布朗斯特酸催化下邻羟基苯乙烯与吲哚的反应——1,1-二芳基乙烷类化合物的合成

江晓莉 戴伟 赵佳佳 石枫*

(江苏师范大学化学化工学院 徐州 221116)

摘要 1,1-二芳基乙烷骨架存在于许多具有生物活性的分子中, 该类化合物的合成受到了化学工作者的广泛关注. 实现了在消旋磷酸催化下结构普通的邻羟基苯乙烯与吲哚的反应, 高效高产率地合成了一系列具有结构多样性的 1,1-二芳基乙烷类化合物(产率高达 99%). 该反应是基于邻羟基苯乙烯在消旋磷酸催化下异构化成邻亚甲基苯醌中间体, 通过消旋磷酸对该中间体和吲哚的双氢键活化模式, 实现该反应的高效性. 该反应条件温和, 底物适用性广, 不仅为解决金属催化带来的金属残留、反应条件苛刻等问题提供了有效的策略, 同时也拓展了利用有机小分子催化来合成 1,1-二芳基乙烷类化合物的反应适用范围.

关键词 布朗斯特酸催化; 有机小分子催化; 1,1-二芳基乙烷; 邻羟基苯乙烯; 吲哚; 邻亚甲基苯醌

Brønsted Acid Catalyzed Reaction of *ortho*-Hydroxylstyrenes with Indoles: Synthesis of 1,1-Diarylethanes

Jiang, Xiaoli Dai, Wei Zhao, Jiajia Shi, Feng*

(School of Chemistry & Chemical Engineering, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116)

Abstract The skeleton of 1,1-diarylethane exists in many biologically important molecules. So, the synthesis of 1,1-diarylethanes has absorbed great attention from the chemists. This work has established a reaction of *ortho*-hydroxylstyrenes with indoles in the presence of racemic phosphoric acid, leading to the efficient synthesis of a series of 1,1-diarylethanes with structural diversity in high yields (up to 99%). This reaction is based on the fact that *ortho*-hydroxylstyrenes could transform into *ortho*-quinone methide under the catalysis of racemic phosphoric acid. The dual activation mode of racemic phosphoric acid to *ortho*-quinone methide and indole via forming two hydrogen bonds contributed greatly to the efficiency of the reaction. The mild reaction condition and wide substrate scope of the reaction will not only provide a useful strategy for solving the problems of residual metal and harsh reaction condition associated with metal catalysis, but also expand the applicability of organocatalytic reactions for the synthesis of 1,1-diarylethanes.

Keywords Brønsted acid catalysis; organocatalysis; 1,1-diarylethane; *ortho*-hydroxylstyrene; indole; *ortho*-quinone methide

1,1-二芳基乙烷骨架存在于许多具有生物活性的分子中(图 1). 例如, 化合物 **A** 具有抗乳腺癌的活性, 化合物 **B** 具有抗肺癌的作用, 化合物 **C** 对 MCF-7 肿瘤细胞具有细胞毒活性^[1]. 由于 1,1-二芳基乙烷的衍生物具有重要的生物和药理活性, 该类化合物的合成受到了化学工作者的广泛关注^[2].

在众多的合成方法中, Sigman 课题组^[3]发展了一种简便高效的方法. 该方法采用邻羟基苯乙烯作为反应试剂, 在 Pd 催化下异构化成邻亚甲基苯醌中间体, 再进一

步与芳香性的亲核试剂如吲哚、吡咯等反应, 从而生成 1,1-二芳基乙烷类化合物(Eq. 1).

然而, 该方法采用贵金属钯作为催化剂, 有可能会带来金属残留的问题, 这在生物活性分子的合成中要尽可能避免. 此外, 金属催化的反应体系一般对空气和水都比较敏感, 都需要无水无氧等相对较苛刻以及较为复杂的反应条件. 为了寻找更温和的反应体系和更简易的反应条件, 化学工作者致力于寻找新的合成策略或者新的催化方式来实现 1,1-二芳基乙烷类化合物的合成.

* E-mail: fshi@jsnu.edu.cn

Received January 2, 2016; revised January 26, 2016; published online February 2, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372002) and the Brand Major of Universities in Jiangsu Province.

国家自然科学基金(No. 21372002)、江苏高校品牌专业建设工程资助项目.

图1 具有生物活性的 1,1-二芳基乙烷类化合物

Figure 1 Bioactive compounds containing 1,1-diarylethane skeleton

有机小分子催化的反应具有反应条件温和、无金属残留、操作简便、成本低等优点, 已经成为合成生物活性分子的一种重要方法^[4]. 其中, 布朗斯特酸催化的反应发展非常迅速^[5], 我们课题组^[6]也发展了一系列布朗斯特酸催化的环加成反应或串联反应, 构建了多种具有潜在生物活性的杂环骨架. 我们^[7]曾经发现, 邻羟基苯

乙烯可以在手性布朗斯特酸(B*-H)催化下异构化成邻亚甲基苯醌中间体, 进一步与苯胺发生共轭加成而生成手性的 1,1-二芳基乙烷类化合物(Scheme 1). 在此工作基础之上, 我们设想可以用亲核性更强的吡啶代替苯胺作为亲核试剂, 在布朗斯特酸(B-H)催化下, 与邻亚甲基苯醌中间体发生共轭加成反应而生成含有吡啶母核的 1,1-二芳基乙烷类化合物(Eq. 2).

在我们进行该工作的过程中, Sun^[8]和 Wu 等^[9]分别报道了手性螺环磷酸催化下, 邻羟基苯乙烯与吡啶的催化不对称反应, 合成了手性的 1,1,1-三芳基乙烷类化合物(Eq. 3). 但是, 他们使用的邻羟基苯乙烯的结构比较特殊, 即必须使用二芳基的苯乙烯, 同时这两个芳基上至少要连有一个强的给电子基(如烷氧基、胺基). 所以, 我们采用的这种结构更为普通的邻羟基苯乙烯, 将会拓宽该类反应的适用范围, 对前人的研究进行有益的补充.

本文将报道结构普通的邻羟基苯乙烯与吡啶在布朗斯特酸催化下的反应, 高效高产率地合成一系列具有结构多样性的 1,1-二芳基乙烷类化合物(产率高达 99%). 该方法不仅为解决金属催化带来的金属残留、反应条件苛刻等问题提供了有效的策略, 同时也拓展了利用有机小分子催化来合成 1,1-二芳基乙烷类化合物的反应适用范围.

图式1 我们以前的工作

Scheme 1 Our previous work

1 结果与讨论

1.1 反应条件的筛选

我们以邻羟基苯乙烯(**1a**) (0.15 mmol)和吲哚(**2a**) (0.1 mmol)的反应作为模板反应,考察了不同的催化剂(布朗斯特酸)、溶剂、反应温度、催化剂的用量对反应的影响,实验结果见表 1. 通过筛选布朗斯特酸 **4a**~**4e** 可以发现,消旋磷酸 **4e**(表 1, Entry 5)的催化效果明显高于其余四种布朗斯特酸 **4a**~**4d** (表 1, Entries 1~4),可以促进该反应的进行而得到 84%产率的目标产物 **3aa**. 接着,在以消旋磷酸 **4e**作为最佳的催化剂条件下,又筛选了不同类型的溶剂(表 1, Entries 5~13),例如卤代烷烃类、酯类、腈类和醚类溶剂. 结果发现,该反应只能在甲苯和卤代烷烃中进行(表 1, Entries 5~8),而在酯、乙腈、醚类中几乎不能进行(表 1, Entries 9~13). 其中,该反应在甲苯中的产率最高,所以选定了甲苯作为最合适的反应介质(表 1, Entry 5). 然后,又进一步对反应的温度进行了优化(表 1, Entries 5, 14, 15). 我们发现,温度对模板反应的影响非常大,在 25 °C(表 1, Entry 14)反应几乎不进行,而在 80 °C(表 1, Entry 15)时反应的产率要比 60 °C(表 1, Entry 5)时有明显的提高,可以达到 95%. 在此基础上,我们又尝试着降低催化剂 **4e**的用量,发现降低催化量会导致产率明显地降低(表 1, Entry 16). 所以,最终我们确定了模板反应的最优条件为:在 35 mol%的消旋磷酸 **4e**催化下,甲苯作为溶剂在 80 °C进行反应(表 1, Entry 15).

1.2 反应的底物适用范围

在最优反应条件下,我们考察了反应的底物适用范围(表 2). 首先通过与吲哚 **2a** 的反应,研究了带有不同取代基的邻羟基苯乙烯 **1** 的适用情况(表 2, Entries 1~6). 发现邻羟基苯乙烯 **1** 上的取代基,无论是供电子基(表 2, Entries 2, 3)还是吸电子基(表 2, Entries 5, 6),都适用于该反应,在大多数情况下(除了氟作为取代基之外)都可以高产率地得到目标产物 **3** (81%~99%产率). 其次,我们研究了吲哚 **2** 的底物适用范围(表 2, Entries 7~18). 发现,吲哚环上 C(4)到 C(7)位都可以带有各种不同的给电子基或吸电子基,这些底物参与反应都能够得到中等到高的收率(66%~99%产率). 实验结果发现,取代基的电子效应对反应的收率有一定的影响. 在同一位置的不同取代基中,吸电子基通常比给电子基能够获得更高的收率. 例如 5-氯和 5-溴取代的吲哚(表 2, Entries 10, 11)比 5-甲基和 5-甲氧基取代的吲哚(表 2, Entries 8, 9)能够获得更高的收率. 此外, *N*-甲基取代的吲哚 **2m** 也能较好地参与反应,以 75%的产率得到相应的目标产物 **3am**(表 2, Entry 18). 但是,从产率可以看出,这种 *N*-

表 1 催化剂的筛选和反应条件的优化^a

Table 1 Screening of catalysts and optimization of reaction conditions

Entry	x mol% 4	Solvent	T/°C	Yield ^b /%
1	35 mol% 4a	Toluene	60	Trace
2	35 mol% 4b	Toluene	60	Trace
3	35 mol% 4c	Toluene	60	48
4	35 mol% 4d	Toluene	60	68
5	35 mol% 4e	Toluene	60	84
6	35 mol% 4e	CHCl ₃	60	78
7	35 mol% 4e	CH ₂ ClCH ₂ Cl	60	77
8	35 mol% 4e	CCl ₄	60	66
9	35 mol% 4e	AcOEt	60	Trace
10	35 mol% 4e	CH ₃ CN	60	Trace
11	35 mol% 4e	1,4-Dioxane	60	Trace
12	35 mol% 4e	THF	60	Trace
13	35 mol% 4e	Et ₂ O	25	Trace
14	35 mol% 4e	Toluene	25	Trace
15	35 mol% 4e	Toluene	80	95
16	20 mol% 4e	Toluene	80	80

^a Unless indicated otherwise, the reaction was carried out at 0.1 mmol scale in a solvent (1 mL) for 15 h, and the molar ratio of **1a** : **2a** was 1.5 : 1.

^b Isolated yield.

甲基保护的吲哚相比较 *N*-H 没有保护的吲哚 **2a**(表 2, Entry 1)而言,反应活性还是稍低一些. 尽管如此,该反应仍然具有较宽的底物适用范围,可以为合成结构多样性的 1,1-二芳基乙烷类化合物提供有效的方法.

此外,我们还对模板反应进行了放大量的实验(Eq. 4),并通过减少溶剂量来增大催化剂的有效浓度,从而把催化剂的用量降低到了 15 mol%,获得了较高的产率.

表 2 反应的底物的扩展^a
Table 2 Substrate scope of the reaction

Entry	3	R ¹ (1)	R ² /R ³ (2)	Yield ^b /%
1	3aa	H (1a)	H/H (2a)	95
2	3ba	MeO (1b)	H/H (2a)	99
3	3ca	Me (1c)	H/H (2a)	81
4	3da	F (1d)	H/H (2a)	59
5	3ea	Cl (1e)	H/H (2a)	89
6	3fa	Br (1f)	H/H (2a)	86
7	3ab	H (1a)	4-Me/H (2b)	94
8	3ac	H (1a)	5-Me/H (2c)	88
9	3ad	H (1a)	5-MeO/H (2d)	66
10	3ae	H (1a)	5-Cl/H (2e)	96
11	3af	H (1a)	5-Br/H (2f)	98
12	3ag	H (1a)	6-Me/H (2g)	83
13	3ah	H (1a)	6-F/H (2h)	88
14	3ai	H (1a)	6-Cl/H (2i)	89
15	3aj	H (1a)	6-Br/H (2j)	89
16	3ak	H (1a)	7-Me/H (2k)	96
17	3al	H (1a)	7-Cl/H (2l)	99
18	3am	H (1a)	H/Me (2m)	75

^a Unless indicated otherwise, the reaction was carried out at 0.1 mmol scale in toluene (1 mL) at 80 °C for 15 h, and the molar ratio of **1** : **2** was 1.5 : 1; ^b Isolated yield.

1.3 催化不对称反应的初步尝试

由于该反应可以在酸催化下进行, 产物又具有一个手性中心, 而手性磷酸已经成为一种高效的手性有机小分子催化剂^[5]. 所以, 我们初步尝试了用手性磷酸来催化模板反应(表 3). 通过筛选代表性的单磷酸 **5** 和双磷酸 **6**, 发现一些大位阻的手性磷酸 **5d**~**5f** 对反应具有相对较好的催化效果(表 3, Entries 4~6), 可以获得中等到较高的收率(47%~77%), 但是反应的对映选择性都较低(5%~20% *ee*). 而位阻较小的手性磷酸 **5a**~**5c** 对反应的催化活性比较低, TRIP 磷酸 **5g** 和双磷酸 **6** 几乎不能催化该反应. 虽然这些初步的结果不尽人意, 但是手

表 3 手性催化剂的筛选^a
Table 3 Screening of chiral catalysts

Entry	5 or 6	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	5a	12	0
2	5b	19	0
3	5c	17	11
4	5d	77	5
5	5e	64	20
6	5f	47	13
7	5g	Trace	—
8	6	Trace	—

^a Unless indicated otherwise, the reaction was carried out at 0.1 mmol scale in dichloromethane (1 mL) at 25 °C for 15 h, and the molar ratio of **1a** : **2a** was 1.5 : 1; ^b Isolated yield. ^c The enantiomeric excess (*ee*) was determined by HPLC.

性磷酸 **5e** 仍然显示出一定的不对称催化活性(表 3, Entry 5), 有望通过进一步的条件筛选来提高该反应的对映选择性.

2 结论

本文实现了在消旋磷酸催化下, 结构普通的邻羟基苯乙烯与吡啶的反应, 高效高产率地合成了一系列具有结构多样性的 1,1-二芳基乙烷类化合物(产率高达 99%)。该反应是基于邻羟基苯乙烯在消旋磷酸催化下异构化成邻亚甲基苯醌中间体, 通过消旋磷酸对该中间体和吡啶的双氢键活化模式, 实现该反应的高效性。该反应条件温和, 底物适用性广, 不仅为解决金属催化带来的金属残留、反应条件苛刻等问题提供了有效的策略, 同时也拓展了利用有机小分子催化来合成 1,1-二芳基乙烷类化合物的反应适用范围。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱 ^1H NMR (400 MHz) 和 ^{13}C NMR (100 MHz) 由 Bruker DPX 检测完成, 以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 红外光谱由 FTIR-Tensor-27 型红外光谱仪(KBr 压片)完成; 化合物的熔点由 XT5B 显微熔点测定仪测定; 其他试剂均为市售分析纯。

3.2 实验方法

在 10 mL 反应管中加入 0.1 mmol 吡啶 **2** 和 0.01 mmol 消旋磷酸 **4e**, 打入 0.5 mL 甲苯搅匀。再称量 0.15 mmol 邻羟基苯乙烯(**1**)于样品管中, 用 0.5 mL 甲苯溶解后, 加入到反应体系中, 置于 80 $^\circ\text{C}$ 油浴中搅拌反应 15 h。TLC 跟踪反应结束后, 反应混合物直接柱色谱分离纯化, 用甲苯和乙酸乙酯作洗脱剂, 得到目标产物 **3**。

2-[1-(1*H*-3-吡啶基)乙基]苯酚(**3aa**): 棕色固体。m.p. 118~120 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.23~7.11 (m, 2H), 7.09~7.00 (m, 2H), 6.97~6.91 (m, 1H), 6.81~6.75 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.53 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.0, 136.9, 131.4, 128.3, 127.6, 126.5, 122.5, 121.2, 120.8, 119.7, 119.6, 119.4, 116.3, 111.2, 32.3, 20.2; IR (KBr) ν : 3564, 3405, 2964, 2874, 1600, 1587, 1450, 1334, 839, 814, 761, 737; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 236.1076, found 236.1090.

2-[1-(1*H*-3-吡啶基)乙基]-4-甲氧基苯酚(**3ba**): 棕色固体。m.p. 44~46 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06~7.01 (m, 2H), 6.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.73~6.67 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.50 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.73 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.7, 148.0, 136.9, 132.7, 126.5, 122.5,

121.2, 119.7, 119.6, 119.2, 116.9, 114.5, 111.7, 111.2, 55.7, 32.4, 20.2; IR (KBr) ν : 3350, 2962, 2833, 1501, 1431, 1336, 1264, 1199, 1023, 871, 809, 743; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 266.1181, found 266.1198.

2-[1-(1*H*-3-吡啶基)乙基]-4-甲基苯酚(**3ca**): 淡绿色油状液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.45~7.32 (m, 2H), 7.22~7.16 (m, 1H), 7.11 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.08~7.00 (m, 2H), 6.96~6.91 (m, 1H), 6.68 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.49 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.74 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.7, 136.9, 131.1, 129.8, 128.9, 127.9, 126.6, 122.5, 121.2, 119.7, 119.6, 119.5, 116.1, 111.2, 32.3, 20.7, 20.3; IR (KBr) ν : 3388, 3330, 2955, 2922, 2855, 1641, 1499, 1453, 1336, 1219, 821, 741; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 250.1232, found 250.1246.

2-[1-(1*H*-3-吡啶基)乙基]-4-氟苯酚(**3da**): 无色油状液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23~7.17 (m, 1H), 7.09~6.97 (m, 3H), 6.85~6.78 (m, 1H), 6.74~6.67 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.50 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.3 ($J=236.1$ Hz), 149.9 ($J=2.1$ Hz), 136.9, 133.1 ($J=6.4$ Hz), 126.4, 122.7, 121.3, 119.7, 119.5, 118.8, 117.0 ($J=8.0$ Hz), 114.7 ($J=23.3$ Hz), 113.6 ($J=22.8$ Hz), 111.3, 32.0, 20.1; IR (KBr) ν : 3461, 2965, 1618, 1491, 1432, 1338, 1258, 1097, 918, 873, 812, 744; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 254.0981, found 254.0986.

2-[1-(1*H*-3-吡啶基)乙基]-4-氯苯酚(**3ea**): 无色油状液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (s, 1H), 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24~7.18 (m, 1H), 7.12~7.03 (m, 3H), 6.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.48 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.7, 136.9, 133.2, 128.1, 127.3, 126.3, 125.5, 122.7, 121.3, 119.8, 119.5, 118.6, 117.6, 111.3, 32.2, 20.1; IR (KBr) ν : 3412, 2964, 2928, 1486, 1455, 1416, 1337, 1265, 1221, 813, 743, 649; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 270.0686, found 270.0688.

2-[1-(1*H*-3-吡啶基)乙基]-4-溴苯酚(**3fa**): 无色油状液体。m.p. 110~112 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.22~7.17 (m, 1H), 7.10~7.02 (m, 2H), 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.48 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.2, 136.9, 133.7, 131.0, 130.3, 126.3, 122.7, 121.3, 119.8, 119.5, 118.6, 118.2, 112.9, 111.3, 32.2, 20.1;

IR (KBr) ν : 3429, 2962, 1658, 1642, 1480, 1412, 1266, 811, 742, 668, 627, 581; HRMS calcd for $C_{16}H_{13}BrNO$ $[M-H]^-$ 316.0159, found 316.0148.

2-[1-(4-甲基-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3ab**): 淡棕色油状液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.04 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.13~7.06 (m, 3H), 7.04 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.83~6.77 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.86 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.69 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.3, 137.2, 133.2, 131.3, 128.3, 127.2, 125.3, 122.5, 122.0, 121.4, 120.8, 120.6, 115.9, 109.1, 32.2, 21.9, 20.2; IR (KBr) ν : 3405, 2962, 2927, 1898, 1694, 1589, 1446, 1326, 1274, 837, 817, 748; HRMS calcd for $C_{17}H_{16}NO$ $[M-H]^-$ 250.1232, found 250.1243.

2-[1-(5-甲基-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3ac**): 绿色固体. m.p. 129~131 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (s, 1H), 7.36~7.30 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.17~7.12 (m, 1H), 7.04~6.98 (m, 2H), 6.97~6.92 (m, 1H), 6.81~6.75 (m, 1H), 5.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.74 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.1, 135.2, 131.4, 128.8, 128.2, 127.5, 126.8, 124.2, 121.4, 120.8, 119.2, 118.8, 116.3, 110.9, 32.2, 21.5, 20.3; IR (KBr) ν : 3401, 2963, 2870, 1588, 1487, 1455, 1272, 1096, 870, 839, 795, 752; HRMS calcd for $C_{17}H_{16}NO$ $[M-H]^-$ 250.1232, found 250.1251.

2-[1-(5-甲氧基-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3ad**): 棕色固体. m.p. 128~130 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (s, 1H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.16~7.11 (m, 1H), 7.04 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.97~6.91 (m, 1H), 6.86~6.82 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.47 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.74 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.1, 153.8, 132.0, 131.2, 128.3, 127.6, 127.0, 121.9, 120.8, 118.9, 116.4, 112.6, 111.9, 101.5, 55.7, 32.3, 20.1; IR (KBr) ν : 3328, 2964, 2871, 1623, 1582, 1484, 1451, 1262, 1095, 919, 799, 754; HRMS calcd for $C_{17}H_{16}NO_2$ $[M-H]^-$ 266.1181, found 266.1172.

2-[1-(5-氯-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3ae**): 绿色固体. m.p. 92~94 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (s, 1H), 7.36 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.15~7.10 (m, 2H), 7.06 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.94~6.90 (m, 1H), 6.81~6.74 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.52 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.6, 135.1, 131.2, 128.2, 127.7, 127.6, 125.2,

122.8, 122.6, 121.0, 119.7, 119.1, 116.2, 112.2, 31.4, 20.3; IR (KBr) ν : 3566, 1716, 1699, 1683, 1653, 1635, 1558, 1540, 1507, 1472, 1457, 668; HRMS calcd for $C_{16}H_{13}ClNO$ $[M-H]^-$ 270.0686, found 270.0698.

2-[1-(5-溴-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3af**): 淡棕色油状液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.23~7.15 (m, 2H), 7.16~7.11 (m, 1H), 7.05~7.02 (m, 1H), 6.95~6.89 (m, 1H), 6.80~6.74 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.52 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.5, 135.4, 131.2, 128.4, 128.2, 127.6, 125.3, 122.4, 122.2, 121.0, 119.6, 116.1, 112.8, 112.6, 31.3, 20.3; IR (KBr) ν : 3646, 3627, 1557, 1538, 1505, 1488, 1463, 1455, 1417, 1096, 964, 668; HRMS calcd for $C_{16}H_{13}BrNO$ $[M-H]^-$ 316.0159, found 316.0168.

2-[1-(6-甲基-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3ag**): 棕色固体. m.p. 58~60 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (s, 1H), 7.34~7.28 (m, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.17~7.12 (m, 2H), 7.00~6.84 (m, 3H), 6.80~6.73 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.48 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.2, 137.4, 132.4, 131.4, 128.3, 127.5, 124.4, 121.4, 120.8, 120.5, 119.3, 119.2, 116.4, 111.2, 32.5, 21.7, 20.2; IR (KBr) ν : 3396, 2964, 2922, 2870, 1583, 1487, 1455, 1374, 1338, 1220, 837, 751; HRMS calcd for $C_{17}H_{16}NO$ $[M-H]^-$ 250.1232, found 250.1244.

2-[1-(6-氟-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3ah**): 淡棕色油状液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (s, 1H), 7.32~7.26 (m, 1H), 7.24 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.17~7.11 (m, 1H), 7.07~6.98 (m, 2H), 6.95~6.90 (m, 1H), 6.82~6.73 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.51 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.1 ($J=237.0$ Hz), 153.8, 136.8 ($J=12.0$ Hz), 131.3, 128.4, 127.6, 123.2, 121.4 ($J=4.0$ Hz), 120.9, 120.5 ($J=10.0$ Hz), 119.8, 116.3, 108.4 ($J=24.0$ Hz), 97.5 ($J=26.0$ Hz), 32.1, 20.2; IR (KBr) ν : 3419, 2971, 2924, 1732, 1435, 1339, 1045, 949, 839, 802.92, 758.23, 668; HRMS calcd for $C_{16}H_{13}FNO$ $[M-H]^-$ 254.0981, found 254.0996.

2-[1-(6-氯-1*H*-3-咪唑基)乙基]苯酚(**3ai**): 棕色固体. m.p. 88~89 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (s, 1H), 7.31 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.16~7.11 (m, 1H), 7.06~7.02 (m, 1H), 7.00~6.89 (m, 2H), 6.80~6.74 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.53 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.7, 137.2, 131.3, 128.4, 128.3, 127.6,

125.2, 121.8, 120.9, 120.5, 120.3, 119.9, 116.2, 111.1, 31.8, 20.2; IR (KBr) ν : 3420, 2969, 1616, 1488, 1395, 1333, 1222, 1045, 906, 839, 803, 752; HRMS calcd for $C_{16}H_{13}ClNO$ $[M-H]^-$ 270.0686, found 270.0698.

2-[1-(6-溴-1*H*-3-吡啶基)乙基]苯酚(**3aj**): 棕色油状液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01 (s, 1H), 7.49~7.44 (m, 1H), 7.24~7.17 (m, 2H), 7.15~7.08 (m, 2H), 7.05~7.01 (m, 1H), 6.94~6.89 (m, 1H), 6.80~6.73 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.52 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.7, 137.6, 131.3, 128.3, 127.6, 125.5, 122.9, 121.8, 120.9, 120.0, 116.2, 116.1, 114.1, 31.7, 20.2; IR (KBr) ν : 3420, 2965, 2925, 1733, 1636, 1540, 1456, 1395, 1339, 891, 802, 752; HRMS calcd for $C_{16}H_{13}BrNO$ $[M-H]^-$ 316.0159, found 316.0151.

2-[1-(7-甲基-1*H*-3-吡啶基)乙基]苯酚(**3ak**): 棕色固体. m.p. 47~48 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (s, 1H), 7.36~7.30 (m, 1H), 7.26 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18~7.12 (m, 1H), 7.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.03~6.92 (m, 3H), 6.80~6.75 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.53 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.76 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.1, 136.5, 131.4, 128.3, 127.5, 126.1, 123.1, 120.9, 120.8, 120.4, 120.0, 119.9, 117.4, 116.3, 32.4, 20.2, 16.6; IR (KBr) ν : 3419, 2968, 2926, 1732, 1645, 1591, 1435, 1339, 1222, 837, 786, 751; HRMS calcd for $C_{17}H_{16}NO$ $[M-H]^-$ 250.1232, found 250.1257.

2-[1-(7-氯-1*H*-3-吡啶基)乙基]苯酚(**3al**): 棕色固体. m.p. 43~44 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.26 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 7.21~7.11 (m, 3H), 6.97~6.90 (m, 2H), 6.80~6.75 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.57 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.6, 134.1, 131.3, 128.3, 128.1, 127.6, 121.8, 121.8, 121.0, 120.9, 120.3, 118.3, 116.6, 116.2, 31.8, 20.3; IR (KBr) ν : 3565, 2968, 2924, 1842, 1748, 1558, 1488, 1338, 891, 781, 736, 668; HRMS calcd for $C_{16}H_{13}ClNO$ $[M-H]^-$ 270.0686, found 270.0686.

2-[1-(1-甲基-1*H*-3-吡啶基)乙基]苯酚(**3am**): 淡棕色油状液体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.34~7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97~6.90 (m, 2H), 6.82~6.75 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.52 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.74 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz,

$CDCl_3$) δ : 154.1, 137.7, 131.4, 128.2, 127.5, 127.0, 126.0, 122.1, 120.7, 119.7, 119.1, 117.6, 116.3, 109.3, 32.8, 32.2, 20.4; IR (KBr) ν : 3305, 1721, 1677, 1641, 1612, 1484, 1451, 1329, 1235, 837, 804, 741; HRMS calcd for $C_{17}H_{16}NO$ $[M-H]^-$ 250.1232, found 250.1243.

辅助材料(Supporting Information) 产物的 1H NMR 及 ^{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) Cheltsov, A. V.; Aoyagi, M.; Aleshin, A.; Yu, E. C.-W.; Gilliland, T.; Zhai, D.; Bobkov, A. A.; Reed, J. C.; Liddington, R. C.; Abagyan, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3899.
(b) Pathak, T. P.; Osiak, J. G.; Vaden, R. M.; Welm, B. E.; Sigman, M. S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5203.
(c) Messaoudi, S.; Hamze, A.; Provot, O.; Tre-guier, B.; Rodrigo De Losada, J.; Bignon, J.; Liu, J.-M.; Wdzieczak-Bakala, J.; Thoret, S.; Dubois, J.; Brion, J.-D.; Alami, M. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 488.
- [2] (a) Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.
(b) Kanyiva, K. S.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Heterocycles* **2007**, *72*, 677.
(c) Wang, M.-Z.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8353.
(d) Xiao, Y.-P.; Liu, X.-Y.; Che, C.-M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 494.
(e) Nakao, Y.; Kashiwara, N.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4451.
(f) Zhou, F.; Cao, Z.-Y.; Zhang, J.; Yang, H.-B.; Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 233.
(g) Chen, L.; Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2510.
- [3] Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2774.
- [4] (a) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498;
(b) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237.
- [5] (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
(b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097.
(c) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929.
(d) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156.
(e) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
(f) Huang, J.; Luo, S.; Gong, L. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 879.
- [6] (a) Tan, W.; Li, X.; Gong, Y.-X.; Ge, M.-D.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15901.
(b) Zhang, Y.-C.; Zhao, J.-J.; Jiang, F.; Sun, S.-B.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13912.
(c) Zhao, J.-J.; Sun, S.-B.; He, S.-H.; Wu, Q.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5460.
- [7] Dai, W.; Lu, H.; Jiang, X.-L.; Gao, T.-T.; Shi, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 109.
- [8] Wang, Z.-B.; Ai, F.-J.; Wang, Z.; Zhao, W.-X.; Zhu, G.-Y.; Lin, Z.-Y.; Sun, J.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 383.
- [9] Li, M.-L.; Chen, D.-F.; Luo, S.-W.; Wu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 219.

(Lu, Y.)