AlCl₃ 催化活化 sp³-C—H 键合成 3-氮杂芳基-3-羟基-2-羟吲哚

翟娇娇 姚志刚 徐 凡*

(苏州大学材料与化学化工学部 苏州 215123)

摘要 3-氮杂芳基-3-羟基-2-羟吲哚化合物的合成方法近年来吸引了化学家的关注. 本工作以经典 Lewis 酸 AlCl₃ 催化 2-甲基吡啶化合物与靛红的加成反应, 高效合成了 3 位氮杂芳基取代的 3-羟基-2-羟吲哚化合物. 与已有报道相比, 该方法所用催化剂简单、易得、价廉, 且催化剂用量较小, 反应收率高. 同时, 我们根据原位核磁的结果对该反应的机理进行了推测.

关键词 3-羟基-2-羟吲哚; 三氯化铝; 催化; C—H 键活化

Efficient Synthesis of 3-Azaarene-substituted 3-Hydroxy-2-oxindoles via Aluminium Chloride Catalyzed sp³-C—H Functionalization

Zhai, Jiaojiao Yao, Zhigang Xu, Fan*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123)

Abstract The synthesis of 3-azaarene-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles has been receiving considerable attention in recent years. This paper describes an efficient method for the synthesis of 3-azaarene-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles by aluminium chloride catalyzed reaction of 2-methylpyridines with isatins, which provides a practical and atom-economical process to afford this type of biologically important compounds in good yields using commercially available and inexpensive catalyst. A mechanism involving an aluminium chloride-catalyzed sp³-C—H activation is proposed and the evidence of that is provided by *in situ* ¹H NMR.

Keywords 3-hydroxy-2-oxindole; aluminium chloride; catalysis; C—H bond activation

3-羟基-2-羟吲哚作为一种重要的结构单元广泛存在于多种天然的或合成的生物活性物质中. 多项研究表明, 含 3-羟基-2-羟吲哚结构单元的化合物具有广谱生物活性, 并已被成功地应用于抗癌、抗艾滋、抗氧化和神经保护等领域^[1]. 令人感兴趣的是, 人们发现 3-羟基-2-羟吲哚化合物的 C(3)位置的取代基在极大程度上决定着化合物的生物特性, 因此, 化学家们开始着力发展带有不同 C(3)取代基的 3-羟基-2-羟吲哚化合物的合成方法. 尽管有多个研究小组致力于这方面的研究, 也有相当数量的 3-烷基或 3-芳基取代的此类化合物被合成出来^[1,2], 但关于 3-氮杂芳基取代的 3-羟基-2-羟吲哚化合物的合成方法的报道却极为少见. 直到 2012 年, 几个研究小组不约而同地各自报道了 3-氮杂芳基-3-羟基-2-羟吲哚化合物的有效合成方法. Xiao 和 Li 等^[3]以 Brønsted 酸 HOTf 催化 2-甲基氮杂芳烃与靛红反应, 合成一系列

3-羟基-2-羟吲哚化合物. 同时, Lewis 酸 Yb(OTf)₃ 也被发现能催化该反应的进行, 但活性并不突出^[4]. Lee 小组^[5]在催化量单质碘的存在下实现了同样的转化过程. 另外, Meshram 小组^[6]发展了水介质中微波促进的合成 3-羟基-2-羟吲哚化合物的类似方法. 上述文献报道均认为反应是经由 2-甲基氮杂芳烃的苄基 sp³-C—H 键活化继而生成 C—C 键而实现.

近年来, 通过 C—H 键的活化从而实现其官能化的合成策略因其高效和原子经济性的特点而备受瞩目^[7], 而作为 sp³-C—H 键活化领域的重要组成, 关于 2-甲基氮杂芳烃苄位 sp³-C—H 键活化的研究结果却并不丰富^[8]. 在 3-氮杂芳基-3-羟基-2-羟吲哚化合物的合成方面, 虽然一些 Brønsted 酸^[3]和 Lewis 酸^[4,5]已被应用于催化 2-甲基氮杂芳烃的苄基 sp³-C—H 键活化以实现目标分子的合成, 但催化剂的用量均需达到 10~20 mol%才

* E-mail: xufan@suda.edu.cn

Received February 28, 2014; revised April 7, 2014; published online April 16, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21272168, 20872106).

国家自然科学基金(Nos. 21272168, 20872106)资助项目.

能使反应顺利进行. 在我们课题组已有的 Lewis 酸催化靛红的 3-位亲核加成反应的研究工作的基础上^[9], 我们考察了经济易得的 AlCl_3 作为 Lewis 酸催化剂在 2-甲基吡啶化合物与靛红反应中的活性, 获得了较好的结果. 在我们的工作即将完成之时, Reddy 小组^[10]报道了在 PEG-400 中, 无催化剂条件下发生的甲基吡啶和靛红的加成反应, 成功制备了 3-羟基-3-(2-吡啶甲基)吲哚-2-酮化合物. 这一方法条件温和、环境友好、令人瞩目. 尽管如此, 我们仍希望在此报道我们的工作, 为 3-氮杂芳烃取代的 3-羟基-2-羟吲哚化合物的合成提供另一种经济、高效的途径.

1 结果与讨论

首先, 我们以 3 mol% 的 AlCl_3 催化 *N*-烯丙基靛红 (**1a**) 与 2,6-二甲基吡啶 (**2a**) 的反应为模板反应 (表 1). 反应在回流的甲苯溶剂中进行 24 h 后 (表 1, Entry 1), 以 70% 的收率得到了 1-烯丙基-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吲哚-2-酮 (**3a**). 在通过常规的核磁共振、质谱、红外等测试手段确认了产物结构之后, 我们对包括溶剂、温度、反应时间及底物比在内的反应条件进行了优化. 从表 1 可以看出, 在所筛选的溶剂中, 间二甲苯、氯苯和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 均给出了最好的结果 (表 1,

Entries 2, 6, 8). 但是, 由于间二甲苯中的反应总伴随着较多的副反应, 而氯苯众所周知并非是一个环境友好试剂, 因此, 我们选择以 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 作为反应溶剂对反应作进一步的考察. 当反应温度由 100 °C 升高至 110 °C 时, 反应收率由 30% 提高至 74% (表 1, Entries 8, 9), 但继续升温至 140 °C 后收率反而下降. 另外, 对反应时间的考察表明, 反应进行 8 h 后, 收率即能达到最高 (表 1, Entry 13). 所有的对照实验均表明, 较低的反应温度和较短的反应时间将导致反应的不完全, 而过高的温度和过长的时间则可能带来较多的副反应. 值得注意的是, 虽然产物是由靛红与 2,6-二甲基吡啶以 1 : 1 的比例反应获得, 但若按此投料比操作, 产物收率相对偏低 (表 1, Entry 16), 仅为 53%. 但当反应体系中加入过量的 2,6-二甲基吡啶后, 产率有明显的提高 (表 1, Entries 13, 15). 该现象在其它 Brønsted 酸和 Lewis 酸催化的类似反应中也有所报道^[3~5]. 这表明过量的 2,6-二甲基吡啶对促进靛红转化为产物有重要作用, 但原因尚不可知. 最后, 对反应浓度的考察结果显示当靛红的反应浓度为 2 mol/L 时, 反应收率达到最佳 (表 1, Entry 17).

我们进一步考察了不同的金属氯化物作为 Lewis 酸对该反应的催化效果. 从表 2 中可以看出, 当不加入催化剂时, 反应收率仅为 10% (表 2, Entry 1). LaCl_3 , YbCl_3

表 1 *N*-烯丙基靛红与 2,6-二甲基吡啶反应条件的优化^a

Table 1 Condition screening for the reaction of *N*-allylisatin with 2,6-lutidine

Entry	Solvent	Solvent loading/mL	Temp./°C	Time/h	1a : 2a	Yield/%
1	Toluene	1.0	110	24	1 : 2.5	70
2	<i>m</i> -Xylene	1.0	110	24	1 : 2.5	74
3	Dioxane	1.0	110	24	1 : 2.5	63
4	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	1.0	110	24	1 : 2.5	69
5	<i>n</i> -BuOH	1.0	110	24	1 : 2.5	51
6	Chlorobenzene	1.0	110	24	1 : 2.5	74
7	$\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$	1.0	110	24	1 : 2.5	Trace
8	DMF	1.0	110	24	1 : 2.5	74
9	DMF	1.0	100	24	1 : 2.5	30
10	DMF	1.0	120	24	1 : 2.5	75
11	DMF	1.0	140	24	1 : 2.5	48
12	DMF	1.0	110	12	1 : 2.5	76
13	DMF	1.0	110	8	1 : 2.5	76
14	DMF	1.0	110	6	1 : 2.5	67
15	DMF	1.0	110	8	1 : 1.2	56
16	DMF	1.0	110	8	1 : 1.0	53
17	DMF	0.5	110	8	1 : 2.5	87
18	DMF	0.2	110	8	1 : 2.5	70

^a Reactions conditions: *N*-allylisatin (**1a**) (1 mmol) with 3 mol% AlCl_3 relative to **1a**.

以及 ZnCl_2 作为催化剂时反应的活性较差(表 2, Entries 2~4), 但当以 FeCl_3 , CuCl_2 或者 SnCl_4 催化该反应时却能以较好的收率得到目标产物(表 2, Entries 5~7). AlCl_3 在所有被筛选的催化剂中活性最好, 因此我们对其用量进行了进一步优化. 结果显示, 在 AlCl_3 的用量从 1 mol% 逐渐增加至 5 mol%(表 2, Entries 8~10)的过程中, 产物 **3a** 的收率呈现出先升高后降低的变化, 其中当 AlCl_3 的用量为 3 mol% 时反应达到最高收率 87%. 对粗产物进行的分析显示过高的催化剂量亦会导致副反应的增多, 从而导致目标产物收率的下降. 最终我们确定了该反应的最优条件是: 催化剂 AlCl_3 的用量为 3 mol%, 溶剂为 DMF, 反应浓度为 2 mol/L, 靛红与 2,6-二甲基吡啶的投料比为 1 : 2.5, 反应温度 110 °C, 反应时间为 8 h.

表 2 *N*-烯丙基靛红与 2,6-二甲基吡啶反应催化剂的筛选^a

Table 2 Catalyst screening for the reaction of *N*-allylisatin with 2,6-lutidine

Entry	Catalyst (mol%)	Yield/%
1	—	10
2	LaCl_3 (3)	30
3	YbCl_3 (3)	31
4	ZnCl_2 (3)	45
5	FeCl_3 (3)	76
6	CuCl_2 (3)	77
7	SnCl_4 (3)	80
8	AlCl_3 (3)	87
9	AlCl_3 (1)	60
10	AlCl_3 (5)	68

^a Reactions conditions: *N*-allylisatin (**1a**) (1 mmol) and 2,6-lutidine (**2a**) (2.5 mmol) in DMF (0.5 mL) at 110 °C for 8 h.

在上述最优条件下, 我们对一系列不同结构的靛红的反应活性进行了考察, 结果列于表 3 中. 我们发现, 无论靛红的 N 上是被烷基、烯丙基还是苄基取代, 反应均能以较高的收率制备得到相应的 3-羟基-2-羟吡啶化合物. 另外, 无论靛红苯环上的取代基是在 4 位、5 位还是 7 位, 也无论是吸电子基团还是供电子基团, 反应均能顺利地进行. 当以 2-甲基吡啶替代 2,6-二甲基吡啶作为底物时, 反应效果也大致相似. 令人感兴趣的是, 当以 2-甲基喹啉为底物时, 反应在标准条件下以 53% 的收率生成了两分子 2-甲基喹啉与靛红的加成产物(Eq. 1). 这一现象也曾出现在已有报道的 HOTf 以及 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化的 2-甲基喹啉与靛红的反应中^[3,4].

为了更深入地了解 AlCl_3 催化该反应的实质, 我们利用原位核磁共振的方法对 AlCl_3 与 2-甲基吡啶相互作用前后分子内特征质子的化学位移变化进行跟踪. 将 2-甲基吡啶在氘苯中的 ^1H NMR 谱图(图 1, A)与 AlCl_3 和 2-甲基吡啶混合后在氘苯中的 ^1H NMR 谱图(图 1, B)对

表 3 AlCl_3 催化 2-甲基吡啶化合物与靛红的反应^a

Table 3 AlCl_3 -catalyzed reaction of 2-methylpyridines with various isatins

Entry	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield/%
1	Allyl	H	6-Me	3a	87
2	Et	H	6-Me	3b	77
3	<i>n</i> -Pr	H	6-Me	3c	79
4	Benzyl	H	6-Me	3d	74
5	Allyl	4-Cl	6-Me	3e	83
6	Allyl	4-Br	6-Me	3f	80
7	Allyl	5-F	6-Me	3g	73
8	Allyl	5-Cl	6-Me	3h	81
9	Allyl	5-Br	6-Me	3i	79
10	Allyl	5-Me	6-Me	3j	78
11	Allyl	5-MeO	6-Me	3k	76
12	Allyl	7-F	6-Me	3l	85
13	Allyl	7-Cl	6-Me	3m	79
14	Allyl	H	H	3n	79
15	Et	H	H	3o	76

^a Reactions conditions: isatin (1 mmol) and 2-methylpyridine (2.5 mmol) with 3 mol% AlCl_3 relative to isatin in 0.5 mL of DMF at 110 °C for 8 h.

照可以发现, 2-甲基吡啶中的甲基质子共振信号向低场移动了约 δ 0.11, 与此同时吡啶 6-位质子的共振信号也向低场移动了约 δ 0.20, 一致表明 AlCl_3 与 2-甲基吡啶中的 N 原子发生了有效配位, 从而活化了上述两处质子. 作为对照, LaCl_3 与 2-甲基吡啶混合后的 ^1H NMR 谱图(图 1, C)中并不能观察到 2-甲基吡啶化学位移的明显变化, 这一现象与 LaCl_3 催化 2-甲基吡啶化合物与靛红反

应的实际结果也是吻合的。

图1 (A) 2-甲基吡啶、(B) 2-甲基吡啶+AlCl₃ 和(C) 2-甲基吡啶+LaCl₃ 的 ¹H NMR 谱图(氘苯)

Figure 1 ¹H NMR spectra of (A) 2-methylpyridine, (B) [2-methylpyridine+AlCl₃], and (C) [2-methylpyridine+LaCl₃] in benzene-*d*₆

(a) CH₃ protons; (b) H-6 proton of the pyridine; (c) benzene proton in benzene-*d*₆

综合上述结果并参考相关文献[4], 我们认为该反应的机理(Scheme 1)包括三步过程: (i) Al³⁺与吡啶中的氮配位生成活性中心 **A**, 活化甲基 C—H 键; (ii) 苝基碳对靛红 3 位羰基发生亲核进攻; (iii) 所得中间体的 Al—O 键发生质解, 生成目标产物 **3**, 同时再生活性中心 **A**. 机理中活性中心 **A** 与靛红羰基的配位不仅活化了羰基, 同时也拉近了 2-甲基吡啶和靛红的距离, 因此活性中心 **A** 的生成对于该反应的顺利进行至关重要。

Scheme 1

2 结论

使用经典 Lewis 酸 AlCl₃ 催化 2-甲基吡啶化合物与靛红的加成反应, 高效地合成了 3-氮杂芳基取代的 3-羟

基-2-羟吡啶化合物。反应所用催化剂简单易得, 价格便宜, 且所需催化剂用量小, 收率较高, 为 3-氮杂芳基-3-羟基-2-羟吡啶化合物的合成提供了一个较为实用且具有原子经济性的途径。此外, 我们基于原位核磁的结果对反应机理进行了推测, 认为反应的关键步骤是 AlCl₃ 与吡啶配位引发的 sp³-C—H 键活化。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 SGW X-4 显微熔点仪测定, 温度计未校正; 核磁共振谱(¹H 或 ¹³C)采用美国 Varian Unity-INOVA 400 核磁共振谱仪测定, 以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标; 红外光谱采用 Scimitar 1000 型红外分光光度计测定; 质谱采用美国 Agilent 1200/6220 型液相色谱-质谱联用仪测定。实验过程在氩气保护下采用 Schlenk 技术进行。柱层析使用 300~400 目硅胶。

3.2 实验方法

3-氮杂芳基-3-羟基-2-羟吡啶的一般合成步骤: 在氩气保护下, 称取 4 mg AlCl₃ (0.03 mmol), 依次加入 2-甲基吡啶化合物(2.5 mmol)、靛红(1 mmol)和 0.5 mL DMF, 混合均匀后于 110 °C 反应 8 h。反应结束后加入少量水, 用 30 mL 乙酸乙酯萃取有机层 3 次。有机相经无水硫酸钠干燥后旋转蒸发除去低沸物, 所得粗产物经硅胶柱层析[淋洗剂: V(石油醚): V(乙酸乙酯)=7: 1]得到目标产物。

1-烯丙基-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮 (**3a**): 白色固体, 产率 87%。m.p. 99~100 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.05 (s, 1H), 7.54 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.82~6.80 (m, 2H), 5.88~5.79 (m, 1H), 5.36~5.20 (m, 2H), 4.37 (dd, *J*=16.0, 5.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=16.0, 5.2 Hz, 1H), 3.30 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.02 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 176.6, 157.3, 156.9, 142.1, 137.5, 131.4, 131.3, 129.2, 124.0, 122.7, 122.0, 121.6, 117.6, 109.2, 76.2, 42.5, 42.3, 24.4; IR (KBr) ν: 3322, 1707, 1614, 1590, 1491, 1465, 1438, 1383, 1176, 995, 772, 761 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 295.1441, found 295.1452.

1-乙基-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮 (**3b**)^[3]: 黄色固体, 产率 77%。m.p. 109~110 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.01 (s, 1H), 7.54 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.91 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.80~3.67 (m, 2H),

3.30 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

1-丙基-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3c**)^[3]: 黄色固体, 产率 79%. m.p. 101~102 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.85~6.79 (m, 3H), 3.71~3.57 (m, 2H), 3.28 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.76~1.66 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

1-苄基-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3d**)^[3]: 白色固体, 产率 74%. m.p. 175~176 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.14 (s, 1H), 7.55 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33~7.26 (m, 5H), 7.15~7.12 (m, 2H), 6.91~6.86 (m, 2H), 6.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

1-烯丙基-4-氯-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3e**): 黄色固体, 产率 83%. m.p. 130~131 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.78 (s, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.81~5.71 (m, 1H), 5.20~5.15 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=16.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=16.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 176.3, 157.0, 156.1, 144.1, 137.1, 131.6, 130.9, 130.4, 126.5, 123.9, 121.6, 121.0, 117.6, 107.6, 77.1, 42.2, 40.2, 24.2; IR (KBr) ν : 3356, 1703, 1612, 1590, 1457, 1432, 1377, 1177, 1069, 1007, 997, 775, 759 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈ClN₂O₂ [M+H]⁺ 329.1051, found 329.1054.

1-烯丙基-4-溴-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3f**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 140~141 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.70 (s, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.80~5.70 (m, 1H), 5.20~5.15 (m, 2H), 4.26 (dd, $J=16.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=16.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 176.3, 156.9, 155.9, 144.2, 137.0, 130.8, 130.5, 127.9, 126.9, 121.5, 121.0, 119.5, 117.5, 108.0, 77.5, 42.0, 40.1, 24.1; IR (KBr) ν : 3347, 1707, 1607, 1590, 1454, 1432, 1419, 1176, 1069, 1006, 997, 773, 759 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇BrN₂O₂Na [M+Na]⁺ 395.0366, found 395.0365.

1-烯丙基-5-氟-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3g**): 黄色固体, 产率 73%. m.p. 110~111 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.17 (s, 1H), 7.57 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95~6.90 (m, 1H), 6.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75~6.72 (m, 1H), 6.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.87~5.77 (m, 1H), 5.25~5.22 (m, 2H), 4.39~4.33 (m, 1H), 4.28~4.22 (m, 1H), 3.34 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 176.2, 159.0, 157.3, 156.5, 137.9, 137.6, 132.8, 131.1, 122.1, 121.5, 117.7, 115.3, 112.1, 109.8, 76.3, 42.4, 42.3, 24.3; IR (KBr) ν : 3321, 1703, 1590, 1577, 1493, 1463, 1438, 1373, 1179, 1149, 988, 912, 889, 818, 771 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈FN₂O₂ [M+H]⁺ 313.1347, found 313.1347.

1-烯丙基-5-氯-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3h**): 黄色固体, 产率 81%. m.p. 109~110 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.18 (s, 1H), 7.57 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.21~7.15 (m, 2H), 6.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.77~6.73 (m, 2H), 5.86~5.76 (m, 1H), 5.24~5.20 (m, 2H), 4.35 (dd, $J=16.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=16.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 176.0, 157.0, 156.1, 140.4, 137.4, 132.6, 130.8, 128.8, 127.7, 124.3, 121.9, 121.4, 117.6, 110.1, 76.0, 42.2, 42.1, 24.1; IR (KBr) ν : 3311, 1706, 1593, 1577, 1483, 1459, 1436, 1372, 1177, 1105, 999, 804, 775 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈ClN₂O₂ [M+H]⁺ 329.1051, found 329.1054.

1-烯丙基-5-溴-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3i**): 黄色固体, 产率 79%. m.p. 127~128 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.11 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91~6.87 (m, 2H), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.82~5.75 (m, 1H), 5.22~5.18 (m, 2H), 4.34~4.20 (m, 2H), 3.28 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 175.9, 157.1, 156.1, 141.0, 137.4, 133.0, 131.8, 130.8, 127.2, 122.0, 121.4, 117.7, 115.1, 110.6, 75.9, 42.3, 42.1, 24.2; IR (KBr) ν : 3315, 1706, 1612, 1592, 1459, 1435, 1176, 1001, 989, 809, 774 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇BrN₂O₂Na [M+Na]⁺ 395.0366, found 395.0374.

1-烯丙基-5-甲基-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3j**): 黄色固体, 产率 78%. m.p. 69~70 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.00 (s, 1H), 7.55 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.71~6.68 (m, 2H), 5.87~5.77

(m, 1H), 5.24~5.19 (m, 2H), 4.34 (dd, $J=16.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=16.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 176.4, 156.9, 156.6, 139.4, 137.2, 131.9, 131.2, 130.9, 129.2, 124.6, 121.7, 121.4, 117.2, 108.7, 76.0, 42.5, 42.0, 24.1, 20.9; IR (KBr) ν : 3318, 1698, 1605, 1591, 1496, 1458, 1434, 1419, 1368, 1160, 995, 802, 774 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.1417, found 331.1419.

1-烯丙基-5-甲氧基-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3k**): 红色固体, 产率 76%. m.p. 100~100.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.08 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.76~6.71 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.87~5.78 (m, 1H), 5.25~5.20 (m, 2H), 4.35 (dd, $J=16.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=16.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.31 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 176.2, 157.0, 156.6, 155.7, 137.3, 135.2, 132.2, 131.3, 121.8, 121.5, 117.4, 113.4, 111.0, 109.5, 76.3, 55.5, 42.5, 42.2, 24.2; IR (KBr) ν : 3323, 1697, 1642, 1593, 1578, 1491, 1458, 1434, 1407, 1381, 1270, 1181, 1091, 1031, 884, 816, 756 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.1366, found 347.1370.

1-烯丙基-7-氟-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3l**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 93~94 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.22 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.01~6.96 (m, 1H), 6.90~6.85 (m, 2H), 6.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.96~5.87 (m, 1H), 5.25~5.16 (m, 2H), 4.45~4.43 (m, 2H), 3.28 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 176.2, 157.1, 156.4, 147.2, 137.4, 134.1, 132.0, 128.4, 123.3, 121.7, 119.8, 119.7, 117.2, 117.0, 76.2, 43.7, 42.4, 24.2; IR (KBr) ν : 3201, 1727, 1632, 1596, 1575, 1488, 1462, 1426, 1371, 1242, 1186, 774, 754 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1347, found 313.1351.

1-烯丙基-7-氯-3-羟基-3-[2-(6-甲基吡啶)甲基]吡啶-2-酮(**3m**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 70~71 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.22 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.89~6.84 (m, 2H), 6.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.01~5.91 (m, 1H), 5.18~5.13 (m, 2H), 4.70~4.69 (m, 2H), 3.23 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 176.9, 156.9, 156.1, 137.7,

137.3, 133.9, 132.6, 131.4, 123.4, 122.4, 121.9, 121.4, 116.1, 115.0, 75.3, 43.0, 42.5, 24.1; IR (KBr) ν : 3335, 1709, 1590, 1578, 1461, 1426, 1418, 1378, 1178, 1071, 1030, 755, 738 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl-N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1051, found 329.1050.

1-烯丙基-3-羟基-3-(2-吡啶甲基)吡啶-2-酮(**3n**)^[6]: 白色固体, 产率 79%. m.p. 129~130 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.58 (s, 1H), 7.67~7.49 (m, 2H), 7.28~7.21 (m, 2H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.84~6.79 (m, 2H), 5.87~5.77 (m, 1H), 5.35~5.20 (m, 2H), 4.37 (dd, $J=16.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=16.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J=14.8$ Hz, 1H).

1-乙基-3-羟基-3-(2-吡啶甲基)吡啶-2-酮(**3o**): 白色固体, 产率 76%. m.p. 124~124.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.58 (s, 1H), 7.67~7.47 (m, 2H), 7.29~7.23 (m, 2H), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.83~6.80 (m, 2H), 3.80~3.66 (m, 2H), 3.34 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 176.3, 157.2, 148.0, 141.7, 136.8, 130.8, 129.1, 124.5, 123.9, 122.3, 122.1, 108.2, 76.0, 43.0, 34.4, 12.3; IR (KBr) ν : 3268, 2976, 1698, 1592, 1572, 1493, 1469, 1376, 1199, 755 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291.1104, found 291.1104.

1-烯丙基-3,3-二(2-噻啉甲基)吡啶-2-酮: 黄色固体, 产率 53%. m.p. 101.5~102.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.86~7.83 (m, 4H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.48~5.38 (m, 1H), 4.80~4.69 (m, 2H), 4.16 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J=14.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 178.6, 157.1, 147.5, 143.0, 135.4, 131.5, 130.3, 129.1, 127.6, 127.3, 126.7, 125.9, 124.6, 122.4, 121.6, 117.0, 109.8, 108.3, 53.4, 46.0, 42.4; IR (KBr) ν : 3446, 1702, 1646, 1612, 1599, 1505, 1467, 1427, 1313, 1183, 1174, 757 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 478.1890, found 478.1892.

References

- [1] (a) Tokunaga, T.; Hume, W. E.; Nagamine, J.; Kawamura, T.; Taiji, M.; Nagata, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789.
(b) Yong, S. R.; Ung, A. T.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5579.
(c) Kohno, J.; Koguchi, Y.; Nishio, M.; Nakao, K.; Kuroda, M.; Shimizu, R.; Ohnuki, T.; Komatsubara, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*,

- 990.
- (d) Tang, Y. Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley, S.; Feng, X. Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 261.
- (e) Gan, C. Y.; Kam, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1059.
- (f) Tokunaga, T.; Hume, W. E.; Umezome, T.; Okazaki, K.; Ueki, Y.; Kumagai, K.; Hourai, S.; Nagamine, J.; Seki, H.; Taiji, M.; Noguchi, H.; Nagata, R. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4641.
- (g) Suzuki, H.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2489.
- (h) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, 5, 20.
- [2] (a) Rasmussen, H. B.; MacLeod, J. K. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 1152.
- (b) Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A. A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1501.
- (c) Miah, S.; Moody, C. J.; Richards, I. C.; Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2405.
- (d) Jnaneshwara, G. K.; Bedekar, A. V.; Deshpande, V. H. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3627.
- (e) Jnaneshwar, G. K.; Deshpande, V. H. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 632.
- (f) Suchy, M.; Kutschy, P.; Monde, K.; Goto, H.; Harada, N.; Takasugi, M.; Dzurilla, M.; Balentova, E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3940.
- [3] Niu, R.; Xiao, J.; Liang, T.; Li, X. W. *Org. Lett.* **2012**, 14, 676.
- [4] Niu, R.; Yang, S. Y.; Xiao, J.; Liang, T.; Li, X. W. *Chin. J. Catal.* **2012**, 33, 1636.
- [5] Vuppalapati, S. V. N.; Lee, Y. R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8286.
- [6] Meshram, H. M.; Rao, N. N.; Rao, L. C.; Kumar, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3963.
- [7] (a) Xie, J.; Li, H. M.; Zhou, J. C.; Cheng, Y. X.; Zhu, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1252.
- (b) Iglesias, A.; Alvarez, R.; Lera, A. R. D.; MuCiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2225.
- (c) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4902.
- (d) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
- (e) Ramirez, T. A.; Zhao, B. G.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 931.
- (f) Tsai, C. C.; Shih, W. C.; Fang, C. H.; Li, C. Y.; Ong, T. G.; Yap, G. P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11887.
- (g) Nakao, Y.; Yamada, Y.; Kashiara, N.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13666.
- (h) Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1069.
- (i) Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1683.
- (j) Jazsar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Kreutzer, J. S.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654.
- (k) Qian, B.; Guo, S. M.; Shao, J. P.; Zhu, Q. M.; Yang, L.; Xia, C. G.; Huang, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3650.
- [8] (a) Qian, B.; Guo, S. M.; Xia, C. G.; Huang, H. M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3195.
- (b) Rueping, M.; Tolstoluzhsky, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1095.
- (c) Komai, H.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1706.
- (d) Qian, B.; Xie, P.; Xie, Y. J.; Huang, H. M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2580.
- (e) Yan, Y. Z.; Xu, K.; Fang, Y.; Wang, Z. Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6849.
- (f) Qian, B.; Shi, D. J.; Yang, L.; Huang, H. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2146.
- (g) Komai, H.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Synthesis* **2012**, 44, 2185.
- (h) Liu, J. Y.; Niu, H. Y.; Wu, S.; Qu, G. R.; Guo, H. M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9723.
- (i) Yang, Y. Z.; Xie, C. S.; Xie, Y. J.; Zhang, Y. H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 957.
- (j) Guan, B. T.; Wang, B. L.; Nishiura, M.; Hou, Z. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4418.
- [9] Wang, L.; Yao, Z. G.; Xu, F.; Shen, Q. *Heteroat. Chem.* **2012**, 23, 449.
- [10] Raghu, M.; Rajasekhar, M.; Reddy, B. C. O.; Reddy, C. S.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3503.

(Li, L.; Fan, Y.)