铁催化 2-烯基氮杂芳烃的绿色合成

刘森生^a 姜 坤^a 皮单违^a 周海峰^{*,a,b}
Yasuhiro Uozumi^b 邹 坤^a

(^a 三峡大学生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室 宜昌 443002)

(^b 分子科学研究所 冈崎市 日本 444-8787)

摘要 以廉价、低毒的醋酸亚铁为催化剂,在三氟乙酸助催化下,2-甲基氮杂芳烃与芳香醛经过加成与脱水反应,直接选择性合成具有生物活性的反式 2-烯基氮杂芳烃化合物,水是唯副产物。该合成方法催化剂用量少,后处理方便,产率高,选择性高,底物适用范围广。治疗哮喘药顺尔丁中间体(*E*)-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯甲醛(**3v**)的克级合成展现了该方法的应用前景。

关键词 烯基化; 含氮杂环; C—H 活化; 绿色化学

Iron-Catalyzed Green Synthesis of 2-Alkenylazaarenes

Liu, Sensheng^a Jiang, Kun^a Pi, Danwei^a Zhou, Haifeng^{*,a,b}
Uozumi, Yasuhiro^b Zou, Kun^a

(^a Hubei Key Laboratory of Natural Products Research & Development, College of Biological & Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002)

(^b Institute for Molecular Science, Okazaki, Japan 444-8787)

Abstract A straightforward and selective synthesis of bioactive *trans*-2-alkenylazaarenes has been achieved via cheap and nontoxic iron(II) acetate catalyzed addition and dehydration reactions of 2-methylazaarenes and aromatic aldehydes in the presence of catalytic amount of trifluoroacetic acid with water as the only byproduct. The low catalyst loading, convenience, good yield, high selectivity, as well as the broad substrate scope make this protocol very practical. The practical potential was also demonstrated by gram-scale synthesis of (*E*)-3-[2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl]benzaldehyde (**3v**), an intermediate of Singulair.

Keywords alkenylation; nitrogen heterocycles; C—H activation; green chemistry

2-烯基氮杂芳烃是许多天然产物和药物分子的关键骨架^[1],也可用于合成某些具有生物活性的 2-烷基氮杂芳烃化合物^[2]。该类化合物在生物医药领域应用广泛,比如含喹啉的烯基衍生物顺尔丁(Singular)是治疗哮喘的药物,含吡啶的烯基衍生物(CGS23113)也是一种重要的药物(图 1)。合成 2-烯基氮杂芳烃最经典的方法是 2-甲基氮杂芳烃与芳香醛在大量乙酸酐和乙酸的存在下,通过高温反应(120~160 °C)来制备,该方法虽然不需要催化剂,但用到大量的乙酸酐和乙酸,后处理麻烦,而且反应温度高、时间长、收率低^[3]。为克服上述弊端,科学家开发了一些通过金属催化合成 2-烯基氮杂芳烃

的方法^[4,7,8],如图 2 所示,与方法 1 相比有所改进,但有时需要昂贵的金属催化剂,如方法 2~4 需要钯、镍、钌金属催化剂;有时需要特殊的试剂,如方法 5;有时需要苛刻的反应条件,如方法 3 使用对氧气敏感的膦配体 PCyp₃,方法 4 使用对氧气和水敏感的 AlMe₃等,这些缺点限制了它们的工业化应用前景。

廉价低毒的金属催化剂替代贵金属催化剂是绿色化学的重要目标^[5]。铁在地壳中含量丰富、便宜、无毒,是贵金属催化剂的最佳替代品,一些铁催化的有机反应已经实现,比如交叉偶联反应、氢化反应、氧化反应以及 C—H 键的官能化反应等^[6]。如图 2 方法 6 所示,2011

* E-mail: haifeng-zhou@hotmail.com

Received February 5, 2014; revised March 22, 2014; published online April 2, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202092) and the Startup Foundation from China Three Gorges University (No. KJ2012B080).

国家自然科学基金(No. 21202092)和三峡大学人才科研启动基金(No. KJ2012B080)资助项目。

图1 含2-烯基氮杂芳烃的药物

Figure 1 Drugs containing 2-alkenylazaarenes

年黄汉民研究组^[7]报道了一种铁催化的2-烷基氮杂芳烃与磺酰亚胺通过加成消除反应合成2-烯基氮杂芳烃的方法。同时,汪志勇研究组^[8]发现该反应即使在没有催化剂存在下,加热到120~140 °C也可以得到相应的产物。与已报道的其他方法相比,这两种方法更简便,所用的原料相对廉价易得,然而通过芳香醛和对甲苯磺酰胺制备的磺酰亚胺是必需的反应物,且反应后会再生当量的对甲苯磺酰胺,为分离纯化带来不便。从实用和原子经济学的角度,很有必要开发更直接、原子利用率高、操作更简单、实用的合成2-烯基氮杂芳烃的新方法。在本文中,我们报道了一种铁催化的2-甲基氮杂芳烃与芳香醛经过加成与脱水反应,直接选择性合成反式2-烯基氮杂芳烃化合物的新方法,水是唯一副产物(图3)。该方法还成功应用到治哮喘药顺尔丁中间体(*E*)-3-[2-(7-氯-2-噻啉基)乙烯基]苯甲醛的合成。

1 结果与讨论

以2-甲基喹啉(**1a**)和苯甲醛(**2a**)的反应为模板进行了反应条件的筛选(图4)。如表1所示,以甲苯为溶剂,在120 °C下反应24 h,首先对催化剂进行了筛选,所应用的铁、铜、钨、钼、铈催化剂都能选择性得到反式2-苯乙烯喹啉(**3a**),其中 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 为催化剂时,**3a**的产率最高(表1, Entries 1~10),铁盐负离子在反应中作碱,进攻 $\text{sp}^3\text{C-H}$ 键,夺取质子,醋酸根强于氯离子。当使用含结晶水的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂或者在反应体系中加入微量水时,产率明显降低(表1, Entries 3, 5)。当在反应体系中加入催化量的甲磺酸($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)、三氟甲磺酸($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$)、对甲苯磺酸(TsOH)、乙酸(CH_3COOH)或三氟乙酸(CF_3COOH)作为助催化剂时,**3a**的产率分别提高到70%, 82%, 80%, 84%, 98%(表1, Entries 11~15)。然后对催化剂 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 的用量进行了优化,当催化剂用量从10 mol%降低到5 mol%,对产率没有影响,但是催化剂用量为1 mol%时,**3a**的产率只有82%(表1, Entries 16~17)。溶剂筛选结果表明甲苯是最佳选择(表1, Entries 16, 18~20)。将反应温度降低到100 °C时,对产率几乎没有影响,但是在80 °C时,产率只有72%。为了进一步证实 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 的作用,我们进行了空白对照实验,在反应中不加入 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 和 CF_3COOH 时,产率只有18%;只在反应中加入催化量的 CF_3COOH 时,产率为29%,这一结果充分证明了 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 在反应中的关键作用。最终我们确定的最佳反应条件为:5 mol% $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, 10 mol% CF_3COOH , 1.2 equiv.的芳香醛, 1.0

图2 已报道合成2-烯基氮杂芳烃的方法

Figure 2 Reported methods for preparing 2-alkenylazaarenes

图3 铁催化 2-烯基氮杂芳烃的绿色合成

Figure 3 Iron-catalyzed green synthesis of 2-alkenylazaarenes

图4 反应条件的优化

Figure 4 Optimization of the reaction conditions

表1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Catalyst (mol%)	Additive (mol%)	Solvent	T/°C	Yield ^b /%
1	FeCl ₂ (10)	None	Toluene	120	49
2	FeCl ₃ (10)	None	Toluene	120	40
3	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10)	None	Toluene	120	30
4	Fe(OAc) ₂ (10)	None	Toluene	120	66
5 ^c	Fe(OAc) ₂ (10)	None	Toluene	120	15
6	Fe(acac) ₃ (10)	None	Toluene	120	37
7	Cu(OAc) ₂ (10)	None	Toluene	120	36
8	Sc(OTf) ₃ (10)	None	Toluene	120	44
9	Yb(OTf) ₃ (10)	None	Toluene	120	31
10	In(OTf) ₃ (10)	None	Toluene	120	40
11	Fe(OAc) ₂ (10)	CH ₃ SO ₃ H (10)	Toluene	120	70
12	Fe(OAc) ₂ (10)	CF ₃ SO ₃ H (10)	Toluene	120	82
13	Fe(OAc) ₂ (10)	TsOH (10)	Toluene	120	80
14	Fe(OAc) ₂ (10)	CH ₃ COOH (10)	Toluene	120	84
15	Fe(OAc) ₂ (10)	CF ₃ COOH (10)	Toluene	120	98
16	Fe(OAc) ₂ (5)	CF ₃ COOH (10)	Toluene	120	97
17	Fe(OAc) ₂ (1)	CF ₃ COOH (10)	Toluene	120	82
18	Fe(OAc) ₂ (5)	CF ₃ COOH (10)	ClCH ₂ -CH ₂ Cl	120	83
19	Fe(OAc) ₂ (5)	CF ₃ COOH (10)	1,4-Dioxane	120	71
20	Fe(OAc) ₂ (5)	CF ₃ COOH (10)	CH ₃ CN	120	49
21	Fe(OAc) ₂ (5)	CF ₃ COOH (10)	Toluene	100	97
22	Fe(OAc) ₂ (5)	CF ₃ COOH (10)	Toluene	80	72
23	None	None	Toluene	120	18
24	None	CF ₃ COOH (10)	Toluene	120	29

^a 反应条件: 2-甲基喹啉(**1a**) (0.40 mmol), 苯甲醛(**2a**) (0.48 mmol), 溶剂(1.0 mL), 封管反应 24 h; ^b 分离产率, 基于 **1a** 计算; ^c 在甲苯中加入微量水(100 μL).

mL 甲苯为溶剂, 100 °C, 24 h.

在上述优化的反应条件下, 我们对铁催化 2-烯基氮杂芳烃的绿色合成反应进行了底物扩展. 如表 2 所示, 各种给电子或者吸电子基团取代的邻、间、对苯甲醛都

可以与 2-甲基喹啉反应以较高的产率得到相应的反式 2-烯基氮杂芳烃化合物. 相比之下, 2-甲基喹啉与缺电子苯甲醛衍生物反应所得产物 **3d**~**3h** 的产率比与富电子苯甲醛衍生物反应所得产物 **3b** 和 **3c** 略高(表 2, Entries 2~8). 有趣的是对乙酰基苯甲醛(**2i**)与 2-甲基喹啉选择性反应生成 **3i**, 只有醛羰基发生反应, 酮羰基不受影响(表 2, Entry 9). α -萘甲醛, β -萘甲醛也可以与 2-甲基喹啉反应, 分别以 81% 和 84% 的产率得到相应的产物 **3j** 和 **3k** (表 2, Entries 10, 11). 另外, 芳香杂环醛也适用于该反应, 比如糠醛(**2l**)、2-噻吩甲醛(**2m**)和 2-吡啶甲醛(**2n**)与 2-甲基喹啉反应分别以 84%, 88%, 95% 的产率得到相应的 2-烯基喹啉衍生物(表 2, Entries 12~14). 我们对 2-甲基氮杂芳烃底物也进行了扩展, 各种给电子或者吸电子基团取代的 2-甲基喹啉衍生物 **1b**~**1e** 都能与苯甲醛反应以 83%~99% 的产率得到相应的反式 2-烯基氮杂芳烃 **3o**~**3r** (表 2, Entries 15~18). 1-甲基异喹啉(**1f**)与苯甲醛反应得 1-苯乙基异喹啉(**3s**), 产率为 85%. 2-甲基喹啉(**1g**)和 2,6-二甲基吡啶在更高的温度(140 °C)下与苯甲醛反应 48 h 分别以 59% 和 35% 的产率得到相应的 2-烯基氮杂芳烃 **3t** 和 **3u**.

表2 铁催化 2-烯基氮杂芳烃的绿色合成: 底物拓展^a

Table 2 Iron-catalyzed green synthesis of 2-alkenylazaarenes: substrate scope

Entry	1, R	2, Ar	Product	Yield ^b /%
1	1a , H	2a , C ₆ H ₅	3a	97
2	1a , H	2b , 2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	3b	89
3	1a , H	2c , 4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	3c	85
4	1a , H	2d , 2-BrC ₆ H ₄	3d	99
5	1a , H	2e , 3-BrC ₆ H ₄	3e	99
6	1a , H	2f , 4-BrC ₆ H ₄	3f	96
7	1a , H	2g , 2-CF ₃ C ₆ H ₄	3g	93
8	1a , H	2h , 4-CF ₃ C ₆ H ₄	3h	90
9	1a , H	2i , 4-CH ₃ COC ₆ H ₄	3i	76
10	1a , H	2j , α -naphthyl	3j	81
11	1a , H	2k , β -naphthyl	3k	84
12	1a , H	2l , 2-furyl	3l	84
13	1a , H	2m , 2-thienyl	3m	88
14	1a , H	2n , 2-pyridyl	3n	95
15	1b , 6-CH ₃ O	2a , C ₆ H ₅	3o	83
16	1c , 8-CH ₃ O	2a , C ₆ H ₅	3p	99
17	1d , 6-Br	2a , C ₆ H ₅	3q	86
18	1e , 8-NO ₂	2a , C ₆ H ₅	3r	89
19	1f , 1-methylisoquinoline	2a , C ₆ H ₅	3s	85
20 ^c	1g , 2-methylquinoline	2a , C ₆ H ₅	3t	59
21 ^c	1h , 2,6-lutidine	2a , C ₆ H ₅	3u	35

^a 反应条件: Fe(OAc)₂ (0.02 mmol), CF₃COOH (0.04 mmol), 2-甲基氮杂芳烃 **1** (0.40 mmol), 芳香醛 **2** (0.48 mmol), 甲苯(1.0 mL), 100 °C, 24 h; ^b 分离产率, 基于反应物 **1** 计算; ^c 140 °C, 48 h.

图 5 顺尔丁中间体(*E*)-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯甲醛(**3v**)的合成

Figure 5 Synthesis of (*E*)-3-[2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl]benzaldehyde (**3v**)

为进一步验证该方法的实用价值,我们尝试了抗哮喘药顺尔丁中间体(*E*)-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯甲醛的克级合成.该中间体的工业化合成方法是 7-氯-2-甲基喹啉(**1i**)与间苯二甲醛(**2o**)在化学计量的乙酸和乙酸酐的作用下进行,产率在 60%左右,虽然该方法不需要催化剂,但要用到大量的乙酸酐和乙酸,反应后处理繁琐,而且乙酸酐是管制化学品.如图 5 所示,7-氯-2-甲基喹啉(**1i**)与 1.2 equiv.间苯二甲醛(**2o**)在 5 mol% $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 和 10 mol% CH_3COOH 存在下,以甲苯为溶剂,110 °C 反应 30 h,得(*E*)-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯甲醛(**3v**) 2.16 g,产率 65%,与目前报道的最好产率相当,该方法具有很好的工业应用前景.

我们对可能的反应路径进行了推测,如图 6 所示,2-甲基氮杂芳烃化合物 **1** 与 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 作用生成铁-烯胺络合物 **A**,然后与被质子活化的芳香醛发生加成反应得到中间体 **B**, $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 与中间体 **B** 的氮原子配位,乙酸根作为碱进攻 $\text{sp}^3\text{-C-H}$,夺取质子,通过 E2 消除反应失去一分子水选择性地得到反式的 2-烯基氮杂芳烃化合物 **3**^[7,8].

2 结论

我们发展了一种以 $\text{Fe}(\text{OAc})_2/\text{CF}_3\text{COOH}$ 为催化剂,通过加成、脱水反应合成具有重要生物活性的 2-烯基氮杂芳烃化合物的高效、环境友好、立体专一性的绿色合成方法,并将该方法成功应用到治疗哮喘药顺尔丁中间体(*E*)-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯甲醛的合成中.关于该反应的详细机理和底物的拓展,以及铁催化的其他 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 官能化反应正在研究当中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验所用溶剂使用前均按照处理溶剂的标准方法

图 6 推测的反应路径

Figure 6 The proposed reaction pathway

进行,所用催化剂和试剂从 TCI 和 ACROS 购买,未经进一步纯化直接使用;柱层析使用 200~300 目硅胶,展开剂为石油醚(60~90 °C)和乙酸乙酯;¹H NMR 和 ¹³C NMR 在 JEOL JNM-A500 核磁共振仪上测定;高分辨质谱在 JEOL AccuTOF GC JMS-T100GC 上测定;熔点 in Yanaco micro MP-J3 上测定,温度未经校正.

3.2 2-烯基氮杂芳烃的合成

在 10 mL 施耐克试管中加入 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ (0.02 mmol), 2-甲基氮杂芳烃(0.40 mmol), 芳香醛(0.48 mmol), 甲苯(1.0 mL), 用橡胶塞密封,抽真空,氮气置换,用微量进样器加入三氟乙酸(0.04 mmol), 100 °C 反应 24 h, TLC 跟踪反应,当反应结束后,减压浓缩,柱层析,得目标产物.

(*E*)-2-苯乙基喹啉(**3a**)^[8]: 白色固体,产率 97%. m.p. 99~101 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73~7.64 (m, 5H), 7.52~7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 148.3, 136.5, 136.3, 134.4, 129.7, 129.2, 129.0, 128.8, 128.6, 127.5, 127.3, 127.2, 126.1, 119.2; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}$: 231.1048, found 231.1054.

(*E*)-2-(2-乙氧基苯乙基)喹啉(**3b**): 淡黄色油状物,产率 89%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.10~8.02 (m, 3H), 7.77~7.67 (m, 4H), 7.49~7.45 (m, 2H), 7.29~7.25 (m, 1H), 6.98 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.51 (t, $J=6.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 156.7, 148.2, 136.1, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 127.4, 127.2, 127.1, 125.9, 125.6, 120.7, 119.0, 112.1, 63.9, 14.9; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}$: 275.1310, found 275.1307.

(*E*)-2-(4-乙氧基苯乙基)喹啉(**3c**): 白色固体,产

率 85%. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.09~8.05 (m, 2H), 7.76 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.70~7.56 (m, 5H), 7.48~7.45 (m, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 6.92~6.91 (m, 1H), 4.06 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 156.4, 148.3, 136.2, 134.1, 129.6, 129.1, 128.6, 127.4, 127.2, 126.7, 125.9, 119.1, 114.7, 63.5, 14.8; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}$: 275.1310, found 275.1306.

(*E*)-2-(2-溴苯乙烯基)喹啉(**3d**)^[7]: 淡黄色油状物, 产率 99%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.81~7.69 (m, 4H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38~7.33 (m, 2H), 7.19~7.15 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.7, 148.2, 136.4, 136.3, 133.2, 132.9, 132.0, 129.8, 129.7, 129.3, 127.7, 127.5, 127.4, 127.1, 126.4, 124.7, 118.9; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}$: 309.0153, found 309.0160.

(*E*)-2-(3-溴苯乙烯基)喹啉(**3e**)^[7]: 白色固体, 产率 99%. m.p. 104~106 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.79~7.70 (m, 3H), 7.63~7.59 (m, 2H), 7.54~7.49 (m, 2H), 7.44~7.24 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.3, 148.2, 138.7, 136.4, 132.6, 131.3, 130.3, 130.2, 130.0, 129.8, 129.3, 127.5, 127.4, 126.4, 125.8, 122.9, 119.4; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}$: 309.0153, found 309.0157.

(*E*)-2-(4-溴苯乙烯基)喹啉(**3f**)^[7]: 白色固体, 产率 96%. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.72~7.69 (m, 1H), 7.63~7.60 (m, 2H), 7.52~7.47 (m, 5H), 7.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.6, 148.3, 136.4, 135.5, 133.0, 132.0, 129.8, 129.6, 129.2, 128.7, 127.5, 127.4, 126.3, 122.5, 119.4; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}$: 309.0153, found 309.0160.

(*E*)-2-(2-三氟甲基苯乙烯基)喹啉(**3g**)^[8]: 白色固体, 产率 93%. m.p. 94~95 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.00~7.92 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76~7.71 (m, 3H), 7.61~7.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.4, 148.1, 136.4, 135.5, 133.3, 132.0, 129.7, 129.3, 128.0, 127.8, 127.4, 127.3, 126.5, 126.0, 125.9, 125.8, 125.4, 123.3, 118.7; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$: 299.0922, found 299.0914.

(*E*)-2-(4-三氟甲基苯乙烯基)喹啉(**3h**)^[8]: 白色固体,

产率 90%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74~7.65 (m, 7H), 7.55~7.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.1, 148.2, 139.9, 136.4, 132.5, 131.3, 130.1, 129.9, 129.8, 129.3, 127.5, 127.2, 126.4, 125.7, 125.6, 125.1, 123.0, 119.4; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$: 299.0922, found 299.0925.

(*E*)-2-(4-乙酰基苯乙烯基)喹啉(**3i**): 黄色固体, 产率 76%. m.p. 169~171 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75~7.71 (m, 4H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.54~7.49 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 197.4, 155.2, 148.2, 141.0, 136.6, 136.5, 132.9, 131.5, 129.8, 129.3, 128.8, 127.5, 127.4, 127.2, 126.5, 119.5, 26.6; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}$: 273.1154, found 273.1164.

(*E*)-2-(α -萘乙基)喹啉(**3j**)^[8]: 黄色固体, 产率 81%. m.p. 101~103 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.89~7.69 (m, 6H), 7.58~7.44 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 148.3, 136.3, 134.0, 133.7, 131.7, 131.5, 131.3, 129.7, 129.3, 128.9, 128.6, 127.5, 127.4, 126.3, 126.2, 125.9, 125.7, 124.2, 123.7, 119.5; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}$: 281.1204, found 281.1207.

(*E*)-2-(β -萘乙基)喹啉(**3k**): 黄色固体, 产率 84%. m.p. 169~171 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88~7.70 (m, 6H), 7.74~7.70 (m, 2H), 7.55~7.47 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 148.3, 136.3, 134.5, 134.1, 133.6, 133.5, 129.7, 129.3, 129.2, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.3, 126.4, 126.3, 126.2, 123.6, 119.3; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}$: 281.1204, found 281.1193.

(*E*)-2-(2-呋喃乙烯基)喹啉(**3l**)^[8]: 黄色油状物, 产率 84%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71~7.68 (m, 1H), 7.58~7.46 (m, 4H), 7.28 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.48~6.47 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.5, 152.8, 148.3, 143.1, 136.2, 129.6, 129.1, 127.4, 127.3, 126.8, 126.0, 121.7, 119.9, 111.9, 111.1; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$: 221.0841, found 221.0835.

(*E*)-2-(2-噻吩乙烯基)喹啉(**3m**)^[8]: 淡黄色固体, 产

率 88%. m.p. 89~91 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (dd, $J=15.5, 8.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71~7.67 (m, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49~7.46 (m, 1H), 7.29~7.18 (m, 3H), 7.05~7.04 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.5, 155.4, 148.2, 142.0, 136.2, 129.7, 129.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.4, 127.2, 126.0, 125.9, 119.3; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NS}$: 237.0612, found 237.0614.

(*E*)-2-(2-吡啶乙基)喹啉(**3n**)^[8]: 淡黄色固体, 产率 95%. m.p. 96~98 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=16.0, 8.5$ Hz, 2H), 7.87~7.66 (m, 6H), 7.57~7.49 (m, 2H), 7.21~7.19 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.2, 154.9, 149.7, 148.2, 136.5, 136.4, 133.6, 132.5, 129.6, 129.3, 127.5, 127.4, 126.3, 122.7, 122.6, 120.2; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$: 232.1000, found 232.1006.

(*E*)-2-苯乙基-6-甲氧基喹啉(**3o**)^[8]: 白色固体, 产率 83%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (dd, $J=14.0, 8.5$ Hz, 2H), 7.63~7.60 (m, 4H), 7.41~7.29 (m, 5H), 7.05 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.5, 153.6, 144.2, 136.6, 134.9, 133.1, 130.5, 129.0, 128.7, 128.3, 128.2, 127.0, 122.2, 119.5, 105.2, 55.4; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$: 261.1154, found 261.1143.

(*E*)-2-苯乙基-8-甲氧基喹啉(**3p**)^[8]: 无色油状物, 产率 99%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64~7.52 (m, 4H), 7.49~7.29 (m, 5H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.0, 139.9, 136.5, 136.2, 133.9, 129.5, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.1, 126.2, 119.3, 119.0, 107.9, 55.9; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$: 261.1154, found 261.1162.

(*E*)-2-苯乙基-6-溴喹啉(**3q**)^[8]: 白色固体, 产率 86%. m.p. 167~169 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94~7.93 (m, 2H), 7.77~7.63 (m, 5H), 7.42~7.32 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.3, 146.8, 136.3, 135.2, 134.9, 133.1, 130.8, 129.5, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.3, 120.1, 119.9; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}$: 309.0153, found 309.0159.

(*E*)-2-苯乙基-8-硝基喹啉(**3r**): 淡黄色固体, 产率 89%. m.p. 137~139 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.01~7.96 (m, 2H), 7.83 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66~7.64 (m, 2H), 7.55~7.48 (m, 1H), 7.43~7.34 (m, 4H); ^{13}C NMR

(125 MHz, CDCl_3) δ : 157.9, 148.0, 139.5, 136.6, 136.2, 136.0, 133.7, 131.5, 130.2, 129.1, 128.8, 128.5, 128.0, 127.7, 127.6, 124.3, 123.7, 121.4; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 276.0899, found 276.0886.

(*E*)-1-苯乙基异喹啉(**3s**)^[8]: 白色固体, 产率 85%. m.p. 115~117 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.04~7.96 (m, 2H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72~7.62 (m, 4H), 7.57 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.36~7.33 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 154.4, 142.4, 136.9, 136.6, 135.8, 129.8, 128.7, 128.5, 127.4, 127.2, 127.1, 126.7, 124.4, 122.8, 119.9; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}$: 231.1048, found 231.1049.

(*E*)-2-苯乙基喹啉(**3t**)^[7]: 紫色固体, 产率 59%. m.p. 98~101 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.06 (s, 1H), 8.08~8.07 (m, 2H), 7.89 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.78~7.72 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45~7.24 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.6, 144.4, 142.4, 141.5, 136.4, 135.9, 130.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 127.4, 125.3; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$: 232.1000, found 232.0992.

(*E*)-2-甲基-6-苯乙基吡啶(**3u**)^[8]: 黄色油状物, 产率 35%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~7.54 (m, 4H), 7.38~7.35 (m, 2H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.24 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 155.1, 136.8, 136.6, 132.4, 128.6, 128.4, 128.1, 127.0, 121.7, 118.8, 24.6; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$: 195.1048, found 195.1049.

(*E*)-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙基]苯甲醛(**3v**): 淡黄色固体, 产率 65%. m.p. 150~152 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.08 (s, 1H), 8.15~8.10 (m, 3H), 7.90 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49~7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 192.0, 156.1, 148.6, 137.3, 136.9, 136.3, 135.7, 133.4, 132.9, 130.1, 129.7, 129.5, 128.7, 128.2, 128.1, 127.3, 125.8, 119.9; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClNO}$: 293.0607, found 293.0615.

References

- [1] (a) Zamboni, R.; Belley, M.; Champion, E.; Charette, L.; Dehaven, R.; Frenette, R.; Gauthier, J. Y.; Jones, T. R.; Leger, S.; Masson, P. C.; McFarlane, S.; Metters, K.; Pong, S. S.; Piechuta, H.; Rokach, J.; Thérien, M.; Williams, H. W. R.; Young, R. N. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3832.
(b) Mekouar, K.; Mouscadet, J. F.; Desmaële, D.; Subra, F.; Leh,

- H.; Savouré, D.; Auclair, C.; d'Angelo, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2846.
- (c) Fournet, A.; Mahieux, R.; Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 891.
- (d) Fakhfakh, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J. F.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5013.
- (e) Franck, X.; Fournet, A.; Prina, E.; Mahieux, R.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3635.
- (f) Nakayama, H.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Torres de Ortiz, S.; Schinini, A.; Serna, E.; Rojas de Arias, A.; Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Figadère, B.; Hocquemiller, R.; Fournet, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4950.
- (g) Chang, F. S.; Chen, W. C.; Wang, C. H.; Tzeng, C. C.; Chen, Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 124.
- [2] (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701.
- (b) Felpin, F. X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
- (c) Carey, J. S.; Laffan, L.; Thompson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.
- (d) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253.
- (e) Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167.
- (f) Houghton, P. J.; Woldemariam, T. Z.; Watanabe, Y.; Yates, M. *Planta Med.* **1999**, *65*, 250.
- [3] (a) Kalsow, C. E.; Stayner, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1716.
- (b) Compton, C.; Bergmann, W. *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 363.
- [4] (a) Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888.
- (b) Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254.
- (c) Murakami, M.; Hori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4720.
- (d) Kanyiva, K. S.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872.
- (e) Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448.
- [5] Anastas P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- [6] For reviews:
- (a) Bolm, C.; Legros, J.; Le Pailh, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
- (b) Correa, A.; García Mancheno, O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108.
- (c) Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317.
- (d) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500.
- (e) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1364.
- (f) Nakamura, E.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061.
- (g) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586.
- (h) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Zhang, Z.-J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293.
- (i) Song, Y.; Tang, X.; Hou, X.; Bai, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 76.
- (j) Ji, D.; Su, L.; Zhao, K.; Wang, B.; Hu, P.; Feng, C.; Xiang, S.; Yang, H.; Zhang, C. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 1045.
- [7] Qian, B.; Xie, P.; Xie, Y.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2580.
- [8] Yan, Y.; Xu, K.; Fang, Y.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6849.

(Li, L.; Fan, Y.)