N-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛的合成和光谱性质

林志强 曾向潮* 蒙玉霞

(暨南大学化学系 广州 520623)

摘要 以 5-溴吲哚为原料, 经甲酰化、烷基化、PdCl₂(dppf)催化下的 Suzuki 偶联反应, 合成了系列 *N*-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛。考察了催化剂、碱试剂和溶剂的选择与用量, 以及反应物配比等因素对 Suzuki 偶联反应的影响。测定了标题化合物在乙腈中的紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱。

关键词 *N*-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛; 光谱性质; Suzuki 偶联反应; 合成

Syntheses and Spectral Properties of *N*-Alkyl-5-arylindole-3-carboxaldehydes

Lin, Zhiqiang Zeng, Xiangchao* Meng, Yuxia

(Department of Chemistry, Jinan University, Guangzhou 510632)

Abstract Using 5-bromoindole as raw material and PdCl₂(dppf) as catalyst, *N*-alkyl-5-arylindole-3-carboxaldehydes were synthesized by the formylation, alkylation and Suzuki coupling reaction. The effects of catalysts, alkali reagents, solvents and the molar ratio of reactants on Suzuki coupling reaction have been surveyed. UV-Vis and fluorescence spectra of the title compounds in acetonitrile were also investigated.

Keywords *N*-alkyl-5-arylindole-3-carboxaldehyde; spectral property; Suzuki coupling reaction; synthesis

多种吲哚衍生物是重要的生物活性物质, 在药物领域具有广谱活性, 如抗菌^[1~3]、抗病毒^[4,5]、抗肿瘤^[6~9], 以及调节内分泌和增强免疫力^[10]等性能。同时, 含吲哚结构化合物具有良好的环境稳定性、独特的光学特性和电子传输能力, 容易进行结构修饰等特点, 因而被广泛应用于光敏材料的制备^[11~13]。吲哚衍生物还被用于调控植物的生长^[14]、香精香料的合成^[15]等。因此, 研究与合成含吲哚结构化合物对新药及新材料的研究和开发都具有十分重要的意义。此外, 研究表明, 具有大共轭结构的电子给体能有效提高光敏材料的性能^[16,17]。

N-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛具有大的共轭结构, 是重要的合成中间体, 可用于合成多种生物活性物质和功能材料, 如酪氨酸蛋白激酶抑制剂^[18]、异戊烯半胱氨酸羧基甲基转移酶抑制剂^[19,20]、CRTh2 受体拮抗剂^[21], 以及高亮度 LED 发光材料^[22]等。此外, 一些具荧光发射性能的芳醛与 Eu(III), Ir(III)等离子作用生成的金属配合物能产生更强荧光, 可用于免疫分析、成像技术和有机发

光二极管^[23,24]等领域。我们在前期的研究中发现, *N*-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛本身也具有一定的荧光发射性能。鉴于此, 本文合成了系列 *N*-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛化合物, 并测试其紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱, 期待筛选和进一步合成选择性好, 荧光性能更优越的荧光材料。

以 5-溴吲哚为原料, 经甲酰化、*N*-烷基化反应得到 *N*-烃基-5-溴吲哚-3-甲醛(**2**); 以[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯[PdCl₂(dppf)]为催化剂, K₃PO₄为碱, 十六烷基三甲基溴化胺(CTMAB)为相转移催化剂, 1,4-二氧六环(Diox)-水为溶剂, 在 90 °C、氮气保护下, 化合物 **2** 与芳基硼酸经 Suzuki 偶联反应, 合成 *N*-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛化合物 **1**。并测试了化合物 **1** 的紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱。合成路线见 Scheme 1。

1 结果与讨论

从结构分析, 以 5-溴吲哚为原料合成 *N*-烃基-5-芳

* E-mail: xczen@126.com

Received July 9, 2014; revised September 28, 2014; published online October 22, 2014.

Project supported by the University Student Innovative Program of Guangdong Province (No. 1055912003).

广东省大学生创新(No. 1055912003)资助项目。

图式 1 *N*-烷基-5-芳基吲哚-3-甲醛化合物 1 的合成路线Scheme 1 Synthetic route of *N*-alkyl-5-arylindole-3-carboxaldehydes 1

基吲哚-3-甲醛可采取的路线有多种。我们曾以 5-溴吲哚为原料, 先经 Suzuki 反应、烷基化反应, 然后经 Vilsmeier-Haack 反应合成 *N*-乙基-5-苯基吲哚-3-甲醛, 但总收率仅为 35.4%。Kiliç 等^[18]亦以相似的合成路线合成 *N*-苄基-5-苯基吲哚-3-甲醛, 总收率也仅为 33.2%。本文以 5-溴吲哚为原料, 首先经 Vilsmeier-Haack 反应得到 5-溴吲哚-3-甲醛(3, 收率 98.1%); 然后, 化合物 3 经烷基化反应生成 *N*-烷基-5-溴吲哚-3-甲醛(2, 收率 84.2%~92.1%), 后者经 Suzuki 偶联反应在吲哚的 5 位上引入苯基或取代苯基合成标题化合物(1, 收率 86.9%~93.1%), 三步反应的总收率为 72.9%~82.1%。其中, Suzuki 偶联反应是合成目标产物的关键步骤。通过对化合物 1a 的合成, 我们就催化剂、碱和溶剂的选择与用量, 以及反应物配比等因素对 Suzuki 偶联反应的影响进行系统研究, 探索合成系列目标化合物 1 的较佳条件。

1.1 催化剂的筛选

Suzuki 偶联反应的催化剂有钯催化剂和镍、铑催化剂等, 其中最常用的是负载钯、纳米钯和钯配合物。实验以 *N*-乙基-5-溴吲哚-3-甲醛(2a)与苯硼酸的偶联为模型反应, 考查了 $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 和 Pd/C 为催化剂对 Suzuki 偶联反应合成化合物 1a 的影响, 结果见表 1。

由表 1 可见, 对合成化合物 1a, Pd/C 或 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 的催化剂效果都不如 $PdCl_2(dppf)$ (Entries 1~5); 以 $PdCl_2(dppf)$ 为催化剂, 产物 1a 的收率随 $PdCl_2(dppf)$ 用量的增加而增大, 当其用量为 2a 的 6 mol% 时收率达最大值 81.4% (Entries 3~5)。但当继续增加 $PdCl_2(dppf)$ 用量至 7 mol% 时, 目标产物收率几乎没有变化(Entry 6)。因此, 其余合成实验均选择以 6 mol% 的 $PdCl_2(dppf)$ 为 Suzuki 偶联反应的催化剂。研究还发现, 相转移催化剂 CTMAB 的存在, 有助 $PdCl_2(dppf)$ 溶于 1,4-二氧六环- H_2O 中形成均相体系, 有效提高催化效能。

1.2 反应条件对 Suzuki 偶联反应的影响

以 *N*-乙基-5-溴吲哚-3-甲醛(2a)与苯硼酸反应合成化合物 1a 为模型反应, 研究了 $PdCl_2(dppf)$ 催化作用下, 碱和溶剂的选择与用量、反应物配比等因素对 Suzuki

表 1 催化剂的选择及用量对 Suzuki 偶联反应合成化合物 1a 的影响

Table 1 Effects of the selection & dosage of catalysts on the synthesis of compound 1a via Suzuki coupling reactions

Entry	Catalyst ^b (mol%)	Yield ^c /%
1	Pd/C (5)	40.2
2	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5)	51.4
3	$PdCl_2(dppf)$ (4)	56.1
4	$PdCl_2(dppf)$ (5)	72.2
5	$PdCl_2(dppf)$ (6)	81.4
6	$PdCl_2(dppf)$ (7)	81.0

^a Reaction conditions: 1 mmol 2a, 1.1 mmol $PhB(OH)_2$, 1.5 mmol K_3PO_4 , 0.06 mmol CTMAB, 16 mL Diox- H_2O ($V:V=4:1$), 90 °C, 6 h, under N_2 .

^b Molar equivalent of the catalyst used with respect to 1a; ^c isolated yields; ^d purified by recrystallization.

偶联反应的影响。

1.2.1 碱的选择与用量

碱在 Suzuki 偶联反应中起重要作用: (1)促进强亲电性有机钯中间体 $Ar-Pd-OH$ 的生成, 取代键极性较弱的钯卤键化合物; (2)与芳基硼酸作用生成四价硼酸盐中间物种 $Ar'B(OH)_3^-$, 其具有较强的富电性, 有利于向钯金属中心迁移。这两方面的协同作用促进反应过程中形成钯配合物 $Ar-Pd-Ar'$, 后者经还原消除生成芳基偶联产物^[25]。同时, 本反应的反应底物 *N*-乙基-5-溴吲哚-3-甲醛(2a)的结构中含敏感官能团醛基, 较高温度和强碱作用下可发生歧化反应等副反应。因此, 碱的选择与用量对反应极为重要。

从表 2 可见, 碱的选择与用量对反应有显著影响。在所筛选的碱中, 以 K_3PO_4 的效果最优, 而 $NaOH$ 的效果最差(表 2, Entries 1~4)。Suzuki 芳基偶联反应在碱性条件下进行, 碱性环境中芳基硼酸存在一定的脱硼酸现象, 导致其损失^[26,27]。可能由于 $NaOH$ 碱性过强, 使芳基硼酸脱硼较多, 以及化合物 2a 发生歧化反应等, 从而

导致产物收率低. K_2CO_3 与 Na_2CO_3 比较, K_2CO_3 的作用较佳(表 2, Entries 2, 3), Na_2CO_3 碱性过弱不利于反应的进行. 另外, 相比钠离子, 钾离子更有利于反应的进行^[28]. 碱的用量要适中, 过少时, 难以促进活性中间体 $Ar-Pd-OH$ 和 $ArB(OH)_3^-$ 的生成, 使反应收率降低. 反应中, 当 $n(\mathbf{2a}) : n(\text{苯硼酸}) = 1 : 1.1$, K_3PO_4 用量为 2.0 mmol 时收率较高(表 2, Entries 1, 5, 6). 因此, 适宜的碱试剂为 2.0 mmol 的 K_3PO_4 .

表 2 碱和溶剂的选择与用量、反应物配比对 Suzuki 偶联反应的影响

Table 2 Effects of selection & dosage of bases and solvents, and molar ratio of reagents on Suzuki coupling reactions

Entry	Base (mmol)	$n(\mathbf{2a}) : n(\text{acid}^b)$	Solvent (V/V, mL)	Time/h	Yield ^c /%
1	K_3PO_4 (1.5)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	6	81.4
2	K_2CO_3 (1.5)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	6	70.5
3	Na_2CO_3 (1.5)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	6	63.2
4	NaOH (1.5)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	6	44.7
5	K_3PO_4 (2.0)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	5	87.5
6	K_3PO_4 (2.5)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	5	86.3
7	K_3PO_4 (2.0)	1 : 1.0	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	8	67.3
8	K_3PO_4 (2.0)	1 : 1.2	Diox/H ₂ O (4/1, 16)	5	88.0
9	K_3PO_4 (2.0)	1 : 1.1	Diox (16)	24	27.3
10	K_3PO_4 (2.0)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (3/1, 16)	5	91.3
11	K_3PO_4 (2.0)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (3/1, 14)	5	74.7
12	K_3PO_4 (2.0)	1 : 1.1	Diox/H ₂ O (3/1, 18)	6	87.2

^a Reaction conditions: 1 mmol of $\mathbf{2a}$, 0.06 mmol of $PdCl_2(dppf)$, 0.06 mmol of CTMAB, 90 °C, under N_2 ; ^b phenylboronic acid; ^c isolated yields of product $\mathbf{1a}$; ^d purified by recrystallization.

1.2.2 反应物配比

反应物比对产物收率影响很大. 芳基硼酸易溶于水, 反应中使芳基硼酸过量可方便反应的后处理. 反应结果表明, 苯硼酸用量过低时目标产物收率下降(表 2, Entry 7). 这主要是由于反应中存在苯硼酸的自偶联反应^[29]和脱硼现象, 其用量过低不利于主反应的进行. 当 $n(\mathbf{2a}) : n(\text{苯硼酸}) = 1 : 1.1$ 时, 收率为 87.5%(表 2, Entry 5); 而当比例为 1 : 1.2, 收率并没有很明显的增

加, 仅为 88.0%(表 2, Entry 8). 考虑经济效益, 我们选择 1 : 1.1 作为反应物的最佳配比.

1.2.3 溶剂的选择与用量

1,4-二氧六环对反应物有较好的溶解性, 但单独使用 16 mL 1,4-二氧六环作溶剂时, 因溶剂粘度大, 而且 K_3PO_4 难溶于其中, 90 °C 下反应 24 h, 收率仅为 27.3%(表 2, Entry 9). 研究表明, 水的存在可增加苯硼酸和碱试剂 K_3PO_4 在反应介质中的溶解, 对 Suzuki 反应有较好的促进作用^[30~32]. 因此, 我们尝试以 1,4-二氧六环-水为溶剂, 并考察了溶剂组成和用量对反应的影响(表 2, Entries 5, 10~12). 结果表明, 当溶剂组成为 $V(\text{Diox}) : V(H_2O) = 3 : 1$, 用量为 16 mL 时, 90 °C 下反应 5 h, 收率最高, 达 91.3%(表 2, Entry 10). 实验中我们还曾以四氢呋喃、四氢呋喃-水、乙醇、乙醇-水、苯或苯-水为溶剂, 于 80 °C 进行反应, 但效果均不理想.

通过上述催化剂、碱试剂、反应物配比和溶剂等因素对 Suzuki 偶联反应影响的系统研究, 最终确定合成化合物 $\mathbf{1a}$ 的最优条件为: 1 mmol $\mathbf{2a}$, 1.1 mmol 苯硼酸, 0.06 mmol $PdCl_2(dppf)$, 2 mmol K_3PO_4 , 16 mL 1,4-二氧六环-水($V/V = 3/1$), 0.06 mmol 十六烷基三甲基溴化铵 (CTMAB), N_2 保护下于 90 °C 反应 5 h. 此时反应所得偶联产物 $\mathbf{1a}$ 收率为 91.3%(表 2, Entry 10).

1.3 *N*-烃基-5-芳基吡啶-3-甲醛的合成

在上述最优条件下, 合成了系列 *N*-烃基-5-芳基吡啶-3-甲醛($\mathbf{1}$), 结果见表 3.

如表 3 所示, 化合物 $\mathbf{2}$ 与多种(取代)苯硼酸反应, 获得收率为 86.9%~93.1%的偶联产物. 苯硼酸上取代基对反应速度有一定影响, 苯硼酸对位上有强推电子基甲氧基时反应时间缩短. 醛羰基的存在, 有利于 *N*-烃基-5-溴吡啶-3-甲醛与对甲氧基苯硼酸反应, 因含吸电子基卤代芳烃更易与对位推电子基取代芳基硼酸反应^[33].

1.4 紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱分析

化合物 $\mathbf{1a} \sim \mathbf{1m}$ 的紫外-可见吸收和荧光发射性质见表 4、图 1 和图 2.

由表 4 和图 1 可见, 各化合物的最大吸收峰均集中在 308 nm 附近, 此处的吸收峰主要是由分子的最高占据分子轨道(HOMO)向最低未占分子轨道(LUMO)的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁以及分子中 3 位醛基的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁引起. 对比各化合物的吸收光谱发现, 吡啶吡咯环 N 上的不同取代基, 以及吡啶 5 位上的不同的取代芳基对分子的紫外-可见吸收都有一些影响, 但规律性不强.

分子结构对化合物的荧光发射性能有很大影响, 共轭体系增大、供电子取代基、刚性平面结构等因素都有利于荧光发射. 由表 4 可见, 化合物 $\mathbf{1}$ 的荧光最大发射

表3 *N*-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛的合成Table 3 The syntheses of *N*-alkyl-5-arylindole-3-carboxaldehydes

Entry	R ¹	R ²	Product	Time/h	Yield ^b /%
1	C ₂ H ₅	H	1a	5	91.3
2	C ₂ H ₅	<i>p</i> -CH ₃	1b	5	87.6
3	C ₂ H ₅	<i>p</i> -Cl	1c	5	92.5
4	C ₂ H ₅	<i>p</i> -OCH ₃	1d	4	93.1
5	(CH ₃) ₂ CH	H	1e	5	90.7
6	(CH ₃) ₂ CH	<i>p</i> -CH ₃	1f	5	88.3
7	(CH ₃) ₂ CH	<i>p</i> -Cl	1g	5	91.5
8	(CH ₃) ₂ CH	<i>p</i> -OCH ₃	1h	4	91.0
9	PhCH ₂	H	1i	5	88.2
10	PhCH ₂	<i>p</i> -CH ₃	1j	5	86.9
11	PhCH ₂	<i>p</i> -Cl	1k	5	89.1
12	PhCH ₂	<i>p</i> -OCH ₃	1m	4	90.8

^a Reaction conditions: 1 mmol of **2**, 1.1 mmol of PhB(OH)₂, 2 mmol of K₃PO₄, 0.06 mmol of PdCl₂(dppf), 16 mL of Diox-H₂O (*V/V*=3/1), 0.06 mmol of CTMAB, 90 °C, under N₂. ^b Isolated yields. ^c Purified by recrystallization.

表4 化合物1的紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱数据

Table 4 Data of UV-vis absorption and fluorescence emission spectra of compound **1**

Compd.	UV-Vis absorption		Emission λ _{em} /nm
	λ _{max} /nm	ε/(mol·L ⁻¹ ·cm ⁻¹) at λ _{max}	
1a	308	40420	363
1b	308	35862	385
1c	309	32220	337
1d	309	44580	344, 421
1e	309	49800	351
1f	308	32565	382
1g	308	39360	370
1h	307	25340	349, 422
1i	307	43660	350
1j	308	40187	388
1k	308	24480	337
1m	306	30020	347, 425

^a Test conditions: compound **1** in CH₃CN (5 × 10⁻⁵ mol/L) at 25 °C.

波长在 337~388 nm, 吲哚吡咯环 N 上不同的取代基对该波长没有太大的影响(如表 4, **1a**, **1e**, **1i**), 这主要是因为此 N 上的取代基与吲哚环没有共轭作用。当吲哚 5 位芳基上带供电子基 OCH₃ 时, 化合物有更强的荧光发射; 而且, 除在 344~349 nm 有一个最大发射峰外, 在 421~425 nm 有另一个发射峰(图 2 和表 4, **1d**, **1h**, **1m**)。这是由于 OCH₃ 中 O 上孤对电子与芳环的 π 电子产生共

图1 化合物1在乙腈中的紫外-可见吸收光谱

Figure 1 UV-Vis spectra of compound **1** in CH₃CN

轭, 扩大了共轭范围, 因此使化合物的荧光发射增强, 同时在较长波长处产生另一个发射峰。

图2 化合物1在乙腈中的荧光发射光谱

Figure 2 Fluorescence spectra of compound **1** in CH₃CN

2 结论

以 5-溴吲哚为原料, 先经 Vilsmeier-Haack 反应制得 5-溴吲哚-3-甲醛(**3**), 再经 *N*-烷基化反应合成系列 *N*-烃基-5-溴吲哚-3-甲醛(**2**), 化合物 **2** 与苯硼酸经 Suzuki 偶联反应合成了系列目标产物 *N*-烃基-5-芳基吲哚-3-甲醛(**1**), 总收率为 72.9%~82.1%。关键步骤 Suzuki 偶联反应的优化条件为: 1 mmol 化合物 **2**, *n*(**2**):*n*(苯硼酸)=1:1.1, 2 mmol K₃PO₄, 0.06 mmol PdCl₂(dppf), 16 mL 1,4-二氧六环-水(*V/V*=3:1), 0.06 mmol CTMAB, N₂ 保护下于 90 °C 反应 4~5 h, 产物收率为 86.9%~93.1%。系列化合物 **1** 的紫外-可见最大吸收峰集中在 308 nm 附近, 荧光最大发射波长在 337~388 nm; 当吲哚 5 位芳基的对位连供电子基 OCH₃ 时, 化合物有最强的荧光发

射, 而且除 337~388 nm 峰外, 在 421~425 nm 有另一个发射峰。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-6 数字显微熔点测定仪(上海物理光学仪器厂, 温度未经校正); Eqinox55 红外光谱仪(德国 Bruker 公司); Inova 300NB 核磁共振仪(美国 Varian 公司); 4000QTRAP 质谱仪(美国 AB Sciex 公司); CHNS/O 2400 有机元素分析仪(美国 Perkin Elmer 公司); TU-1900 双光束紫外可见分光光度计(北京谱析通用仪器有限责任公司); 970CRT 荧光分光光度计(上海三科仪器有限公司)。

所用试剂均为市售分析纯或化学纯试剂, 未进一步纯化; 实验中所用水为去离子水。

3.2 实验方法

3.2.1 5-溴吡啶-3-甲醛(3)的合成

参照文献[34]方法合成。5-溴吡啶-3-甲醛(3)为浅黄色晶体, 收率 98.1%, m.p. 206.3~207.4 °C(文献值^[34] 207~208 °C)。

3.2.2 *N*-烃基-5-溴吡啶-3-甲醛(2)的合成

100 mL 二口瓶中加入 3.36 g (15 mmol) 5-溴吡啶-3-甲醛(3)、4.56 g (33 mmol) 无水 K₂CO₃、18 mmol 卤代烃、0.2 g 苄基三正丁基氯化铵(TBBAC)和 25 mL 乙腈, 回流状态下磁力搅拌反应一定时间(TLC 跟踪反应)。反应毕, 减压旋蒸蒸去乙腈, 滴加水至碳酸钾全溶, 过滤, 滤饼用无水乙醇重结晶, 得 *N*-烃基-5-溴吡啶-3-甲醛(2)。

N-乙基-5-溴吡啶-3-甲醛(2a): 化合物 3 与 C₂H₅I 反应 4 h, 浅黄色晶体, 收率 89.5%。m.p. 113.5~114.8 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 9.87 (s, 1H, CHO), 8.39 (s, 1H, PyH), 8.21 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, PhH), 7.62 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, PhH), 7.43 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H, PhH), 4.29 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3041, 2965, 2933, 1653, 1607, 1471, 1454, 1390, 808 cm⁻¹。

N-异丙基-5-溴吡啶-3-甲醛(2b): 化合物 3 与 *i*-C₃H₇Br 反应 12 h, 白色晶体, 收率 84.2%。m.p. 134.7~135.9 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 9.87 (s, 1H, CHO), 8.51 (s, 1H, PyH), 8.21 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, PhH), 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H, PhH), 7.43 (dd, *J*=8.7, 1.9 Hz, 1H, PhH), 4.87~4.79 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 1.50 [d, *J*=6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂]; IR (KBr) ν : 3043, 2970, 1656, 1603, 1392, 804 cm⁻¹。

N-苄基-5-溴吡啶-3-甲醛(2c): 化合物 3 与 PhCH₂Cl 反应 6 h, 浅棕色晶体, 收率 92.1%。m.p. 122.4~

123.5 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 9.90 (s, 1H, CHO), 8.51 (s, 1H, PyH), 8.22 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, PhH), 7.57 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, PhH), 7.40 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H, PhH), 7.33~7.25 (m, 5H, PhH), 5.53 (s, 2H, CH₂Ph); IR (KBr) ν : 3025, 1655, 1603, 1566, 1496, 1465, 1451, 800 cm⁻¹。

3.2.3 *N*-烃基-5-芳基吡啶-3-甲醛(1)的合成

50 mL 三口瓶中加入 1.1 mmol 苯硼酸、6 mL 1,4-二氧六环、4 mL 水、44 mg (0.06 mmol) PdCl₂(dppf)、0.42 g (2.0 mmol) K₃PO₄ 及 21.9 mg (0.06 mmol) CTMAB, 氮气保护下搅拌 10 min, 滴加 6 mL 溶有 1 mmol *N*-烃基-5-溴吡啶-3-甲醛(2)的 1,4-二氧六环溶液, 90 °C 下搅拌反应 4~5 h (TLC 跟踪反应)。反应毕, 冷至室温, 过滤; 滤液加入 15 mL 乙酸乙酯和 8 mL 水摇振, 静置分层, 水层用乙酸乙酯萃取(10 mL×2)。合并有机层, 无水硫酸镁干燥过夜, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物用无水乙醇重结晶, 得产物 1。

N-乙基-5-苄基吡啶-3-甲醛(1a): 化合物 2a 与苯硼酸反应 5 h, 浅棕色固体, 收率 91.3%。m.p. 158.1~158.7 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 10.01 (s, 1H, CHO), 8.55 (s, 1H, PyH), 7.80~7.65 (m, 3H, PhH), 7.59 (dd, *J*=8.5, 1.4 Hz, 1H, PhH), 7.53~7.39 (m, 3H, PhH), 7.37~7.30 (m, 1H, PhH), 4.24 (q, *J*=7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.58 (t, *J*=7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃); IR(KBr) ν : 3063, 2990, 1650, 1527, 1469, 1394, 1151, 1074, 747 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 250.2 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₇H₁₅NO: C 81.90, H 6.06, N 5.62; found C 81.85, H 6.09, N 5.63。

N-乙基-5-(4-甲基苄基)吡啶-3-甲醛(1b): 化合物 2a 与 4-甲基苄硼酸反应 5 h, 浅棕色固体, 收率 87.6%。m.p. 194.1~195.2 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 10.02 (s, 1H, CHO), 8.53 (s, 1H, PyH), 7.76 (s, 1H, PhH), 7.67~7.53 (m, 3H, PhH), 7.48~7.39 (m, 1H, PhH), 7.29~7.24 (m, 2H, PhH), 4.26 (q, *J*=7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.59 (t, *J*=7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3123, 2920, 2821, 1646, 1527, 1469, 1384, 1075, 805 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 264.3 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₇NO: C 82.10, H 6.51, N 5.32; found C 82.04, H 6.54, N 5.34。

N-乙基-5-(4-氯苄基)吡啶-3-甲醛(1c): 化合物 2a 与 4-氯苄硼酸反应 5 h, 深棕色固体, 收率 92.5%。m.p. 181.2~181.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 10.01 (s, 1H, CHO), 8.51 (s, 1H, PyH), 7.78 (s, 1H, PhH), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, PhH), 7.54 (dd, *J*=8.5, 1.3 Hz, 1H, PhH), 7.47~7.38 (m, 3H, PhH), 4.27 (q, *J*=7.3 Hz, 2H,

CH_2CH_3), 1.59 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3); IR (KBr) ν : 3123, 2976, 2923, 1643, 1527, 1463, 1384, 1094, 843 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 284.2, 286.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOCl}$: C 71.96, H 4.97, N 4.94; found C 72.01, H 4.94, N 4.95.

N-乙基-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲醛(**1d**): 化合物 **2a** 与 4-甲氧基苯硼酸反应 4 h, 深棕色固体, 收率 93.1%. m.p. 197.5~198.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.01 (s, 1H, CHO), 8.49 (s, 1H, PyH), 7.76 (s, 1H, PhH), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, PhH), 7.55 (dd, $J=8.6$, 1.7 Hz, 1H, PhH), 7.44~7.39 (m, 1H, PhH), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, PhH), 4.26 (q, $J=7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 1.59 (q, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3); IR (KBr) ν : 3125, 2918, 2841, 1644, 1529, 1475, 1384, 1247, 809 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 280.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C 77.40, H 6.13, N 5.01; found C 77.46, H 6.09, N 4.98.

N-异丙基-5-苯基吡啶-3-甲醛(**1e**): 化合物 **2b** 与苯硼酸反应 5 h, 浅黄色固体, 收率 90.7%. m.p. 129.2~129.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.03 (s, 1H, CHO), 8.55 (s, 1H, PyH), 7.86 (s, 1H, PhH), 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, PhH), 7.59 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1H, PhH), 7.51~7.41 (m, 3H, PhH), 7.37~7.33 (m, 1H, PhH), 4.82~4.66 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.64 [d, $J=6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; IR (KBr) ν : 3102, 2976, 2805, 1646, 1528, 1466, 1412, 1189, 764 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 264.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$: C 82.10, H 6.51, N 5.32; found C 82.01, H 6.55, N 5.33.

N-异丙基-5-(4-甲基苯基)吡啶-3-甲醛(**1f**): 化合物 **2b** 与 4-甲基苯硼酸反应 5 h, 浅棕色固体, 收率 88.3%. m.p. 128.1~129.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.02 (s, 1H, CHO), 8.53 (s, 1H, PyH), 7.86 (s, 1H, PhH), 7.65~7.54 (m, 3H, PhH), 7.49~7.43 (m, 1H, PhH), 7.29~7.23 (m, 2H, PhH), 4.79~4.67 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.42 (s, 3H, CH_3), 1.63 [d, $J=6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; IR (KBr) ν : 3121, 2978, 2820, 1654, 1527, 1467, 1412, 1178, 798 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 278.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$: C 82.28, H 6.90, N 5.05; found C 82.25, H 6.93, N 5.07.

N-异丙基-5-(4-氯苯基)吡啶-3-甲醛(**1g**): 化合物 **2b** 与 4-氯苯硼酸反应 5 h, 浅棕色固体, 收率 91.5%. m.p. 123.1~123.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.01 (s, 1H, CHO), 8.51 (s, 1H, PyH), 7.87 (s, 1H, PhH), 7.60 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, PhH), 7.53 (dd, $J=8.6$, 1.6 Hz, 1H, PhH), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, PhH), 7.43~7.37 (m, 2H, PhH),

4.80~4.65 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.63 [d, $J=6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; IR (KBr) ν : 3104, 2976, 2804, 1649, 1529, 1465, 1392, 1192, 796 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 298.4, 300.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NOCl}$: C 72.60, H 5.42, N 4.70; found C 72.70, H 5.41, N 4.67.

N-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲醛(**1h**): 化合物 **2b** 与 4-甲氧基苯硼酸反应 4 h, 浅灰色固体, 收率 91.0%. m.p. 226.4~227.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.02 (s, 1H, CHO), 8.50 (s, 1H, PyH), 7.85 (s, 1H, PhH), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, PhH), 7.57~7.51 (m, 1H, PhH), 7.48~7.42 (m, 1H, PhH), 6.99 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, PhH), 4.77~4.68 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.87 (s, 3H, OCH_3), 1.63 [d, $J=5.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; IR (KBr) ν : 3104, 2977, 2817, 1650, 1521, 1467, 1304, 1185, 807 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 294.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C 77.79, H 6.53, N 4.78; found C 77.71, H 6.56, N 4.76.

N-苄基-5-苯基吡啶-3-甲醛(**1i**): 化合物 **2c** 与苯硼酸反应 5 h, 浅黄色固体, 收率 88.2%. m.p. 107.4~108.3 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[18] 101 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.02 (s, 1H, CHO), 8.56 (s, 1H, PyH), 7.81~7.61 (m, 3H, PhH), 7.55 (dd, $J=8.5$, 1.4 Hz, 1H, PhH), 7.50~7.15 (m, 9H, PhH), 5.39 (s, 2H, CH_2Ph); IR (KBr) ν : 3104, 2840, 1652, 1527, 1452, 1385, 1168, 769, 699 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 312.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$: C 84.86, H 5.50, N 4.50; found C 84.79, H 5.53, N 4.51.

N-苄基-5-(4-甲基苯基)吡啶-3-甲醛(**1j**): 化合物 **2c** 与 4-甲基苯硼酸反应 5 h, 浅黄色固体, 收率 86.9%. m.p. 91.3~92.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.97 (s, 1H, CHO), 8.62 (s, 1H, PyH), 7.70~7.57 (m, 3H, PhH), 7.53 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 1H, PhH), 7.39~7.30 (m, 4H, PhH), 7.29~7.24 (m, 2H, PhH), 7.21~7.12 (m, 2H, PhH), 5.27 (s, 2H, CH_2Ph), 2.44 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3027, 2918, 2810, 1657, 1529, 1471, 1384, 1162, 800 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 326.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$: C 84.89, H 5.89, N 4.30; found C 84.94, H 5.86, N 4.29.

N-苄基-5-(4-氯苯基)吡啶-3-甲醛(**1k**): 化合物 **2c** 与 4-氯苯硼酸反应 5 h, 浅黄色晶体, 收率 89.1%. m.p. 112.6~112.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.01 (s, 1H, CHO), 8.52 (s, 1H, PyH), 7.75 (s, 1H, PhH), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, PhH), 7.53~7.32 (m, 7H, PhH), 7.24~7.17 (m, 2H, PhH), 5.39 (s, 2H, CH_2Ph); IR (KBr) ν : 3098, 2818, 1659, 1530, 1450, 1401, 1384, 1160, 805 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 346.4, 348.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for

C₂₂H₁₆NOCl: C 76.41, H 4.66, N 4.05; found C 76.48, H 4.63, N 4.03.

N-苄基-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲醛(**1m**): 化合物**2c**与4-甲氧基苯硼酸反应4 h, 浅棕色固体, 收率90.8%. m.p. 162.8~164.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10.00 (s, 1H, CHO), 8.51 (s, 1H, PyH), 7.71 (s, 1H, PhH), 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, PhH), 7.50 (dd, *J*=8.8, *J*=1.4 Hz, 1H, PhH), 7.39~7.31 (m, 4H, PhH), 7.23~7.17 (m, 2H, PhH), 6.98 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, PhH), 5.37 (s, 2H, CH₂Ph), 3.86 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν: 3097, 2966, 1654, 1525, 1469, 1393, 1255, 1159, 808 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 342.4 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₃H₁₉NO₂: C 80.92, H 5.61, N 4.10; found C 80.98, H 5.58, N 4.12.

3.2.4 紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱的测定

准确称取待测样品(±0.1 mg), 用50 mL乙腈溶解样品并加入100 mL容量瓶中, 定容配成1×10⁻⁴ mol·L⁻¹母液; 准确移取母液, 定容稀释配成5×10⁻⁵ mol·L⁻¹测试液. 参照文献[35]方法, 分别用TU-1900双光束紫外可见分光光度计和970CRT荧光分光光度计, 室温下测定系列化合物**1**在乙腈中的紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱.

辅助材料(Supporting Information) N-苄基-5-芳基吡啶-3-甲醛化合物**1**的¹H NMR谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- Tiwari, R. K.; Singh, D.; Singh, J.; Yadav, V.; Pathak, A. K.; Dabur, R.; Chhillar, A. K.; Singh, R.; Sharma, G. L.; Chandra, R.; Verma, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 413.
- Zhai, X.; Fang, Y.-Y.; Leng, X.; Ma, C.-L.; Zeng, L.-L.; Gong, P. *Chin. J. Med. Chem.* **2008**, (4), 254 (in Chinese). (翟鑫, 房元英, 冷雪, 马崇雷, 曾兰兰, 宫平, 中国药物化学杂志, **2008**, (4), 254.)
- Tiwari, R. K.; Verma, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 2747.
- Chen, L.-R.; Wang, Y.-C.; Lin, Y.-W.; Chou, S.-Y.; Chen, S.-F.; Liu, L.-T.; Wu, Y.-T.; Kuo, C.-J.; Chen, T.-S.; Juang, S.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3058.
- Giampieri, M.; Balbi, A.; Mazzei, M.; Colla, P. L.; Ibba, C.; Loddo, R. *Antiviral Res.* **2009**, *83*, 179.
- Dahlhaus, J.; Georgi, G.; Mueller, J. D. *DE 10124600*, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 386319].
- Staub, R. E.; Feng, C.; Onisko, B.; Bailey, G. S.; Firestone, G. L.; Bjeldanes, L. F. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 101.
- Xu, M.-H.; Zhang, G.-Y.; Xie, Z.-X.; He, C.-M. *Chin. J. Digestion* **2002**, *10*, 6052 (in Chinese). (徐美华, 张桂英, 谢兆霞, 何春梅, 中华消化杂志, **2002**, *10*, 6052.)
- James, D. A.; Koya, K.; Li, H.; Liang, G.; Xia, Z.; Ying, W.; Wu, Y.; Sun, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1784.
- Duan, C.-F.; Yang, Y.-J. *Acta Pharm. Sin.* **1996**, *31*, 182 (in Chinese). (段传凤, 杨依军, 药学报, **1996**, *31*, 182.)
- Horiuchi, T.; Miura, H.; Uehida, S. *Chem. Commun.* **2003**, *24*, 3036.
- Horiuchi, T.; Miura, H.; Sumioka, K.; Uchida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12218.
- Zhan, W.-S.; Pan, S.; Li, Y.-Z.; Chen, M.-D. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2009**, *25*, 2087 (in Chinese). (詹卫伸, 潘石, 李源作, 陈茂笃, 物理化学学报, **2009**, *25*, 2087.)
- Ge, Y.-H.; Wu, Y.-M.; Xue, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 563 (in Chinese). (葛裕华, 吴亚明, 薛忠俊, 有机化学, **2006**, *26*, 563.)
- Da, B.-L. *Flavour Fragrance Cosmetics* **1995**, *28*, 22 (in Chinese). (笪宝林, 香料香精化妆品, **1995**, *28*, 22.)
- Zhang, R.; Li, J.-T.; Fu, C.-L.; Luo, X.-T. *Mater. Rev.* **2011**, *25*, 61 (in Chinese). (张蓉, 李锦堂, 傅翠梨, 罗学涛, 材料导报, **2011**, *25*, 61.)
- Yu, K.; Guan, S.-X.; Zhang, H.-W.; Zhou, B.-B.; Li, L. *Nat. Sci. J. Harbin Normal Univ.* **2006**, *22*, 70 (in Chinese). (于凯, 关淑霞, 张宏伟, 周百斌, 李玲, 哈尔滨师范大学自然科学学报, **2006**, *22*, 70.)
- Kiliç, Z.; Işgör, Y. G.; Ölgün, S. *Arch. Pharm.* **2009**, *342*, 333.
- Go, M. L.; Leow, J. L.; Gorla, S. K.; Schüller, A. P.; Wang, M.; Casey, P. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6838.
- Winter-Vann, A. M.; Baron, R. A.; Wong, W.; Dela C. J.; York, J. D.; Gooden, D. M.; Bergo, M. O.; Young, S. G.; Toone, E. J.; Casey, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 4336.
- Valdenaire, A.; Pothier, J.; Renneberg, D.; Riederer, M. A.; Peter, O.; Leroy, X.; Gnerre, C.; Fretz, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 944.
- Li, Q. Q.; Zou, J. H.; Chen, J. W.; Liu, Z. J.; Qin, J. G.; Li, Z.; Cao, Y. *Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 5816.
- Lo, K. K.-W.; Chung, C.-K.; Zhu, N.-Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 475.
- Chen, F.-F.; Bian, Z.-Q.; Liu, Z.-W.; Nie, D.-B.; Chen, Z.-Q.; Huang, C.-H. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2507.
- Martin, A. R.; Yang, Y. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221.
- Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.
- Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A. B.; Yang, Y. H. *Chem. Scr.* **1988**, *28*, 281.
- Zhang, H.; Kwong, F. Y.; Tian, Y.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6886.
- Gao, F.-Q.; He, H.-J.; Wang, X.-M.; Guo, Q. *Fine Chem.* **2012**, *29*, 1142 (in Chinese). (高丰琴, 何汉江, 王小明, 郭强, 精细化工, **2012**, *29*, 1142.)
- Xin, B.-W. *Chin. J. Appl. Chem.* **2008**, *25*, 895 (in Chinese). (辛炳炜, 应用化学, **2008**, *25*, 895.)
- DeVasher, R. B.; Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7919.
- Bumagin, N. A.; Korolev, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3057.
- Mao, P.; Yang, L.-R.; Liu, X.-J.; Cai, Y.-J.; Zhao, C.-L.; Song, M.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1828 (in Chinese). (毛璞, 杨亮茹, 刘秀君, 蔡雅静, 赵成磊, 宋毛平, 有机化学, **2011**, *31*, 1828.)
- Haruaki, I.; Kazuaki, Y.; Jun'ichi, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6186.
- Zhang, W.; Jin, X.-L.; Yu, X.-G.; Zhou, J.; Tang, G.-P.; Peng, D.-H.; Hu, J.-M.; Zhong, C.-F. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *749*, 26. (Li, L.; Fan, Y.)