated heterocyclic aromatic hydrocarbons with phenylacetylene compounds is 1.0:1.5, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on 2-Bromopyridine.

(2) 流速对 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应的影响

称取 AOFs-Pd(II) 催化剂 12 g 封装于催化柱中，以 C₂H₅OH:H₂O(3:1) 为溶剂，2-溴吡啶与苯乙炔的摩尔比为 1.0:1.5、四氢吡咯(1.0 equiv) 配置反应液，将温度设置为 60 °C，底物浓度 10 mmol·L⁻¹，以 0.5、1.0、1.3、1.5、2.0 mL·min⁻¹ 为流速梯度，探究连续流动偶联反应的最佳流速条件，使用高效液相色谱对偶联反应的产物进行定量分析。结果见表 4-6。

从表 4-6 中可以看出，当增加反应液的流速时，产率先上升后下降。当流速为 1.3 mL·min⁻¹ 时产率达到最大为 82%，对应单位时间产量为 0.642 mmol·h⁻¹，钯催化活性为 44.573 mmol·h⁻¹·g⁻¹。继续增大流速，由于反应液未及时与催化剂接触反应，导致产率一定程度上降低。因此，结合反应液在催化柱中停留时间得到的产率数据，最终确定当流速为 1.3 mL·min⁻¹ 时，为该偶联反应的最佳流速条件。

表 4-6 流速对 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应的影响

Table 4-6 Effect of flow rate on the continuous flow coupling reaction of 2-bromopyridine with

c1ccncc1X + c1ccccc1C#C
 $\xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O (3:1), C}_4\text{H}_9\text{N, 60 }^\circ\text{C, flow rate, 10 mmol/L}]{\text{phenylacetylene. AOFs-Pd(II)}}$
c1ccncc1C#Cc2ccccc2

Entry	Temp (°C)	Flow rate (mL·min ⁻¹)	Concentration (mmol·L ⁻¹)	Conversion (%)	Yield (%)	Production (mmol·h ⁻¹)	Pd catalytic activity (mmol·h ⁻¹ ·g ⁻¹)
1	60	0.5	10	71	68	0.204	14.216
2	60	1.0	10	83	79	0.474	33.032
3	60	1.3	10	88	82	0.642	44.573
4	60	1.5	10	77	73	0.657	45.785
5	60	2.0	10	56	48	0.576	40.140

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, temp 60 °C, concentration 10 mmol·L⁻¹, molar ratio of halogenated heterocyclic aromatic hydrocarbons with phenylacetylene compounds is 1.0:1.5, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on 2-Bromopyridine.

(3) 底物浓度对 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应的影响

称取 AOFs-Pd(II) 催化剂 12 g 封装于催化柱中，以 C₂H₅OH:H₂O(3:1) 为溶剂，2-溴吡啶与苯乙炔的摩尔比为 1.0:1.5、四氢吡咯(1.0 equiv) 配置反应液，将温度设置为 60 °C，流速为 1.3 mL·min⁻¹，以 5、10、15、20、25、30 mmol·L⁻¹ 的浓度梯度，探究连续流动偶联反应的最佳底物浓度条件，使用高效液相色谱对偶联反应的产物进行定量分析。结果见表 4-7。

从表 4-9 可以得出，当浓度为 10 mmol·L⁻¹ 时产率最高为 85%，对应单位时间产量 0.663 mmol·h⁻¹，钯催化活性为 46.203 mmol·h⁻¹·g⁻¹。当继续增大底物浓度，可能会超过催化剂的催化限度，导致反应液未及时反应流出，从而降低了产率。因此我们选取较合适的 10 mmol·L⁻¹ 为本偶联反应的浓度条件，进行下一步探究实验。

综上所述，AOFs-Pd(II) 催化溴吡啶与苯乙炔的连续流动偶联反应的最佳条件为温度 60 °C、流速 1.3 mL /min、底物浓度 10 mmol /L，偶联产物的收率为 85%，对应单位时间产量为 0.663 mmol·h⁻¹，钯催化活性为 46.203 mmol·h⁻¹·g⁻¹。

表 4-7 底物浓度对 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动偶联反应的影响

Table 4-7 Effect of concentration on the continuous flow coupling reaction of 2-bromopyridine

with phenylacetylene.

Entry	Temp (°C)	Flow rate (mL·min ⁻¹)	Concentration (mmol·L ⁻¹)	Conversion (%)	Yield (%)	Production (mmol·h ⁻¹)	Pd catalytic activity (mmol·h ⁻¹ ·g ⁻¹)
1	60	1.3	5	82	79	0.308	21.471
2	60	1.3	10	88	85	0.663	46.203
3	60	1.3	15	84	83	0.971	67.674
4	60	1.3	20	85	80	1.248	86.971
5	60	1.3	25	82	76	1.482	103.278
6	60	1.3	30	75	69	1.615	112.519

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, 60 °C, flow rate 1.3 mL·min⁻¹, molar ratio of halogenated heterocyclic aromatic hydrocarbons with phenylacetylene compounds is 1.0:1.5, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on 2-Bromopyridine.

(4) 不同取代基对连续流动偶联反应的影响

在上述探究的最佳工艺条件下，通过扩展不同种常见的取代基，探索了催化系统的底物适用性。根据反应的产率大小，来考察连续流动工艺设置与底物的兼容性，结果见表 4-8 所示。

从表 4-8 中可得，在连续流动工艺条件下，AOFs-Pd(II) 催化剂催化溴代杂环芳烃以及部分取代基不同位置的衍生物时，目标产物仍然有较好的收率，因此，连续流动工艺和 AOFs-Pd(II) 催化剂与此类反应具有良好的兼容性。

表 4-8 不同取代基对溴吡啶与苯乙炔偶联反应的影响

Table 4-8 Effects of different substituents on Bromopyridine and phenylacetylene coupling reactions.

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{X} \\ \text{1} \end{array} + \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2 \\ \text{2} \end{array} \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O (3:1), C}_4\text{H}_9\text{N, 50 }^\circ\text{C, 1.3 ml/min, 10 mmol/L}]{\text{AOFs-Pd(II)}} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2 \\ \text{3a-3k} \end{array} $		
3a, X = I, (95%) X = Br, (85%) X = Cl, (12%)	3b, X = I, (96%) X = Br, (86%) X = Cl, (11%)	3c, X = I, (96%) X = Br, (88%) X = Cl, (13%)
3d, X = Br, R¹ = 4-CH₃, (82%)	3e, X = Br, R¹ = 5-CH₃, (84%)	3f, X = Br, R¹ = 4-OCH₃, (80%)
3g, X = Br, R¹ = 5-OCH₃, (80%)	3h, X = Br, R² = 3-CH₃, (81%)	3i, X = Br, R² = 2-OCH₃, (79%)
3j, X = 3-Br, (71%)	3k, X = 2-Br, (76%)	

^aReaction conditions: AOFs-Pd(II) 12 g, 60 °C, flow rate 1.3 mL/min, molar ratio of halogenated heterocyclic aromatic hydrocarbons with phenylacetylene compounds is 1.0:1.5, solvent 100 mL.

^bYield data is calculated based on Bromopyridine.

4.4.3 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔间歇式合成与连续流动合成对比

为了体现连续流动工艺的优势，使用连续流动工艺的最佳反应条件，在温度 60 °C，反应时间 1.28 h，底物浓度 10 mmol·L⁻¹，C₂H₅OH:H₂O(3:1) 100 mL，0.12 wt%的 AOFs-Pd(II)下，将模板反应进行实验室间歇式合成。在此条件下，间歇式合成产率为 38%，单位时间产量为 0.296 mmol·h⁻¹；而连续流动产率为 85%，单位时间产量为 0.663 mmol·h⁻¹，是间歇式的 2.23 倍。

同时优化出了 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔在下实验室间歇反应的最佳合成路线。反应温度 70 °C，反应时间 2.5 h，2-溴吡啶/苯乙炔浓度比(1:1.5)，溶剂 C₂H₅OH:H₂O(3:1) 20 mL，0.12 wt%的 AOFs-Pd(II)得到目标产物产率为 82%，

单位时间产量为 $0.328 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1}$ 。经对比可得，连续流动是其 2.02 倍。

表 4-9 间歇式与连续流动工艺对比

Table 4-9 Comparison of batch and continuous flow processes.

性能	连续流动合成	间歇式合成 ^a	间歇合成 ^b
产率(%)	85	38	82
单位时间产量($\text{mmol} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.663	0.296	0.328
倍数	1	2.23	2.02

a-连续流动的温度和时间条件; b-最佳条件

由此可见，AOFs-Pd(II)催化剂在连续流动工艺条件下，一定程度上减少了反应时间，降低了反应温度，增加了催化剂的催化活性，从而提升了偶联反应的效率。在良好收率的前提下，催化剂可重复使用，具有实际应用价值，也是此类反应的一种替代方案。

4.4.4 AOFs-Pd(II)催化 2-溴吡啶与苯乙炔连续流动动力学探究

根据上一章节方法，继续采用初始浓度法来测定不同浓度下的 2-溴吡啶初始反应速率。通过微分法来确定偶联反应的反应级数。

令偶联反应的方程如下：



A 是 2-溴吡啶，B 是苯乙炔，C 是 2-苯乙炔基吡啶产物

该反应的初始速率方程如下：

$$V_0 = kC_{A,0}^a C_{B,0}^b$$

反应过程中引入过量苯乙炔，可将其视为定值，从而得出以下推论：

$$V_0 = k'C_{A,0}^a$$

将等式两边同时取对数，可得：

$$\ln V_0 = a \ln C_{A,0} + k'$$

以上为 2-溴吡啶与苯乙炔的偶联反应级数方程。

在 60°C 下，配制 0.010、0.020、0.030、0.040 和 0.050 mol/L 的 2-溴吡啶溶液。加入的苯乙炔为大过量，测定不同反应时间下 2-溴吡啶的浓度变化，即可得到浓度-温度(c-t)的点线图。再用 Matlab 程序拟合确定该反应的初始斜率(V_0)。以 $\ln C_{A,0}$ 为横轴， $\ln V_0$ 为纵轴，得出偶联反应的反应级数方程，其中"a"代表反

应级数。

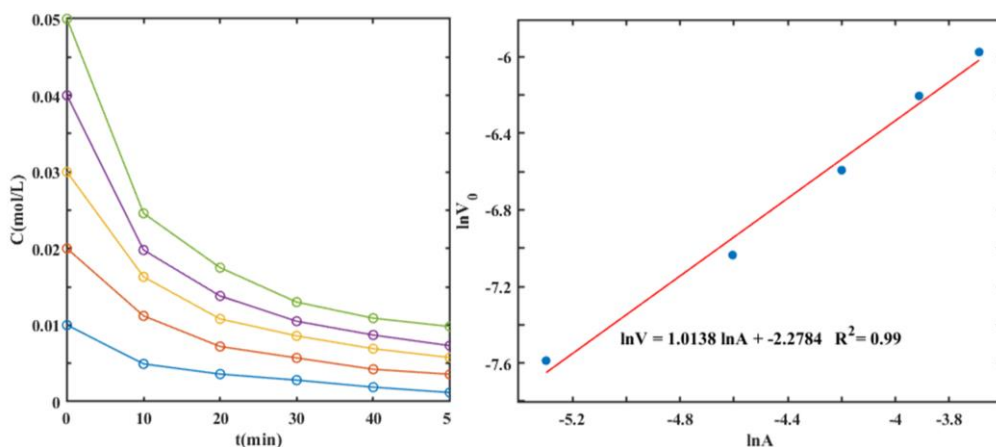


图 4-3 反应级数的确定

Fig.4-3 Determination of the reaction series.

通过数据处理得出该反应的反应阶次方程为 $y = 1.0138x - 2.2784$, R^2 为 0.99, 其中斜率 " a " = 1.0138 可近似为 1。因此, 确定该偶联反应遵循一级动力学方程。

$$\ln(c_t/c_0) = -kt$$

这里, c_0 (初始浓度)和 c_t (反应过程中的浓度)拟合线的斜率相当于一级反应的表观速率常数(k)。

制备 0.020 mol/L 的 2-溴吡啶溶液, 在 50、60、70、80 和 90 °C 下进行反应。反应一定时间后, 以不同的间隔取反应溶液, 以监测 2-溴吡啶浓度的变化。以 " t " 为横轴, $\ln(c_t/c_0)$ 为纵轴绘制曲线图。曲线的斜率代表特定温度下的速率常数 (k)。

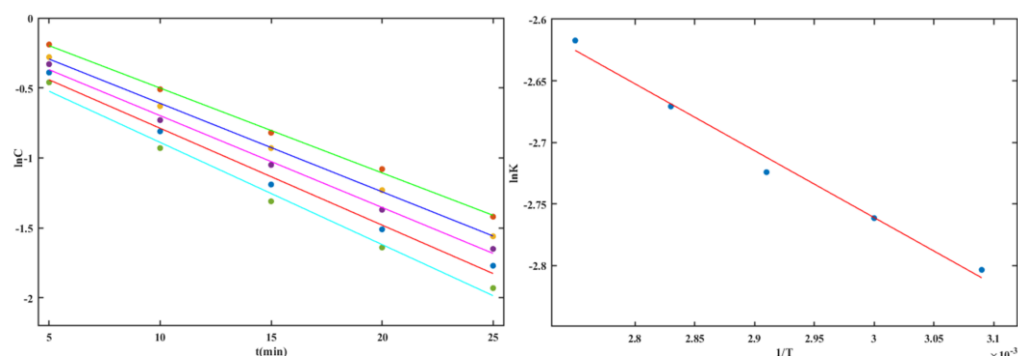


图 4-4 确定速率常数和活化能

Fig. 4-4 Determination of rate constants and activation energies.

根据阿伦尼乌斯方程:

$$K = A \cdot \exp(-E_a/RT)$$

左右两边同时取对数可得：

$$\ln K = -E_a/RT + \ln A$$

其中 K 代表速率常数， R 是理想气体常数， T 是绝对温度， E_a 是反应活化能， A 是指前因子常数。

使用 Matlab 编程，以 $\ln K$ 为纵轴， $1/T$ 为横轴，绘制出一条拟合曲线，得到公式为 $y = -542.9005x - 1.1323$ 。因此，计算得出的活化能(E_a)为 4.5137 kJ/mol，表明整个反应体系的活化能相对较低，突出了纤维催化剂的高催化活性。此外，还可以推导出 AOFs-Pd(II)催化剂在连续流动条件下催化 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应的动力学方程如下

$$C = C_0 \cdot e^{-0.0606t}$$

4.4.5 AOFs-Pd(II)催化剂的连续催化稳定性探究

在上述已探究的最优合成路线下，对 AOFs-Pd(II)催化剂的连续催化 2-溴吡啶与苯乙炔偶联反应稳定性进行探究。配置足够量的反应液，连续流动反应 25 h，期间定时监测偶联反应目标产物的产率(见图 4-5)。

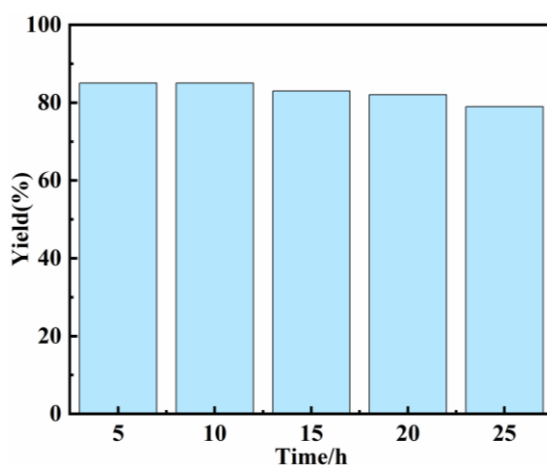


图 4-5 AOFs-Pd(II)催化剂的连续催化稳定性

Fig.4-5 Continuous operation stability of the Pd(II)-AOFs catalyst.

由图可知，该反应在连续运行 25 h 后，AOFs-Pd(II)催化剂依旧保持较高的催化活性和稳定性，所获得的目标产物产率未有明显降低，连续催化 25 h 后的产率为 79%，此时单位时间的产量为 $0.616 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1}$ ，钯催化活性为 $42.80 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 。利用 ICP 对反应 25 h 后的采集液进行取样测定，得到溶液中金属钯含量为 0.019 mg/L(损失率小于 2%)，说明该催化剂连续催化该反应 25 h 后仍然有着较好的化学稳定性。

4.5 本章小结

利用 AOFs-Pd(II) 催化剂在连续流动工艺条件下，催化剂催化 2-溴吡啶与苯乙炔的偶联反应，其偶联产物的产率达到 85%。在时间和温度以及最终获得的产率上明显优于实验室间歇式合成该产物。同时，针对不同取代基以及不同取代基位置的偶联反应，其产物产率仍然保持在 80% 上下，由此表明 AOFs-Pd(II) 催化剂和连续流动工艺的结合，具有良好的底物适应性和兼容性。在连续催化 25 h 后，反应依旧保持较高的收率，体现出 AOFs-Pd(II) 催化剂较高的催化活性，和良好的化学稳定性。综上所述，相较于传统的实验室间歇合成，AOFs-Pd(II) 催化剂与连续流工艺的结合，不仅提高了催化活性、催化剂稳定以及反应效率还降低了反应温度，是一种有效的合成替代方案。

第 5 章 结论与展望

5.1 本论文总结

连续流动技术的发展对有机合成领域产生了深远的影响。该技术高效的传质传热效率，可控的反应参数，连续不间断合成等优点促进了绿色化学的发展。本课题研究了连续流动技术与 AOFs-Pd(II) 催化剂催化溴代杂环芳烃与芳烯/炔的连续流动偶联反应，探究了连续流动的最佳工艺条件，对于不同底物反应的适应性，AOFs-Pd(II) 催化剂的稳定性，与实验室间歇式合成对比优势以及反应系统的动力学拟合计算，结论如下：

(1) 使用盐酸羟胺对聚丙烯腈纤维改性，得到含-NH₂ 和-OH 基团的偕胺脒纤维，在配位键的作用下与过渡金属 Pd 配位，得到化学性质稳定的 AOFs-Pd(II) 催化剂。由于纤维催化剂的物理形态，可作为固定床反应器的填料，同时具有良好的流体流动性能，与连续流动技术相结合，催化有机合成反应。

(2) 使用 AOFs-Pd(II) 催化剂优化了实验室间歇式合成 3-溴吡啶与苯乙烯的最佳工艺条件：溶剂为 DMF/H₂O(1:1)、碱试剂为 K₂CO₃，反应温度为 120 °C，反应时间为 8 h。最终获得的产率为 79%，对应单位时间产量为 0.198 mmol·h⁻¹。在 AOFs-Pd(II) 催化剂结合连续流动工艺条件下，探究溴代杂环芳烃与苯乙烯连续流动偶联反应。3-溴吡啶与苯乙烯连续流动偶联反应最佳工艺条件为：温度 90 °C、流速 0.6 mL·min⁻¹、底物浓度 20 mmol·L⁻¹，得到偶联产物的收率为 89%，对应单位时间产量 0.641 mmol·h⁻¹，钯催化活性 44.656 mmol·h⁻¹·g⁻¹。对比可得，连续流动工艺下单位时间产量是间歇式的 3.24 倍。研究表明，对不同取代基及取代基位置的底物具有良好的适应性，产率均在 80% 上下。同时探究了 AOFs-Pd(II) 催化剂连续催化稳定性，在连续催化 50 h 后产率未有明显降低，通过 ICP 对反应 50 h 后的溶液进行测定，得到溶液中钯含量仅为 0.033 mg/L，损失率小于 2%，说明反应过后，金属钯依旧与纤维保持良好的配位，具有一定的化学稳定性。最后，通过 MATLAB 拟合计算了该反应的活化能 $E_a = 7.6539$ kJ/mol，处于较低的水平。

(3) 使用 AOFs-Pd(II) 催化剂优化了实验室间歇式合成 2-溴吡啶与苯乙炔的最佳工艺条件：溶剂为 C₂H₅OH/H₂O(3:1)、碱试剂为四氢吡咯(1.0 equiv)，反应温度为 70 °C，反应时间为 2.5 h。最终获得的偶联产物产率为 82%，对应单位时间

产量为 $0.328 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1}$ 。在 AOFs-Pd(II) 催化剂结合连续流动工艺条件下，探究了溴代杂环芳烃与苯乙炔的偶联反应。该反应最佳工艺条件为：温度 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、流速 $1.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、底物浓度 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，得到产率为 85%，对应单位时间产量为 $0.663 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1}$ ，钯催化活性为 $46.203 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ，单位时间产量是实验室间歇式合成的 2.02 倍。同时，该连续流动体系对不同的底物均能得到较高的收率，具有良好的底物适应性。探究了 AOFs-Pd(II) 催化剂连续催化稳定性，在连续催化 25 h 后仍有较高的催化活性，通过 ICP 对反应 25 h 后的溶液进行测定，得到溶液中钯含量仅为 0.019 mg/L ，损失率小于 2%，具有良好的化学稳定性。最后，通过 MATLAB 拟合计算了该反应的活化能为 $E_a = 4.5137 \text{ kJ/mol}$ 。

综上所述，改性后得到的偕胺肟纤维与 Pd(II) 在配位键的作用下，得到化学性质稳定的 AOFs-Pd(II) 催化剂，与连续流动技术相结合催化溴代杂环芳烃与芳烯/炔的偶联反应，在降低反应温度，减少反应时间的同时，提升了系统的催化效率。为合成此类反应提供了一种可行的替代方案。

5.2 本课题创新点

本课题的创新点如下：

(1) 对低廉的聚丙烯腈纤维通过简单的改性得到含氨基、羟基的偕胺肟纤维 (AOFs)，通过配位键与过渡金属钯紧密结合，得到催化活性高、制备简单、价廉易得、易分离回收、具有良好化学稳定性的 AOFs-Pd(II) 催化剂。金属作为活性中心，均匀分散在纤维表面，提升催化效率。

(2) 连续流动化学具有高效的传质传热效率，将连续流动化学应用到有机合成中，不仅降低了有机合成过程中的反应条件，同时还提升了整个反应体系的催化效率。AOFs-Pd(II) 催化剂与连续流动技术相结合，为大剂量合成该类型反应提供技术基础，也是实验室合成的一种有效替代方案。

(3) 本课题选用较之碘代物难以反应的溴代杂环芳烃，拓展了该类型反应的底物，为该类型反应的原料提供了更多的选择。

5.3 展望

连续流动技术高效传质传热的特点，不仅可以为有机合成带来更高的催化效率，还可以降低反应过程中的所需要的工艺要求，符合绿色化学的发展理念，有着较为广阔的前景。本论文中金属活性位点虽然分布均匀，但在电镜下任然

为金属团簇。因此，结合单原子合成方法，提高催化剂的活性位点，提升原子利用率，结合连续流动技术可以进一步提升催化效率。连续流动技术对于填充床填料的选择有着一定的要求，否则会堵塞管道，导致效率降低，因此对于填充床的设计和填料的选择仍然有这较大的发展空间。相信在未来，随着研究者对该项技术的经验积累和创新，连续流动技术将成为化学化工等行业的重要组成部分。

参考文献

- [1]Gutmann B, Cantillo D, Kappe C O. Continuous-flow technology-a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(23): 6688-6728.
- [2]Baumann M, Baxendale I R. The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry[J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2015, 11(1): 1194-1219.
- [3]Porta R, Benaglia M, Puglisi A. Flow chemistry: recent developments in the synthesis of pharmaceutical products[J]. *Organic Process Research & Development*, 2016, 20(1): 2-25.
- [4]Plutschack M B, Pieber B, Gilmore K, et al. The hitchhiker's guide to flow chemistry [J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(18): 11796-11893.
- [5]Balti M, Efrat M L, Leadbeater N E. Preparation of vinyl ethers using a Wittig approach, and their subsequent hydrogenation employing continuous-flow processing[J]. *Tetrahedron Letters*, 2016, 57(16): 1804-1806.
- [6]Hu X, Zhu N, Fang Z, et al. Continuous flow copper-mediated reversible deactivation radical polymerizations[J]. *European Polymer Journal*, 2016, 80: 177-185.
- [7]Britton J, Jamison T F. A Unified Continuous Flow Assembly-Line Synthesis of Highly Substituted Pyrazoles and Pyrazolines[J]. *Angewandte Chemie*, 2017, 129(30): 8949-8953.
- [8]Schwolow S, Hollmann J, Schenkel B, et al. Application-oriented analysis of mixing performance in microreactors[J]. *Organic Process Research & Development*, 2012, 16(9): 1513-1522.
- [9]Reckamp J M, Bindels A, Duffield S, et al. Mixing performance evaluation for commercially available micromixers using Villermaux-Dushman reaction scheme with the interaction by exchange with the mean model[J]. *Organic Process Research & Development*, 2017, 21(6): 816-820.
- [10]Plouffe P, Macchi A, Roberge D M. From Batch to Continuous Chemical Synthesis

- A Toolbox Approach[J]. *Organic Process Research & Development*, 2014, 18(11): 1286-1294.
- [11]Martin B, Lehmann H, Yang H, et al. Continuous manufacturing as an enabling tool with green credentials in early-phase pharmaceutical chemistry[J]. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 2018, 11: 27-33.
- [12]Malet-Sanz L, Susanne F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(9): 4062-4098.
- [13]Meijer G W, Kanny G, Briois J F. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews-RNA*, 2000 (1).
- [14]Meijer G W, Kanny G, Briois J F. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews-RNA*, 2000 (1).
- [15]Dietrich T R, Freitag A, Scholz R. Production and characteristics of microreactors made from glass[J]. *Chemical Engineering & Technology: Industrial Chemistry-Plant Equipment-Process Engineering-Biotechnology*, 2005, 28(4): 477-483.
- [16]Meschke F, Riebler G, Hessel V, et al. Hermetic gas-tight ceramic microreactors[J]. *Chemical Engineering & Technology: Industrial Chemistry-Plant Equipment-Process Engineering-Biotechnology*, 2005, 28(4): 465-473.
- [17]Yasukawa T, Nakajima H, Masuda R, et al. Effect of Activation Methods of Molecular Sieves on Ketimine Synthesis[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2022, 87(21): 13750-13756.
- [18]Laroche B, Saito Y, Ishitani H, et al. Basic anion-exchange resin-catalyzed aldol condensation of aromatic ketones with aldehydes in continuous flow[J]. *Organic Process Research & Development*, 2019, 23(5): 961-967.
- [19]Schulze J S, Brand R D, Hering J G C, et al. DMAP Immobilized on Porous Silica Particles and Monoliths for the Esterification of Phenylethanol in Continuous Flow[J]. *ChemCatChem*, 2022, 14(8): e202101845.
- [20]Pelleter J, Renaud F. Facile, fast and safe process development of nitration and bromination reactions using continuous flow reactors[J]. *Organic Process Research & Development*, 2009, 13(4): 698-705.
- [21]Chambers R D, Holling D, Spink R C H, et al. Elemental fluorine Part 13. Gas-

- liquid thin film microreactors for selective direct fluorination[J]. *Lab on A Chip*, 2001, 1(2): 132-137.
- [22]O'Brien A G, Levesque F, Suzuki Y, et al. Safe use of azides in continuous flow[J]. *Chimica Oggi-Chemistry Today*, 2011, 29(3): 57-60.
- [23]Mason B P, Price K E, Steinbacher J L, et al. Greener approaches to organic synthesis using microreactor technology[J]. *Chemical Reviews*, 2007, 107(6): 2300-2318.
- [24]Tsubogo T, Oyamada H, Kobayashi S. Multistep continuous-flow synthesis of (R)- and (S)-rolipram using heterogeneous catalysts[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 329-332.
- [25]Hartman R L, Jensen K F. Microchemical systems for continuous-flow synthesis[J]. *Lab on A Chip*, 2009, 9(17): 2495-2507.
- [26]Kleoff M, Schwan J, Boeser L, et al. Scalable synthesis of functionalized ferrocenyl azides and amines enabled by flow chemistry[J]. *Organic Letters*, 2020, 22(3): 902-907.
- [27]Malet-Sanz L, Susanne F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(9): 4062-4098.
- [28]Huck L, Berton M, De La Hoz A, et al. Reformatsky and Blaise reactions in flow as a tool for drug discovery. One pot diversity oriented synthesis of valuable intermediates and heterocycles[J]. *Green Chemistry*, 2017, 19(6): 1420-1424.
- [29]Malet-Sanz L, Susanne F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(9): 4062-4098.
- [30]Leung A Y K, Hellgardt K, Hii K K M. Catalysis in flow: nickel-catalyzed synthesis of primary amines from alcohols and NH₃[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, 6(4): 5479-5484.
- [31]Audubert C, Gamboa Marin O J, Lebel H. Batch and Continuous-Flow One-Pot Processes using Amine Diazotization to Produce Silylated Diazo Reagents[J]. *Angewandte Chemie*, 2017, 129(22): 6391-6394.
- [32]Nagaki A, Kim H, Moriwaki Y, et al. A flow microreactor system enables organolithium reactions without protecting alkoxycarbonyl groups[J]. *Chemistry-*

- A European Journal, 2010, 16(36): 11167-11177.
- [33]Bai L, Fu Y, Cheng Y. Ionic liquid-based suzuki coupling reaction: from batch to continuous microflow system[J]. Journal of Flow Chemistry, 2017, 7(2): 52-56.
- [34]Zaquen N, Rubens M, Corrigan N, et al. Polymer synthesis in continuous flow reactors[J]. Progress in Polymer Science, 2020, 107: 101256.
- [35]Baumann M, Moody T S, Smyth M, et al. A perspective on continuous flow chemistry in the pharmaceutical industry[J]. Organic Process Research & Development, 2020, 24(10): 1802-1813.
- [36]Matsuda T, Watanabe K, Kamitanaka T, et al. Biocatalytic reduction of ketones by a semi-continuous flow process using supercritical carbon dioxide[J]. Chemical Communications, 2003 (10): 1198-1199.
- [37]Tan A W I, Fischbach M, Huebner H, et al. Synthesis of enantiopure (5 R)-hydroxyhexane-2-one with immobilised whole cells of Lactobacillus kefir[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2006, 71: 289-293.
- [38]Brahma A, Musio B, Ismayilova U, et al. An orthogonal biocatalytic approach for the safe generation and use of HCN in a multistep continuous preparation of chiral O-acetylcyanohydrins[J]. Synlett, 2016, 27(02): 262-266.
- [39]Saranya P, Swarnalatha S, Sekaran G. Lipoprotein biosurfactant production from an extreme acidophile using fish oil and its immobilization in nanoporous activated carbon for the removal of Ca^{2+} and Cr^{3+} in aqueous solution[J]. RSC Advances, 2014, 4(64): 34144-34155.
- [40]Benítez-Mateos A I, San Sebastian E, Ríos-Lombardía N, et al. Asymmetric reduction of prochiral ketones by using self-sufficient heterogeneous biocatalysts based on NADPH-dependent ketoreductases[J]. Chemistry-A European Journal, 2017, 23(66): 16843-16852.
- [41]Gutmann B, Glasnov T N, Razzaq T, et al. Unusual behavior in the reactivity of 5-substituted-1H-tetrazoles in a resistively heated microreactor[J]. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2011, 7(1): 503-517.
- [42]Ebrahimi F, Kolehmainen E, Oinas P, et al. Production of unstable percarboxylic acids in a microstructured reactor[J]. Chemical Engineering Journal, 2011, 167(2-

- 3): 713-717.
- [43]Ullah F, Zang Q, Javed S, et al. Multicapillary Flow Reactor: Synthesis of 1, 2, 5-Thiadiazepane 1, 1-Dioxide Library Utilizing One-Pot Elimination and Inter-Intramolecular Double aza-Michael Addition via Microwave-Assisted, Continuous-Flow Organic Synthesis (MACOS)[J]. Journal of Flow Chemistry, 2012, 2(4): 118-123.
- [44]Yoshida A, Nakagawa Y, Uehara K, et al. Inorganic Cryptand: Size-Selective Strong Metallic Cation Encapsulation by a Disilicoicosatungstate (Si_2W_{20}) Polyoxometalate[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48(38): 7055-7058.
- [45]Hawkins J M, Dubé P, Maloney M T, et al. Synthesis of an H3 Antagonist via Sequential One-Pot Additions of a Magnesium Ate Complex and an Amine to a 1, 4-Ketoester followed by Carbonyl-Directed Fluoride Addition[J]. Organic Process Research & Development, 2012, 16(8): 1393-1403.
- [46]Gustafsson T, Sörensen H, Pontén F. Development of a continuous flow scale-up approach of reflux inhibitor AZD6906[J]. Organic Process Research & Development, 2012, 16(5): 925-929.
- [47]Brzozowski M, Forni J A, Savage G P, et al. The direct $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ functionalisation of N-aryl tetrahydroisoquinolines via an iron-catalysed aerobic nitro-mannich reaction and continuous flow processing[J]. Chemical Communications, 2015, 51(2): 334-337.
- [48]Jolhe P D, Bhanvase B A, Patil V S, et al. Ultrasound assisted synthesis of performic acid in a continuous flow microstructured reactor[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2017, 39: 153-159.
- [49]Michel B, Greaney M F. Continuous-flow synthesis of trimethylsilylphenyl perfluorosulfonate benzyne precursors[J]. Organic Letters, 2014, 16(10): 2684-2687.
- [50]Comas-Barceló J, Blanco-Ania D, van den Broek S A M W, et al. Cu-catalysed pyrazole synthesis in continuous flow[J]. Catalysis Science & Technology, 2016, 6(13): 4718-4723.

- [51]Heck R F. Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives[J]. Journal of The American Chemical Society, 1968, 90(20): 5518-5526.
- [52]Tsutomu M, Kunio M, Atsumu O. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium[J]. Bulletin of The Chemical Society of Japan, 1971, 44(2): 283-290.
- [53]Heck R F, Nolley J P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides[J]. Journal of Organic Chemistry, 2002, 37(14): 2320-2322.
- [54]Johansson Seechurn C C C, Kitching M O, Colacot T J, et al. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen: eine historische Perspektive im Kontext der Nobel-Preise 2010[J]. Angewandte Chemie, 2012, 124(21): 5150-5174.
- [55]Karataş M O, Alici B. Comparison of the catalytic performances of bridged bi-metallic and non-bridged mono-metallic PEPPSI type palladium N-heterocyclic carbene complexes[J]. Inorganic Chemistry Communications, 2020, 116: 107890.
- [56]Thapa R, Kilyanek S M. Synthesis and structural characterization of 20-membered macrocyclic rings bearing trans-chelating bis (N-heterocyclic carbene) ligands and the catalytic activity of their palladium (II) complexes[J]. Dalton Transactions, 2019, 48(33): 12577-12590.
- [57]Tennyson A G, Do L, Smith R C, et al. Selective fluorescence detection of nitroxyl over nitric oxide in buffered aqueous solution using a conjugated metallopolymer[J]. Polyhedron, 2007, 26(16): 4625-4630.
- [58]Girase T R, Kapdi A R. Novel Carbazole-Based N-Heterocyclic Carbene Ligands to Access Synthetically Relevant Stilbenes in Pd-Catalyzed Coupling Processes[J]. Chemistry-An Asian Journal, 2019, 14(15): 2611-2619.
- [59]Berthiol F, Feuerstein M, Doucet H, et al. Heck reaction with heteroaryl halides in the presence of a palladium-tetraphosphine catalyst[J]. Tetrahedron letters, 2002, 43(32): 5625-5628.
- [60]Xie X, Li S, Chen Q, et al. Synthesis and application of novel P-chiral monophosphorus ligands[J]. Organic Chemistry Frontiers, 2022, 9(6): 1589-1592.
- [61]Korenaga T, Kowata R, Kotaki T, et al. Moderately Flexible Trans-Chelating

- Diphosphine Ligands Consisting of a Triazine Unit Showing High Ligand Acceleration Effect for Heck Reaction[J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2018, 91(4): 577-584.
- [62]Altan O, Serindağ O, Sayın K, et al. Pd (II) complexes of novel phosphine ligands: Synthesis, characterization, and catalytic activities on Heck reaction[J]. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2016, 191(7): 993-999.
- [63]Wu X, Pei W. Heck Reactions Catalyzed by Palladium Complex Supported on 4-Aminopyridine Resin[J]. Chinese Journal of Chemistry, 2009, 27(5): 963-967.
- [64]Su Y, Ma L, Chen J, et al. An efficient chitosan-derived carbon/silica microspheres supported Pd catalyst with high stability for Heck reactions[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 175: 113-121.
- [65]Shekarizadeh A, Azadi R. Synthesis of Pd@GOF nanocatalyst with enhanced activity in Heck-Mizoroki cross-coupling reaction[J]. Applied Organometallic Chemistry, 2020, 34(9): e5775.
- [66]Baweja S, Kazimir A, Lönnecke P, et al. Modular Synthesis of Phosphino Hydrazones and Their Use as Ligands in a Palladium-Catalysed Cu-Free Sonogashira Cross-Coupling Reaction[J]. ChemPlusChem, 2023, 88(10): e202300163.
- [67]Yamaguchi M, Ozawa H, Katsumata H, et al. One-pot synthesis of 2, 3-disubstituted benzofurans from 2-chlorophenols using palladium-dihydroxyterphenylphosphine catalyst[J]. Tetrahedron Letters, 2018, 59(33): 3175-3178.
- [68]Boubakri L, Yasar S, Dorcet V, et al. Synthesis and catalytic applications of palladium N-heterocyclic carbene complexes as efficient pre-catalysts for Suzuki–Miyaura and Sonogashira coupling reactions[J]. New Journal of Chemistry, 2017, 41(12): 5105-5113.
- [69]Marset X, Khoshnood A, Sotorríos L, et al. Deep eutectic solvent compatible metallic catalysts: Cationic pyridiniophosphine ligands in palladium catalyzed cross-coupling reactions[J]. ChemCatChem, 2017, 9(7): 1269-1275.
- [70]Priyadarshini S, Joseph P J A, Srinivas P, et al. Bis (μ -iodo) bis ((-)-sparteine)

- dicopper (I) catalyzed Sonogashira-type reaction under palladium and phosphine-free conditions[J]. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52(14): 1615-1618.
- [71]Chen H J, Lin Z Y, Li M Y, et al. A new, efficient, and inexpensive copper (II)/salicylic acid complex catalyzed Sonogashira-type cross-coupling of haloarenes and iodoheteroarenes with terminal alkynes[J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(39): 7755-7761.
- [72]Kazemnejadi M, Rezazadeh Z, Nasser M A, et al. Imidazolium chloride-Co (III) complex immobilized on Fe₃O₄@SiO₂ as a highly active bifunctional nanocatalyst for the copper-, phosphine-, and base-free Heck and Sonogashira reactions[J]. *Green Chemistry*, 2019, 21(7): 1718-1734.
- [73]Zhang C, Peng L, Song B, et al. Sonogashira coupling reactions with ligand-free heterogeneous nanoporous Pd catalyst[J]. *Inorganic Chemistry Communications*, 2023, 158: 111471.
- [74]Slavik P, Smith D K. Hybrid hydrogels loaded with palladium nanoparticles-Catalysts for environmentally-friendly Sonogashira and Heck cross-coupling reactions[J]. *Tetrahedron*, 2020, 76(31-32): 131344.
- [75]Bakherad M, Doosti R, Mirzaee M, et al. Palladium-free and phosphine-free Sonogashira coupling reaction of aryl halides with terminal alkynes catalyzed by boehmite nanoparticle-anchored Cu(I) diethylenetriamine complex[J]. *Research on Chemical Intermediates*, 2017, 43: 7347-7363.
- [76]Glasnov T N, Findenig S, Kappe C O. Heterogeneous versus homogeneous palladium catalysts for ligandless mizoroki-heck reactions: A comparison of batch/microwave and continuous-flow processing[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2009, 15(4): 1001-1010.
- [77]Monguchi Y, Ichikawa T, Yamada T, et al. Continuous-Flow Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck Reactions under Microwave Heating Conditions[J]. *The Chemical Record*, 2019, 19(1): 3-14.
- [78]Bourne S L, Koos P, O'Brien M, et al. The continuous-flow synthesis of styrenes using ethylene in a palladium-catalysed heck cross-coupling reaction[J]. *Synlett*, 2011, 2011(18): 2643-2647.

- [79]Nikbin N, Ladlow M, Ley S V. Continuous flow ligand-free Heck reactions using monolithic Pd [0] nanoparticles[J]. *Organic Process Research & Development*, 2007, 11(3): 458-462.
- [80]Liu S, Fukuyama T, Sato M, et al. Continuous microflow synthesis of butyl cinnamate by a Mizoroki- Heck reaction using a low-viscosity ionic liquid as the recycling reaction medium[J]. *Organic Process Research & Development*, 2004, 8(3): 477-481.
- [81]Jumde R P, Marelli M, Scotti N, et al. Ultrafine palladium nanoparticles immobilized into poly (4-vinylpyridine)-based porous monolith for continuous-flow Mizoroki–Heck reaction[J]. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2016, 414: 55-61.
- [82]Stouten S C, Noël T, Wang Q, et al. Supported Liquid Phase Catalyst coating in micro flow Mizoroki-Heck reaction[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2015, 279: 143-148.
- [83]Znidar D, Hone C A, Inglesby P, et al. Development of a continuous-flow sonogashira cross-coupling protocol using propyne gas under process intensified conditions[J]. *Organic Process Research & Development*, 2017, 21(6): 878-884.
- [84]Tan L M, Sem Z Y, Chong W Y, et al. Continuous flow Sonogashira C-C coupling using a heterogeneous palladium-copper dual reactor[J]. *Organic Letters*, 2013, 15(1): 65-67.
- [85]Ferlin F, Sciosci D, Valentini F, et al. Si-Gly-CD-PdNPs as a hybrid heterogeneous catalyst for environmentally friendly continuous flow Sonogashira cross-coupling[J]. *Green Chemistry*, 2021, 23(18): 7210-7218.
- [86]Biffis A, Centomo P, Del Zotto A, et al. Pd metal catalysts for cross-couplings and related reactions in the 21st century: a critical review[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(4): 2249-2295.
- [87]Chinchilla R, Nájera C. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry[J]. *Chemical Reviews*, 2007, 107(3): 874-922.
- [88]Boldrini G P, Savoia D, Tagliavini E, et al. Nickel-catalyzed coupling of activated alkenes with organic halides[J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1986, 301(3):

C62-C64.

- [89]Korenaga T, Kowata R, Kotaki T, et al. Moderately Flexible Trans-Chelating Diphosphine Ligands Consisting of a Triazine Unit Showing High Ligand Acceleration Effect for Heck Reaction[J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2018, 91(4): 577-584.
- [90]Berg I, Hale L, Carmiel-Kostan M, et al. Using silyl protecting group to enable post-deposition C-C coupling reactions of alkyne-functionalized N-heterocyclic carbene monolayers on Au surfaces[J]. Chemical Communications, 2021, 57(43): 5342-5345.
- [91]Garcia-Martinez J, Linares N, Sinibaldi S, et al. Incorporation of Pd nanoparticles in mesostructured silica[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2009, 117(1-2): 170-177.
- [92]Omidvar A, Jaleh B, Nasrollahzadeh M. Preparation of the GO/Pd nanocomposite and its application for the degradation of organic dyes in water[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2017, 496: 44-50.
- [93]Li B, Guan Z, Wang W, et al. Highly dispersed Pd catalyst locked in knitting aryl network polymers for Suzuki-Miyaura coupling reactions of aryl chlorides in aqueous media[J]. Advanced Materials, 2012, 24(25): 3390-3395.
- [94]Gole B, Sanyal U, Banerjee R, et al. High loading of Pd nanoparticles by interior functionalization of MOFs for heterogeneous catalysis[J]. Inorganic Chemistry, 2016, 55(5): 2345-2354.
- [95]陶庭先, 吴之传, 赵择卿. 螯合纤维的制备-聚丙烯腈纤维改性[J]. 合成纤维, 2001, 30(4): 32-33.
- [96]吴琦, 吴之传, 陶庭先. 偕胺肟纤维-钯(II)配合物的制备及其对 Heck 反应的催化性能研究[J]. 分子催化, 2010, 3: 254-261.
- [97]Jana R, Pathak T P, Sigman M S. Advances in transition metal (Pd, Ni, Fe)-catalyzed cross-coupling reactions using alkyl-organometallics as reaction partners[J]. Chemical Reviews, 2011, 111(3): 1417-1492.
- [98]Johansson Seechurn C C C, Kitching M O, Colacot T J, et al. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize[J].

- Angewandte Chemie International Edition, 2012, 51(21): 5062-5085.
- [99]Phan N T S, Van Der Sluys M, Jones C W. On the nature of the active species in palladium catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura couplings-homogeneous or heterogeneous catalysis, a critical review[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2006, 348(6): 609-679.
- [100]Berthiol F, Feuerstein M, Doucet H, et al. Heck reaction with heteroaryl halides in the presence of a palladium-tetraphosphine catalyst[J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43(32): 5625-5628.
- [101]Wilson K J, van Niel M B, Cooper L, et al. 2, 5-Disubstituted pyridines: The discovery of a novel series of 5-HT_{2A} ligands[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(9): 2643-2648.
- [102]Kung H F, Choi S R, Qu W, et al. 18F stilbenes and styrylpyridines for PET imaging of A β plaques in Alzheimer's disease: a miniperspective[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53(3): 933-941.
- [103]Cooper C G F, MacDonald J C, Soto E, et al. Non-covalent assembly of a photoswitchable surface[J]. Journal of The American Chemical Society, 2004, 126(4): 1032-1033.
- [104]Shi X F, Xing Z Y, Wu L, et al. The new helical zigzag chain {[Ag (Pepy)(NO₃)]} and mononuclear [HPepy (FeCl₄)] with 3D network based on hydrogen bonds as well as π - π interactions[J]. Inorganica Chimica Acta, 2006, 359(2): 603-608.
- [105]Dohendou M, Pakzad K, Nezafat Z, et al. Progresses in chitin, chitosan, starch, cellulose, pectin, alginate, gelatin and gum based (nano) catalysts for the Heck coupling reactions: A review[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 192: 771-819.
- [106]Garnes-Portoles F, Greco R, Oliver-Meseguer J, et al. Regioirregular and catalytic Mizoroki-Heck reactions[J]. Nature Catalysis, 2021, 4(4): 293-303.
- [107]Xie J Q, Liang R X, Jia Y X. Recent Advances of Catalytic Enantioselective Heck Reactions and Reductive-Heck Reactions[J]. Chinese Journal of Chemistry, 2021, 39(3): 710-728.
- [108]Xiao J, Zhang H, Ejike A C, et al. Phenanthroline functionalized polyacrylonitrile

- p>
fiber with Pd (0) nanoparticles as a highly active catalyst for the Heck reaction[J].
-
- Reactive and Functional Polymers, 2021, 161: 104843.
- [109]Jadhav S, Patil S, Kumbhar A, et al. Mizoroki-Heck cross-coupling reactions using palladium immobilized on DABCO-functionalized silica[J]. Transition Metal Chemistry, 2019, 44: 507-514.
- [110]Mastalir A, Hancsárik M, Szabó T. Immobilization of a Pd (II) complex on hydrophilic graphite oxide and its catalytic investigation in the Heck coupling reaction[J]. Applied Organometallic Chemistry, 2020, 34(4): e5565.
- [111]Parshamoni S, Nasani R, Paul A, et al. Synthesis of a palladium based MOF via an effective post-synthetic modification approach and its catalytic activity towards Heck type coupling reactions[J]. Inorganic Chemistry Frontiers, 2021, 8(3): 693-699.
- [112]Britton J, Jamison T F. The assembly and use of continuous flow systems for chemical synthesis[J]. Nature Protocols, 2017, 12(11): 2423-2446.
- [113]Britton J, Majumdar S, Weiss G A. Continuous flow biocatalysis[J]. Chemical Society Reviews, 2018, 47(15): 5891-5918.
- [114]Odell L R, Lindh J, Gustafsson T, et al. Continuous Flow Palladium (II)-Catalyzed Oxidative Heck Reactions with Arylboronic Acids[J]. ChemInform, 2010, 41(36).
- [115]Reynolds W R, Plucinski P, Frost C G. Robust and reusable supported palladium catalysts for cross-coupling reactions in flow[J]. Catalysis Science & Technology, 2014, 4(4): 948-954.
- [116]Vucetic N, Virtanen P, Shchukarev A, et al. Competing commercial catalysts: Unprecedented catalyst activity and stability of Mizoroki-Heck reaction in a continuous packed bed reactor[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 433: 134432.
- [117]Anju P J, Neetha M, Anilkumar G. Recent Advances on N-Heterocyclic Carbene-Palladium-catalyzed Heck Reaction[J]. ChemistrySelect, 2022, 7(4): e202103564.
- [118]De Meijere A. Metal-catalyzed cross-coupling reactions[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [119]Brandsma L, Vasilevsky S F, Verkruijsse H D. Application of transition metal

- catalysts in organic synthesis[M]. Springer Science & Business Media, 2012.
- [120]Herrmann W A, Reisinger C P, Spiegler M. Chelating N-heterocyclic carbene ligands in palladium-catalyzed heck-type reactions[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 1998, 557(1): 93-96.
- [121]McGuinness D S, Cavell K J. Donor-functionalized heterocyclic carbene complexes of palladium (II): Efficient catalysts for C-C coupling reactions[J]. Organometallics, 2000, 19(5): 741-748.
- [122]Böhm V P W, Herrmann W A. A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2000, 2000(22): 3679-3681.
- [123]Hundertmark T, Littke A F, Buchwald S L, et al. Pd (PhCN) 2Cl2/P (t-Bu) 3: A versatile catalyst for Sonogashira reactions of aryl bromides at room temperature[J]. Organic Letters, 2000, 2(12): 1729-1731.
- [124]Buchmeiser M R, Schareina T, Kempe R, et al. Bis (pyrimidine)-based palladium catalysts: synthesis, X-ray structure and applications in Heck-, Suzuki-, Sonogashira–Hagihara couplings and amination reactions[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 2001, 634(1): 39-46.
- [125]Alonso D A, Nájera C, Pacheco M C. A copper-and amine-free Sonogashira-type coupling procedure catalyzed by oxime palladacycles[J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43(51): 9365-9368.
- [126]Köllhofer A, Plenio H. Homogeneous Catalysts Supported on Soluble Polymers: Biphasic Sonogashira Coupling of Aryl Halides and Acetylenes Using MeOPEG-Bound Phosphine-Palladium Catalysts for Efficient Catalyst Recycling[J]. Chemistry-A European Journal, 2003, 9(6): 1416-1425.
- [127]Heuzé K, Méry D, Gauss D, et al. Copper-Free Monomeric and Dendritic Palladium Catalysts for the Sonogashira Reaction: Substituent Effects, Synthetic Applications, and the Recovery and Re-Use of the Catalysts[J]. Chemistry-A European Journal, 2004, 10(16): 3936-3944.
- [128]Kantam M L, Reddy P V, Srinivas P, et al. Ligand and base-free Heck reaction

- with heteroaryl halides[J]. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52(34): 4490-4493.
- [129]Annapurna M, Reddy P V, Singh S P, et al. Heck cross-coupling of vinyl heteroaromatic compounds with aryl and heteroaryl halides using Pd (II) complex under phosphine-free conditions[J]. *Tetrahedron*, 2013, 69(51): 10940-10945.
- [130]Berthiol F, Feuerstein M, Doucet H, et al. Heck reaction with heteroaryl halides in the presence of a palladium-tetrakisphosphine catalyst[J]. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43(32): 5625-5628.

附录

1. MATLAB 使用代码

1.1 一级动力学代码如下

```
% Raw Data

T1 = [0, 10, 20, 30, 40, 50];
C1 = [0.01, 0.00493, 0.0036, 0.00281, 0.00189, 0.00119];
T2 = [];
C2 = [];
T3 = [];
C3 = [];
T4 = [];
C4 = [];
T5 = [];
C5 = [];

% Plotting points and lines

figure;
hold on;

% Data line 1
plot(T1, C1, '-o', 'LineWidth', 1);

% Data line 2
plot(T2, C2, '-o', 'LineWidth', 1);

% Data line 3
plot(T3, C3, '-o', 'LineWidth', 1);

% Data line 4
plot(T4, C4, '-o', 'LineWidth', 1);

% Data line 5
plot(T5, C5, '-o', 'LineWidth', 1);

% Setting up point and line plot titles and axis labels
title(' line graph of data points ');
```

```
xlabel('T');
ylabel('C');
% Add Legend
legend('C1', 'C2', 'C3', 'C4', 'C5');
% Show gridlines
grid off;
% Maintaining the aspect ratio
axis square;
% Taking points to fit the curve
T_fit = T1(1:2);
C_fit = C1(1:2);
% Calculate the slope of the fitted curve
V1 = diff(C_fit) / diff(T_fit);
V2 = (C2(2) - C2(1)) / (T2(2) - T2(1));
V3 = (C3(2) - C3(1)) / (T3(2) - T3(1));
V4 = (C4(2) - C4(1)) / (T4(2) - T4(1));
V5 = (C5(2) - C5(1)) / (T5(2) - T5(1));
% logarithmic
lnA = log([]);
lnV = log([V1, V2, V3, V4, V5]);
% Scatterplotting
figure;
scatter(lnA, lnV, 'filled');
title('lnV-lnA scatterplot ');
xlabel('lnA');
ylabel('lnV');
% Show gridlines
grid off;
% Fitting the lnV-lnA curve
p = polyfit(lnA, lnV, 1);
```

```

% Extracting the fitting parameters
a = p(1);
b = p(2);
% Calculating R-squared
y_mean = mean(lnV);
ss_total = sum((lnV - y_mean).^2);
ss_residual = sum((lnV - polyval(p, lnA)).^2);
r_squared = 1 - ss_residual / ss_total;
% Plotting the fitted curve
lnV_fit = polyval(p, lnA);
hold on;
plot(lnA, lnV_fit, 'r-', 'LineWidth', 1.0);
% Setting the display position of the fitted equation, slope and R
x_pos = -4;
y_pos = polyval(p, x_pos) + 0.1 * (max(lnV) - min(lnV));
% Output fitted equations and slopes a
fit_equation = sprintf('lnV = %.4f lnA + %.4f', a, b);
text(x_pos, y_pos, fit_equation, 'VerticalAlignment', 'bottom');
text(x_pos, y_pos - 0.1 * (max(lnV) - min(lnV)), sprintf('a = %.4f', a),
'VerticalAlignment', 'bottom');
text(x_pos, y_pos - 0.2 * (max(lnV) - min(lnV)), sprintf('R = %.2f',
sqrt(r_squared)), 'VerticalAlignment', 'bottom');
% Output fitted equations and slopes a
fprintf(' fitted equation: %s\n', fit_equation);
fprintf(' Slope a: %.4f\n', a);
fprintf(' R-square: %.2f\n', r_squared);

```

1.2 阿伦尼乌斯公式代码如下

```
% Raw Data
```

```
t1 = [];
```

```
C1 = [];
```

```
t2 = [];  
C2 = [];  
t3 = [];  
C3 = [];  
t4 = [];  
C4 = [];  
t5 = [];  
C5 = [];  
  
% Plotting Scattered Lines  
  
figure;  
  
hold on;  
  
% Plotting Scatter  
  
scatter(t1, C1, 'filled');  
scatter(t2, C2, 'filled');  
scatter(t3, C3, 'filled');  
scatter(t4, C4, 'filled');  
scatter(t5, C5, 'filled');  
  
% Curve Fitting  
  
fit1 = polyfit(t1, C1, 1);  
fit2 = polyfit(t2, C2, 1);  
fit3 = polyfit(t3, C3, 1);  
fit4 = polyfit(t4, C4, 1);  
fit5 = polyfit(t5, C5, 1);  
  
% Calculate the points on the fitted curve  
  
t_fit = linspace(min([t1, t2, t3, t4, t5]), max([t1, t2, t3, t4, t5]), 100);  
C_fit1 = polyval(fit1, t_fit);  
C_fit2 = polyval(fit2, t_fit);  
C_fit3 = polyval(fit3, t_fit);  
C_fit4 = polyval(fit4, t_fit);  
C_fit5 = polyval(fit5, t_fit);
```

```
% Plotting the fitted curve
plot(t_fit, C_fit1, 'r-', 'LineWidth', 1);
plot(t_fit, C_fit2, 'g-', 'LineWidth', 1);
plot(t_fit, C_fit3, 'b-', 'LineWidth', 1);
plot(t_fit, C_fit4, 'm-', 'LineWidth', 1);
plot(t_fit, C_fit5, 'c-', 'LineWidth', 1);
% Setting up titles and labels
title(' Scatterplot and fitted curve ');
xlabel(' times ');
ylabel('value ');
% Add Legend
legend(' Data 1', ' Data 2', ' Data 3', ' Data 4', ' Data 5', ' fit a curve 1', ' fit a curve
2', ' fit a curve 3', ' fit a curve 4', ' fit a curve 5');
% Show gridlines
grid on;
% Optional: Resize image
set(gcf, 'Position', [100, 100, 800, 500]);
hold off;
% Calculate the slope
k1 = fit1(1);
k2 = fit2(1);
k3 = fit3(1);
k4 = fit4(1);
k5 = fit5(1);
% Output slope
disp("Slope 1: " + k1);
disp("Slope 2: " + k2);
disp("Slope 3: " + k3);
disp("Slope 4: " + k4);
disp("Slope 5: " + k5);
```

```
% Take the logarithm of ln
k1_ln = log(k1);
k2_ln = log(k2);
k3_ln = log(k3);
k4_ln = log(k4);
k5_ln = log(k5);

% Output logarithmic value of ln
disp("Slope 1 ln: " + k1_ln);
disp("Slope 2 ln: " + k2_ln);
disp("Slope 3 ln: " + k3_ln);
disp("Slope 4 ln: " + k4_ln);
disp("Slope 5 ln: " + k5_ln);

% Data
A = [];
ln_k = [k5_ln, k1_ln, k4_ln, k3_ln, k2_ln];

% Scatterplottingfigure;
scatter(A, ln_k, 'filled');

% Curve Fitting
fit_result = polyfit(A, ln_k, 1);
fit_slope = fit_result(1);
fit_intercept = fit_result(2);
fit_ln_k = polyval(fit_result, A);

% Plotting the fitted curve
hold on;
plot(A, fit_ln_k, 'r-', 'LineWidth', 1);

% Setting up titles and labels
title(' Logarithmic value versus A ');
xlabel('A');
ylabel('ln(slope)');

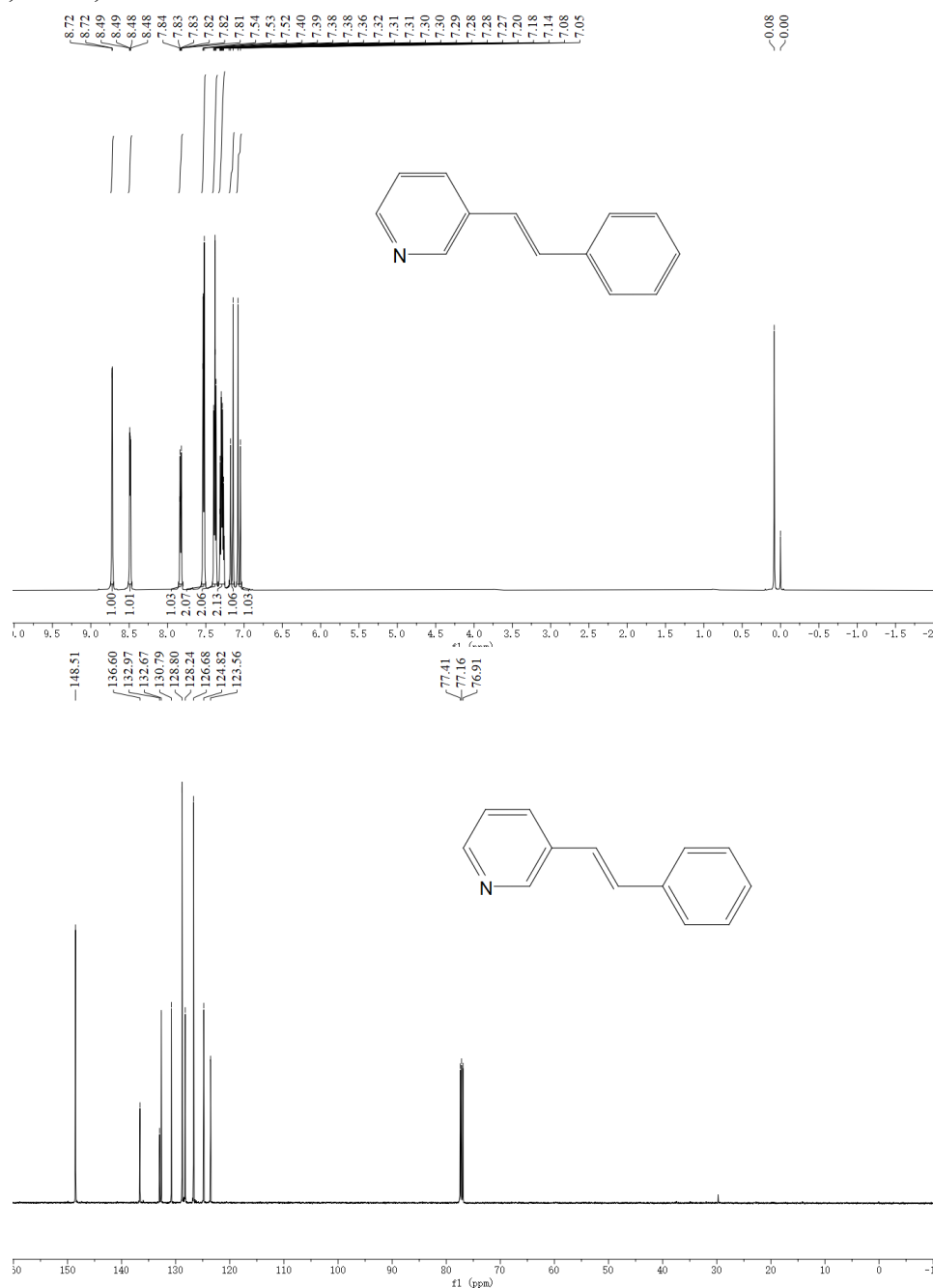
% Add Legend
```

```
legend(' scatter ', ' fit a curve (i.e. plot plot) ');  
% Show gridlines  
grid on;  
% Optional: Resize image  
set(gcf, 'Position', [100, 100, 800, 500]);  
hold off;  
% Output intercept  
fit_intercept_real = real(fit_intercept);  
disp("fit intercept: " + fit_intercept_real);  
% Output slope  
disp("slope of the fit: " + fit_slope);
```

2.部分代表性物质 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱^[128,130]

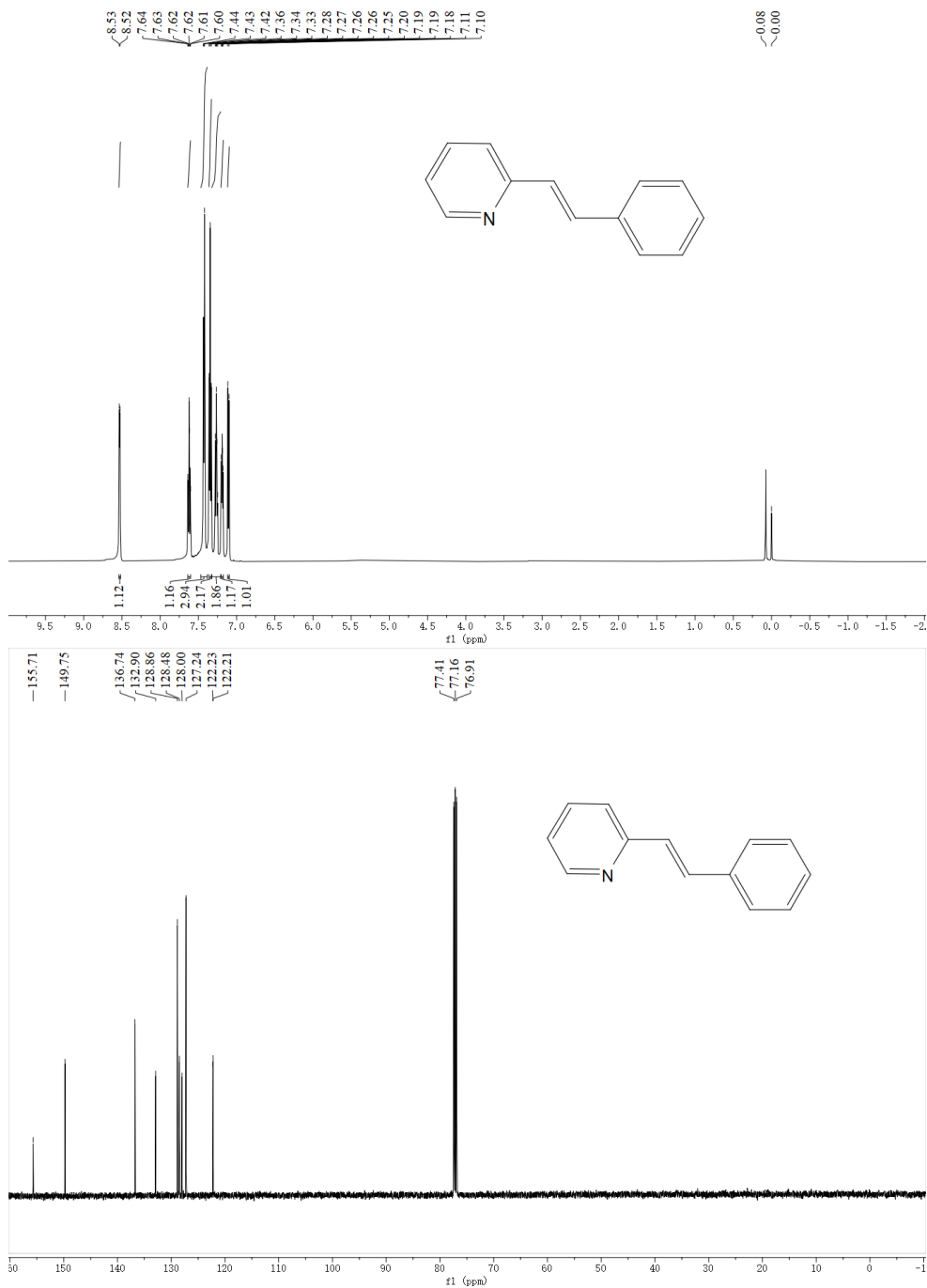
(E)-3-Styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.5 (2C), 136.6, 133.0, 132.7, 130.8, 128.8 (2C), 128.2, 126.7 (2C), 124.8, 123.6;



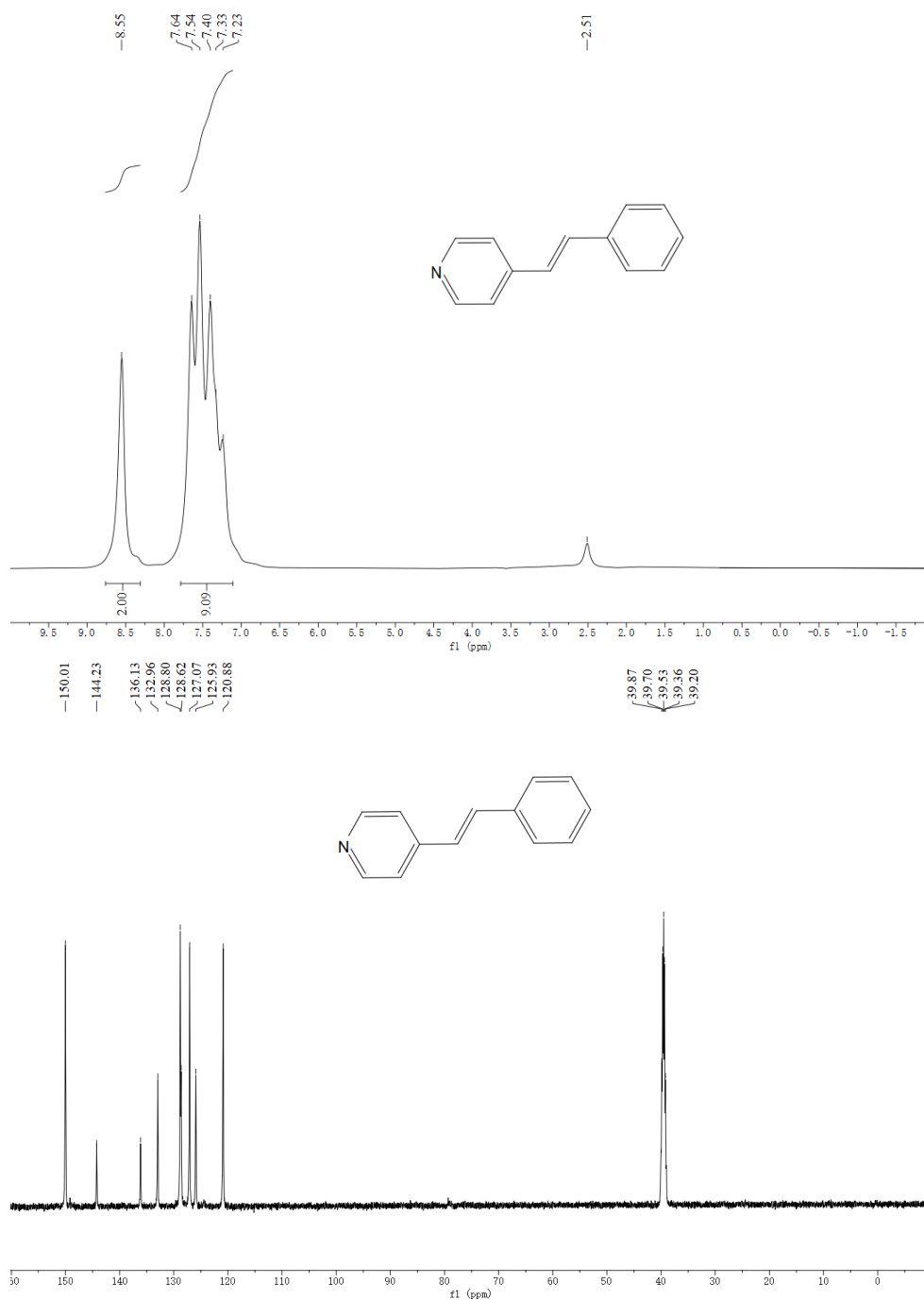
(E)-2-Styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 149.8, 136.7, 132.9, 128.9 (2C), 128.5, 128.0, 127.2 (2C), 122.2, 122.2.



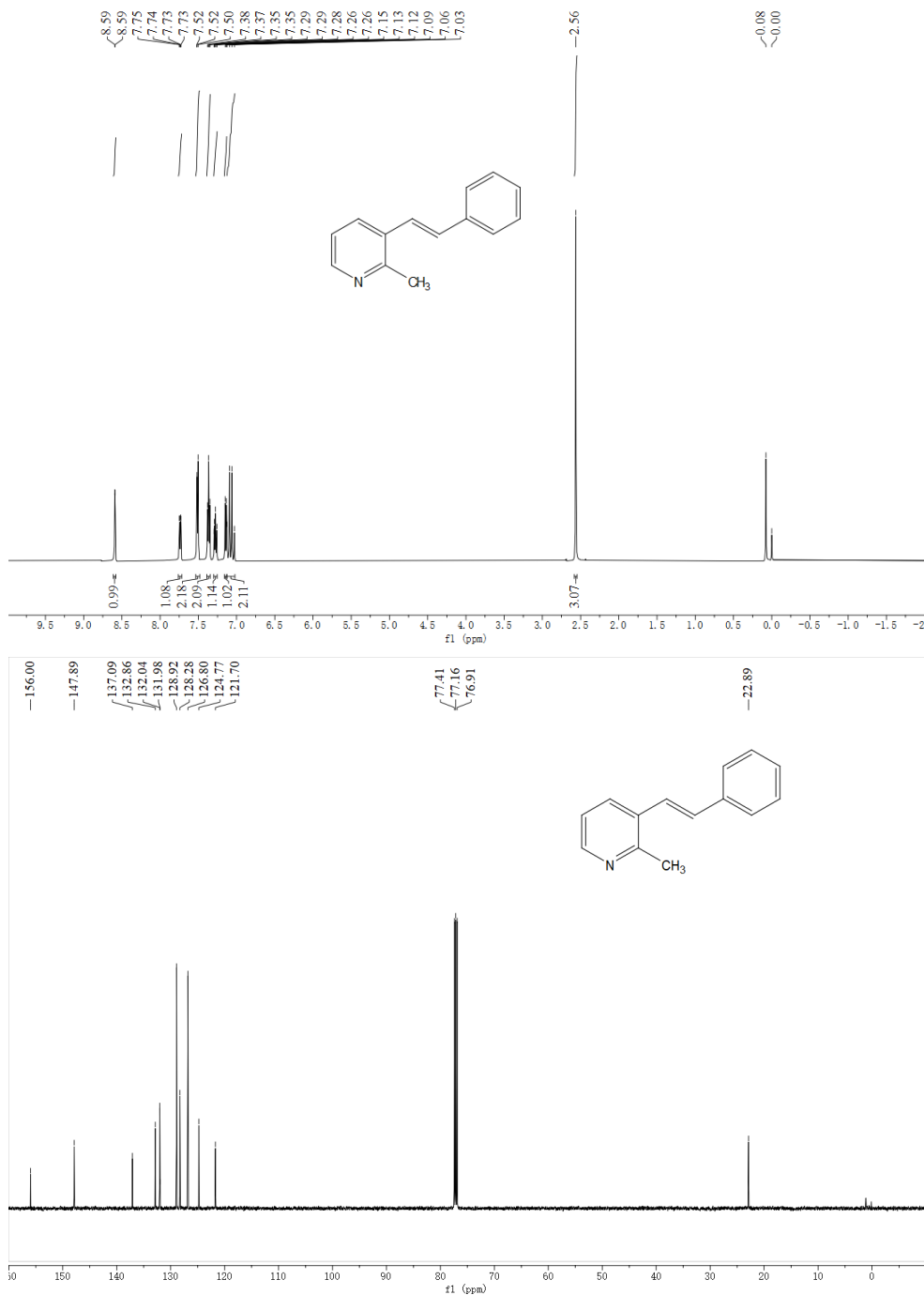
(E)-4-Styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 2H), 7.79-7.11 (m, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 150.0 (2C), 144.2, 136.1, 133.00, 128.8 (2C), 128.6, 127.1 (2C), 125.9, 120.9 (2C).



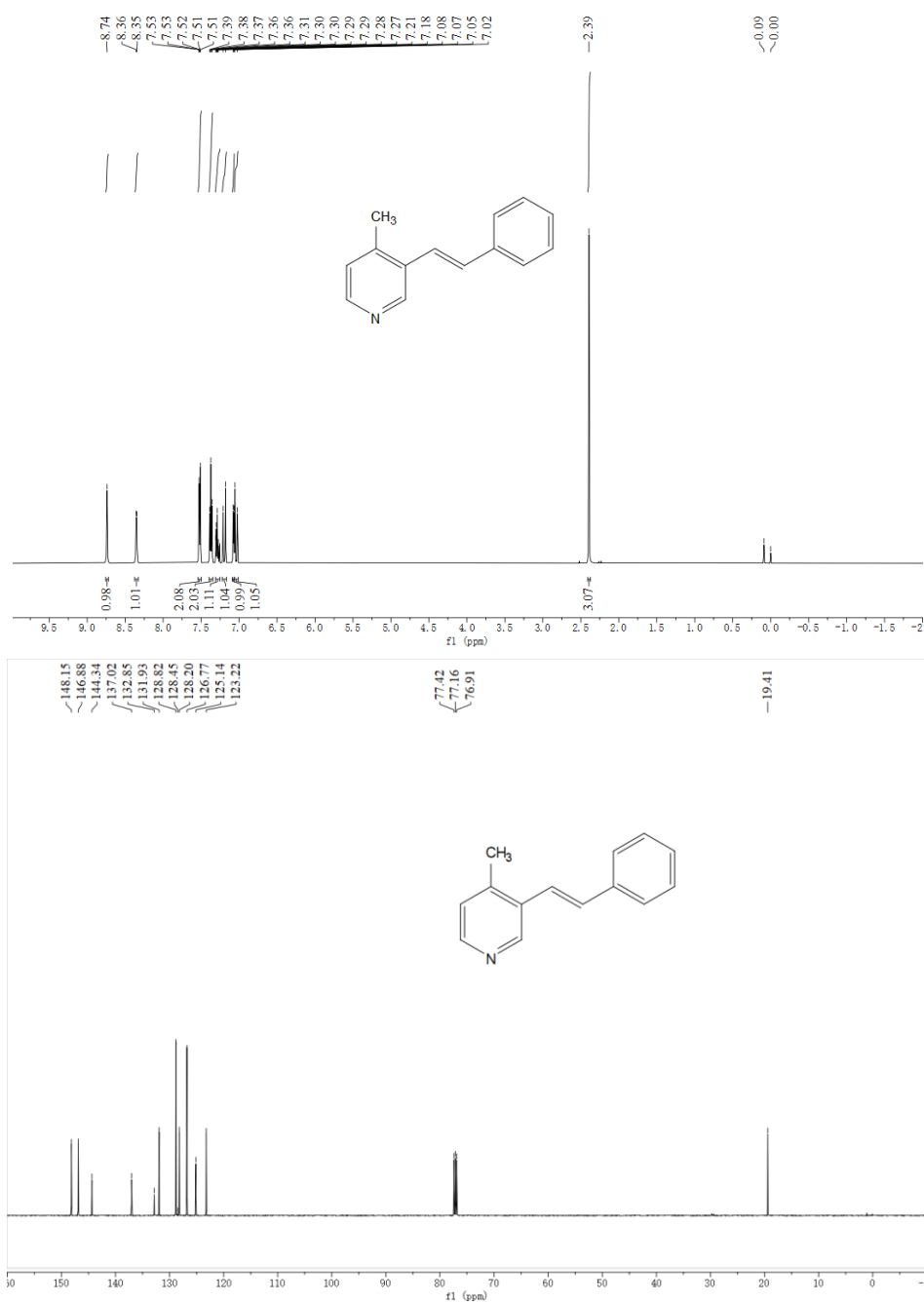
(E)-2-methyl-3-styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (q, $J = 16.4$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 147.9, 137.1, 132.9, 132.0, 131.9, 128.9 (2C), 128.2, 126.8 (2C), 124.8, 121.70, 22.9. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 196.1126, found 196.1123.



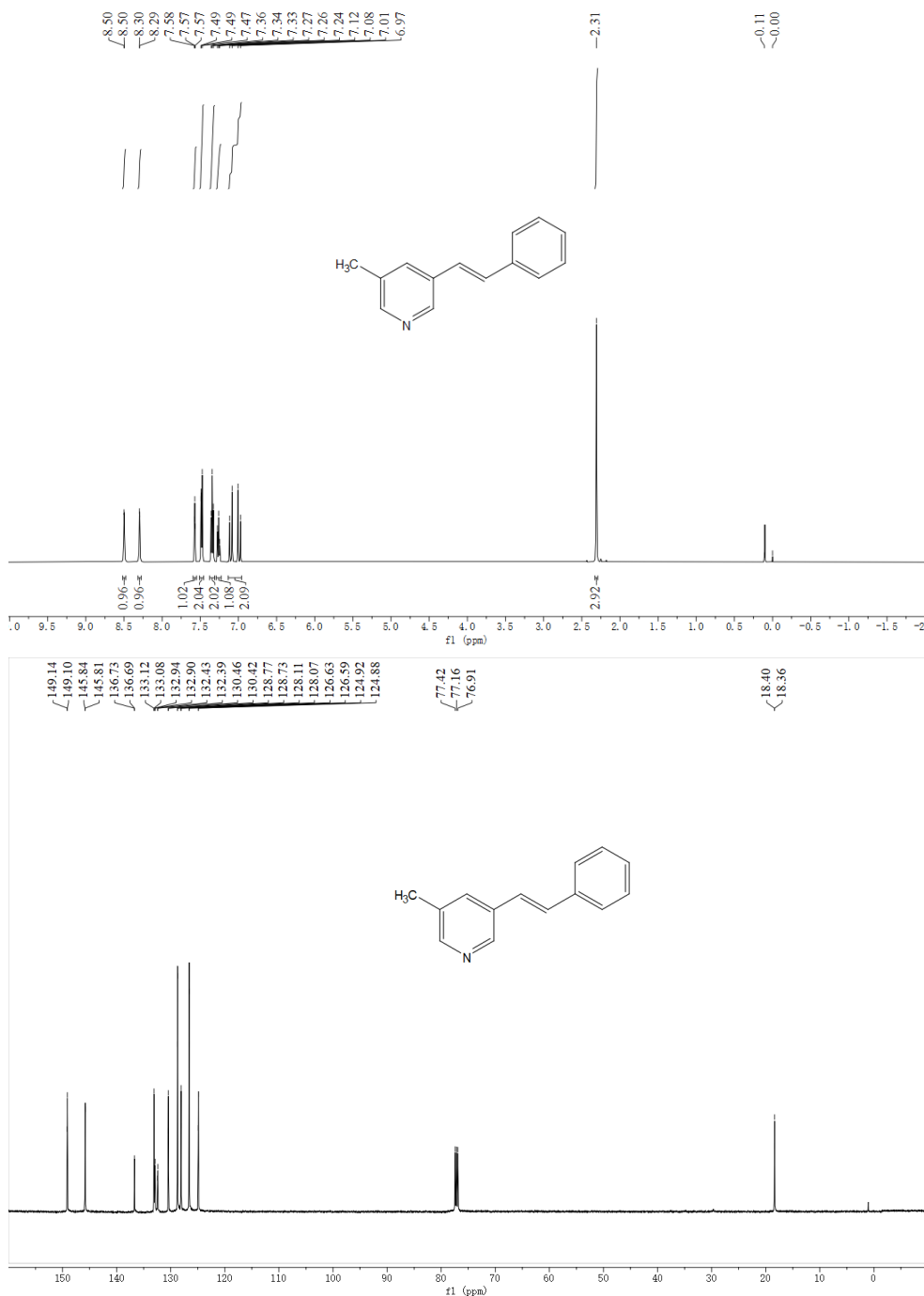
(E)-4-methyl-3-styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 146.9, 144.3, 137.0, 132.9, 131.9, 128.8 (2C), 128.2, 126.8 (2C), 125.1, 123.2, 19.4. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 196.1126, found 196.1129.



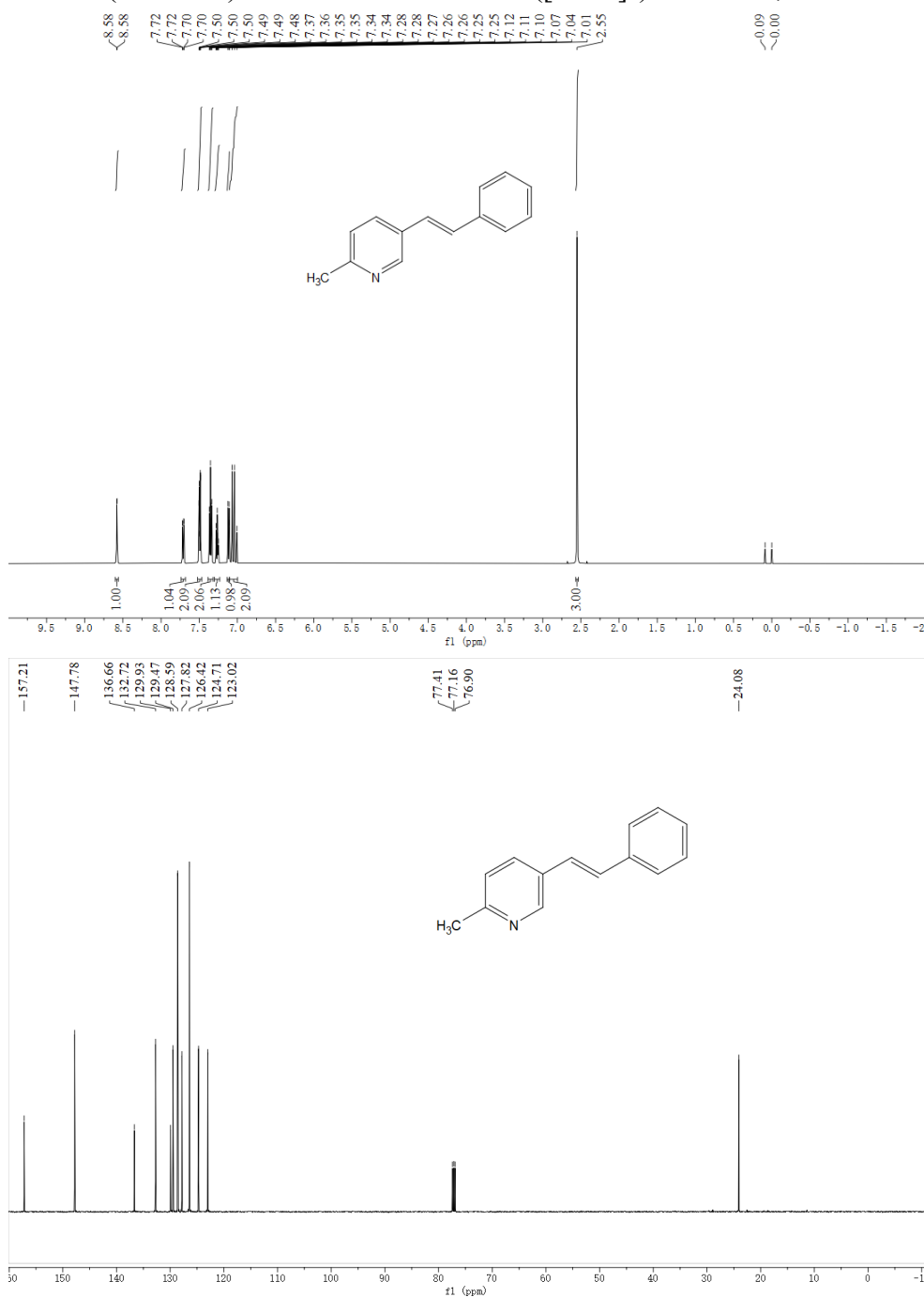
(E)-3-methyl-5-styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.1, 145.8, 136.7, 133.1, 132.9, 132.4, 130.4, 128.8 (2C), 128.1; 126.6 (2C), 124.9, 18.4. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 196.1126, found 196.1120.



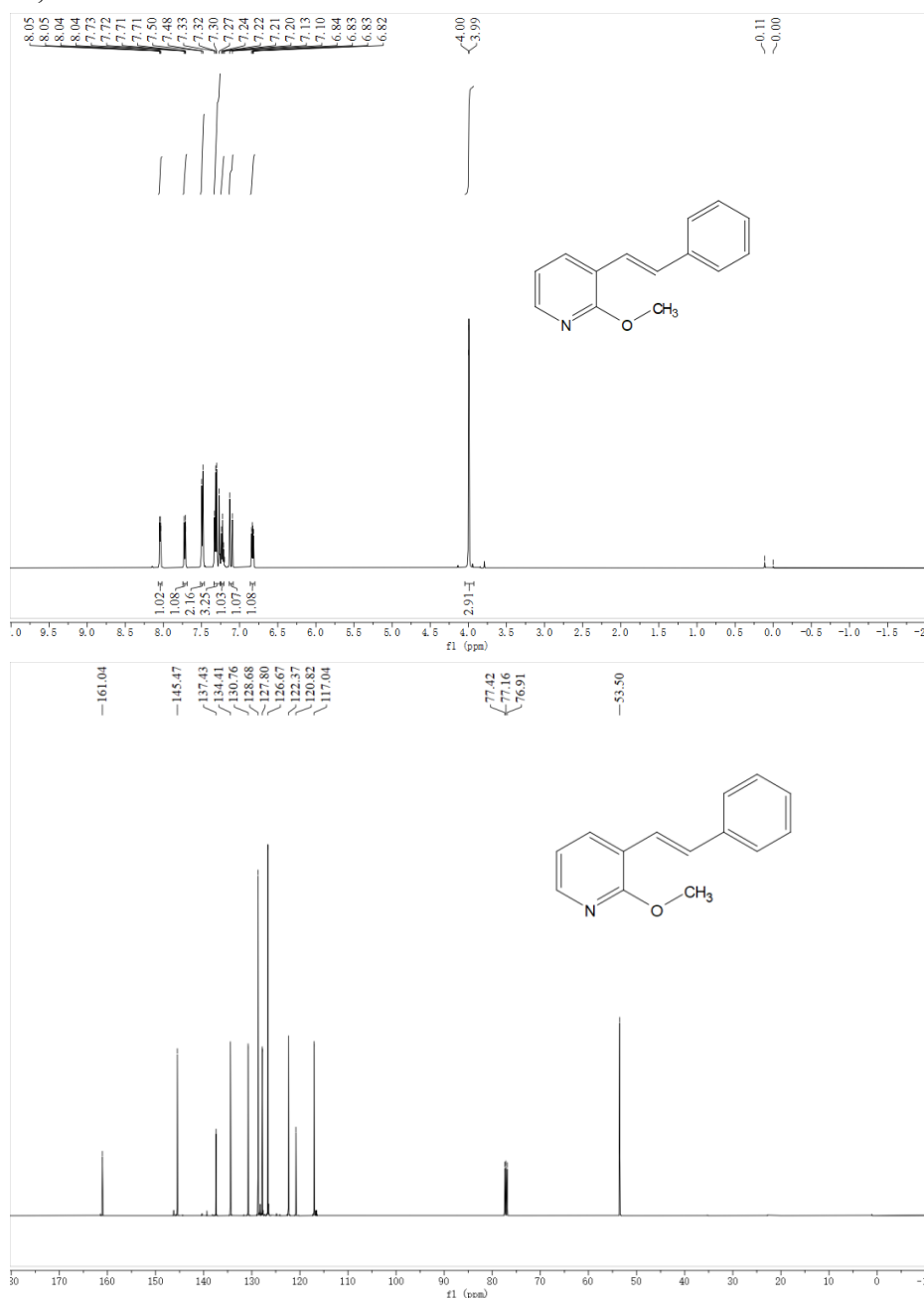
(E)-2-methyl-5-styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (q, $J = 16.4$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 147.8, 136.7, 132.7, 129.9, 129.5, 128.6 (2C), 127.8, 126.4 (2C), 124.7, 123.0, 24.1. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 196.1126, found 196.1131.



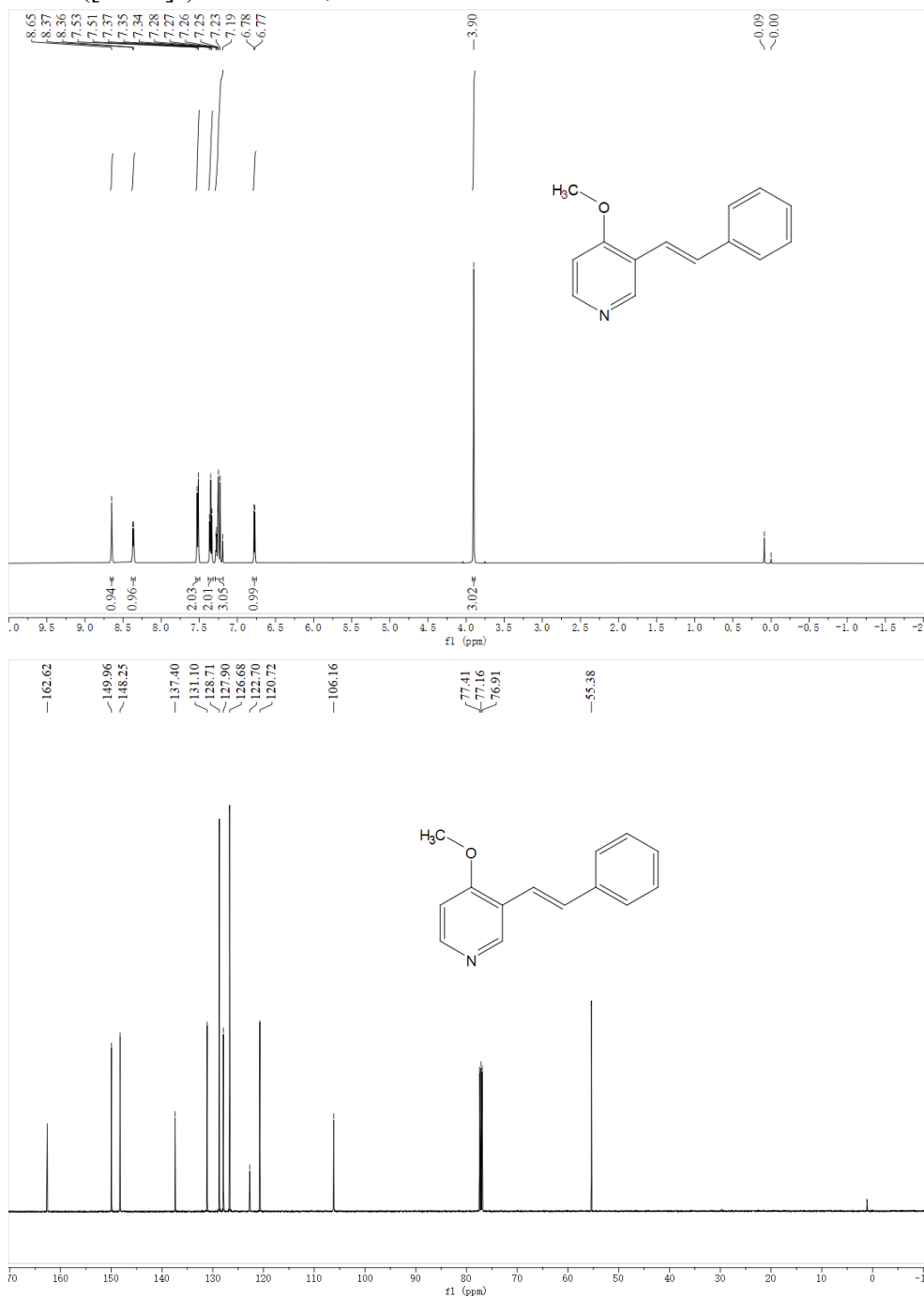
(E)-2-methoxy-3-styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 145.5, 137.4, 134.4, 130.8, 128.7 (2C), 127.8, 126.7 (2C), 122.4, 120.8, 117.0, 53.5. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 212.1075, found 212.1072.



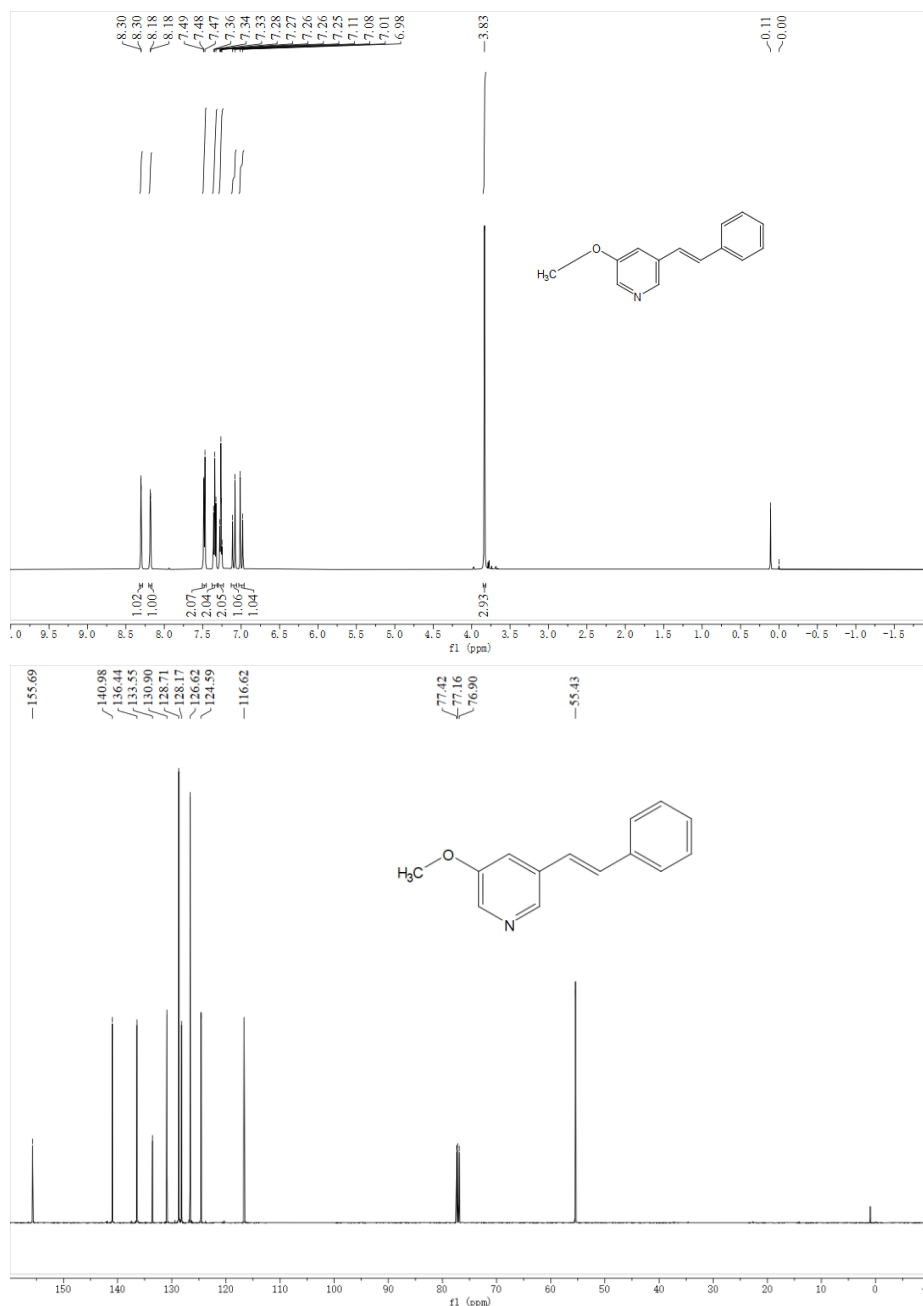
(E)-4-methoxy-3-styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 145.0, 148.3, 137.4, 131.1, 128.7 (2C), 127.9, 126.7 (2C), 122.7, 120.7, 106.2, 55.4. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 212.1075, found 212.1079.



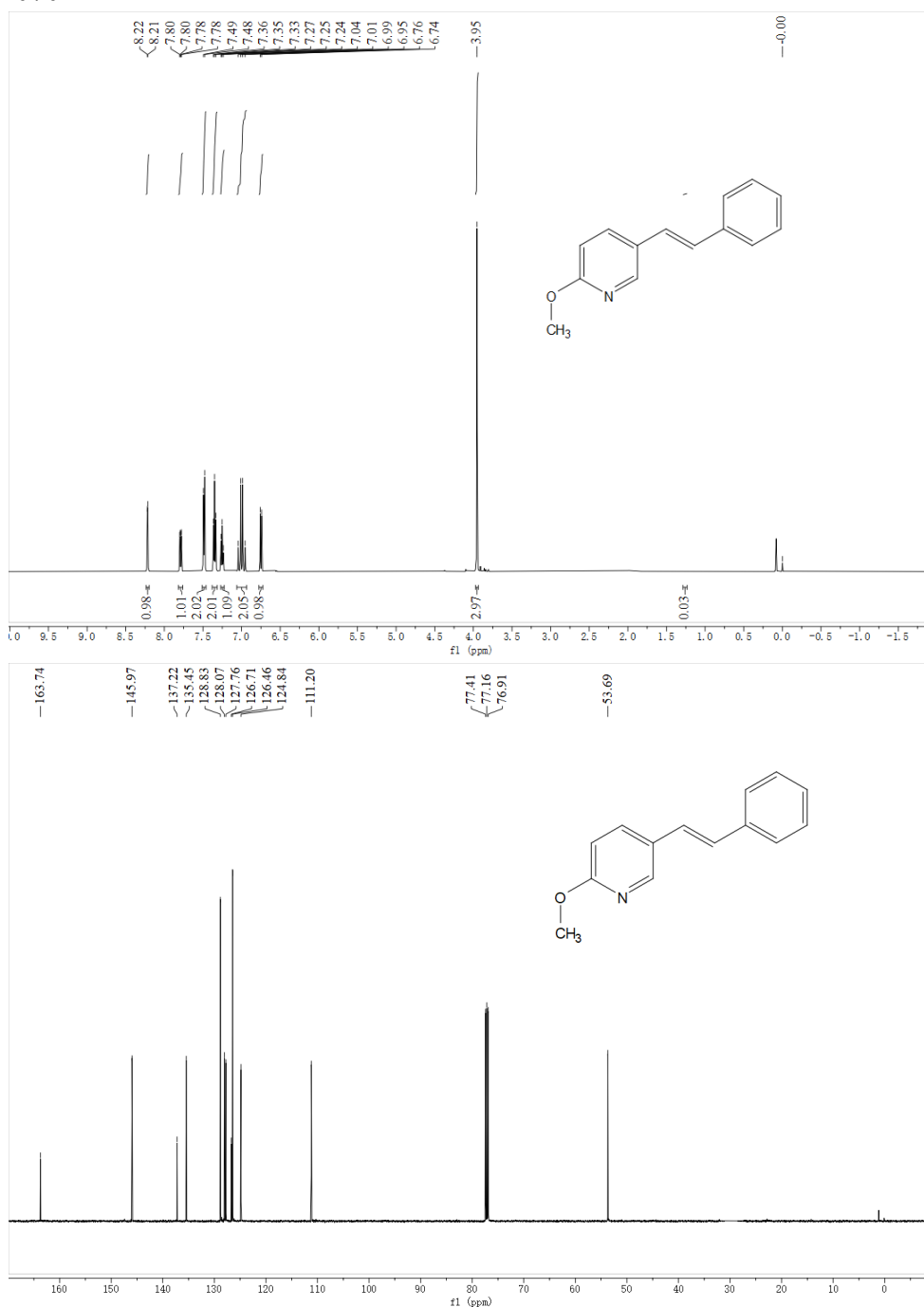
(E)-3-methoxy-5-styrylpyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.69, 140.98, 136.44, 133.55, 130.90, 128.71 (2C), 128.17, 126.62 (2C), 124.59, 116.62, 55.43. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 212.1075, found 212.1081.



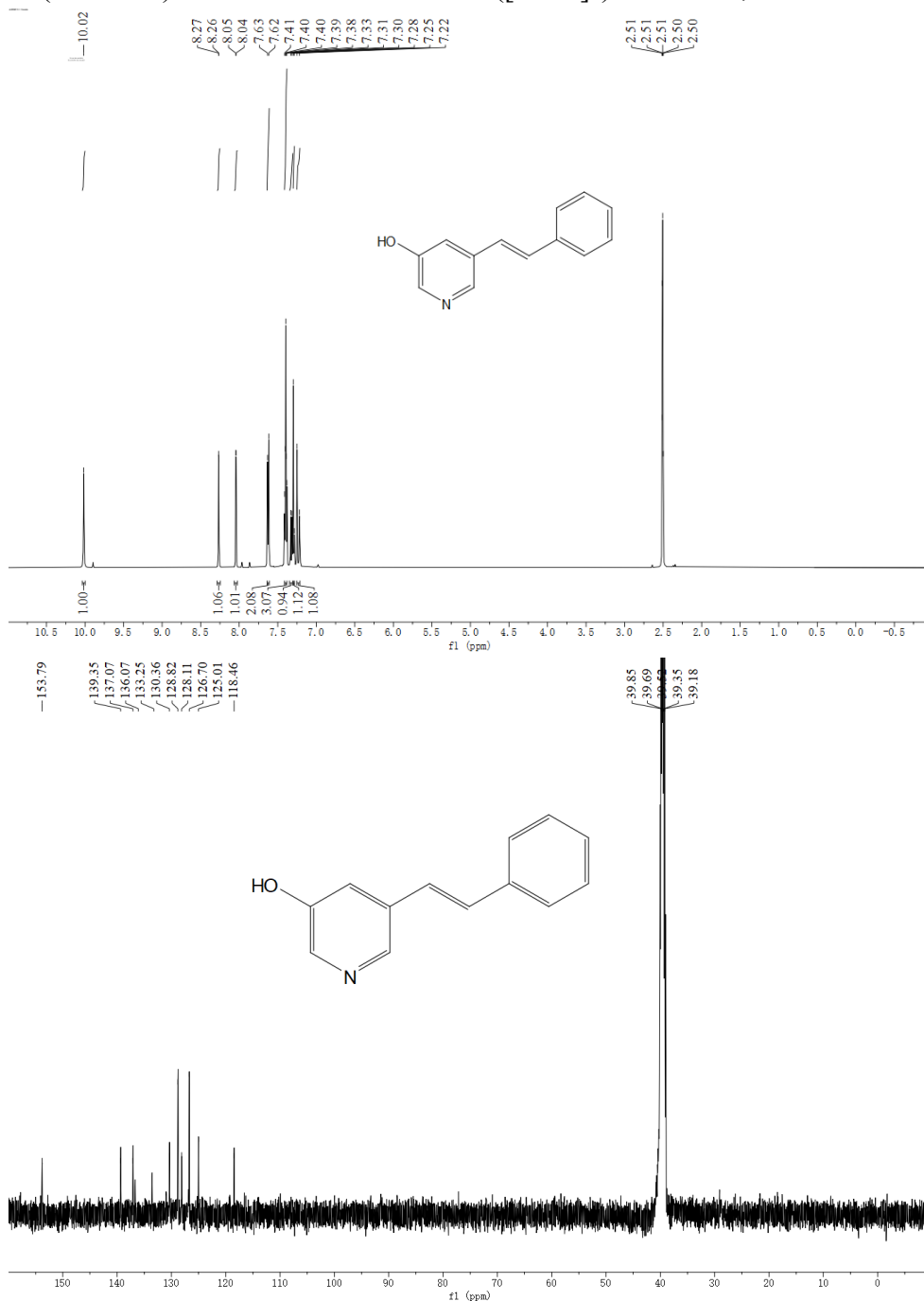
(E)-2-methoxy-5-styryl pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 146.0, 137.2, 135.5, 128.8 (2C), 128.1, 127.8, 126.7, 126.5 (2C), 124.8, 111.2, 53.7. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 212.1075, found 212.1070.



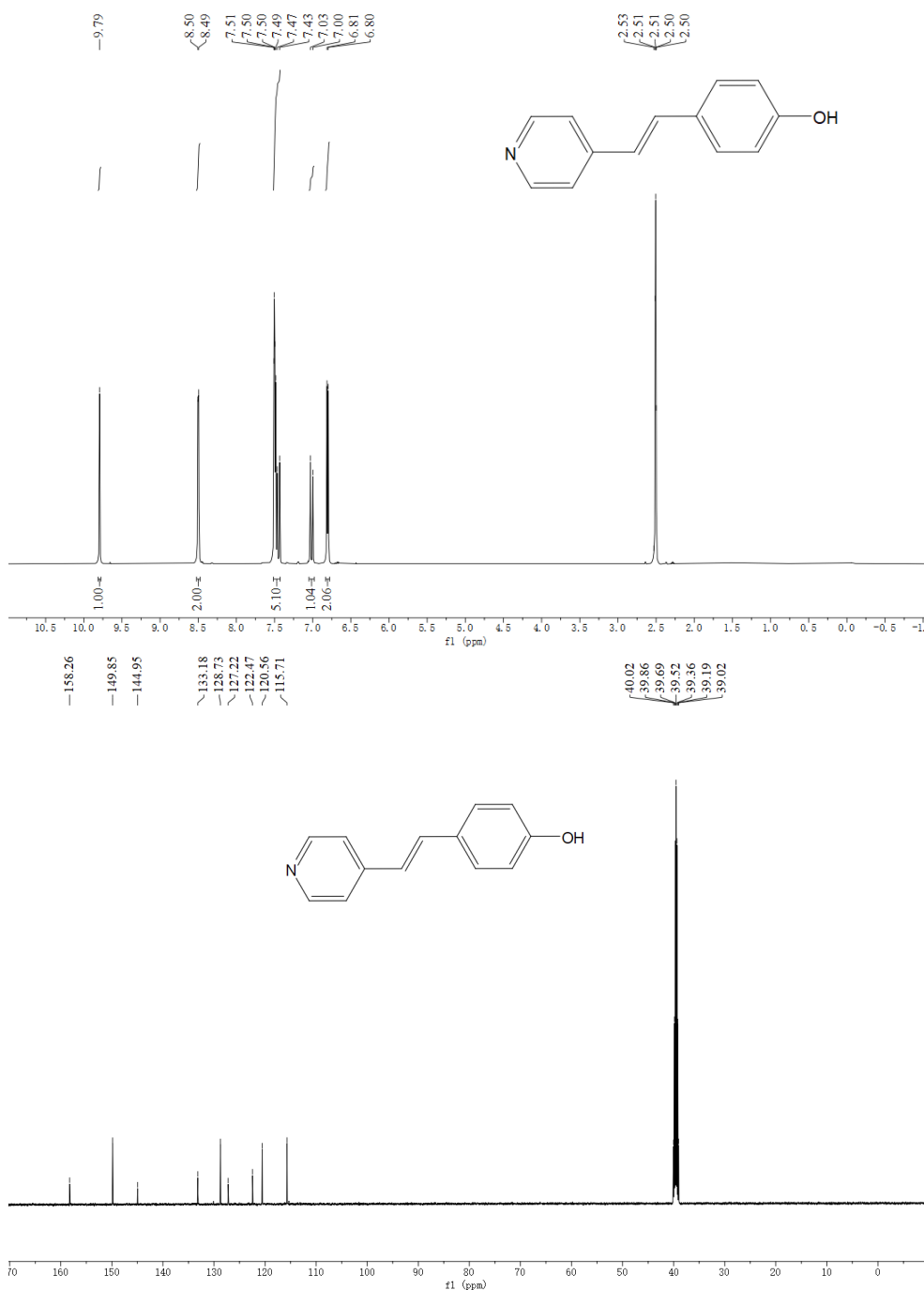
(E)-5-styrylpyridin-3-ol.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 153.8, 139.4, 137.1, 136.1, 130.4, 128.8 (2C), 128.1, 126.7 (2C), 125.1, 118.5, 39.1. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 198.0919, found 198.0925.



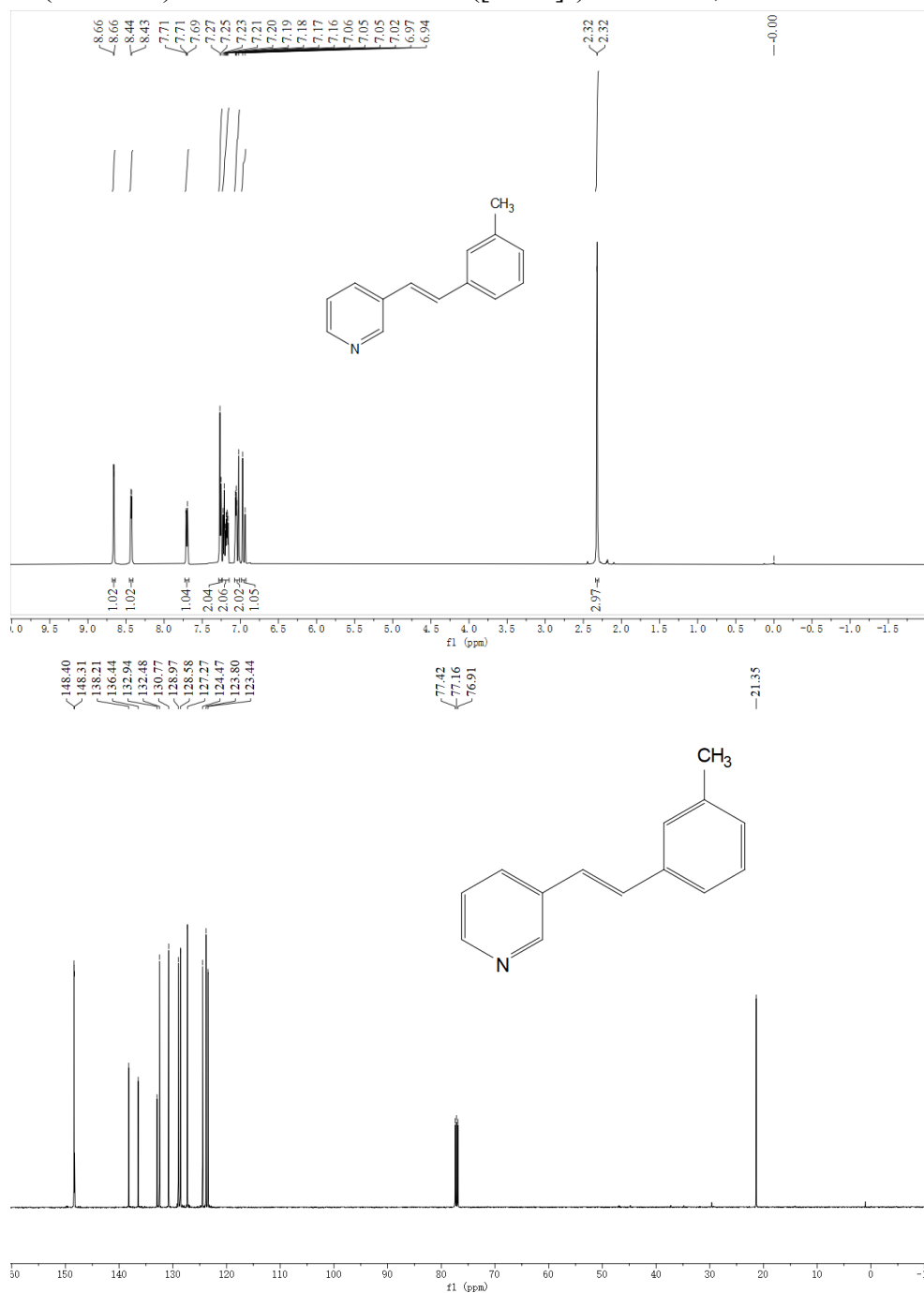
(E)-4-(2-(pyridin-3-yl)vinyl)phenol.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 158.3, 149.9 (2C), 145.0, 133.2, 128.7 (2C), 127.2, 122.5, 120.6 (2C), 115.7 (2C). HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 198.0919, found 198.0913.



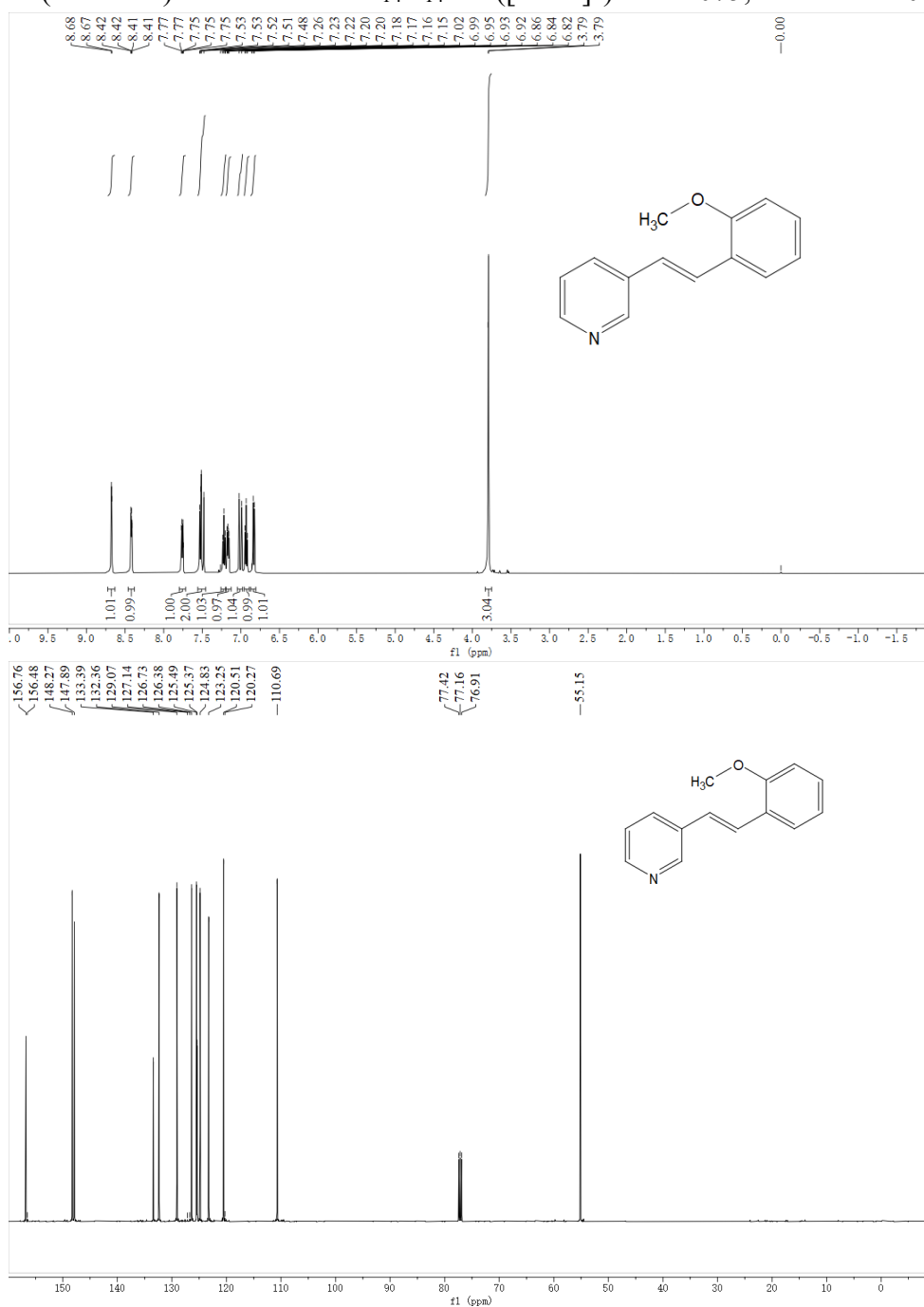
(E)-3-(3-methylstyryl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 148.3, 138.2, 136.4, 132.9, 132.5, 130.8, 129.0, 128.6, 127.3, 124.5, 123.8, 123.4, 21.4. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 196.1126, found 196.1117.



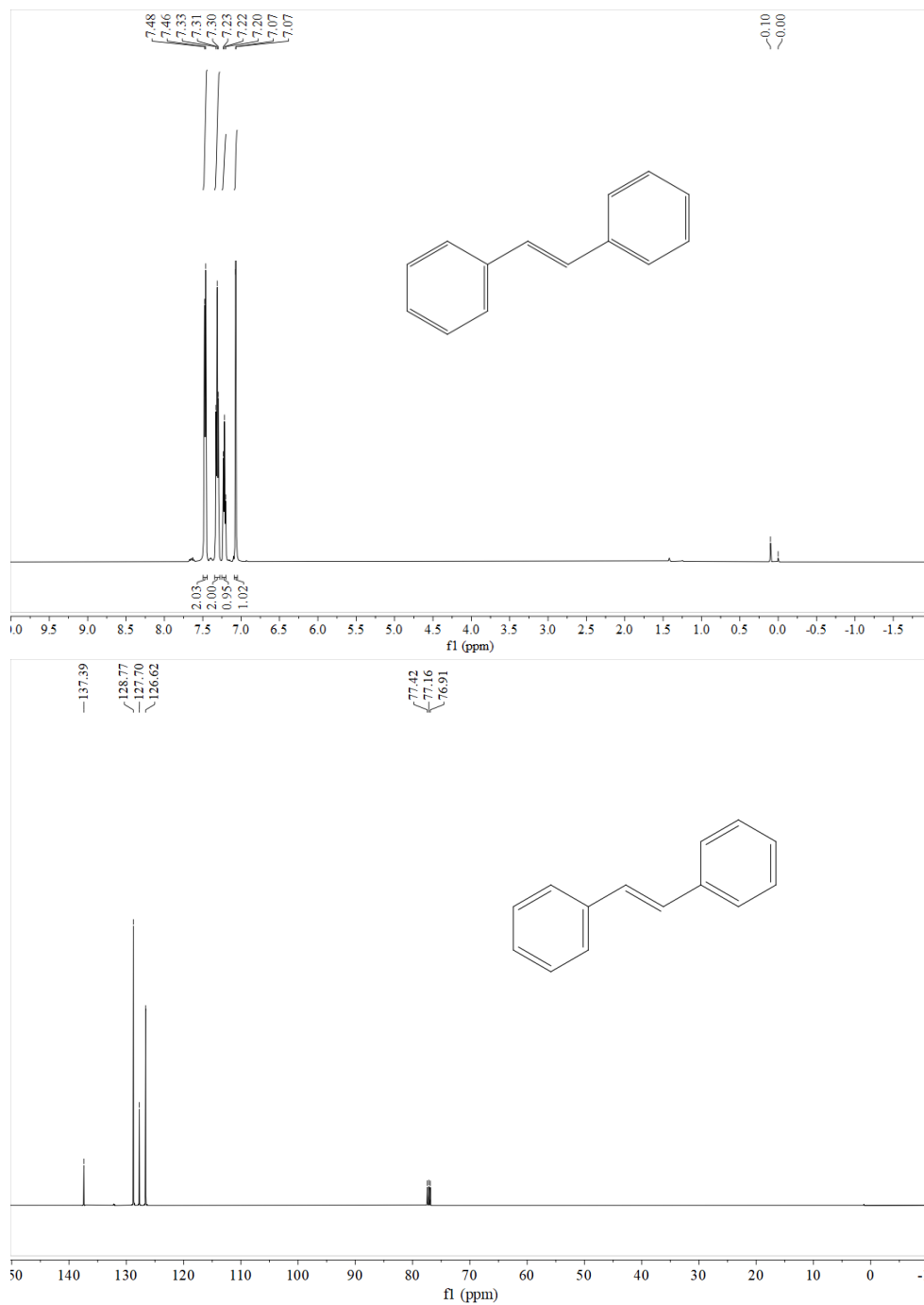
(E)-3-(2-methoxystyryl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 4.9$, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.1$, 2.1 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.0$, 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 148.3, 147.9, 133.4, 132.4, 129.1, 126.4, 125.5, 125.4, 124.8, 123.3, 120.5, 110.69, 55.2. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 212.1075, found 212.1077.



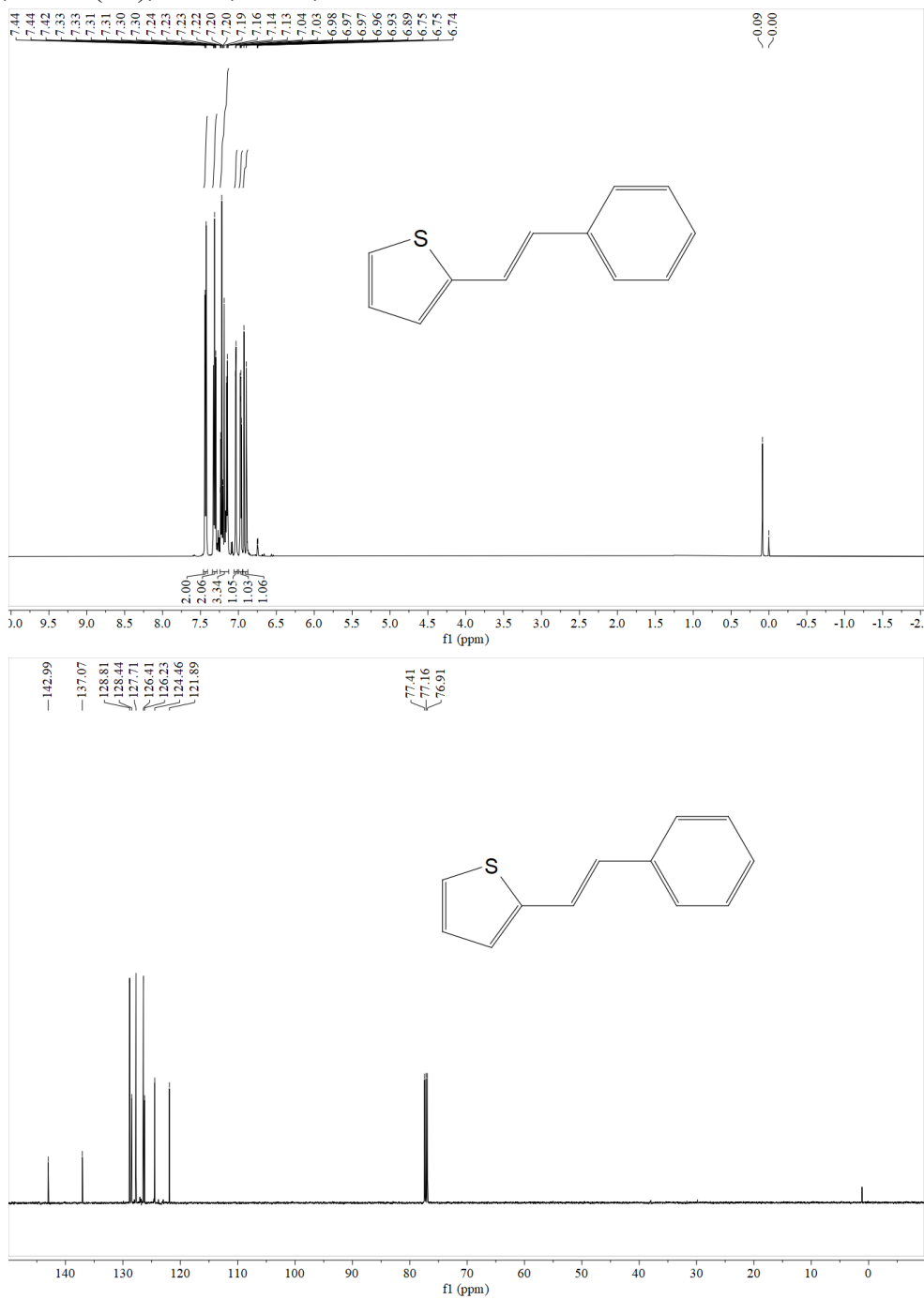
(E)-1,2-diphenylethene.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.4 (2C), 128.8 (6C), 127.7 (2C), 126.6 (4C).



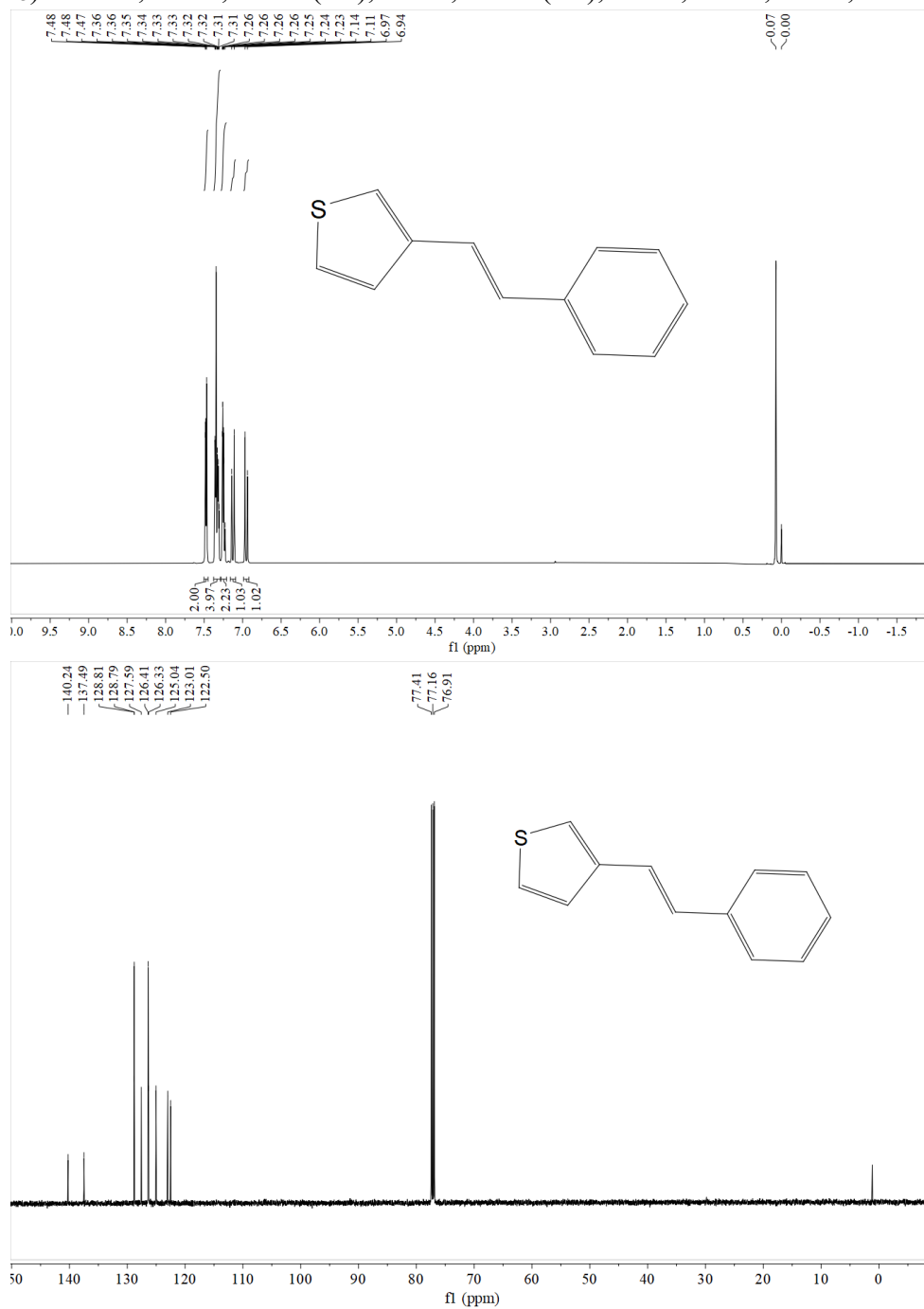
(E)-2-styrylthiophene.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 137.1, 128.8 (2C), 128.4, 127.7 (2C), 126.4 (2C), 126.2, 124.5, 121.9.



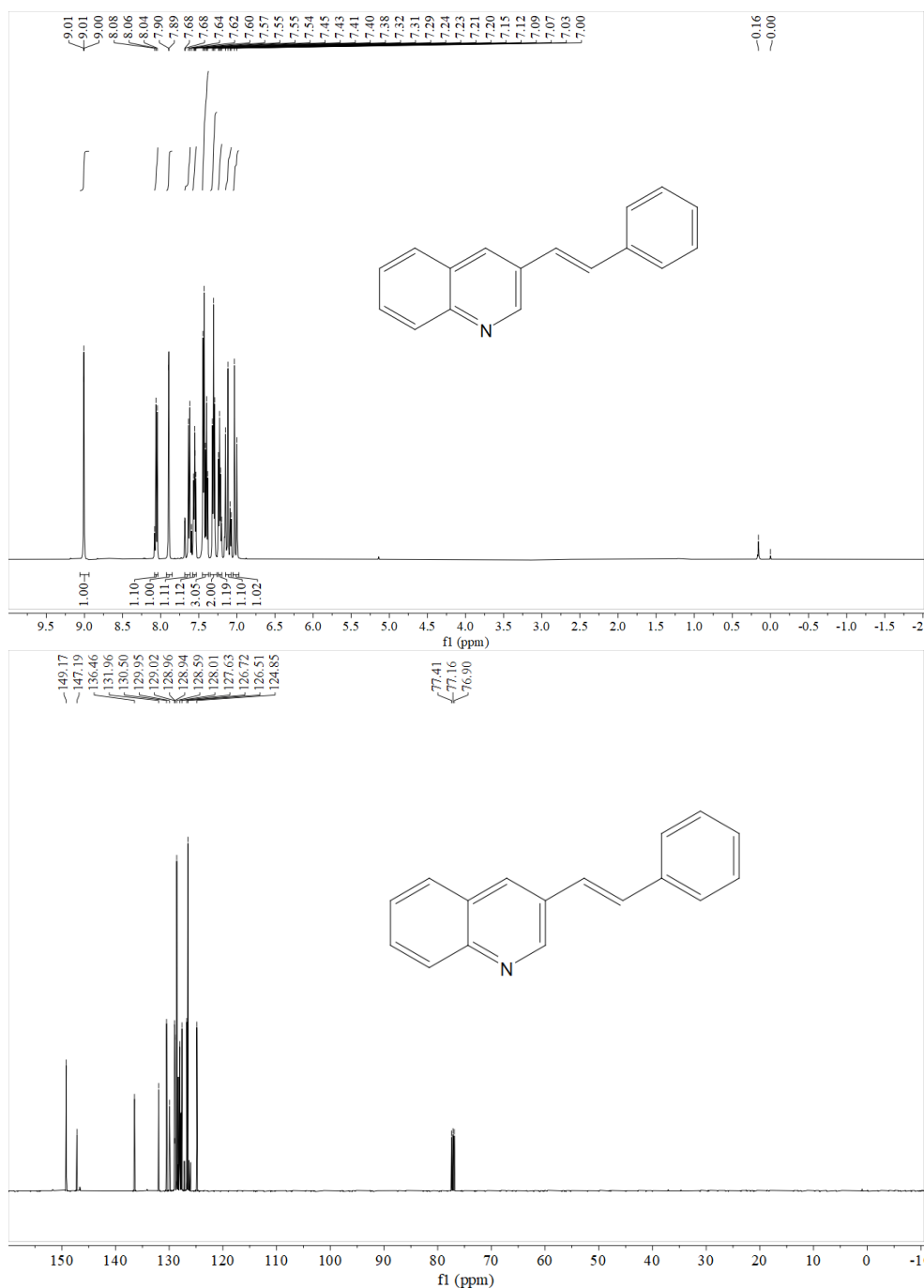
(E)-3-styrylthiophene.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 137.5, 128.8 (3C), 127.6, 126.4 (2C), 126.3, 125.0, 123.0, 122.5.



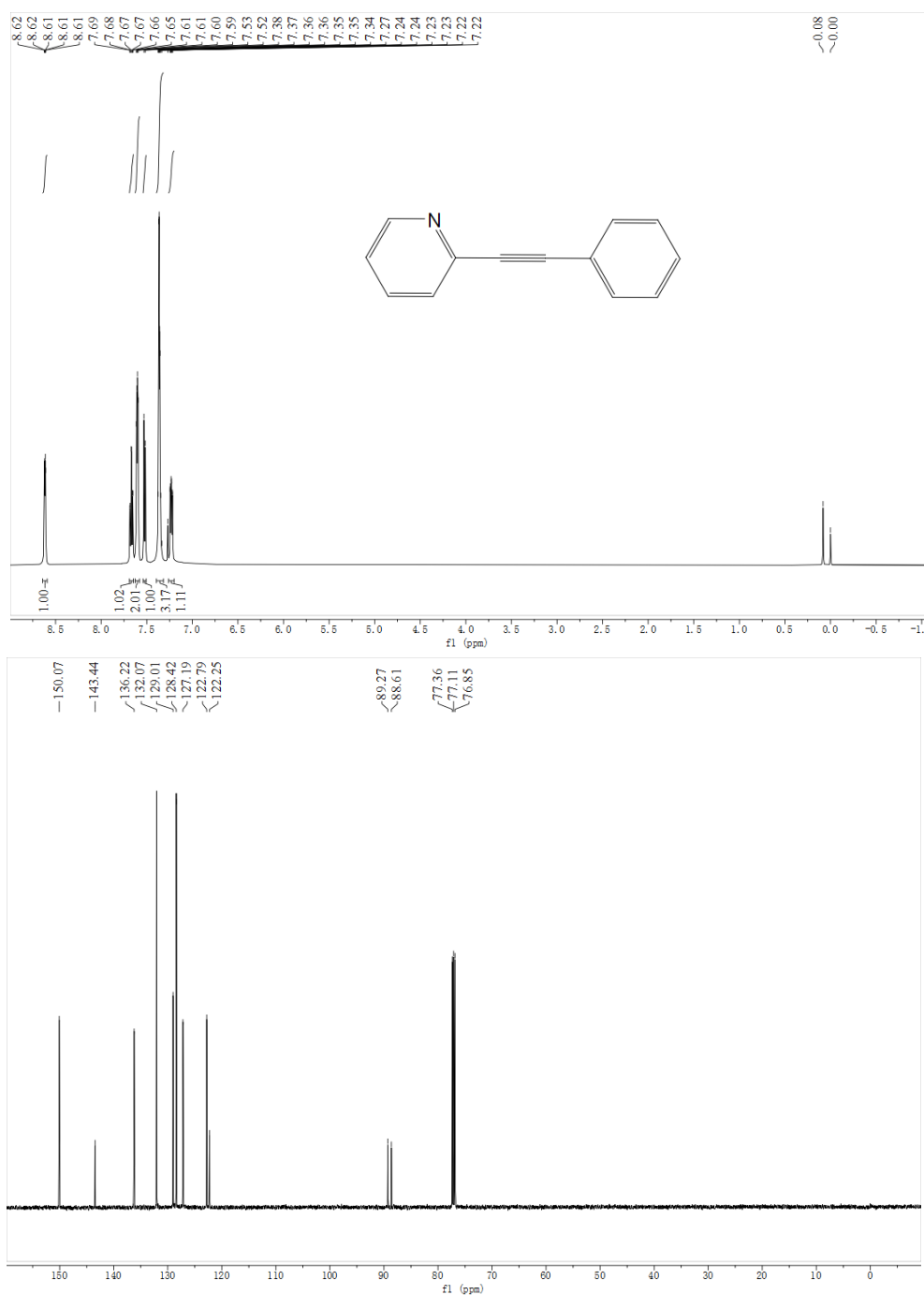
(E)-3-styrylquinoline.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.06 – 8.94 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 16.4$, 7.6 Hz, 3H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.2, 147.2, 136.5, 132.0, 130.5, 130.0, 129.0 (2C), 128.9, 128.6 (2C), 128.0, 127.6, 126.7, 126.5 (2C), 124.9.



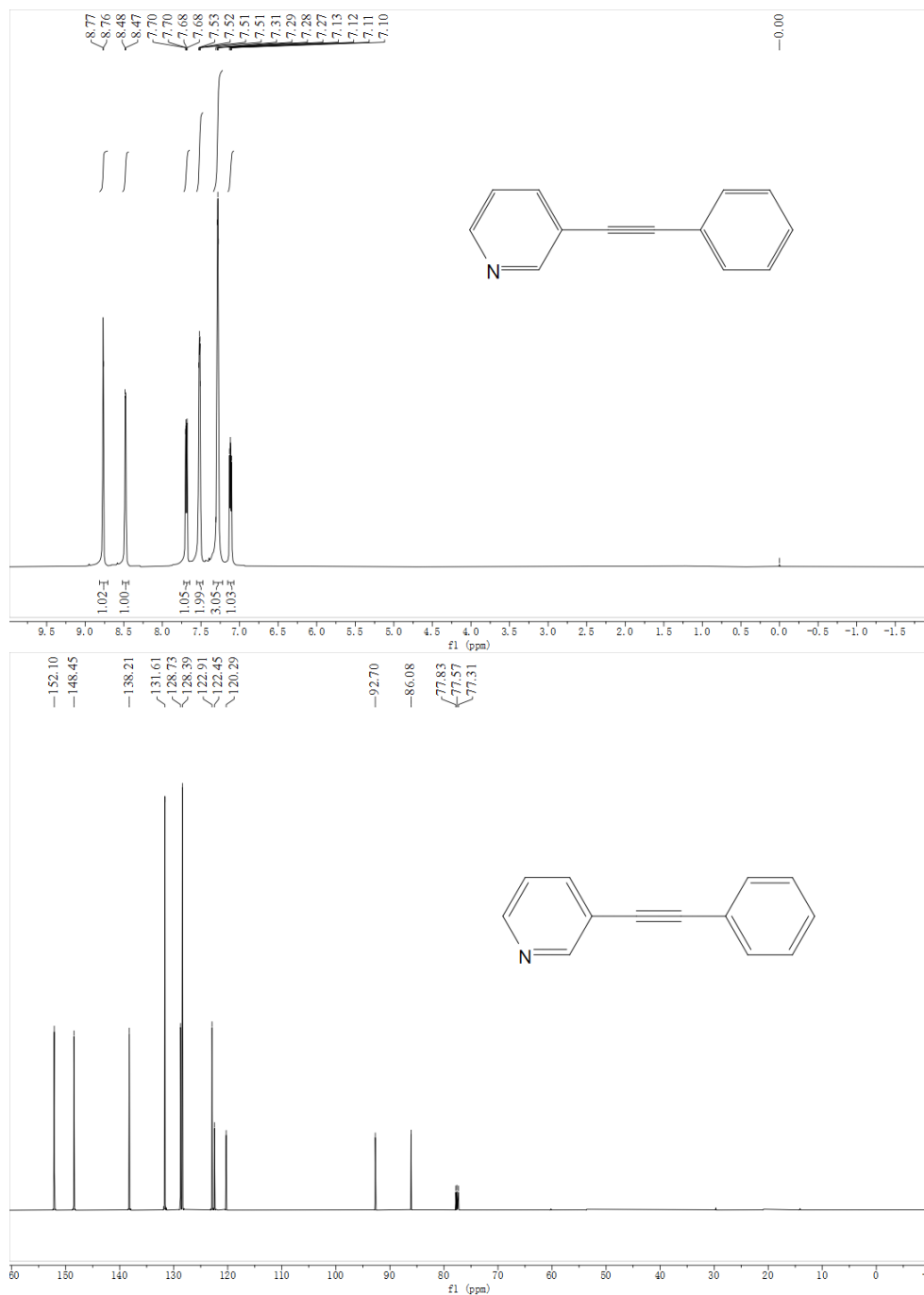
2-(phenylethynyl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.1, 143.4, 136.2, 132.1(2C), 129.0, 128.4(2C), 127.2, 122.8, 122.3, 89.3, 88.6.



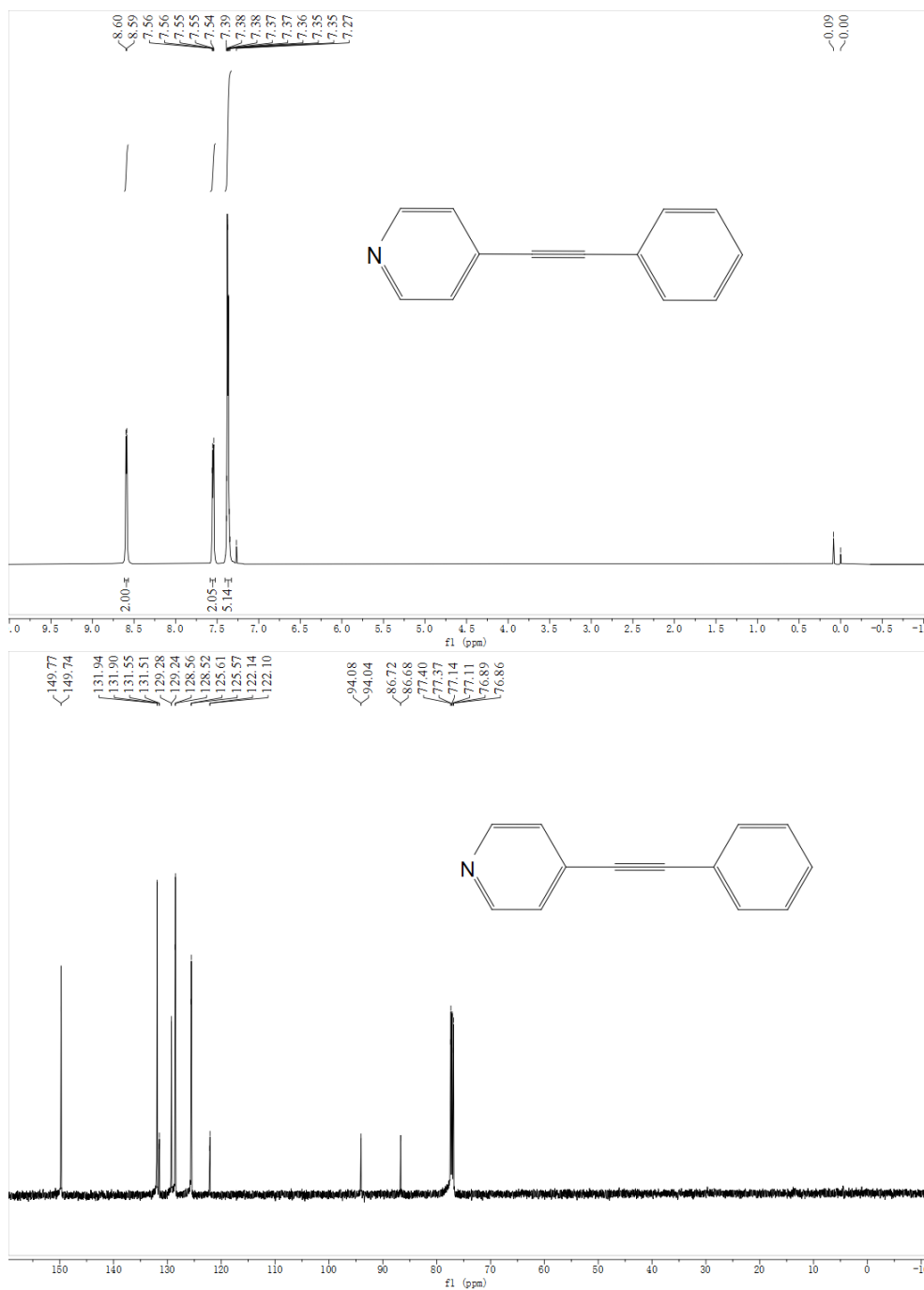
3-(phenylethynyl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 148.5, 138.2, 131.6(2C), 128.7, 128.4(2C), 122.9, 122.5, 120.3, 92.7, 86.1.



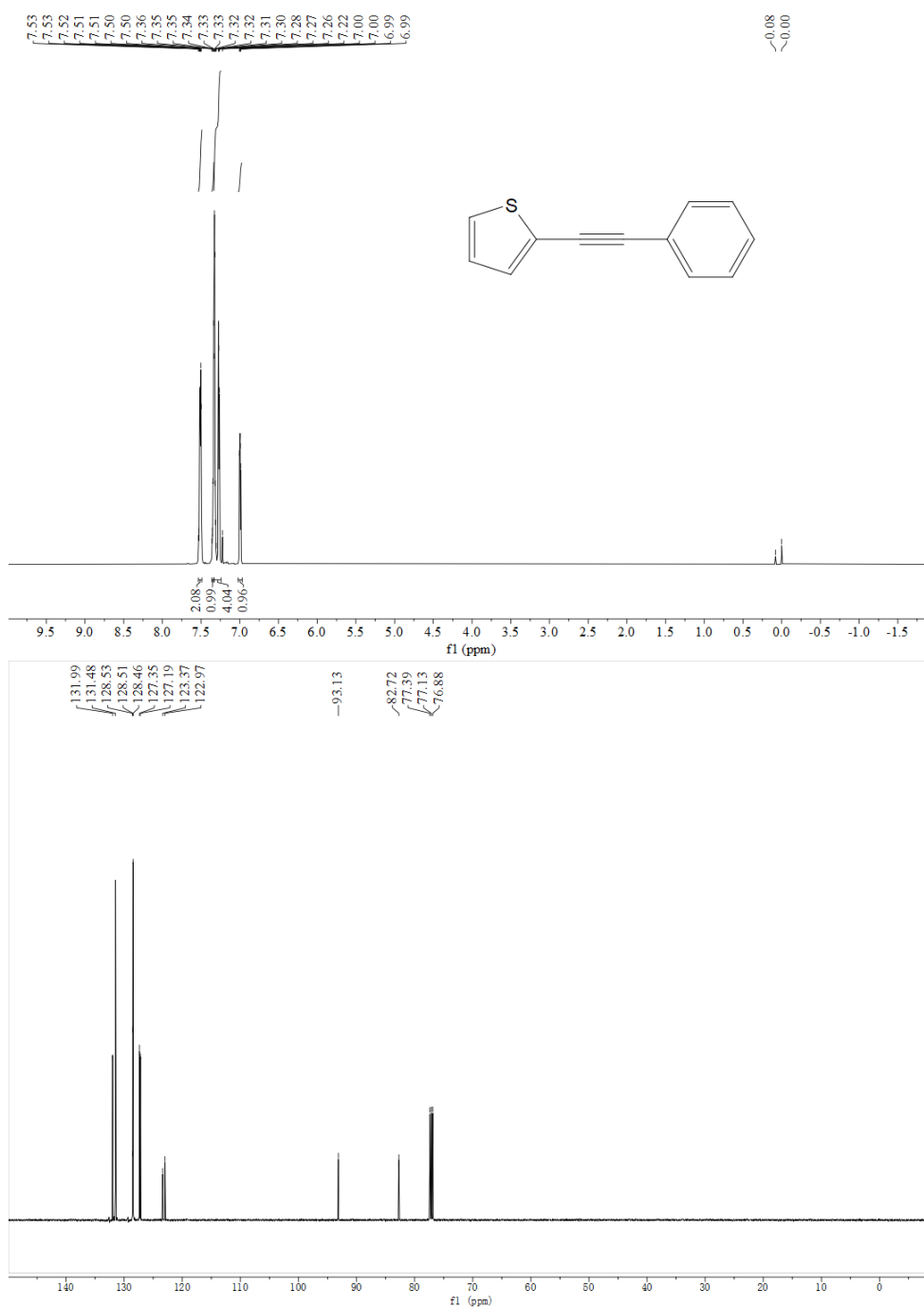
4-(phenylethynyl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 5H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.8(2C), 131.9, 131.6, 129.3(2C), 128.6(2C), 125.6(2C), 122.1, 94.1, 86.7.



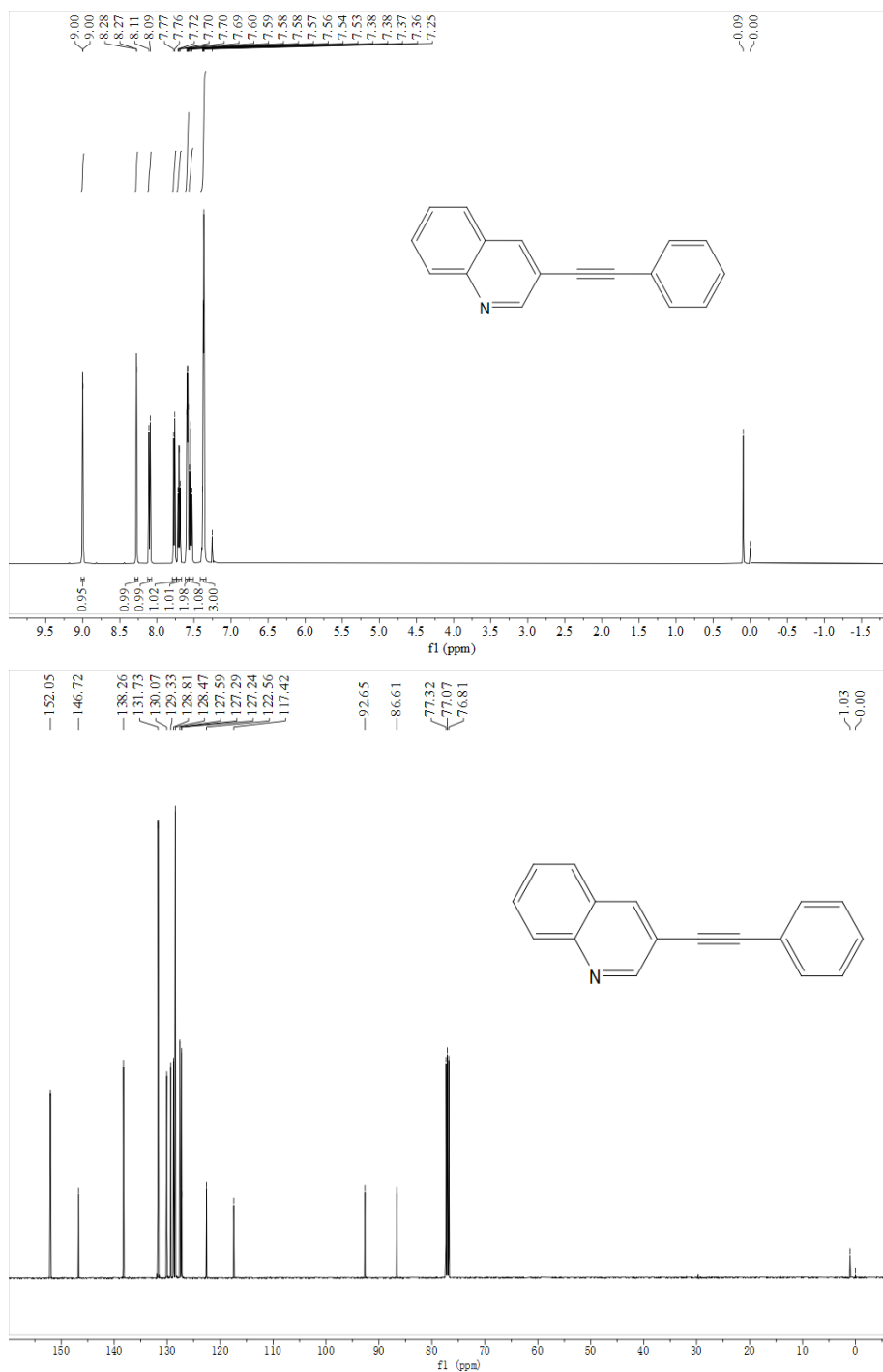
2-(phenylethynyl)thiophene.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (qd, $J = 6.3, 5.2, 2.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.00 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 132.0, 131.5(2C), 128.5(3C), 127.4, 127.2, 123.4, 123.0, 93.1, 82.7.



3-(phenylethynyl)quinoline.

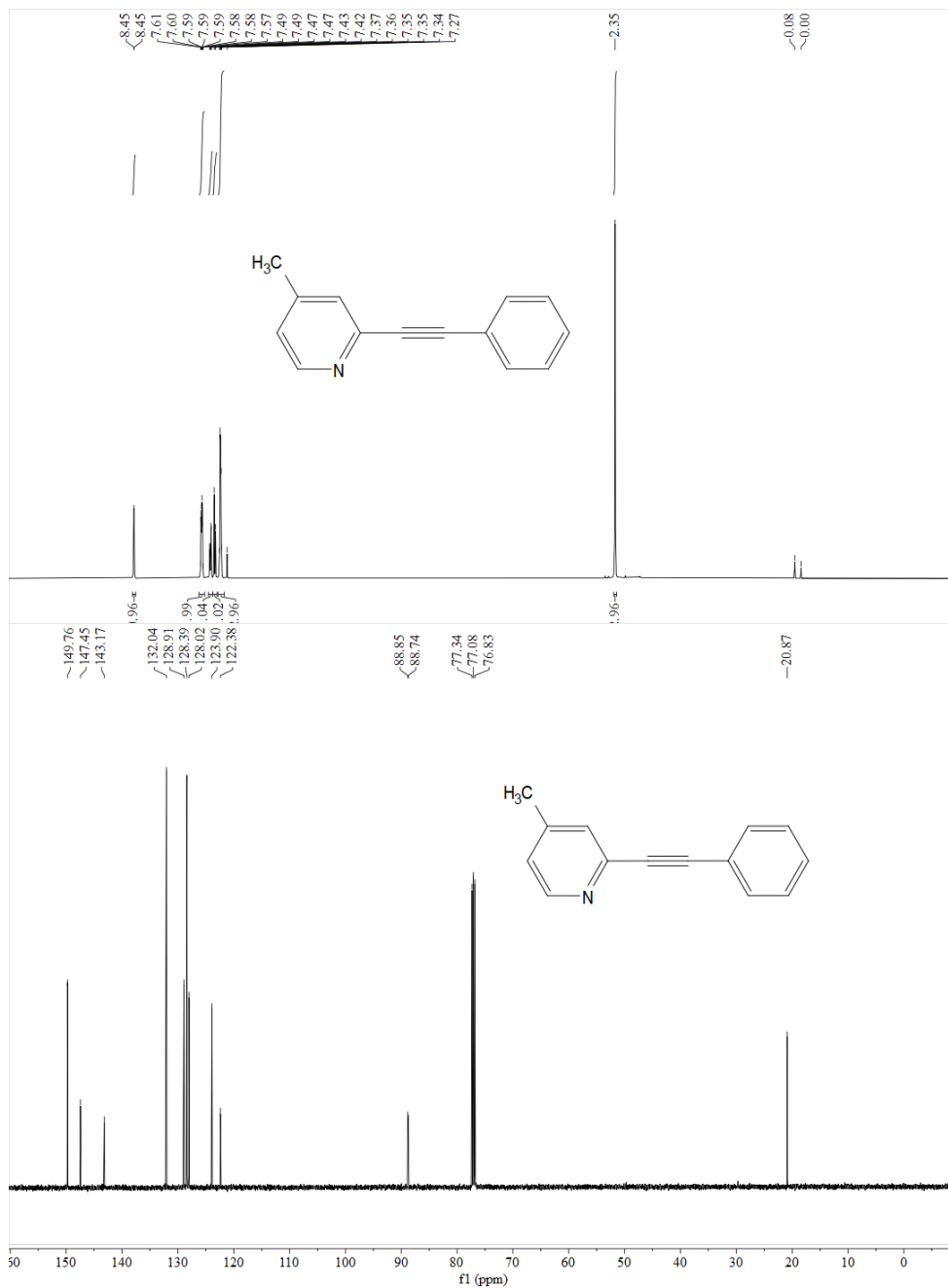
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (p, $J = 3.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 146.7, 138.3, 131.7(2C), 130.1, 129.3, 128.8, 128.5(2C), 127.6, 127.3, 127.2, 122.6, 117.4, 92.7, 86.6.



4-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine.

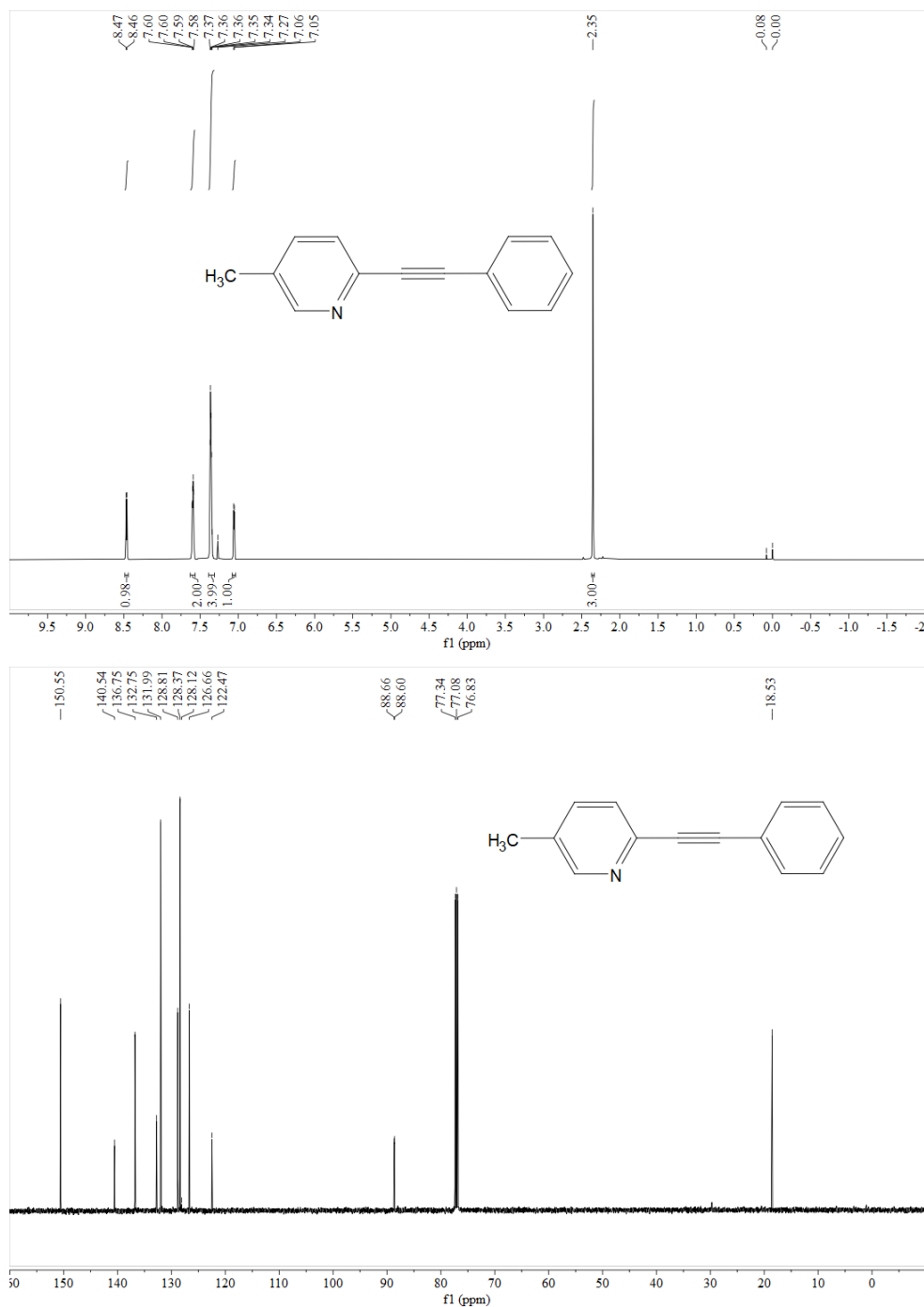
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 2.35 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 147.5, 143.2, 132.0(2C), 128.9, 128.4(2C), 128.0, 123.90, 122.4, 88.9, 88.7, 20.9.



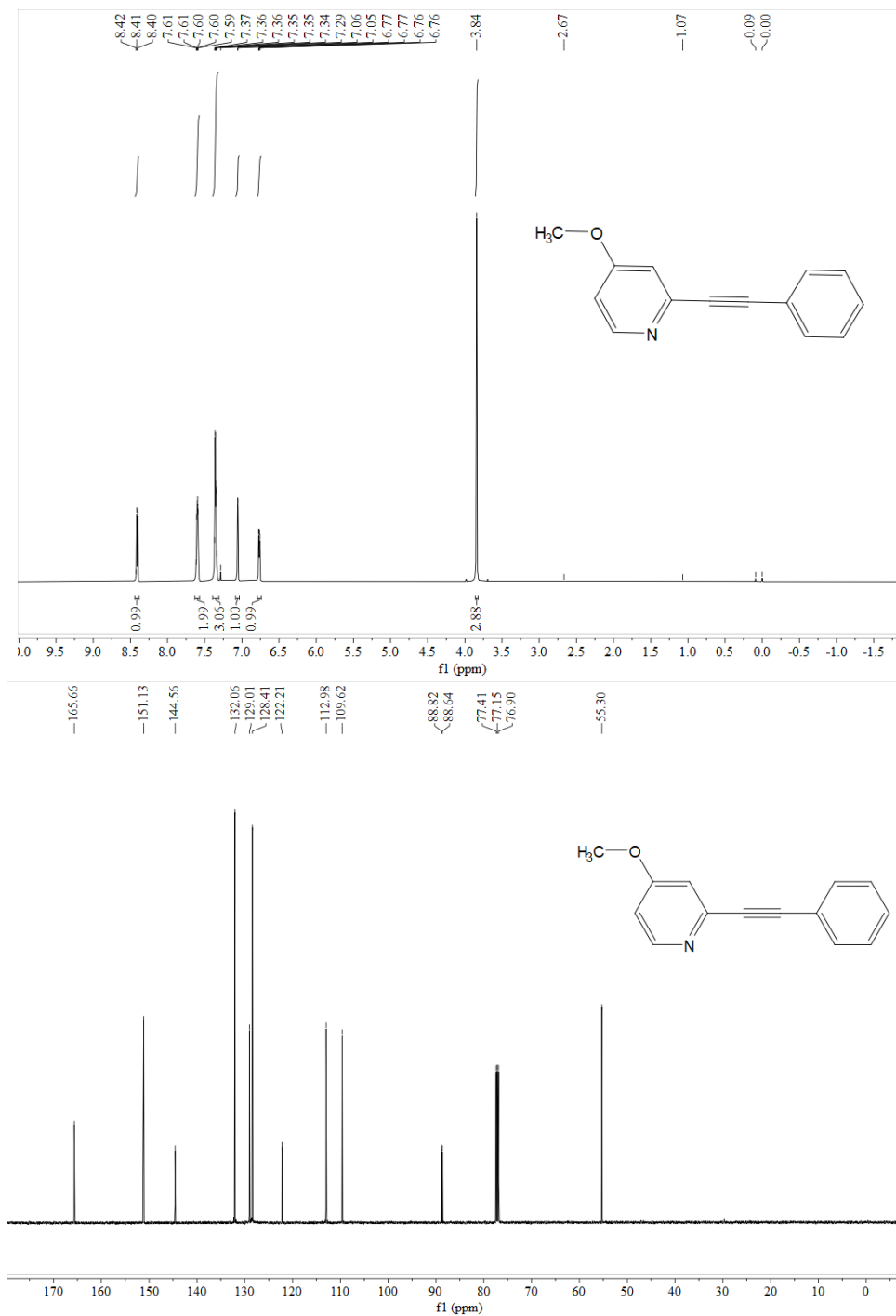
5-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.6, 140.5, 136.8, 132.8, 132.0(2C), 128.8, 128.4(2C), 126.7, 122.5, 88.7, 88.6, 18.5.



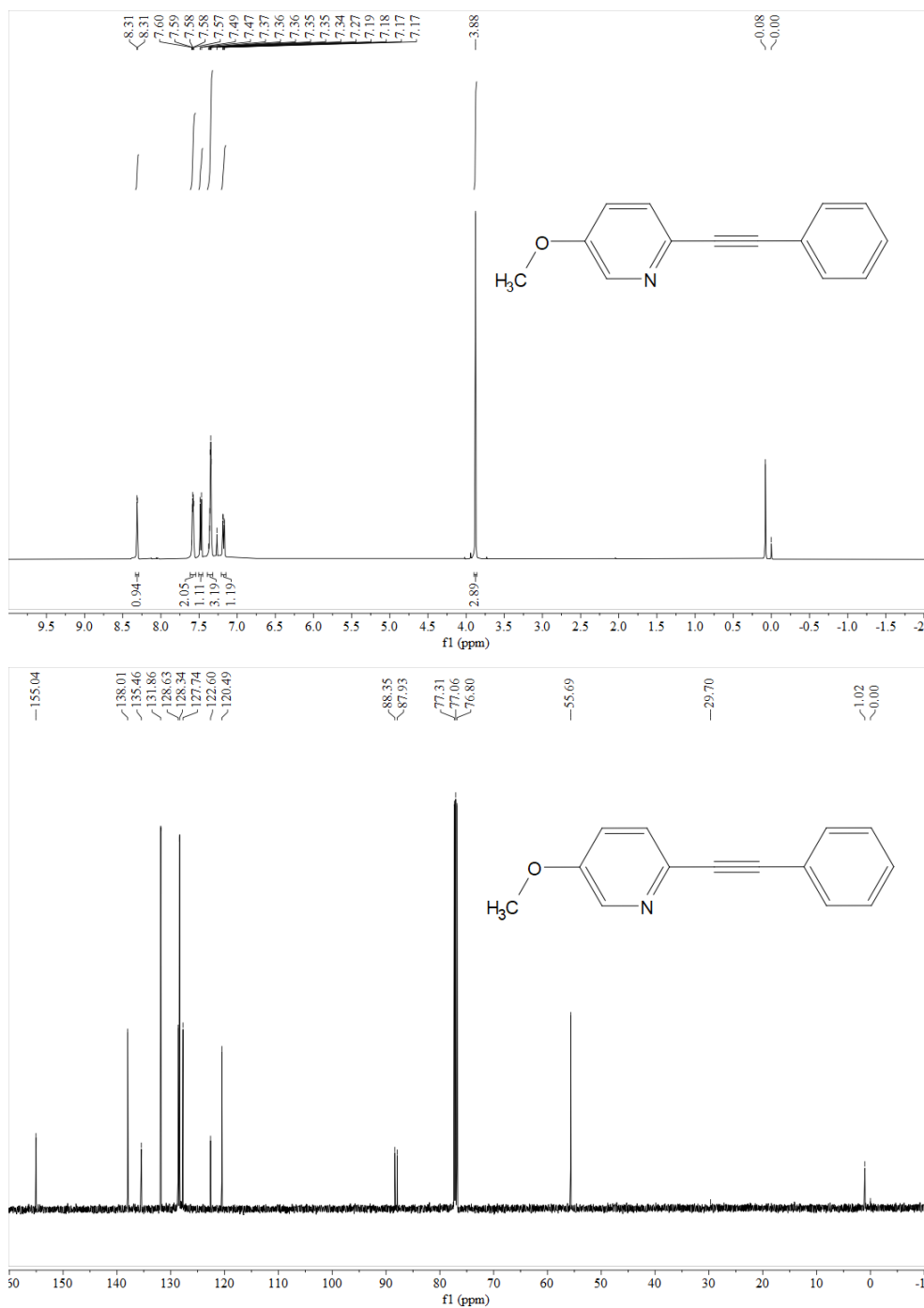
4-methoxy-2-(phenylethynyl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 2H), 7.36 (hept, $J = 4.0$ Hz, 3H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 151.1, 144.6, 132.1(2C), 129.0, 128.4(2C), 122.2, 113.0, 109.6, 88.8, 88.6, 55.3.



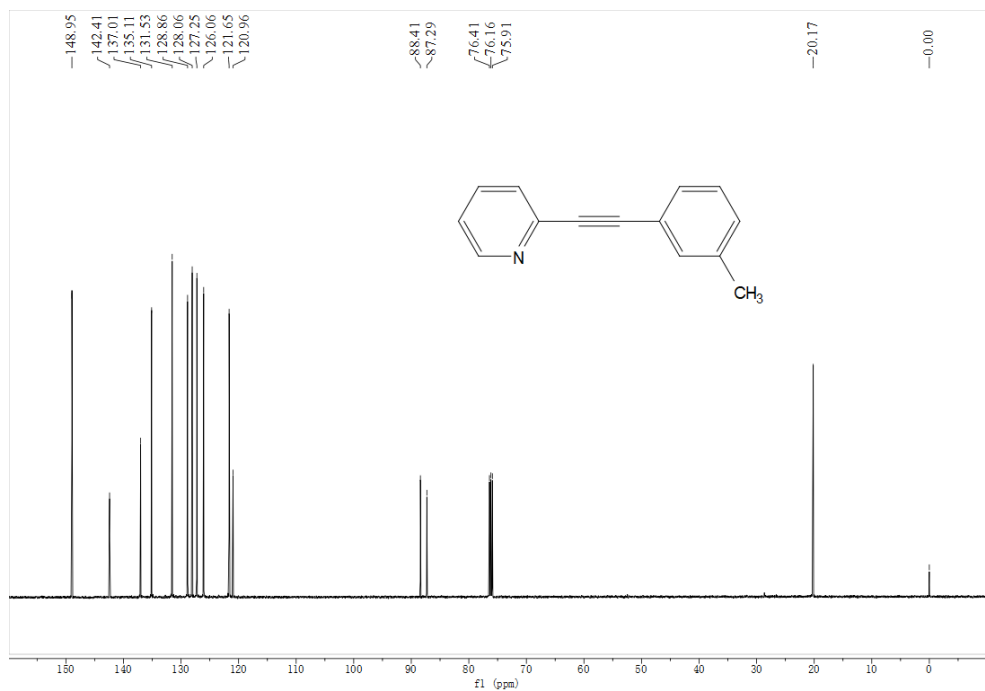
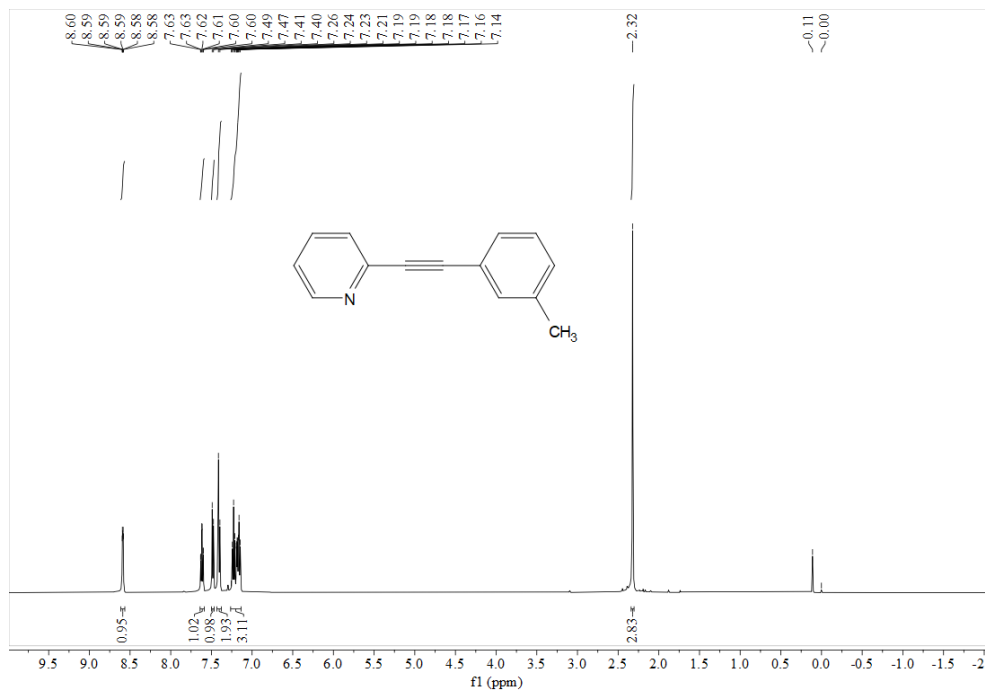
5-methoxy-2-(phenylethynyl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.58 (h, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (q, $J = 3.2, 2.8$ Hz, 3H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 138.0, 135.5, 131.9(2C), 128.6, 128.3(2C), 127.7, 122.6, 120.5, 88.4, 87.9, 55.7.



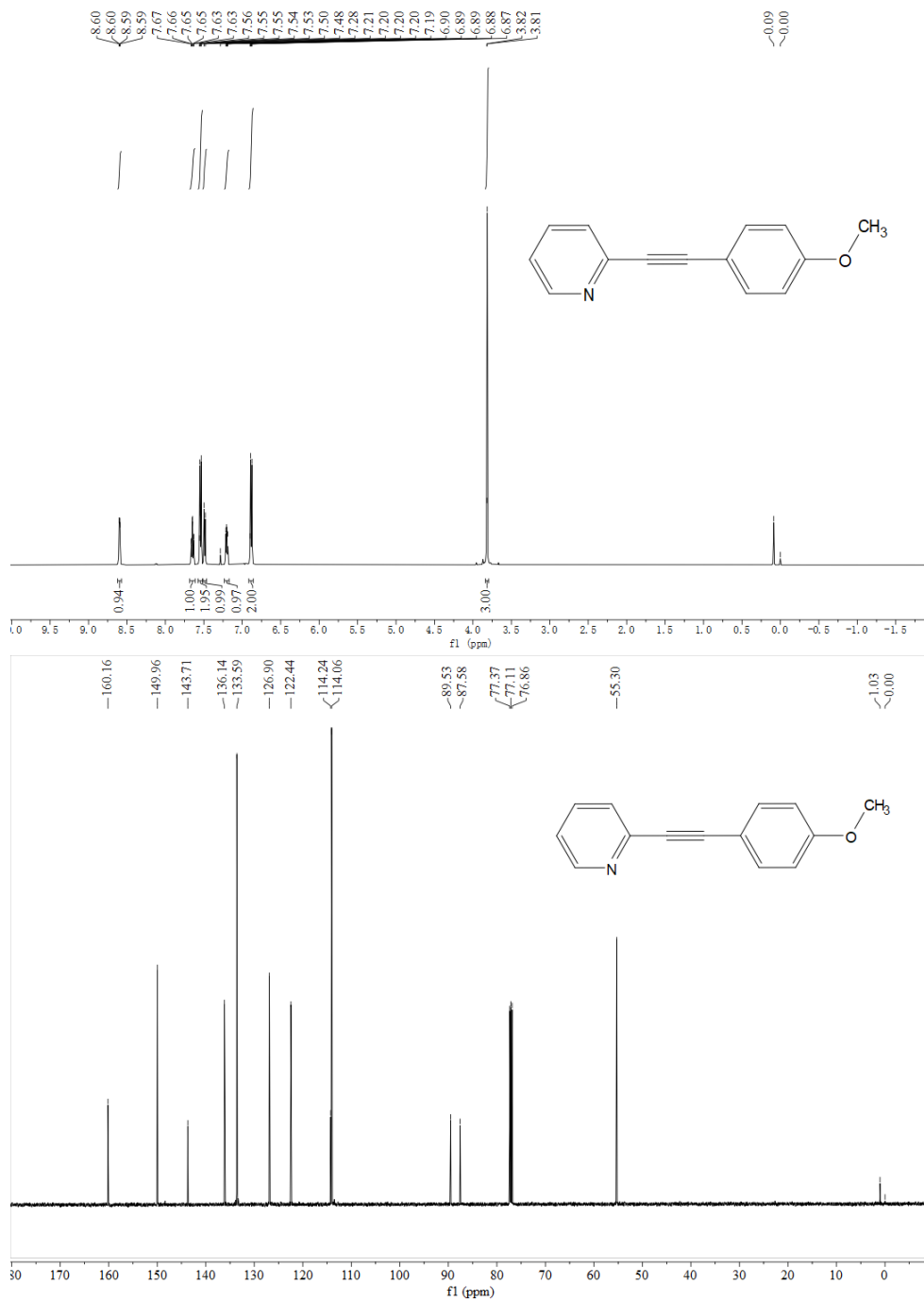
2-(m-tolylethynyl)pyridine.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.56 (m, 1H), 7.62 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 142.4, 137.0, 135.1, 131.5, 128.9, 128.1, 127.3, 126.1, 121.7, 121.0, 88.4, 87.3, 20.2.



2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)pyridine

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 145.0, 143.7, 136.1, 133.6(2C), 126.9, 122.44, 114.2, 114.1(2C), 89.5, 87.6, 55.3.



硕士阶段论文发表情况

1. **Zhen Ding**, Maodong Xu, **Zhichuan Wu***, et al. Continuous flow coupling reaction of bromopyridine and styrene catalyzed by amidoxime fiber supported-palladium[J]. *Tetrahedron*, 2024, 152: 133816.
2. 丁振, 陆思雨, 谢嘉欣, **吴之传***. 纤维负载镍催化卤代芳烃与苯硼酸的连续流动偶联反应[C], 山东青岛, 中国化学会第 33 届学术年会, 2023.
3. 丁振, 董旭辉, 陆思雨, **吴之传***. 纤维金属配合物催化邻氟碘苯与芳基炔的环化反应[C], 安徽芜湖, 中国化学会第二十一届全国金属有机化学学术讨论会, 2022.

致 谢

行文至此，皆为终章。研究生的学习生涯已接近尾声，回顾三年的点滴尽是感恩与感谢。

相别日渐长，师恩永难忘。首先，我要感谢我的两位导师吴之传教授和陶庭先教授。在研究生三年期间，无论在实验课题中还是日常生活里都给予了我非常大的关心与帮助。在实验过程中遇到瓶颈，总是第一时间一起讨论帮助我解决困难，让我重新树立信心。在生活上以自己亲身经历告诉我为人处世的道理，让我明白脚踏实地、以身作则才能在社会中有所收获。

感谢课题组的傅应强、钱银银、杨培俊老师，在每次的组会实验汇报中都提出了宝贵的建议，帮助我解决实验中遇到的困难；感谢王芬华老师、黄江胜老师在平日里对我的提醒与关心，也在实验的过程里提供许多的帮助；感谢许茂东老师在论文投稿过程中提出的宝贵意见以及在英语语法上的修改。感谢徐绘老师在核磁解析上给予我的指导并提供实验操作上的建议；感谢黄泽明老师实验过程里提供的帮助。感谢化环学院的全体老师，感谢你们传授的专业知识。

感谢我的卢晓韩师兄，无论科研还是生活都给予我莫大的鼓励与帮助。感谢陆思雨、谢嘉欣、张弋林师姐让我快速掌握实验技巧，同时在实验中积极帮助我解决困难。感谢李志文、阚秀妹、李存鑫师兄对我的帮助。感谢我的同门周志林，三年的互相帮助、共同成长。感谢徐磊同学(新华学院)在论文中的MATLAB 编程上的指导。感谢我的同学易鑫磊、王其来、吴问睿、卫雨航、李明俊在实验里对我的帮助。

感谢我的父母和家人，正是你们在背后的默默付出，才让我安心的在学校顺利完成学业。

感谢我的爱人李至爱，感谢四年的陪伴。感谢我的儿子丁一，初为人父，请多指教！

最后，感谢本文的评审专家提供宝贵的建议，祝您身体健康，万事顺利。

丁 振

2024年5月25日