铑(III)催化吲哚甲酰胺衍生物与末端炔烃的 C—H 活化/环化反应

王亮^{*,a,b} 瞿星^a 李站^a 彭望明^{*,a}^(a) 江汉大学光电化学材料省部共建教育部重点实验室 武汉 430056^(b) 江汉大学化学与环境工程学院 武汉 430056

摘要 报道了铑(III)催化的吲哚甲酰胺衍生物与末端的炔烃发生的 C—H 活化/环化反应, 能够高效地构建多环吲哚类化合物, 收率为 85%~98%。该反应操作简便、反应条件温和、催化剂用量低, 并使用具有氧化性的导向基团, 不需要添加额外氧化剂。研究了该反应的分子间的竞争性试验, 推测了可能的反应机理。所有化合物均采用 NMR, IR, 高分辨质谱等多种谱学技术进行了结构表征。

关键词 铑催化剂; 氧化性导向基团; C—H 活化; 多环吲哚

Rhodium(III)-Catalyzed C—H Activation/Cyclization of Indole-2-amides Derivatives and Terminal Alkynes

Wang, Liang^{*,a,b} Qu, Xing^a Li, Zhan^a Peng, Wangming^{*,a}^(a) Key Laboratory of Optoelectronic Chemical Materials and Devices of Ministry of Education, Jianghan University, Wuhan 430056^(b) School of Chemical and Environmental Engineering, Jianghan University, Wuhan 430056

Abstract A simple and efficient Rh-catalyzed the C—H activation/cyclization reaction of indole-2-amides and alkynes was developed. A series of novel pyrido[3,4-*b*]indol-1-ones can be efficiently obtained with high to excellent yields using the internal oxidant at room temperature. The transformations have a wide range of substrates with various functional groups. Inter-molecular competition experiment was conducted, and a plausible mechanism was proposed. The structures of all compound were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS.

Keywords rhodium catalyst; oxidative directing group; C—H activation; polycyclic indoles

众所周知, 多环吲哚是一类重要的含氮杂环化合物, 它们广泛存在于许多天然产物和药物分子中, 具有多种多样的生物、药理活性^[1]。研究表明, 在“亚型选择性 GABAA 型受体激动剂”的药物研发项目中, 化合物 SL651498 被认为是能够治疗广泛性焦虑症和肌肉痉挛的候选药物^[2]。据不完全统计, 含有多环吲哚结构单元的天然产物有 3000 多种, 其中 40 多种已应用于医疗临床。因此, 多环吲哚骨架被认为是发现新型药物先导分子的“优势结构”, 其化学合成一直吸引着化学家们的广泛研究兴趣^[3]。

近些年, 过渡金属催化的 C—H 活化反应因具有高原子经济性、高合成效率而备受人们的关注, 已经成为一个具有广泛应用前景的合成方法^[4]。通过导向基团诱

图 1 具有生物活性的多环吲哚化合物

Figure 1 Structures of some biologically active polycyclic indoles

* E-mail: wangliang@jhun.edu.cn

Received December 14, 2014; revised January 4, 2015; published online January 9, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21302064)

国家自然科学基金(No. 21302064)资助项目。

导^[5]的C—H活化反应可以有效的构建C—C^[6]、C—N^[7]、C—O^[8]、C—S^[9]、C—X^[10] (X=F、Cl、Br、I), 甚至可以构建用其他方法较难实现的化学键, 如C—P^[11]、C—B^[12]、C—Si^[13]键等. 成键方式的多样性, 使得C—H活化反应在杂环化合物的构建中表现出一定的活力, 如苯并噁唑、咪唑、吡咯、色满、喹啉等^[14]. 尤其是在多环吡啶化合物的构建中取得了一定的进展. 2010年, Jiao小组^[15]使用O₂作为绿色的氧化剂, 报道了钨催化的吡啶基亚胺与末端炔烃的分子间C—H活化/环化反应, 能够高效地合成咪唑类化合物. 但是该反应需要加入四丁基溴化铵以及分子筛作为添加剂, 以促进反应的进行. 同年, Miura等^[16]报道了2-芳基吡啶与炔烃在铑催化作用下的脱羧/C—H活化反应, 成功地构建了吡啶[2,1-*a*]异咪唑类化合物, 值得一提的是他们使用Cu(OAc)₂/O₂作为氧化体系. 在2012年, Xiao小组^[17]报道了Pd(OAc)₂催化的区域选择性的吡啶类化合物的串联C—H烯化/环化反应, 以中等到较好的收率获得相应的吡啶并咪唑类化合物, 在反应过程中使用乙酸锂和乙酸钠混合碱能够显著地提高反应的收率. 尽管这些反应能够有效地构建多环吡啶, 但是反应过程中仍需要添加额外的金属氧化剂、较高的反应温度以及大大过量的添加剂. 在2011年, Guimond等^[18]成功地发展了一类具有氧化性的导向基团, 在铑(III)催化剂作用下, *N*-甲氧基苯甲酰胺能够与炔烃经过C—H活化/环化反应, 高选择性地合成异咪唑酮类化合物. 因此, 我们将具有氧化性的导向基团的策略引入到吡啶骨架的衍生物, 并用C—H活化反应作为关键步骤, 实现吡啶[3,4-*b*]吡啶-1-酮类多环吡啶的高效构建.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们首先以*N*-甲氧基吡啶甲酰胺, 二苯基乙炔为原料作模板反应, 进行了反应条件的优化. 探索催化剂用量、温度、反应溶剂以及碱等因素对反应的影响, 其结果见表1. 首先, 使用2.5 mol%的[RhCp*Cl₂]₂金属络合物作为催化剂, 以甲醇作为溶剂, 并使用两倍量的乙酸铯作为碱, 考察反应温度对反应收率的影响(表1, Entries 1~3). 在60 °C反应能够在10 min之内完成, 以98%的收率获得相应的吡啶[3,4-*b*]吡啶-1-酮(**3a**). 随后, 降低反应的温度到40 °C时, 收率尽管略有下降, 但反应也能在30 min内完成. 当在室温下反应时, 反应能够在1 h内完成, 并能获得96%的收率. 考虑操作简便性和条件的温和性, 我们选择在室温条件下进行反应, 并探索了不同碱对反应的影响(表1, Entries 4~8). 在考察的几种碱中, 如乙酸钾、碳酸钾、磷酸钾等, 反应收率

都能够达到90%以上, 其中碳酸钾作碱时反应速度最快, 能够在10 min内完成. 接下来, 我们对反应的催化剂用量进行了筛选(表1, Entries 9~11), 发现催化剂的用量对反应速度的影响很大, 当使用1 mol%或0.5 mol%催化剂时, 需要1 h才能完成反应, 并且收率稍有下降. 考虑到催化效率和应用前景, 我们选择0.5 mol%的催化剂用量, 对反应过程中碱的用量进行了考察(表1, Entries 12~14). 令我们感到高兴的是使用50 mol%的碳酸钾, 反应也能够很好的进行, 并且收率并未受到影响. 当继续降低碱用量到25 mol%时, 反应的速度并未受到影响, 但是收率由95%下降到92%. 最后, 确定了最佳的碱用量为50 mol%时, 我们探索了各种溶剂对反应收率的影响(表1, Entries 15~21). 各种质子性溶剂, 如甲醇、乙醇、异丙醇等溶剂中进行反应时, 反应都能够顺利发生, 其中以甲醇和乙醇的效果最好. 非质子性的溶剂, 如四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、甲苯等溶剂, 反应的收率相对较低. 最后, 我们对底物中氮原子上的取代基进行了考察(表1, Entries 22~24), 发现未取代时, 反应体系非常复杂, 并未有明显的产物形成. 当使用苄基时, 反应也能够以95%的收率获得相应的产物. 当使用烯丙基时, 进行24 h后, 原料仍有些剩余.

1.2 *N*-甲氧基吡啶甲酰胺与炔烃的反应

模板反应筛选得到的优化条件为: 吡啶甲酰胺衍生物**1a** (0.3 mmol)、末端取代的乙炔**2a** (0.36 mmol)、催化剂[RhCp*Cl₂]₂ (0.5 mol%)、碳酸钾(0.15 mmol)以及甲醇(1.5 mL)无需特殊的保护, 在室温下反应. 为了探索反应体系的适用范围, 我们选取了不同取代基的反应原料进行拓展, 成功地制备了一组多环吡啶类衍生物(表2). 从表2的实验数据可以得出: 在吡啶甲酰胺上和炔烃分子上引入取代基, 对反应的收率影响较小, 都能够以较高的收率获得目标产物, 最高收率可达98%(表2, Entries 2, 8). 考察吡啶环上取代基不同对反应的影响(表2, Entries 2~9), 当吡啶环上R¹基团为供电子基团如甲基或甲氧基时, 产率都在90%以上(表2, Entry 2, 6~9). 当R¹基团为吸电子取代基如氟或三氟甲基时, 反应能够较好的进行, 分别获得91%和96%的收率(表2, Entries 3, 5). 取代基的位置变换以及取代基的数量对反应几乎没有影响, 都能够以较高的收率获得相应的多环吡啶产物(表2, Entries 6~9). 与此同时, 反应还具有较好的官能团容忍性, 吡啶环上R¹取代基可以是卤素如氟或氯(表2, Entries 3, 4). 考察炔烃分子上不同取代基对反应的影响(表2, Entries 10~15), 当炔烃分子苯环上引入供电子基团的甲基或甲氧基, 吸电子基的卤素如氯原子, 反应都能够顺利的进行, 并获得较高的收率(表2, Entry 10~14). 当使用3-己炔时, 反应在室温下较

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base (mol%)	Solvent	x/mol%	Temp./°C	R	Time	Yield ^b /%
1	CsOAc (200)	CH ₃ OH	2.5	60	Me	10 min	98
2	CsOAc (200)	CH ₃ OH	2.5	40	Me	30 min	96
3	CsOAc (200)	CH ₃ OH	2.5	25	Me	1 h	96
4	NaOAc (200)	CH ₃ OH	2.5	25	Me	4 h	93
5	LiOAc (200)	CH ₃ OH	2.5	25	Me	5 h	95
6	KOAc (200)	CH ₃ OH	2.5	25	Me	3 h	97
7	K ₂ CO ₃ (200)	CH ₃ OH	2.5	25	Me	10 min	97
8	K ₃ PO ₄ (200)	CH ₃ OH	2.5	25	Me	30 min	92
9	K ₂ CO ₃ (200)	CH ₃ OH	1.5	25	Me	20 min	97
10	K ₂ CO ₃ (200)	CH ₃ OH	1.0	25	Me	1 h	95
11	K ₂ CO ₃ (200)	CH ₃ OH	0.5	25	Me	1 h	95
12	K ₂ CO ₃ (100)	CH ₃ OH	0.5	25	Me	1 h	95
13	K ₂ CO ₃ (50)	CH ₃ OH	0.5	25	Me	1 h	95
14	K ₂ CO ₃ (25)	CH ₃ OH	0.5	25	Me	2 h	92
15	K ₂ CO ₃ (50)	EtOH	0.5	25	Me	1 h	95
16	K ₂ CO ₃ (50)	<i>i</i> -PrOH	0.5	25	Me	2 h	84
17	K ₂ CO ₃ (50)	<i>t</i> -BuOH	0.5	25	Me	2 h	91
18	K ₂ CO ₃ (50)	THF	0.5	25	Me	24 h	60
19	K ₂ CO ₃ (50)	DCE	0.5	25	Me	5 h	92
20	K ₂ CO ₃ (50)	CH ₃ CN	0.5	25	Me	5 h	88
21	K ₂ CO ₃ (50)	toluene	0.5	25	Me	24 h	85
22	K ₂ CO ₃ (50)	CH ₃ OH	0.5	25	H	24 h	—
23	K ₂ CO ₃ (50)	CH ₃ OH	0.5	25	Bn	1 h	95
24	K ₂ CO ₃ (50)	CH ₃ OH	0.5	25	Allyl	24 h	85

^a Reaction conditions: indole-2-amide **1a** (0.30 mmol), alkynes **2a** (0.36 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (0.5 mol%), K₂CO₃ (0.15 mmol), solvent (1.5 mL) at the indicated temperature. ^b Isolated yield.

难进行完全, 需要在 60 °C 下, 并提高碳酸钾的用量, 延长反应时间才能够获得 88% 的收率(表 2, Entry 15). 从实验数据结果发现, 炔烃的结构改变对反应的影响很大.

1.3 分子间竞争反应实验研究

我们进行了分子间的竞争实验(Eq. 1). 将具有供电子基团的甲氧基和吸电子基团的三氟甲基两种吲哚甲酰胺底物, 同时与对苯基乙炔进行反应. 反应的收率通过高效液相色谱测定, 通过实验结果可以发现供电子基团反应速度和效率明显的优于吸电子基团的底物.

1.4 放大量实验研究

我们进行了放大量实验(Eq. 2). 当使用 5 mmol 的底物时, 仅需要 0.2 mol% 用量的铑催化剂, 反应也能够顺利的发生并且反应效率并没有明显的降低, 以优秀的

表 2 反应适用范围^a
Table 2 The reaction scope

Entry	Reactant 1	Reactant 2	Product 3	Yield ^b /%
1				96
2				98
3				91
4				95
5				96
6				95

续表

Entry	Reactant 1	Reactant 2	Product 3	Yield ^b /%
7			3g	92
8			3h	98
9			3i	90
10			3j	95
11			3k	93
12			3l	96

续表

Entry	Reactant 1	Reactant 2	Product 3	Yield ^b /%
13 ^c				85
14				95
15 ^c				88

^a Reaction conditions: indole-2-amide **1** (0.30 mmol), alkynes **2** (0.36 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (0.5 mol%), K₂CO₃ (0.15 mmol), MeOH (1.5 mL) at room temperature (25 °C). ^b Isolated yield. ^c K₂CO₃ (0.60 mmol), 60 °C.

收率获得 C—H 活化/环化的产物。因此, 我们发展的铑催化的吲哚甲酰胺与炔烃的 C—H 活化/环化反应在某些程度上具有工业生产应用的前景。

1.5 反应机理

根据以上的实验结果, 我们推测了可能的反应机理(图2)。如图2所示, 首先, *N*-甲氧基吲哚甲酰胺(**1a**)与催化剂[Cp*RhCl₂]₂在碱的协助下发生配位形成中间体 **I**。随后导向邻位的 C—H 活化, 并形成五元环状的金络合物 **II**。然后, 与炔烃发生插入反应形成中间体 **IV**, 经过还原消除以及 N—O 键的断裂形成 C—N 键。中间体 **V** 被质子化后形成产物, 并释放催化剂完成催化循环。

2 结论

以铑催化的 C—H 活化反应为关键步骤, 将具有氧

化性的导向基团引入到吲哚衍生物分子内, 并与炔烃发生成环反应, 高效构建多环吲哚类化合物。该催化反应体系具有催化剂用量低, 无需加入额外的氧化剂, 反应效率高, 反应条件温和, 底物适用范围广泛等优点。并且, 该方法为吡啶[3,4-*b*]吲哚-1-酮类衍生物的合成提供了高效、经济的方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker Avance II-400 MHz 核磁共振仪(以 TMS 为内标, CDCl₃ 及 DMSO-*d*₆ 为溶剂); Bruker micrOTOF-QII 型高分辨质谱仪; Bruker TENSOR27 型傅里叶变换红外光谱仪(直接涂片测定); WRS-2 型微机熔点仪; HCF-1 型热重分析仪; 柱层析用 200~300 目硅胶。所有试剂均为市

图2 可能的反应机理

Figure 2 Proposed reaction mechanism

售分析纯或化学纯, 使用均经标准方法进行无氧无水处理.

3.2 实验方法

在 10 mL 的 Schlenk 反应管中加入 *N*-甲氧基吲哚甲酰胺(**1**) (0.30 mmol)、炔烃 **2** (0.36 mmol)、无水 K_2CO_3 (0.15 mmol)、催化剂 $[RhCp^*_2Cl_2]_2$ (0.5 mol%) 以及 CH_3OH (1.5 mL), 在室温下搅拌反应, 用薄层层析谱法检测反应进程, 当原料反应完全后, 停止反应. 反应混合物用 $CHCl_3$ (20 mL) 转移单口瓶中(50 mL), 加入硅胶减压浓缩, 用硅胶柱层析分离纯化产物 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=2:1 或 1:2], 即得到纯净的多环吲哚产物 **3**.

3.3 目标化合物结构表征

9-甲基-3,4-二苯基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]吲哚-1-酮(**3a**)^[14b]: 白色固体, 产率 96%. m.p. 295~296 °C; 1H

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 10.61 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.25 (s, 3H), 6.92 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.30 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 156.9, 141.4, 136.6, 134.8, 133.7, 131.3, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.5, 126.5, 126.1, 125.9, 123.1, 121.9, 119.7, 116.2, 109.8, 31.2; IR ν : 3019, 2928, 1641, 1586, 1529, 1485, 1451, 1287, 1130, 1102, 970, 920, 740, 698 cm^{-1} .

9-甲基-3,4-二苯基-7-甲氧基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]吲哚-1-酮(**3b**): 白色固体, 产率 98%. m.p. 239~240 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 9.19 (s, 1H), 7.41~7.34 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.25~7.24 (m, 6H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 156.6, 153.5, 136.4, 134.7, 132.7, 130.3, 129.4, 128.5, 128.2, 127.8, 127.4, 126.2, 125.0, 121.8, 117.4, 115.9, 110.5, 103.6, 55.0, 31.2; IR ν : 3019, 2916, 2815, 1647, 1447, 1293, 1339, 1176, 1101, 917, 804, 769, 699 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{25}H_{20}N_2O_2Na$ [$M+Na^+$] 403.1417, found 403.1395.

9-甲基-3,4-二苯基-7-氟-1*H*-吡啶[3,4-*b*]吲哚-1-酮(**3c**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 301~302 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.20 (s, 1H), 7.37 (s, 3H), 7.30~7.26 (m, 7H), 7.07 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.2, 156.4, 142.1, 142.0, 136.3, 134.7, 134.2, 131.2, 129.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7, 126.6, 126.1, 124.6, 124.5, 118.5, 115.8, 109.0, 108.8, 96.1, 95.8, 31.42. IR ν : 3079, 2943, 2847, 1647, 1485, 1391, 1283, 1198, 1152, 939, 758, 695 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{24}H_{17}FN_2ONa$ [$M+Na^+$] 391.1217, found 391.1191.

9-甲基-3,4-二苯基-7-氯-1*H*-吡啶[3,4-*b*]吲哚-1-酮(**3d**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 247~248 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.24 (s, 1H), 7.42 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.40~7.33 (m, 3H), 7.32~7.22 (m, 7H), 6.88 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 156.6, 141.8, 136.2, 134.6, 134.2, 132.8, 131.2, 129.6, 128.6, 128.2, 127.8, 126.5, 125.9, 124.1, 120.6, 120.5, 115.8, 109.8, 31.4; IR ν : 3062, 2928, 1648, 1485, 1452, 1387, 1281, 1136, 1066, 891, 767 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{24}H_{17}ClN_2ONa$ [$M+Na^+$] 407.0922, found 407.0947.

9-甲基-3,4-二苯基-7-三氟甲基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]吲哚-1-酮(**3e**): 白色固体, 产率 96%. m.p. 295~296 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42~7.36 (m, 3H), 7.35~7.29 (m, 4H), 7.28~7.24 (m,

3H), 7.15 (dd, $J=8.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.9, 140.2, 136.1, 134.5, 134.4, 131.1, 129.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 125.9, 125.5, 124.2, 123.8, 123.2, 116.1, 115.9, 107.4, 107.3, 31.4; IR ν : 3062, 2935, 1643, 1499, 1451, 1393, 1338, 1169, 1062, 973, 896, 772 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 441.1185, found 441.1203.

9-甲基-3,4-二苯基-6-甲氧基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3f**): 淡黄色固体, 产率 95%. m.p. 311~312 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (s, 1H), 7.43~7.29 (m, 8H), 7.25 (m, 3H), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 153.6, 136.7, 136.6, 134.8, 132.8, 131.4, 129.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.5, 126.4, 125.2, 122.0, 117.5, 116.1, 110.6, 103.7, 55.2, 31.3; IR ν : 3080, 2933, 1641, 1485, 1387, 1294, 1221, 1141, 915, 863, 766 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 403.1417, found 403.1406.

9-甲基-3,4-二苯基-5-甲氧基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3g**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 327~328 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 7.37 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.24~7.11 (m, 10H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 148.5, 142.9, 140.9, 135.6, 135.0, 132.9, 131.8, 130.3, 129.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 126.6, 125.8, 118.6, 115.9, 99.4, 55.7, 33.9; IR ν : 3071, 2927, 2844, 2321, 1636, 1483, 1441, 1352, 1175, 1133, 1041, 905, 723 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 403.1417, found 403.1400.

9-甲基-3,4-二苯基-6,7-二甲氧基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3h**): 白色固体, 产率 98%. m.p. 316~317 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.82 (s, 1H), 7.49~7.28 (m, 7H), 7.25 (dd, $J=6.6, 2.5$ Hz, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.3, 150.5, 144.6, 136.8, 136.7, 134.9, 133.0, 131.5, 129.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 125.9, 124.9, 115.6, 114.1, 103.5, 91.7, 56.0, 55.5, 31.4; IR ν : 3013, 2928, 1632, 1466, 1343, 1242, 1101, 1027, 898, 850, 752 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 433.1523, found 433.1501.

9-甲基-3,4-二苯基-5,6,7-三甲氧基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3i**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 315~316 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.93 (s, 1H), 7.41~7.30 (m, 7H), 7.25~7.24 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.54 (s, 3H),

4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.6, 148.2, 142.6, 140.6, 136.6, 134.7, 133.1, 131.5, 130.0, 129.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.5, 126.4, 125.7, 118.3, 115.6, 99.1, 62.0, 61.2, 55.4, 33.6; IR ν : 3067, 2933, 1642, 1453, 1416, 1254, 1191, 1112, 908, 831, 697 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 463.1628, found 463.1600.

9-甲基-3,4-二(对甲苯基)-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3j**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 324~325 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.75 (s, 1H), 7.41 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 7.21~7.16 (m, 6H), 7.05 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.6, 141.3, 137.8, 137.1, 133.5, 132.1, 131.0, 129.3, 129.2, 128.9, 126.4, 126.2, 126.0, 123.2, 122.0, 119.6, 115.9, 109.7, 31.2, 21.4, 21.2; IR ν : 2918, 2866, 1636, 1507, 1454, 1391, 1335, 1104, 1019, 901, 819, 739 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 401.1624, found 401.1633.

9-甲基-3,4-二(间甲苯基)-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3k**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 253~254 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.92 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.23 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.20~7.07 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.0, 141.3, 137.8, 137.5, 136.5, 134.7, 133.8, 131.8, 130.3, 128.5, 128.3, 128.1, 127.7, 126.9, 126.4, 126.0, 123.2, 122.0, 119.6, 116.2, 109.7, 31.1, 21.4, 21.3; IR ν : 3025, 2923, 1644, 1485, 1458, 1337, 1294, 1110, 902, 793 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 401.1624, found 401.1640.

9-甲基-3,4-二(对甲氧基苯基)-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3l**): 淡黄色固体, 产率 96%. m.p. 324~325 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.21 (m, 4H), 6.93~6.91 (m, 4H), 6.78 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.2, 158.9, 156.7, 141.4, 133.5, 132.9, 132.3, 130.7, 128.9, 127.4, 126.5, 125.9, 123.2, 122.0, 119.7, 115.4, 114.0, 113.9, 113.7, 109.8, 55.3, 55.2, 31.2; IR ν : 2898, 2836, 1640, 1606, 1506, 1458, 1389, 1336, 1176, 1104, 1021, 912, 743 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 433.1523, found 433.1527.

9-甲基-3,4-二(对氯苯基)-1*H*-吡啶[3,4-*b*]咪唑-1-酮(**3m**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 375~376 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.62 (s, 1H), 7.47 (d, $J=5.8$ Hz,

2H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.29~7.23 (m, 4H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.02~6.98 (m, 1H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.4, 159.0, 156.8, 141.6, 133.9, 132.7, 131.2, 130.6, 129.0, 127.5, 126.6, 126.0, 123.4, 122.2, 119.8, 115.2, 114.2, 113.8, 109.9, 31.4; IR ν : 3079, 2926, 1642, 1486, 1457, 1394, 1294, 1088, 826, 735 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 441.0532, found 441.0537.

9-甲基-3,4-二(3,4-二甲基苯基)-1*H*-吡啶[3,4-*b*]吡啶-1-酮(**3n**): 黄色固体, 产率 95%. m.p. 279~280 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.76 (s, 1H), 7.45~7.35 (m, 2H), 7.11 (d, $J=9.9$ Hz, 3H), 7.04~6.90 (m, 4H), 6.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.6, 141.3, 136.4, 136.3, 135.5, 133.9, 133.5, 132.5, 132.2, 130.3, 129.6, 129.3, 128.5, 127.0, 126.4, 125.9, 123.3, 122.1, 119.6, 115.9, 109.7, 31.2, 19.8, 19.7, 19.65, 19.5; IR ν : 3082, 2922, 1647, 1492, 1450, 1336, 1281, 1099, 1015, 887, 732 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 429.1937, found 429.1596.

9-甲基-3,4-二乙基-1*H*-吡啶[3,4-*b*]吡啶-1-酮(**3o**): 淡黄色固体, 产率 88%. m.p. 143~144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.22 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.58~7.41 (m, 2H), 7.32~7.19 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.02 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.77 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.37~1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.3, 141.3, 135.1, 126.2, 126.1, 125.9, 123.2, 121.4, 119.8, 114.8, 109.9, 31.2, 23.2, 21.1, 14.8, 14.7; IR ν : 3077, 2964, 1647, 1450, 1329, 1298, 1060, 1017, 881, 778 cm^{-1} ; $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 277.1311, found 277.1330.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3o** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773.
(b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73.
- [2] Griebel, G.; Perrault, G.; Simiand, J.; Cohen, C.; Granger, P.; De-poortere, H.; Francon, D.; Avenet, P.; Schoemaker, H.; Evanno, Y.; Sevrin, M.; George, P.; Scatton, B. *CNS Drug Rev.* **2003**, *9*, 3.
- [3] (a) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.
(b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
(c) Bonjoch, J.; Solé, D. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455.
- [4] (a) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.
(b) Liu, Y.-J.; Xu, H.; Kong, W.-J.; Shang, M.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *Nature* **2014**, *515*, 389.
(c) McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *Nature* **2014**, *510*, 129.
(d) He, J.; Li, S.; Deng, Y.; Fu, H.; Laforteza, B. N.; Spangler, J. E.; Homs, A.; Yu, J.-Q. *Science* **2014**, *343*, 1216.
(e) Tang, R.; Li, G.; Yu, J.-Q. *Nature* **2014**, *507*, 215.
- [5] (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
(b) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
(c) Wang, Y.; Cheng, G.; Cui, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2018 (in Chinese).
(王勇, 程国林, 崔秀灵, 有机化学, **2012**, *32*, 2108.)
(d) Zhang, B.; Guan, H.-X.; Liu, B.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1487 (in Chinese).
(张博, 管哈曦, 刘斌, 史炳峰, 有机化学, **2014**, *34*, 1487.)
- [6] (a) Zhao, X.; Yu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8136.
(b) Yang, S.-D.; Sun, C.-L.; Fang, Z.; Li, B.-J.; Li, Y.-Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473.
(c) Xie, F.; Qi, Z.; Yu, S.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4780.
- [7] (a) Xu, J.; Wei, Z.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1208 (in Chinese).
(徐娟, 魏真, 李加荣, 有机化学, **2012**, *32*, 1208.)
(b) Thu, H. Y.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048.
(c) Sun, K.; Li, Y.; Xiong, T.; Zhang, J.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 1694.
(d) Zhang, Q.; Chen, K.; Rao, W.-H.; Zhang, Y.; Chen, F.-J.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13588.
- [8] (a) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300.
(b) Zhang, Y. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654.
- [9] (a) Zhao, X.; Dimitrijevic, E.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466.
(b) Sang, P.; Chen, Z.; Zou, J.; Zhang, Y. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2096.
(c) Chen, F.-J.; Liao, G.; Li, X.; Wu, J.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5644.
- [10] (a) Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Zhang, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416.
(b) Mei, T. S.; Giri, R.; Mangel, N.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215.
(c) Chu, L.; Xiao, K.-J.; Yu, J.-Q. *Science* **2014**, *346*, 451.
- [11] (a) Williams, N. A.; Uchimaru, Y.; Tanaka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1129.
(b) Dai, H. X.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134.
(c) Feng, C.-G.; Ye, M.; Xiao, K.-J.; Li, S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9322.
- [12] Zhang, L.-S.; Chen, G.; Wang, X.; Guo, Q.-Y.; Zhang, X.-S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3899.
- [13] Ghavtadze, N.; Melkonyan, F. S.; Gulevich, A. V.; Huang, C.; Gevorgyan, V. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 122.
- [14] (a) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
(b) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.
(c) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885.
(d) Li, D.; He, C.; Cai, H.; Wang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 203. (in Chinese).
(李丹丹, 何程林, 蔡海婷, 王官武, 有机化学, **2013**, *33*, 203.)
- [15] (a) Ding, S.; Shi, Z.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1540.
(b) Shi, Z.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2908.
- [16] Morimoto, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2068.
- [17] Wang, L.; Guo, W.; Zhang, X.-X.; Xia, X.-D.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 740.
- [18] (a) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.*

2010, 132, 6908.

(b) Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.*

2011, 133, 6449.

(c) Li, B.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12573.

(d) Zhang, Y.; Zheng, J.; Cui, S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6490.

(Qin, X.)