单质碘促进的 β -酮酸酯、查尔酮以及醋酸铵的三组分反应合成多取代吡啶

赵玉英^{*,a} 王二兵^a 王颖莉^b

(^a 太原科技大学化学与生物工程学院 太原 030021)

(^b 山西中医学院中药药理学系 太原 030024)

摘要 发展了一种单质碘促进的三组分反应, 以 β -酮酸酯、查尔酮以及醋酸铵为底物, 构筑多取代吡啶. 本方法具有原料廉价易得, 底物范围广, 反应操作简便等特点.

关键词 单质碘; 多组分反应; 吡啶

Iodine-Promoted Three-Component Reaction of β -Keto Esters, Chalcones and Ammonium Acetate for the Synthesis of Poly-substituted Pyridines

Zhao, Yuying^{*,a} Wang, Erbing^a Wang, Yingli^b

(^a Institute of Chemical and Biological Technology, Taiyuan University of Science and Technology, Taiyuan 030021)

(^b Department of Traditional Chinese Pharmacology, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024)

Abstract A three-component reaction for the synthesis of poly-substituted pyridines from β -keto esters, chalcones and ammonium acetate promoted by iodine has been reported. Advantages of the present method include ready availability of starting materials, broad scope of substrates, and convenience of operation.

Keywords molecular iodine; multi-component reaction; pyridine

吡啶是一类广泛分布于自然界的杂环结构, 并且在药物化学、合成化学以及材料化学中都有重要的应用(图 1). 例如, 含吡啶结构的维生素 B3(烟酸)和维生素 B6(吡哆素)是人和动物所必须的维生素, 是多种辅酶的重要组成部分, 用于参与体内的重要代谢活动; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)也是生物体内一类重要的含吡啶结构的辅酶, 在呼吸作用中参与氧化还原过程提供能量. 除此之外, 在已上市的畅销药物(如吡格列酮、雷贝拉唑、伊马替尼等)^[1a], pH 值荧光指示材料^[1b]以及手型多齿配体^[1c]中, 均可发现多取代吡啶的结构. 因此, 化学家们发展了多种多样的方法学用以简便高效地构建多取代吡啶^[2], 例如一些经典的人名反应如 Hantzsch 合成反应^[3]、Chichibabin 合成反应^[4]、Kröhnke 合成反应^[5]等在合成化学中有着广泛的应用. 在这些方法中,

以醋酸铵为氮源, 并直接使用 β -酮酸酯与烯酮完成缩合、环化及芳香化过程是一类重要的多取代吡啶的合成方法, 近些年来受到了人们的广泛关注. 例如 Rodriguez 小组使用 α,β -烯酸酯(酰胺)、 β -酮酸酯以及醋酸铵为底物, 在 4Å 分子筛的作用下可以通过一锅法得到多种多样的多取代吡啶化合物^[6a~6c](Scheme 1), 并且能够在吡啶产物中引入其他杂环结构^[6d]. 然而在这类方法中通常分子筛的用量较大(每毫摩尔底物使用 3 克 4Å 分子筛), 而且 Michael 受体仅仅局限于 α,β -不饱和烯酸的衍生物, 对于查尔酮这种廉价易得的烯酮底物未曾涉及; 2016 年, 易文斌研究小组^[7]报道了一种使用 α -氟代的 β -酮酸酯与多种 α,β -不饱和羰基化合物(肉桂醛、肉桂酸酯和查尔酮)以及醋酸铵的三组分反应, 可得到多种不同取代位点的吡啶结构(Scheme 1). 底物 β -酮酸酯中的氟

* Corresponding author. E-mail: zhaoyuyingtyust@163.com

Received January 5, 2017; revised March 5, 2017; published online April 1, 2017.

Project supported by the Science and Technology Key Project of Shanxi Province (No. 20130313015-2).

山西省科技攻关(No. 20130313015-2)资助项目.

原子不但增强了其 Michael 加成的活性, 同时可以通过脱除 HF 完成二氢吡啶到吡啶的转化. 尽管该转化适用范围广, 然而反应通常需要首先对酮酸酯底物进行 α -位氟化, 这无疑增加了反应的成本; 而后期氟原子又以 HF 副产物的形式离去, 也不能满足合成化学中原子经济性的要求.

图1 包含吡啶单元的代表性化合物

Figure 1 Representative compounds containing pyridine-motif

图式1 各种使用 β -酮酸酯、 α,β -不饱和羰基衍生物以及醋酸铵合成多取代吡啶的策略

Scheme 1 Strategies for the synthesis of poly-substituted pyridines using 1,3-dicarbonyl compounds, α,β -unsaturated carbonyl derivatives and ammonium acetate

单质碘作为一类结构简单、廉价易得、对环境友好的氧化剂, 近年来对其反应性的开发吸引了人们的广泛关注^[8]. 特别值得一提的是, 通过与极性溶剂二甲基亚砜(DMSO)的组合, 单质碘可以合成多种多样的杂环化合物, 例如噁唑^[9a]、噁二唑^[9b]、喹唑酮^[9c]以及喹啉^[9d]等结构的构建. 作为我们对单质碘氧化反应研究的继续^[10], 本文报道一例以二甲基亚砜为溶剂, 单质碘促进的 β -酮酸酯、查尔酮与醋酸铵的三组分反应合成多取代吡啶(Scheme 1).

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

我们以苯甲酰乙酸乙酯(**1a**)、查尔酮(**2a**)和醋酸铵为底物, 对多取代吡啶的合成条件进行了探索和优化(表1). 在最初的实验中, 我们参考易文斌小组报道的实验条件, 尝试只使用碱促进该三组分反应, 然而并没有检测到吡啶产物的产生(表1, Entry 1). 同时, 通过另外一个控制实验发现, 仅仅使用单质碘为促进剂也没有检测到目标产品(表1, Entry 2). 当同时使用1 equiv.的单质碘和2 equiv.的碳酸钾时, 吡啶产物 **3a** 的收率可以得到67%(表1, Entry 3). 提高单质碘的用量至1.5 equiv.时, 可以得到82%的收率得到 **3a**(表1, Entry 4); 进一步提高单质碘的用量, **3a** 的收率不再提高(表1, Entry 5). 为了考察溶剂中的水对反应的影响, 使用4 Å 分子筛干燥过的 DMSO 进行该反应, **3a** 的收率几乎没有变化(表1, Entry 6). 此外, 在无溶剂条件下该反应也能够顺利进行, 能够以相同的收率得到产物 **3a**(表1, Entry 7). 紧接着, 我们对反应所需要的碱试剂进行了筛选: 使用常见的无机碱碳酸铯(Cs_2CO_3)或者碳酸钠(Na_2CO_3), 反应收率均有所降低(表1, Entries 8, 9); 当使用有机碱三乙胺时, 没有检测到任何产品产生(表1, Entry 10). 此外,

表1 反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Iodine/equiv.	Base (2.0 equiv.)	Solvent	Yield ^b /%
1	—	K_2CO_3	DMSO	0
2	1.0	—	DMSO	0
3	1.0	K_2CO_3	DMSO	67
4	1.5	K_2CO_3	DMSO	82
5	2.0	K_2CO_3	DMSO	82
6 ^c	1.5	K_2CO_3	DMSO	81
7 ^d	1.5	K_2CO_3	—	82
8	1.5	Cs_2CO_3	DMSO	77
9	1.5	Na_2CO_3	DMSO	72
10	1.5	Et_3N	DMSO	0
11	1.5	K_2CO_3	DMF	75
12 ^c	1.5	K_2CO_3	DMF	75
13	1.5	K_2CO_3	NMP	52
14	1.5	K_2CO_3	EtOH	Trace
15	1.5	K_2CO_3	DCE	44
16	1.5	K_2CO_3	Toluene	71
17 ^e	1.5	K_2CO_3	DMSO	21

^a Reaction conditions: 0.2 mmol of **1a**, 0.24 mmol of **2a**, 0.6 mmol of NH_4OAc , iodine, and base in 2 mL of solvent at 90 °C for 8~10 h. ^b Isolated yield. ^c The solvent was dried by 4 Å molecular sieves. ^d The reaction was run under neat conditions. ^e The reaction was run at room temperature for 24 h.

我们还对不同的反应溶剂进行了测试: 使用极性非质子性溶剂 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)(表 1, Entries 11, 12)以及 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)反应均可顺利发生, 然而目标产物 **3a** 的收率有所降低; 而在质子性溶剂乙醇(EtOH)中, 反应仅能得到少量的 **1a** 和 **2a** 的 Michael 加成产物, 却几乎检测不到 **3a** 的产生(Entry 14); 对于其他常见的高沸点溶剂, 如 1,2-二氯乙烷(DCE)、甲苯, 反应效果均不如在 DMSO 中好. 我们还发现, 反应温度对该转化的影响较大, 室温下进行该反应, 吡啶产物 **3a** 的收率仅有 21%(表 1, Entry 17). 因此, 我们最终选用的最佳条件为: 单质碘 1.5 equiv., 碳酸钾 2.0 equiv., 二甲基亚砜为溶剂, 90 °C 条件下反应 10 h, 吡啶 **3a** 的收率为 82%(表 1, Entry 4).

1.2 底物普适性考察

在得到了最佳的反应条件后, 我们开始对该三组分合成吡啶的反应进行底物拓展, 分别考察了查尔酮羰基侧的取代基(R^1)、烯基侧的取代基(R^2)以及具有不同结构的酮酸酯(R^3). 反应结果如表 2 所示. 对于查尔酮羰基侧的取代基, 具有供电子基团的底物反应效果较好(表 2, Entries 2, 3); 吸电子基团在该反应中也具有较好的容忍度(表 2, Entries 4~6), 甚至在羰基一侧引入强吸电子能力的硝基(NO_2), 目标产物的收率仍可以达到 74%(表 2, Entry 7); 而且, 即使羰基侧引入其他芳香体系, 反应仍能顺利发生, 相应吡啶产物的收率也较为良好(表 2, Entries 7, 8); 此外, 当 R^1 为甲基时, 反应效果较差, 产品 **3h** 的收率仅有 36%(表 2, Entry 9), 这可能是烷基对烯胺中间体的稳定性较差造成的. 类似的, 在查尔酮的烯基侧我们也做了各种取代基的变换, 发现无论是吸电子基团还是供电子基, 对该转化的影响不大, 吡啶产物的收率均较为良好(表 2, Entries 10~14); 值得一提的是, 对于含有吡啶基的查尔酮, 该三组分反应可以得到具有双吡啶结构的产品, 收率可以达到 72%(表 2, Entry 15). 接下来, 我们以标准查尔酮 **1a** 为底物, 考察了具有不同取代的酮酸酯 **2** 对该反应的影响. 结果表明, 具有吸电子基团的芳香酮酸酯在该体系中的效果较好(表 2, Entry 16), 而使用具有供电子基团的芳香酮酸酯以及乙酰乙酸乙酯为底物, 吡啶产物的收率仅为中等(表 2, Entries 17, 18). 除此之外, 我们还尝试使用肉桂醛为底物合成 6 位没有取代基的吡啶 **3q**, 然而使用标准条件没有得到相应的吡啶结构(表 2, Entry 19).

而且值得一提的是, 使用上述反应得到的 2,4,6-三苯基-2-吡啶甲酸乙酯(**3a**)为原料, 可以在碱性条件下水解脱羧得到 2,4,6-三苯基吡啶(**4a**, Eq. 1). 因此, 我们目前发展的方法不但能合成 2,3,4,6-四取代吡啶, 同时为 2,4,6-三取代吡啶的合成提供了一种潜在的实用方法.

表 2 三组分反应合成多取代吡啶

Table 2 Three-component reaction for the synthesis of poly-substituted pyridines

Entry	R^1	R^2	R^3	Product	Yield ^b /%
1	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	3a	82
2	4-Me C_6H_4	C_6H_5	C_6H_5	3b	83
3	2-Me C_6H_4	C_6H_5	C_6H_5	3c	77
4	4-Cl C_6H_4	C_6H_5	C_6H_5	3d	72
5	4-Br C_6H_4	C_6H_5	C_6H_5	3e	74
6	4-NO ₂ C_6H_4	C_6H_5	C_6H_5	3f	71
7	2-Naphthyl	C_6H_5	C_6H_5	3g	63
8	2-Furyl	C_6H_5	C_6H_5	3h	67
9	Me	C_6H_5	C_6H_5	3i	36
10	C_6H_5	4-Me C_6H_4	C_6H_5	3g	71
11	C_6H_5	4-Br C_6H_4	C_6H_5	3k	62
12	C_6H_5	4-Cl C_6H_4	C_6H_5	3l	77
13	C_6H_5	4-MeOC C_6H_4	C_6H_5	3m	75
14	C_6H_5	3-MeOC C_6H_4	C_6H_5	3n	70
15	C_6H_5	4-Pyridinyl	C_6H_5	3o	72
16	C_6H_5	C_6H_5	4-Br C_6H_4	3p	70
17	C_6H_5	C_6H_5	4-MeOC C_6H_4	3q	54
18	C_6H_5	C_6H_5	Me	3r	63
19	H	C_6H_5	C_6H_5	3s	0

^a Reaction conditions: 0.2 mmol of **1**, 0.24 mmol of **2**, 0.6 mmol of NH_4OAc , 0.3 mmol of iodine, 0.4 mmol of K_2CO_3 , in 2 mL of DMSO, at 90 °C for 8~12 h. ^b Isolated yield.

1.3 反应机理推测

尽管目前对确切的反应机理尚不清楚, 但我们在反应中检测到了酮酸酯碘代产物 **A** 的生成, 并验证了使用中间体 **A** 在没有单质碘的存在下可以转化到吡啶产物 **3a**^[11]. 因此, 结合他人的相关研究报道^[6,7], 我们为多取代吡啶的合成方法推测了一种可能的反应机理 (Scheme 2): 首先在单质碘和碳酸钾的存在下, 苯甲酰乙酸乙酯首先发生碘化作用生成中间体 **A**, 由于其 α 位活性高于原料 **1a**, 因此可以进一步发生 Michael 加成反应形成中间体 **B**. 之后, 中间体 **B** 与体系中醋酸铵释放出来的氨分子反应形成烯胺中间体 **C**, 并进一步发生分子内缩合形成二氢吡啶 **D**. 在碳酸钾的作用下, 碘代二氢吡啶 **D** 消除碘化氢得到最终的产物 **3a**.

图式 2 机理推测

Scheme 2 Proposed mechanism

2 结论

发展了一种使用单质碘为促进剂,以酮酸酯、查尔酮以及醋酸铵为原料合成多取代吡啶的方法。该反应适用于多种查尔酮以及酮酸酯底物,具有较好的官能团适用性。此外,使用所得到的四取代吡啶产物 **3a**,可以通过简单的水解反应得到 2,4,6-三苯基吡啶。因此,本方法的建立为多种多取代吡啶的合成提供了一种简单实用的新思路。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR (400 MHz)和 ^{13}C NMR (100 MHz)采用 Bruker AVANCE III NMR 核磁共振仪测定,所用溶剂为 CDCl_3 (内含内标物 TMS),核磁校正以 CDCl_3 为内标;熔点测定仪使用巩义予华仪器有限责任公司生产的 XT-5 型熔点测定仪;未知化合物的高分辨数据采用 micrOTOF-Q II 仪器配合 ESI 源测定,已知化合物的物理数据和核磁数据氢谱均经与已知文献比对确认。实验所用试剂均为分析纯试剂,从阿拉丁试剂公司购买;柱层析使用 200~300 目硅胶,洗脱剂为石油醚(沸程为 60~90 $^\circ\text{C}$)和乙酸乙酯。

3.2 多取代吡啶 3 的合成方法

以 **3a** 合成为例。在 10 mL 圆底烧瓶中将查尔酮(0.2 mmol, 42 mg)、苯甲酰乙酸乙酯(0.24 mmol, 46 mg)及醋酸铵(0.6 mmol, 46 mg)溶解于 1 mL 的二甲基亚砜溶剂,室温搅拌下向混合液中加入单质碘(0.3 mmol, 76 mg)以及碳酸钾(0.4 mmol, 55 mg),并升温至 90 $^\circ\text{C}$ 继续搅拌 10 h,用薄层色谱(TLC)板检测反应进度。原料消耗完毕,将混合液降至室温,加入 30 mL 乙酸乙酯稀释反应,将有机相用蒸馏水洗涤 3~5 次,并加入无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,将有机相浓缩,浓缩液用柱层析进行分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$]得到 2,4,6-三苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3a**),收率 82%,时间 10

h。白色固体, m.p. 79~81 $^\circ\text{C}$ (文献值^[12]: 76~77 $^\circ\text{C}$); $R_f=0.41$ [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=95:5$]; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.15~8.12 (m, 2H), 7.77~7.74 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51~7.43 (m, 11H), 3.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 168.7, 157.2, 156.7, 149.6, 140.1, 138.62, 138.56, 129.5, 128.75, 128.72, 128.67, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.3, 126.9, 119.4, 61.3, 13.4。

2,4-二苯基-6-对甲苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3b**): 收率 83%, 时间 12 h。白色固体, m.p. 77~79 $^\circ\text{C}$; $R_f=0.41$ [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=95:5$]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.52~7.41 (m, 8H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.89 (q, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.8, 157.2, 156.5, 149.5, 140.1, 139.6, 138.7, 135.7, 129.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 126.5, 119.0, 61.3, 21.3, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 394.1802, found 394.1800。

2,4-二苯基-6-邻甲苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3c**): 收率 77%, 时间 12 h。白色固体, m.p. 82~85 $^\circ\text{C}$; $R_f=0.40$ [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=95:5$]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.71 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 2H), 7.53~7.40 (m, 10H), 7.35~7.27 (m, 3H), 4.01 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.7, 160.2, 156.2, 148.9, 139.8, 139.6, 138.3, 136.1, 130.9, 129.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.3, 128.1, 126.3, 126.0, 123.0, 61.4, 20.6, 13.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 394.1802, found 394.1796。

2,4-二苯基-6-对氯苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3d**): 收率 72%, 时间 10 h, 无色液体。 $R_f=0.45$ [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=95:5$]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.75~7.71 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.51~7.41 (m, 10H), 3.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.5, 156.7, 155.9,

149.8, 139.8, 138.4, 136.9, 135.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.1, 119.1, 61.4, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{21}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 414.1255, found 414.1262.

2,4-二苯基-6-对溴苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3e**): 收率 74%, 时间 11 h. 白色固体, m.p. 54~56 °C; $R_f=0.45$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 95 : 5]; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.76~7.71 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52~7.41 (m, 8H), 3.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.5, 156.8, 155.9, 149.7, 139.8, 138.3, 137.3, 131.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.58, 128.57, 128.3, 128.0, 127.1, 124.1, 119.1, 61.4, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{21}BrNO_2$ $[M+H]^+$ 460.0731, found 460.0729.

2,4-二苯基-6-对硝基苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3f**): 收率 71%, 时间 7 h. 白色固体, m.p. 151~153 °C; $R_f=0.15$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 9 : 1]; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.36~8.30 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.76~7.72 (m, 2H), 7.51~7.45 (m, 8H), 4.00 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.2, 157.1, 154.5, 150.0, 148.4, 144.3, 139.4, 138.0, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 128.03, 128.00, 124.0, 120.1, 61.6, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 425.1496, found 425.1495.

2,4-二苯基-6-(2-萘基)-3-吡啶甲酸乙酯(**3g**): 收率 63%, 时间 11 h. 白色固体, m.p. 109~111 °C; $R_f=0.43$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 95 : 5]; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.98~7.93 (m, 2H), 7.90~7.85 (m, 2H), 7.82~7.76 (m, 2H), 7.56~7.42 (m, 10H), 4.00 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.7, 157.0, 156.8, 149.6, 140.0, 138.6, 135.8, 133.9, 133.4, 128.81, 128.79, 128.7, 128.62, 128.57, 128.5, 128.3, 128.1, 127.7, 126.9, 126.84, 126.76, 126.3, 124.7, 119.6, 61.4, 13.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$ 430.1802, found 430.1805.

2,4-二苯基-6-(2-呋喃基)-3-吡啶甲酸乙酯(**3h**): 收率 67%, 时间 9 h. 黄色固体, m.p. 92~94 °C; $R_f=0.16$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 95 : 5]; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.71~7.76 (m, 3H), 7.57~7.54 (m, 1H), 7.49~7.41 (m, 8H), 7.24 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.57~6.54 (m, 1H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.5, 156.9, 153.1, 149.6, 149.1, 143.9, 139.6, 138.3, 128.8, 128.65, 128.59, 128.54,

128.3, 128.0, 126.5, 117.4, 112.3, 110.4, 61.4, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$ 370.1438, found 370.1426.

2,4-二苯基-6-甲基-3-吡啶甲酸乙酯(**3i**): 收率 36%, 时间 10 h. 白色固体, m.p. 88~90 °C; $R_f=0.19$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 90 : 10]; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.64~7.58 (m, 2H), 7.47~7.38 (m, 8H), 7.71 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.6, 158.8, 156.4, 149.0, 139.6, 138.3, 128.7, 128.54, 128.49, 128.4, 128.3, 128.0, 126.0, 122.4, 61.3, 24.5, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{20}NO_2$ $[M+H]^+$ 318.1489, found 318.1487.

2,6-二苯基-4-对甲苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3j**): 收率 71%, 时间 9 h. 白色固体, m.p. 64~66 °C; $R_f=0.54$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 95 : 5]; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.77~7.72 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51~7.42 (m, 6H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29~7.26 (m, 2H), 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.8, 157.2, 156.6, 149.5, 140.1, 138.60, 138.57, 135.6, 129.4, 129.3, 128.73, 128.67, 128.6, 128.2, 128.0, 127.2, 126.8, 119.4, 61.3, 21.3, 13.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$ 394.1802, found 394.1802.

2,6-二苯基-4-对溴苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3k**): 收率 62%, 时间 8 h. 白色固体, m.p. 93~95 °C; $R_f=0.50$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 95 : 5]; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 8.14~8.10 (m, 2H), 7.75~7.71 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.62~7.58 (m, 2H), 7.50~7.42 (m, 6H), 7.37~7.34 (m, 2H), 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 168.5, 157.4, 156.9, 148.4, 140.0, 138.4, 137.5, 131.8, 129.8, 129.6, 128.83, 128.80, 128.7, 128.3, 127.3, 126.6, 123.1, 119.0, 61.5, 13.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{21}BrNO_2$ $[M+H]^+$ 460.0731, found 460.0732.

2,6-二苯基-4-对氯苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3l**): 收率 77%, 时间 11 h. 白色固体, m.p. 94~96 °C(文献值^[13]: 97~99 °C); $R_f=0.47$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 95 : 5]; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 8.14~8.10 (m, 2H), 7.76~7.72 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.51~7.40 (m, 10H), 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.5, 157.4, 156.8, 148.3, 139.9, 138.3, 136.9, 134.9, 129.6, 129.5, 128.83, 128.80, 128.6, 128.3, 127.2, 126.6, 125.1, 119.1, 61.5, 13.5.

2,6-二苯基-4-对甲氧基苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3m**): 收率 75%, 时间 11 h. 白色固体, m.p. 148~150 °C(文献

值^[13]: 140~141 °C); $R_f=0.43$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=95:5]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.77~7.72 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50~7.41 (m, 8H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.8, 157.2, 156.6, 149.5, 140.1, 139.6, 138.7, 135.7, 129.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 126.5, 125.1, 119.0, 61.3, 21.3, 13.4.

2,6-二苯基-4-间甲氧基苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3n**): 收率 70%, 时间 10 h. 白色固体, m.p. 133~136 °C; $R_f=0.45$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=95:5]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50~7.38 (m, 7H), 7.31 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.81 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.5, 157.0, 157.0, 156.1, 147.2, 140.6, 138.7, 130.1, 130.0, 129.4, 128.8, 128.5, 128.1, 127.4, 127.3, 127.0, 120.7, 120.5, 110.7, 60.9, 55.3, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 438.1700, found 438.1708.

2,6-二苯基-4-(4-吡啶基)-3-吡啶甲酸乙酯(**3o**): 收率 72%, 时间 8 h. 无色液体, $R_f=0.59$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=1:1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.75~8.71 (m, 2H), 8.15~8.10 (m, 2H), 7.76~7.71 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52~7.44 (m, 6H), 7.42~7.38 (m, 2H), 4.00 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.1, 157.6, 157.1, 150.0, 146.8, 146.4, 139.6, 138.0, 129.8, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 127.2, 126.1, 122.8, 118.5, 61.7, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 381.1598, found 381.1595.

2-对溴苯基-4,6-二苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3p**)^[13]: 收率 70%, 时间 10 h. 白色固体, m.p. 179~181 °C(文献值^[13]: 177~179 °C); $R_f=0.60$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=95:5]; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.14~8.09 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.65~7.57 (m, 4H), 7.51~7.43 (m, 8H), 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.5, 157.4, 155.4, 149.7, 138.9, 138.4, 138.3, 131.4, 130.3, 129.6, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.2, 126.7, 123.3, 119.6, 61.5, 13.5.

2-对甲氧基苯基-4,6-二苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3q**): 收率 54%, 时间 12 h. 白色固体, m.p. 76~78 °C(文献值^[14]: 75~77 °C); $R_f=0.20$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=95:5]; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.16~8.10 (m, 2H), 7.77~7.71 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.52~7.41 (m, 8H), 7.02~6.96 (m, 2H), 4.01 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.87 (s,

3H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.0, 160.2, 157.0, 156.1, 149.5, 138.65, 138.57, 132.5, 130.0, 129.4, 128.7, 128.5, 128.0, 127.2, 126.4, 118.9, 113.7, 61.3, 55.3, 13.5.

2-甲基-4,6-二苯基-3-吡啶甲酸乙酯(**3r**): 收率 63%, 时间 12 h. 无色液体, $R_f=0.40$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=95:5]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.08~8.01 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53~7.39 (m, 8H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.9, 157.3, 155.7, 149.0, 138.9, 138.7, 129.4, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 127.2, 126.8, 118.6, 61.3, 23.1, 13.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 318.1489, found 318.1485.

2,4,6-三苯基吡啶(**4a**): 收率 87%, 时间 4 h. 白色固体, m.p. 138~140 °C(文献值^[7]: 139~141 °C); $R_f=0.50$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=95:5]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.91 (s, 2H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.57~7.46 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 157.5, 150.2, 139.6, 139.0, 129.1, 129.0, 129.0, 128.7, 127.2, 127.1, 117.1.

辅助材料(Supporting Information) 产物的核磁氢谱和碳谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348.
(b) Tang, B.; Yu, F.; Li, P.; Tong, L.; Duan, X.; Xie, T.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3016.
(c) Yoo, K. S.; Park, C. P.; Yoon, C. H.; Sakaguchi, S.; O'Neil, J.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3933.
- [2] For selected reviews on the synthesis of pyridines, see: (a) Allais, C.; Grassot, J.-M.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10829.
(b) Hill, M. D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12052.
(c) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.
For selected examples on the synthesis of pyridines, see: (d) Zhang, X.; Ying, W.; Wu, W.; Li, J.; Hua, J. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 272 (in Chinese).
(张晓瑜, 应伟江, 武文俊, 李晶, 花建丽, 化学学报, **2015**, *73*, 272.)
(e) Shao, T.; Jiang, Z. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 70 (in Chinese).
(邵天举, 江智勇, 化学学报, **2017**, *75*, 70.)
(f) Chang, L.; Lai, J.; Yuan, G. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 887.
(g) Yang, F.; Sun, J.; Yan, C. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 1371.
- [3] Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223.
- [4] Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *J. Russ. Phys.-Chem. Soc.* **1906**, *37*, 1229.
- [5] (a) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 690.
(b) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 698.
- [6] (a) Liéby-Muller, F.; Allais, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J.

- Chem. Commun.* **2008**, 4207.
- (b) Allais, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12945.
- (c) Allais, C.; Liéby-Muller, F.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4131.
- (d) Allais, C.; Liéby-Muller, F.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2537.
- [7] Song, Z.; Huang, X.; Yi, W.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5640.
- [8] For selected examples on the reaction catalyzed or promoted by iodine, see: (a) Ren, X.; Wang, G.; Tang, X.; Zhao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1733 (in Chinese).
(任相伟, 王光伟, 唐向阳, 赵温涛, 有机化学, **2015**, *35*, 1733.)
(b) Wang, D.; Zhang, R.; Lin, S.; Deng, R.; Yan, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2757 (in Chinese).
(王丁意, 张荣兴, 林森, 邓瑞红, 严兆华, 有机化学, **2016**, *36*, 2757.)
(c) Meng, T.; Chen, R.; Liu, L.; Wang, T.; Liu, X.; Zhao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2108 (in Chinese).
(孟团结, 陈荣祥, 刘澜涛, 王涛, 刘新明, 赵文献, 有机化学, **2015**, *35*, 2108.)
For selected reviews on iodine, see: (d) Liu, D.; Lei, A. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 806.
(e) Zhao, J.; Gao, W.; Chang, H.; Li, X.; Liu, Q.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1941 (in Chinese).
(赵巾巾, 高文超, 常宏宏, 李兴, 刘强, 魏文珑, 有机化学, **2014**, *34*, 1941.)
(f) Wu, X.; Gong, J.; Qi, X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5807.
(g) Shen, S.; Xu, X.; Ji, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 806 (in Chinese).
(沈舒芬, 徐小平, 纪顺俊, 有机化学, **2009**, *29*, 806.)
- [9] (a) Gao, W.-C.; Hu, F.; Huo, Y.-M.; Chang, H.-H.; Li, X.; Wei, W.-L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3914.
(b) Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Zhang, J.; Wu, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2960.
(c) Yan, Y.; Xu, Y.; Niu, B.; Xie, H.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5581.
(d) Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Wu, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4582.
- [10] Zhao, Y.; Wang, E.; Wang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1681 (in Chinese).
(赵玉英, 王二兵, 王颖莉, 有机化学, **2016**, *36*, 1681.)
- [11] For the synthesis of intermediate **A**, see: Stavber, G.; Iskra, J.; Zupan, M.; Stavber, S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2921. For the conversion from **A** to **3a**, see Supporting Information.
- [12] Zhang, Q.-R.; Huang, J.-R.; Zhang, W.; Dong, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1684.
- [13] Xuan, Z.; Rathwell, K.; Lee, S. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1108.
- (Zhao, C.)