菲啶类化合物的合成新方法

马丽芳 吕文贤 黄丹凤* 牛 腾 苏瀛鹏
王克虎* 胡雨来

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 探索了 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮化合物与芳基格氏试剂的反应, 得到了菲啶类化合物. 该方法反应条件温和, 操作简便, 产率较好, 提供了一种合成菲啶衍生物的新方法. 但是, 当烷基溴化镁与 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮化合物反应时, 只得到了菲啶-6(5H)-酮类化合物.

关键词 菲啶; 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮; Weinreb 酰胺; 格氏试剂; 合成

A New Method for the Synthesis of Phenanthridine Compounds

Ma, Lifang Lü, Wenxian Huang, Danfeng* Niu, Teng Su, Yingpeng
Wang, Kehu* Hu, Yulai

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract 5-Methoxyphenanthridin-6(5H)-ones reacted with aryl Grignard reagents to afford phenanthridine compounds. The method has the advantages of mild reaction conditions with good yields and provides a new synthetic procedure for the phenanthridine derivatives. However, the products were phenanthridin-6(5H)-ones when alkyl magnesium bromide reacted with 5-methoxyphenanthridin-6(5H)-ones.

Keywords phenanthridines; 5-methoxyphenanthridin-6(5H)-ones; Weinreb amides; Grignard reagents; synthesis

菲啶是一类重要的杂环化合物. 由于这类化合物具有潜在的生物活性和光电特性, 其结构单元广泛存在于一些天然产物^[1]、药物^[2]和功能材料分子中^[3]. 例如, 白屈菜赤碱(Chelerythrine)和两面针碱(Nitidine)及花椒宁碱(Fagarosine)都属于菲啶生物碱^[4], 前者具有抗细胞毒素、抗菌等活性, 后二者具有抗癌活性. 因此, 探索菲啶化合物的高效选择性合成方法在医药化学和材料科学领域中具有重要意义. 在已报道的菲啶化合物的各种合成方法中, 邻取代的二芳基化合物的分子内的环化为主要合成方法. 目前, 合成菲啶衍生物的分子内环化方法主要有: 自由基环合法^[5]、苯炔法^[6]、多组分一锅串联法^[6a,6b,7]、光化学法^[8]、微波促进法^[9]和过渡金属催化法^[10]等. 然而, 在这些方法中, 仍存在一定的局限性: 如反应原料不易获得, 反应条件苛刻, 步骤较多, 产率不高, 不具有普遍应用性等. 因此, 探索高效、简便、条件温和的合成菲啶及其衍生物的新方法仍具有重要的

意义.

另一方面, *N*-甲基-*N*-甲氧基酰胺(Weinreb 酰胺)是一类十分重要的酰基化试剂^[11]. 这类酰胺与其它酰胺不同, 它与金属有机试剂(如 Grignard 试剂)反应时生成的产物是酮而不是醇. 目前, Weinreb 酰胺已被广泛应用于许多天然产物及药物分子的全合成中^[12]. 我们小组^[13]对 Weinreb 酰胺的合成及应用也展开了一系列研究工作. 为了进一步探索 *N*-甲基-*N*-甲氧基酰胺的性质, 扩大它在有机合成中的应用, 我们选用与 Weinreb 酰胺结构类似的 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮为原料, 使它与格氏试剂反应, 希望得到相应的酮类化合物. 但是我们发现: 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮化合物与芳基格氏试剂反应后得到的产物主要是 6-取代的菲啶化合物, 而不是所希望的酮类化合物(Scheme 1). 由于菲啶化合物是一些天然产物和药物合成的重要中间体, 因此本文报道一种由 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮化合物与格氏试剂合成菲啶化合

* E-mail: huangdf@nwnu.edu.cn; wangkh@nwnu.edu.cn

Received October 15, 2013; revised December 10, 2013; published online January 15, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21062016).

国家自然科学基金(No. 21062016)资助项目.

物的新方法.

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们首先将 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮(**1a**) (1 equiv.) 和溴苯(**2a**) (1.2 equiv.) 制成的苯基溴化镁试剂, 在 THF 溶剂中室温搅拌. TLC 监测反应结束后, 得到了菲啶化合物 **3a** (14%产率) 和化合物 **4a** (57%产率) (Scheme 2). 然后我们以化合物 **3a** 的合成目标, 对反应的物料比、溶剂和反应温度等条件进行了优化, 结果列于表 1.

Scheme 2

由表 1 中 Entries 1~8 的数据可以看出, 随着 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮(**1a**) 和溴苯(**2a**) 的物质的量比增大, 化合物 **3a** 的产率逐渐升高, 化合物 **4a** 的产率不断下降. 当 **1a** 和 **2a** 的物质的量比增大到 1 : 5 时, 化合物 **3a** 的产率可达到 75%, TLC 显示有痕量的 **4a** 生成. 继续增加 **2a** 的量, 化合物 **3a** 的产率没有明显升高.

由表 1 中 Entries 9~12 的数据可以看出, 在乙醚和 1,4-二氧六环中, 由于反应底物的溶解性不好, 化合物 **3a** 的产率不高甚至反应不能发生; 当用四氢呋喃(THF)

表 1 条件优化的反应结果^a

Table 1 The results of optimization of the reaction conditions

Entry	Solvent	Molar ratio of 1a / 2a	Temp./°C	Yield ^b /%	
				3a	4a
1	THF	1 : 1.2	r.t.	14	57
2	THF	1 : 2.0	r.t.	39	30
3	THF	1 : 2.5	r.t.	52	15
4	THF	1 : 3.0	r.t.	56	13
5	THF	1 : 3.5	r.t.	65	13
6	THF	1 : 4.0	r.t.	69	11
7	THF	1 : 5.0	r.t.	75	Trace
8	THF	1 : 6.0	r.t.	73	Trace
9	Et ₂ O	1 : 5.0	r.t.	20	Trace
10	1,4-Dioxane	1 : 5.0	r.t.	—	—
11	Et ₂ O/THF	1 : 5.0	r.t.	32	Trace
12	1,4-Dioxane/THF	1 : 5.0	r.t.	40	5
13	THF	1 : 5.0	35	60	Trace
14	THF	1 : 5.0	45	59	Trace
15	THF	1 : 5.0	60	36	24
16	THF	1 : 5.0	0	trace	Trace

^a Reaction conditions: **1a** (0.04 mmol), solvent (4 mL), 12 h; ^b isolated yield.

溶解化合物 **2a**, 再分别加到乙醚和 1,4-二氧六环制成的格氏试剂中, 反应活性也不是很好. 另外, 反应温度对此反应也有一定影响(Entries 13~16). 当反应温度升高, 化合物 **3a** 的产率下降, 当反应温度降到 0 °C 时, 没有得到化合物 **3a**.

综上, 我们确定生成 **3a** 的最优反应条件为: 反应温度为室温, 时间 12 h, 溶剂为四氢呋喃, **1a** 和溴苯的物质的量比为 1 : 5.

1.2 反应底物拓展

在上述优化反应条件下, 我们对此反应的底物进行了拓展(Eq. 1), 反应结果列于表 2.

从表 2 数据可知, 各种取代的 5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮与苯基溴化镁和 4-氯苯基溴化镁、4-甲基苯基溴化镁反应都可以主要得到目标化合物 **3** (TLC 显示仍有痕量的化合物 **4** 生成), 但菲啶酮苯环上取代基的性质和位置对反应有一定影响(Entries 1~7, 10~11). 当取代基 R¹ 为吸电子基团时, 表现出较低的反应活性, 而取代基 R¹ 为供电子基团时则表现出较高的反应活性. 例如, 当 R¹ 为甲氧基时, 得到的菲啶化合物 **3d** 的产率可达 90% (Entry 4). 当 R¹ 为甲基时, 它在菲啶酮的 9 位比在 8 位上获得的产物产率高(Entries 2~3).

表 2 5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮与芳基和噻吩格氏试剂的反应结果^a

Table 2 Reaction of 5-methoxyphenanthridin-6(5*H*)-ones with aryl and 2-thienyl magnesium bromide

Entry	R ¹	R ²	R ³	Product	Isolated yield/%
1	H	CH ₃	Ph	3a	75
2	8-CH ₃	CH ₃	Ph	3b	62
3	9-CH ₃	CH ₃	Ph	3c	76
4	9-OCH ₃	CH ₃	Ph	3d	90
5	H	H	Ph	3e	83
6	9-Cl	CH ₃	Ph	3f	54
7	9-F	CH ₃	Ph	3g	45
8	9-Cl	CH ₃	2-Thienyl	3h	38
9	H	H	2-Thienyl	3i	50
10	9-OCH ₃	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	3j	56
11	9-CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3k	67

^a Reaction conditions: **1** (0.04 mmol), aryl bromide (0.2 mmol), magnesium (0.2 mmol), THF (4 mL), 12~14 h.

另外, 5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮与噻吩溴化镁试剂反应也可以顺利得到菲啶类化合物, 但是反应产率明显降低(Entries 8~9).

在研究中我们还发现, 当 5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮化合物与脂肪族溴代烃制成的格氏试剂, 如乙基溴化镁、正丁基溴化镁、异丁基溴化镁在上述优化反应条件下反应时, 得到的主产物只是把 5-甲氧基菲啶酮的氮原子上的甲氧基脱去后的菲啶酮化合物 **4**, 格氏试剂中的烷基并没有出现在产物结构中(Eq. 2), 反应结果见表 3. 通过 TLC 检测可知有痕量的化合物 **3** 生成.

表 3 5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮与烷基溴化镁的反应结果^a

Table 3 Reaction of 5-methoxyphenanthridin-6(5*H*)-ones with alkyl magnesium bromide

Entry	R ¹	R ²	R ³	Product	Isolated yield/%
1	H	CH ₃	<i>i</i> -Bu	4a	73
2	8-CH ₃	CH ₃	<i>i</i> -Bu	4b	81
3	9-CH ₃	CH ₃	<i>i</i> -Bu	4c	80
4	H	H	<i>i</i> -Bu	4d	65
5	9-Cl	CH ₃	<i>i</i> -Bu	4e	56
6	9-F	CH ₃	<i>i</i> -Bu	4f	52
7	9-CF ₃	CH ₃	<i>i</i> -Bu	4g	43
8	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₂	4b	42
9	8-CH ₃	CH ₃	<i>n</i> -Bu	4b	53

^a Reaction conditions: **1** (0.04 mmol), alkyl bromide (0.2 mmol), magnesium (0.2 mmol), THF (4 mL), 12~14 h.

根据文献[14]可知, Weinreb 酰胺在强碱作用下, 可发生 E2 消除转变为 *N*-甲基酰胺. 当用烷基格氏试剂与 5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮化合物反应时, 得到的化合物 **4** 正是化合物 **1** 发生消除反应后的产物. 这是因为烷基格氏试剂的负电荷比苯环及杂环的格氏试剂的负电荷更集中, 不利于和化合物 **4** 的负离子进一步反应得到化合物 **3**.

2 结论

本文利用 5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮及其衍生物和芳基格氏试剂反应, 合成了一系列菲啶衍生物, 并对反应条件进行了优化筛选, 得到了最佳的反应条件. 该方法条件温和、操作简单, 为合成菲啶衍生物提供了一种新方法. 但是当用脂肪族格氏试剂反应时, 只得到了将原料分子中甲氧基脱去后的菲啶酮类化合物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

红外光谱仪为 Alpha Centauri FI-IR 型仪器, 固体采用 KBr 压片法, 液体采用液膜法; 核磁共振谱用 BRUKER PT jxf790425AM 400 MHz 型核磁共振仪测定, 以氘代氯仿作为溶剂, TMS 为内标; 质谱用 QP-1000A GC-MS 测定, EI 源; 高分辨质谱用 Bruker APEX II 傅里叶变换离子回旋共振质谱仪测定, ESI 源; 熔点测定用显微熔点测定仪测定, 温度未校正. 化合物 **1a**~**1i** 按照文献[15]. 方法自制, 其它试剂均为国产分析纯级.

3.2 化合物 **3a**~**3i** 的合成

于一 50 mL 干燥两口瓶中, 加入镁屑(0.2 mmol), 氮气置换瓶中空气后, 再加入 0.5 mL 干燥 THF 溶液, 搅拌. 将溴苯(或 2-溴噻吩) (0.2 mmol) 先用针管滴入 0.06 mL, 用电吹风加热, 并使混合液保持微沸 2 min. 再将剩余溴苯(或 2-溴噻吩)用 THF 稀释后, 用针管缓慢滴入至反应瓶, 搅拌直至镁屑反应完全. 然后, 将 3-甲基-5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮(**1a**) (0.04 mmol) 的 THF 溶液, 缓慢滴入上述反应体系中, 室温搅拌. TLC 检测反应完全后, 向反应混合物中加入 5 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 min, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 分出有机相, 用无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂后, 进行柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=15:1]分离得产物 **3a**.

3-甲基-6-苯基菲啶(**3a**): 黄色固体, 产率 75%. m.p. 103~105 °C(文献值^[16] 107~108 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.10~8.02 (m, 2H), 7.83 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.60~7.48 (m, 5H), 2.60 (s, 3H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.2, 143.9, 139.9, 139.0, 130.4, 129.9, 129.7, 128.8, 128.6, 128.6, 128.4, 126.6, 124.9, 122.0, 121.7, 121.4, 21.6; IR (KBr) ν : 3064, 3023, 2923, 2853, 1616, 1563, 1481, 1450, 1362 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 270 ($\text{M}^+ + 1$, 9), 269 (50), 268 (100), 133 (14), 71 (17), 57 (23).

3,8-二甲基-6-苯基菲啶(**3b**): 淡黄色液体, 产率 62%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.45~8.37 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.66~7.40 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.9, 143.6, 140.1, 138.4, 136.5, 132.1, 129.8, 129.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 125.0, 121.9, 121.5, 21.6, 21.5; IR (KBr) ν : 3056, 3026, 2920, 2858, 1620, 1560, 1479, 1449, 1363 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}$ ($\text{M}^+ + 1$) 284.1434, found 284.1439.

3,9-二甲基-6-苯基菲啶(**3c**): 淡黄色液体, 产率 76%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.73~7.68 (m, 2H), 7.56~7.44 (m, 4H), 7.34 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.0, 142.8, 140.5, 140.1, 138.2, 136.0, 133.3, 130.1, 129.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 123.1, 121.9, 121.5, 20.3, 20.0; IR (KBr) ν : 3058, 3026, 2921, 2860, 1618, 1563, 1493, 1450, 1363 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}$ ($\text{M}^+ + 1$) 284.1434, found 284.1432.

3-甲基-6-苯基-9-甲氧基菲啶(**3d**): 无色液体, 产率 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=18.8, 9.6$ Hz, 3H), 7.70 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.55~7.44 (m, 4H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.2, 144.3, 140.0, 139.0, 135.6, 130.8, 129.8, 129.6, 128.5, 128.3, 128.1, 121.7, 121.2, 119.9, 116.8, 102.6, 55.5, 21.5; IR (KBr) ν : 3054, 3014, 2925, 2853, 1614, 1577, 1496, 1456, 1372 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}$ ($\text{M}^+ + 1$) 300.1383, found 300.1386.

6-苯基菲啶(**3e**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 102~104 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[16] 103.5~104.5 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.73~7.66 (m, 3H), 7.65~7.59 (m, 1H), 7.57~7.43 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.2, 143.8, 139.8, 133.4, 130.5, 130.3, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 127.1, 126.9, 125.2, 123.7, 122.1, 121.9; IR (KBr) ν : 3066, 3014, 2925, 2852, 1611, 1562,

1522, 1456, 1359 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 256 ($\text{M}^+ + 1$, 9), 255 (50), 254 (100), 253 (19), 127 (12), 44 (3).

3-甲基-6-苯基-9-氯菲啶(**3f**): 淡黄色固体, 产率 54%. m.p. 117~119 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03~7.96 (m, 2H), 7.70~7.66 (m, 2H), 7.57~7.46 (m, 5H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.7, 143.0, 139.6, 139.2, 136.7, 134.4, 130.4, 130.3, 129.7, 129.6, 128.7, 128.4, 127.0, 123.2, 121.9, 121.6, 20.3; IR (KBr) ν : 3058, 3026, 2943, 2855, 1602, 1565, 1481, 1453, 1361 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}$ ($\text{M}^+ + 1$) 304.0888, found 304.0886.

3-甲基-6-苯基-9-氟菲啶(**3g**): 白色固体, 产率 45%. m.p. 133~136 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 2H), 7.61~7.48 (m, 4H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.0, 143.8, 139.5, 139.2, 133.6, 132.2, 131.0, 130.0, 129.6, 129.1, 128.9, 128.5, 126.2, 123.9, 121.5, 120.8, 120.6, 109.7, 21.5; IR (KBr) ν : 3052, 3018, 2925, 2853, 1619, 1581, 1492, 1458, 1366 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}$ ($\text{M}^+ + 1$) 288.1183, found 288.1187.

3-甲基-6-(2-噻吩)-9-氯菲啶(**3h**): 黄色固体, 产率 38%. m.p. 157~159 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66~7.42 (m, 4H), 7.22 (dd, $J=5.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 152.5, 142.9, 142.5, 139.3, 136.9, 136.8, 134.7, 130.2, 129.7, 128.9, 127.8, 127.3, 122.8, 121.9, 121.8, 120.5, 20.4; IR (KBr) ν : 3072, 2922, 2857, 1601, 1558, 1481, 1431, 1361, 1235 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClNS}$ ($\text{M}^+ + 1$) 310.0452, found 310.0456.

6-(2-噻吩)-菲啶(**3i**): 淡黄色固体, 产率 50%. m.p. 92~94 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.78~7.62 (m, 4H), 7.57 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=5.6, 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.1, 143.8, 142.6, 133.7, 130.6, 130.3, 129.2, 128.9, 128.1, 127.9, 127.4, 127.3, 127.0, 124.8, 123.6, 122.4, 121.9; IR (KBr) ν : 3072, 2925, 2852, 1605, 1561, 1481, 1429, 1359, 1216 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NS}$ ($\text{M}^+ + 1$) 262.0685, found 262.0688.

3-甲基-6-(4-氯苯)-9-甲氧基菲啶(**3j**): 白色固体, 产率 56%. m.p. 161~162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J=12.6$ Hz, 3H), 7.65

(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J=15.2, 8.4$ Hz, 3H), 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.3, 159.4, 144.3, 139.2, 138.5, 135.7, 134.7, 131.1, 130.3, 129.8, 128.5, 128.3, 121.7, 121.3, 119.7, 116.9, 102.7, 55.5, 21.5; IR (KBr) ν : 3058, 2920, 2860, 1610, 1558, 1490, 1452, 1361, 1226 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClNO}$ ($M^+ + 1$) 334.0993, found 334.0995.

3,9-二甲基-6-(4-甲基苯)菲啶(**3k**): 淡黄色固体, 产率 67%. m.p. 85~86 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03~7.94 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.1, 144.1, 140.6, 138.6, 138.3, 137.2, 133.6, 129.7, 129.6, 128.9, 128.7, 128.2, 123.1, 121.6, 121.5, 121.1, 22.1, 21.5, 21.3; IR (KBr) ν : 3026, 2916, 2857, 1616, 1560, 1492, 1450, 1361, 1228 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}$ ($M^+ + 1$) 298.1590, found 298.1593.

3.3 化合物 4a~4g 的合成

于一 50 mL 干燥两口瓶中, 加入镁屑(0.2 mmol), 一小粒碘, 氮气置换瓶中空气后, 加入 0.5 mL 干燥 THF 溶液, 搅拌. 将溴代异丁烷(0.2 mmol)先用针管滴入 0.06 mL, 用电吹风加热反应瓶, 溶液由黄色变为无色. 再将剩余溴代异丁烷用 THF 稀释后, 用针管缓慢滴入反应瓶. 搅拌至镁屑基本消失. 然后, 将 3-甲基-5-甲氧基菲啶-6(5H)-酮(**1a**) (0.04 mmol) 的 THF 溶液缓慢滴入上述反应体系中, 室温搅拌. TLC 检测反应完全后, 向反应混合物中加入 5 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 min, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 分出有机相, 用无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂后, 进行柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=2:1], 分离得产物 **4a**.

3-甲基菲啶-6(5H)-酮(**4a**)^[17]: 白色固体, 产率 73%. m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.63 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.34~8.30 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89~7.77 (m, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 160.9, 139.3, 136.6, 134.3, 132.7, 127.4, 125.3, 123.5, 123.1, 122.3, 115.9, 115.2, 21.1; IR (KBr) ν : 3026, 1662, 1363 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 210 ($M^+ + 1$, 15), 209 (100), 208 (47), 180 (16), 152 (10), 76 (5).

3,8-二甲基菲啶-6(5H)-酮(**4b**)^[18]: 白色固体, 产率 81%. m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.56 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz,

1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.9, 138.8, 137.0, 136.2, 133.8, 131.9, 127.1, 125.2, 123.4, 122.8, 122.3, 115.8, 115.3, 21.1, 20.9; IR (KBr) ν : 3026, 1667, 1360 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 224 ($M^+ + 1$, 8), 223 (37), 222 (15), 149 (13), 194 (3), 57 (100), 44 (68).

3,9-二甲基菲啶-6(5H)-酮(**4c**)^[18]: 白色固体, 产率 80%. m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.52 (s, 1H), 8.21 (dd, $J=19.2, 9.6$ Hz, 4H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.9, 142.8, 139.2, 136.7, 134.3, 128.6, 127.4, 123.3, 123.0, 122.2, 115.9, 115.2, 21.5, 21; IR (KBr) ν : 3027, 1666, 1363 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 224 ($M^+ + 1$, 16), 223 (100), 222 (37), 194 (9), 149 (5), 57 (27), 44 (65).

菲啶-6(5H)-酮(**4d**): 白色固体, 产率 65%. m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[17] 308~310 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.72 (s, 1H), 8.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=18.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J=11.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.7, 136.5, 134.2, 132.7, 129.5, 127.8, 127.4, 125.6, 123.2, 122.5, 122.2, 117.5, 116.1; IR (KBr) ν : 3043, 1662, 1366 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 196 ($M^+ + 1$, 14), 195 (100), 194 (10), 57 (6), 44 (65).

3-甲基-9-氯菲啶-6(5H)-酮(**4e**)^[18]: 白色固体, 产率 56%. m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.2, 140.2, 138.1, 137.0, 136.1, 129.6, 127.4, 127.3, 123.9, 123.6, 122.0, 115.9, 114.2, 21.1; IR (KBr) ν : 3027, 1668, 1360 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 245 ($M^+ + 1$, 33), 244 (28), 243 (100), 209 (17), 180 (10), 76 (7).

3-甲基-9-氟菲啶-6(5H)-酮(**4f**): 白色固体, 产率 52%. m.p. >250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.9, 139.3, 136.6, 134.3, 132.6, 130.8, 130.7, 127.4, 125.3, 123.7, 123.4, 123.1, 122.3, 115.9, 21.1; IR (KBr) ν : 3024, 1663, 1361 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FNO}$ ($M^+ + 1$) 228.0819, found 228.0823.

3-甲基-9-三氟甲基菲啶-6(5H)-酮(**4g**): 白色固体,

产率 43%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (dd, $J=25.2$, 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.20~7.01 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.0, 140, 5, 136.9, 134.9, 132.8, 132.5, 131.0, 128.9, 127.9, 123.9, 123.8, 123.7, 123.2, 119.8, 116.0, 114.4, 21.1; IR (KBr) ν : 3028, 1667, 1361 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}$ ($M^+ + 1$) 278.0787, found 278.0790.

辅助材料(Supporting Information) 合成产物的核磁共振氢谱、碳谱和高分辨质谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Viladomat, F.; Selles, M.; Codina, C.; Bastida, J. *Planta Med.* **1997**, *63*, 583.
(b) Ali, A. A.; El Sayed, H. M.; Abdallah, O. M.; Steglich, W. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2399.
(c) Krane, B. D.; Fagbule, M. O.; Shamma, M. J. *Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1.
- [2] (a) Bernardo, P. H.; Wan, K. F.; Sivaraman, T.; Xu, J.; Moore, F. K.; Hung, A. W.; Mok, H. Y. K.; Yu, V. C.; Chai, C. L. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6699.
(b) Zhu, S.; Ruchelman, A. L.; Zhou, N.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6782.
(c) Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053.
(d) Lynch, M. A.; Duval, O.; Sukhanova, A.; Devy, J.; MacKay, S. P.; Waigh, R. D.; Nabiev, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2643.
- [3] (a) Stevens, N.; O'Connor, N.; Vishwasrao, H.; Samaroo, D.; Kandel, E. R.; Akins, D. L.; Drain, C. M.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7182.
(b) Bondarev, S. L.; Knyukshto, V. N.; Tikhomirov, S. A.; Pyrko, A. N. *Opt. Spectrosc.* **2006**, *100*, 386.
(c) Zhang, J.; Lakowicz, J. R. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 8701.
- [4] (a) Krane, B. D.; Fagbule, M. O.; Shamma, M. J. *Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1.
(b) Nakanishi, T.; Suzuki, M.; Mashiba, A.; Ishikawa, K.; Yokotsuka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4235.
- [5] (a) Alonso, R.; Campos, P. J.; García, B.; Rodríguez, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3521.
(b) Moreno, I.; Tellitu, I.; Etayo, J.; SanMartín, R.; Domínguez, E. *Tetrahedron*. 2001, *57*, 5403.
- [6] (a) Shou, W. G.; Yang, Y. Y.; Wang, Y. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9241.
(b) Pawlas, J.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2687.
(c) Sanz, R.; Fernández, Y.; Castroviejo, M. P.; Pérez, A.; Fañanás, F. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 62.
(d) Nakanishi, T.; Suzuki, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 985.
- [7] Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7720.
- [8] Linsenmeier, A. M.; Williams, C. M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9127.
- [9] Read, M. L.; Gundersen, L. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1311.
- [10] (a) Deb, I.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4254.
(b) Zhang, L.; Ang, G. Y.; Chiba, S.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3682.
(c) Wang, W. Y.; Feng, X.; Hu, B. L.; Deng, C. L.; Zhang, Y. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6205.
(d) Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J. P. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 580.
- [11] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
- [12] (a) Borrero, N. V.; Aponick, A. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 8410.
(b) Davis, F. A.; Xu, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3329.
(c) Paek, S. M.; Seo, S. Y.; Kim, S. H.; Suh, Y. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3159.
- [13] (a) Niu, T.; Zhang, W. M.; Huang, D. F.; Xu, C. M.; Wang, H. F.; Hu, Y. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4474.
(b) Quan, F.; Huang, D. F.; Xu, C. M.; Niu, T.; Hu, Y. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 450 (in Chinese).
(权锋, 黄丹凤, 徐长明, 牛腾, 胡雨来, 有机化学, **2009**, *29*, 450.)
- [14] Graham, S. L.; Scholz, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6269.
- [15] Karthikeyan, J.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9880.
- [16] Peng, J. S.; Chen, T. H.; Chen, C. X.; Li, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9507.
- [17] Bhakuni, B. S.; Kumar, A.; Balkrishna, S. J.; Sheikh, J. A.; Konar, S.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2838.
- [18] Gui, Q. W.; Yang, Z. Y.; Chen, X.; Liu, J. D.; Tan, Z.; Guo, R. Q.; Yu, W. *Synlett* **2013**, 1016.

(Zhao, X.)