

三氟甲磺酸催化的 2,3'-二吲哚衍生物的合成

章吕烨 吴彬强 陈张涛 胡锦锦 曾晓飞* 钟国富*

(杭州师范大学材料与化学化工学院 杭州 310036)

摘要 报道了一种三氟甲磺酸催化下 3-取代吲哚与(1*H*-2-吲哚基)二芳基甲醇的加成反应合成具有潜在生物活性 2,3'-二吲哚衍生物的新方法. 在最优化的反应条件下, 以中等到高的产率得到了目标产物, 且反应具有条件温和、操作简单、底物适用范围广等优点. 同时, 2-呋喃基二苯基甲醇也能够适用于反应当中, 以较好的产率生成 2-呋喃取代的吲哚衍生物.

关键词 加成反应; 合成方法; 2,3'-二吲哚衍生物; 2-吲哚基二芳基甲醇; 三氟甲磺酸

Synthesis of 2,3'-Bisindole Derivatives Catalyzed by TfOH

Zhang, Lüye Wu, Binqiang Chen, Zhangtao Hu, Jinjin
Zeng, Xiaofei* Zhong, Guofu*

(College of Material, Chemistry and Chemical Engineering, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036)

Abstract A highly efficient TfOH-catalyzed addition of C3-substituted indole derivatives with (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanols has been established, leading to the synthesis of a series of potentially bioactive 2,3'-bisindols in moderate to high yields (48%~89%) and with broad substrate scope under mild conditions. In addition, the furan-2-ylidiphenylmethanol could also be applied in the reaction and afforded 2-(5-benzhydrylfuran-2-yl)-1*H*-indole in good yield.

Keywords addition reaction; synthetic method; 2,3'-bisindole derivatives; (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol; TfOH

2,3'-二吲哚衍生物广泛存在于许多天然产物、药物中, 而且含有 2,3'-二吲哚骨架的天然产物大多具有重要的生理活性(图 1)^[1]. 比如: 靛玉红(I)具有抗癌作用, 临床用于治疗慢性粒细胞白血病, 伊沙坦嗪(II)表现出抗白血病活性和抗 HIV 活性, 是用于治疗各种疾病的中药配方的活性成分^[2]. 而 NITD609 (III)是一种螺吲哚酮(spiroindolones)类新型化合物, 其具有非常高的抗疟疾生物活性(IC₅₀=0.9 nmol·L⁻¹), 是一种新的临床候选化合物^[3]. 鉴于 2,3'-二吲哚衍生物的重要性, 很多课题组对此类化合物的合成进行了一系列的研究(Scheme 1). 刘良贤课题组^[4]通过吲哚在 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)作用下, 在相对温和条件下实现了一步合成 2,3'-二吲哚骨架. 刘洪敏课题组^[5]通过吲哚在路易斯酸的催化条件下, 实现了 2,3'-二吲哚骨架的去芳构化合成. Söderberg 等^[6]报道了一例钯催化下的 CO 作用下的二(邻硝基苯基)-1,3-丁二烯的双还原环化反应合成 2,3'-二吲哚, 收

率高、选择性好, 但原料制备困难且反应条件相对苛刻. Bhuyan 课题组^[7]利用苯胺为原料通过两步以较快的反应时间合成 2,3'-二吲哚, 但是反应需要在较高温度下进行, 且制备过程较为繁琐.

2-吲哚基芳基甲醇是一类常用的有机合成中间体, 因为它在酸性条件下脱去一分子水后, 可以和多种类型的亲核试剂发生加成反应, 在有机化学中应用广泛(Scheme 2, a)^[8]. 近年来, 研究发现(1*H*-2-吲哚基)二芳基甲醇在酸性条件下也可以脱去一分子水, 但由于两个芳香基团的作用使整个分子会形成一个更为稳定的大 π 共轭体系, 使得吲哚基团上位阻更小的 3-位具有了更强的亲电性, 从而实现了吲哚 3-位的亲核到亲电的“极性翻转”(Scheme 2, b)^[9]. 以此为基础, 石枫和郑文华等课题组陆续发展了一系列的亲核加成^[10]、[3+2]^[11]、[3+3]^[12]、[4+3]^[13]环化等新反应, 高效合成了许多含吲哚的杂环化合物; 同时, 此类化合物在手性及轴手性化合物

* Corresponding authors. E-mail: chemzxf@hznu.edu.cn; zgff@hznu.edu.cn

Received March 23, 2018; revised May 3, 2018; published online May 14, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21672048), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY18B020015).

国家自然科学基金(No. 21672048)、浙江省自然科学基金(No. LY18B020015)资助项目.

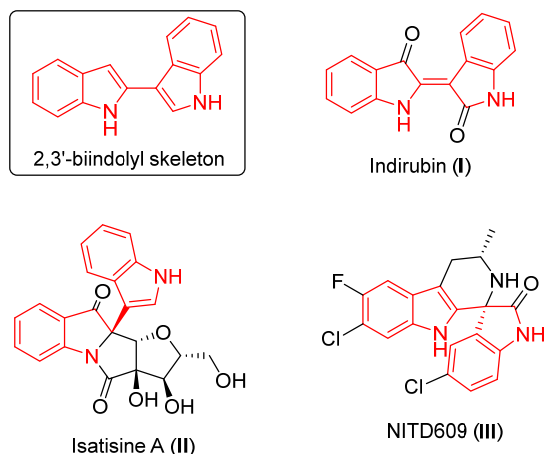
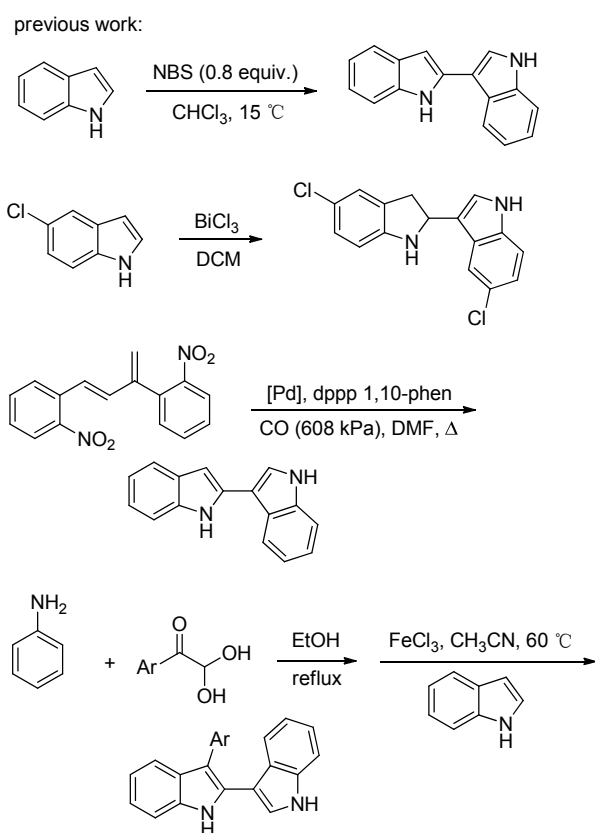


图1 含2,3'-双吲哚骨架的天然产物和药物

Figure 1 Natural products and drugs containing 2,3'-bisindoles



图式1 2,3'-双吲哚骨架的合成

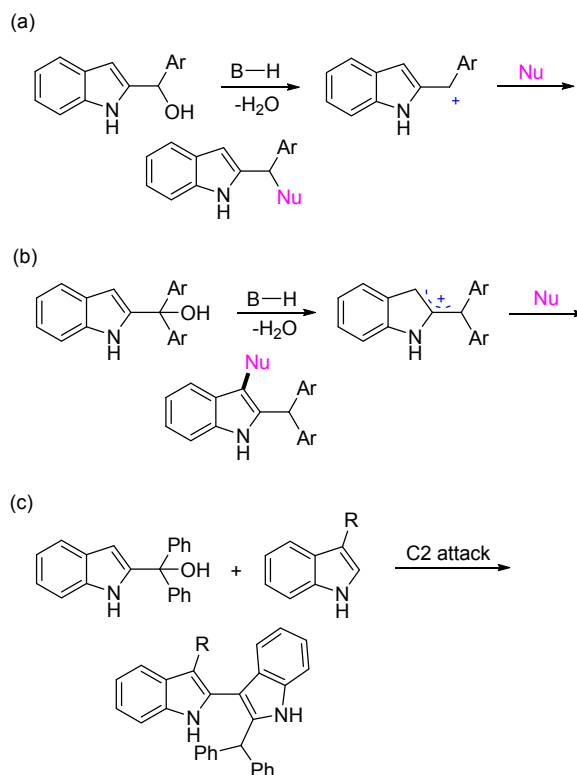
Scheme 1 Synthesis of 2,3'-bisindoles

的构建也有了相关报道^[14]. 基于此, 我们^[15]设想若采用3-取代的吲哚作为亲核试剂与(1*H*-2-吲哚基)二芳基甲醇发生亲核加成反应, 也许就能够实现2,3'-二吲哚衍生物的合成(Scheme 2, b).

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

首先, 选取(1*H*-吲哚-2-基)二苯基甲醇(**1a**)和 *N*-叔

图式2 (1*H*-2-吲哚基)二芳基甲醇的反应Scheme 2 Reactions of (1*H*-indol-2-yl)diphenylmethanol

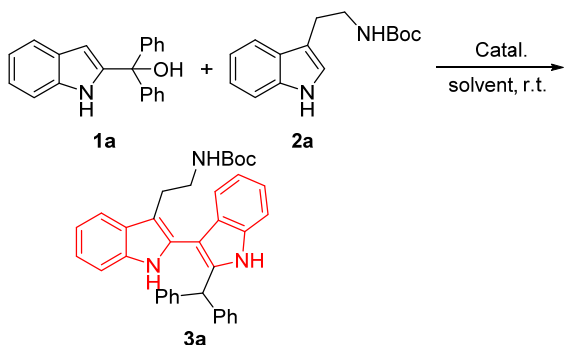
丁氧羰基-2-1*H*-吲哚-3-基乙胺(**1b**)作为模板反应底物, 对反应进行尝试和条件优化. 从表1中可以发现, 各种路易斯酸和布朗斯特酸均能够有效地促进反应进行, 且质子酸的催化效果要优于路易斯酸(表1, Entries 1~6). 这可能是由于质子酸释放的氢离子由于其体积远远小于路易斯酸, 而不受到**1b**中两个芳香基团的位阻作用, 更有效地使醇质子化促使反应更快进行. 研究结果表明, 以10 mol%的三氟甲磺酸(TfOH)作为催化剂, 甲苯中室温反应15 h, 可以以65%的产率得到目标产物. 接下来对反应的溶剂效应进行了探究, 分别尝试了不同极性的溶剂(表1, Entries 7~13). 研究发现, 当反应在1,2-二氯乙烷(DCE)中进行时, 得到最佳的反应产率(89%). 接着对反应温度和催化剂用量进行的考察表明, 温度的升高或降低以及催化剂用量的增加或减少均未带来产率的进一步提升(表1, Entries 13~16). 因此, 此反应最为优化的反应条件为10 mol%的TfOH催化下, DCE中室温反应15 h.

1.3 底物范围的扩展

在得到了最优条件后, 对反应底物的适用范围进行了考察. 首先, 以*N*-Boc色胺(**2a**)作为反应物, 对(1*H*-吲哚-2-基)二芳基甲醇(**1**)中芳香环取代基的种类、性质(吸电性、中性及给电性)进行了探讨. 研究结果表明, 在10 mol%的TfOH催化下, 所有的底物都能够很好地适用

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Catal.	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%
1	<i>p</i> -TsOH	Toluene	r.t.	62
2	CF ₃ COOH	Toluene	r.t.	59
3	HCl	Toluene	r.t.	61
4	TfOH	Toluene	r.t.	65
5	Yb(OTf) ₃	Toluene	r.t.	27
6	Sc(OTf) ₃	Toluene	r.t.	25
7	CH ₃ COOH	Toluene	r.t.	48
8	TfOH	THF	r.t.	n.r.
9	TfOH	DCM	r.t.	31
10	TfOH	DCE	r.t.	89
11	TfOH	CCl ₄	r.t.	39
12	TfOH	CHCl ₃	r.t.	64
13	TfOH	CH ₃ CN	r.t.	70
14	TfOH	Aceone	r.t.	44
15	TfOH	DCE	40	88
16	TfOH	DCE	0	61
17 ^c	TfOH	DCE	r.t.	74
18 ^d	TfOH	DCE	r.t.	85

^a Unless otherwise indicated, the reaction was carried out at a 0.1 mmol scale in a solvent (1 mL) at r.t. for 15 h, and the molar ratio of **1a** : **2a** was 1 : 1.1.

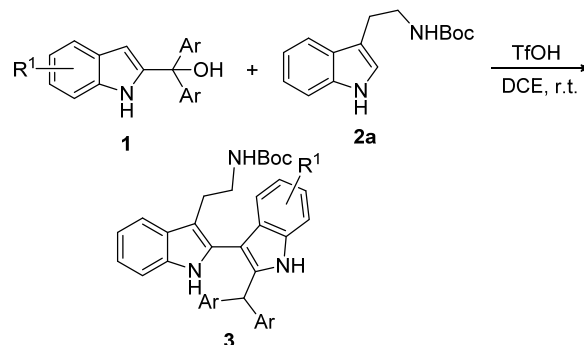
^b Isolated yield. ^c 5 mol% of TfOH was used. ^d 15 mol% of TfOH was used.

于反应中, 以中等到好的产率得到目标产物; 而当苯环上带有给电子取代基时, 产物收率相对更高(表 2, Entries 1~5). 进一步对色胺衍生物(**2**)中吲哚环上的取代基效应的研究发现, 环中各取代基对反应的结果没有明显的差异, 均能以较好的产率得到所需产物(表 2, Entries 6~11).

对 3-取代吲哚衍生物的底物范围进行了研究. 首先, 以色胺为骨架为研究对象, 对色胺中吲哚环上的不同取代基进行考察(表 3). 从表 3 中可以看出, 当吲哚上带有推电子取代基, 如甲基(**3m**、**3q**、**3r**)、甲氧基(**3n**、**3s**)、苄氧基(**3o**)时, 反应均能完全转化, 得到较高产率; 而带吸电子取代基时则产率更低(**3l**、**3p**). 另外, 色醇同样是反应的良好底物, 在最佳条件下能够以 86% 的产率得到目标产物(**3t**); 而以 3-甲基吲哚为原料时, 反应同样能够正常进行, 只是产率有所降低(68%, **3u**). 产物 **3s** 的结构还得到了 X 射线单晶衍射的表征, 证明产物结构

表 2 底物拓展^a

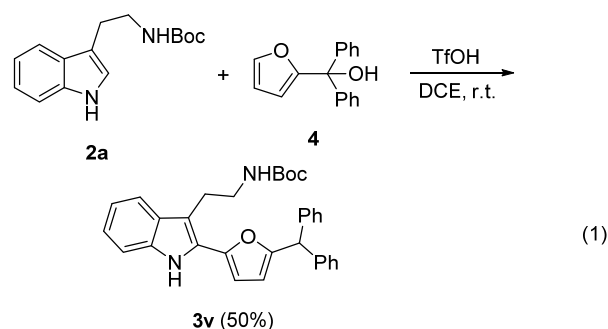
Table 2 Substrate scope



Entry	3	R ¹	Ar	Yield/%
1	3a	H	C ₆ H ₅	89
2	3b	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	86
3	3c	H	<i>m</i> -FC ₆ H ₄	67
4	3d	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	78
5	3e	H	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	73
6	3f	5-Br	C ₆ H ₅	61
7	3g	6-Br	C ₆ H ₅	60
8	3h	7-Br	C ₆ H ₅	58
9	3i	5-Cl	C ₆ H ₅	64
10	3j	4-OMe	C ₆ H ₅	66
11	3k	5-OEt	C ₆ H ₅	69

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.22 mmol, 1.1 equiv), TfOH (0.02 mmol, 10 mol%) in DCE (2 mL) at r.t. for 15 h. ^b Isolated yield.

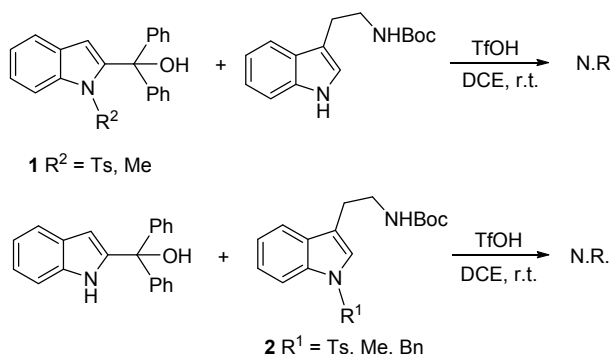
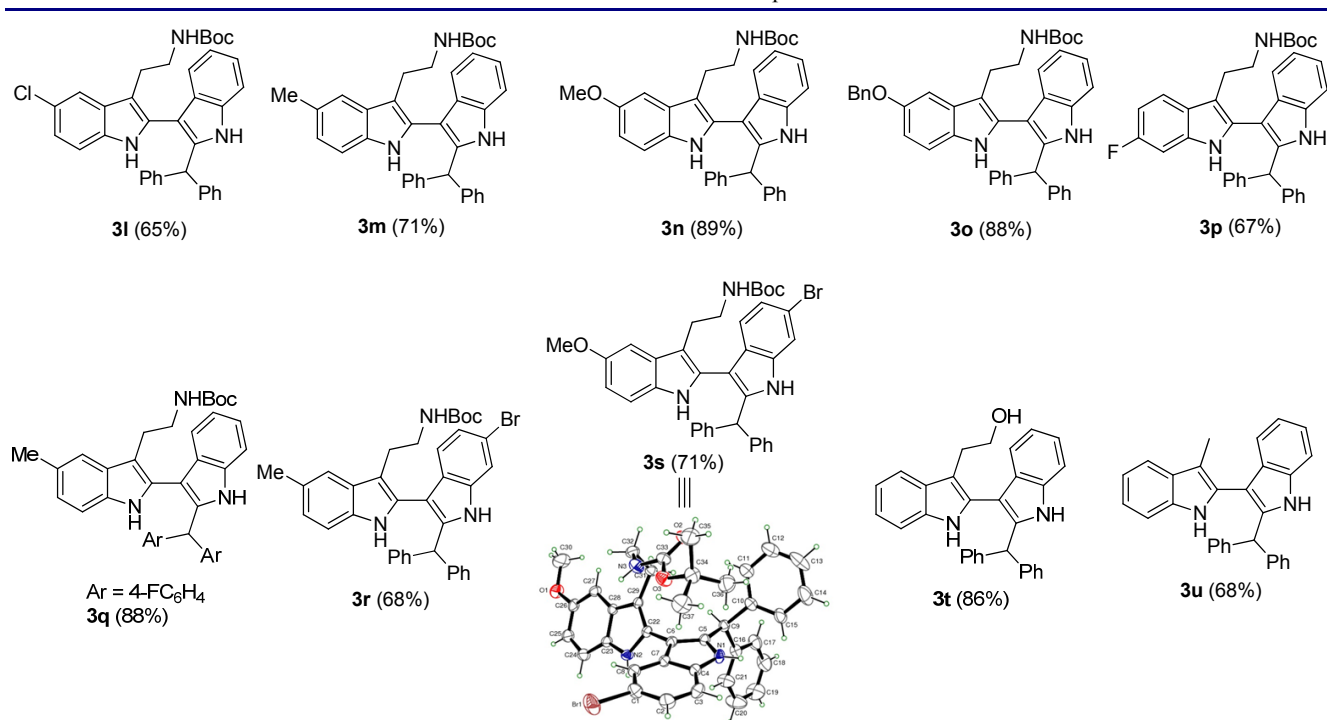
正确无误^[16]. 同时发现 2-呋喃基二苯基甲醇(**4**)也可以和 *N*-叔丁氧羰基-2-吲哚-3-基乙胺(**2a**)发生类似的加成反应, 以较好的产率(50%)生成 2-呋喃取代的色胺衍生物 **3v** (Eq. 1).



1.4 机理研究

首先对 **1a** 和 **2a** 底物中吲哚的保护基团进行了研究. 当 **1a** 或 **2a** 中吲哚的 NH 被甲基、苄基或对甲苯磺酰基等保护基团保护时, 反应完全不能发生(Scheme 3). 结合前人的相关研究工作, 我们推测反应中二芳基吲哚甲醇(**1**)的 N—H 被保护后, 底物在质子酸作用下脱水后无法形成大 π 体系, 使反应无法进行; 同时, 3-取代吲哚(**2**)方面, 质子酸通过吲哚的 N—H 键对 **2** 进行活化也是反应的关键, 二者协同进行且缺一不可.

表 3 底物拓展^a
Table 3 Substrate scope



图式 3 对照实验

Scheme 3 Control experiments

2 结论

发展了一种三氟甲磺酸催化的 3-取代吲哚和(1*H*-吲哚-2-基)二苯基甲醇的加成反应, 高效地合成了一系列的具有潜在生物活性的 2,3-二吲哚衍生物. 本反应条件温和, 操作简单, 唯一的副产物为水, 符合绿色化学的发展方向; 且底物的适用范围广, 无论色胺、色醇或 3-甲基吲哚都能够很好地适用于反应当中, 且反应中取代基的电子效应影响不明显, 均能以中等到高的产率得到目标产物. 而且 2-呋喃基二苯基甲醇也能够与 3-取代吲哚在 TfOH 的催化下发生加成反应, 得到类似的产物, 进一步拓宽了反应的底物范围.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱采用 Bruker AMX500 (500 MHz) 超导核磁共振仪测定 (TMS 为内标物), 溶剂为 CDCl₃ 和 DMSO-*d*₆; HRMS 采用高分辨质谱仪 (安捷伦 Agilent 5975) 测定; 熔点是用数字化熔点测定仪 (SGWX-4A) 测定. 单晶数据由 Bruker D8 VENTURE PHOTON 仪器测定. 柱层析使用 200~300 目硅胶, 洗脱剂为石油醚 (60~90 °C) 和乙酸乙酯. 试剂均为市售分析纯试剂, 使用时不需要进一步纯化处理.

3.2 实验方法

3.2.1 (1*H*-吲哚-2-基)二苯基甲醇衍生物与 3-取代吲哚的反应

在干燥的圆底烧瓶中, 加入 3-取代吲哚衍生物 **1** (0.2 mmol), (1*H*-吲哚-2-基)二苯基甲醇衍生物 **2** (0.22 mmol) 和三氟甲磺酸 (0.01 mmol), 再加入 1,2-二氯乙烷 (2.0 mL), 然后将反应置于室温下搅拌 15 h. 薄层色谱 (TLC) 检测指示反应结束后, 将反应混合物直接通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯-石油醚) 纯化, 分离得到目标产物.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吲哚-3-基]乙胺 (**3a**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 216~

217 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29~7.22 (m, 6H), 7.19~7.07 (m, 10H), 5.68 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.9, 138.9, 136.1, 135.5, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 127.2, 122.4, 121.7, 120.6, 119.6, 119.4, 119.1, 111.3, 110.7, 106.2, 78.8, 48.7, 41.0, 28.4, 27.0. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 542.2802, found 542.2805.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二对甲基苯基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3b**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 177~178 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.12~7.02 (m, 9H), 6.93~6.95 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.8, 139.2, 136.8, 136.0, 135.4, 129.6, 128.7, 124.4, 122.2, 121.7, 120.5, 119.6, 119.3, 119.1, 112.0, 111.1, 110.6, 105.9, 78.8, 48.0, 41.0, 29.7, 28.4, 21.1. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 570.3115, found 570.3107.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二间氟苯基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3c**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 203~204 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.36~7.20 (m, 4H), 7.18~7.12 (m, 3H), 7.10~7.04 (m, 2H), 6.93~6.75 (m, 6H), 5.62 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.75 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.25 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.2 (d, $J=248.7$ Hz), 154.7, 136.2, 135.1, 134.6, 129.6 (d, $J=8.3$ Hz), 127.5, 127.1, 123.4, 121.8, 120.9, 119.9, 118.7, 118.5, 118.1, 114.7 (d, $J=22.2$ Hz), 113.5 (d, $J=21.2$ Hz), 110.2, 109.7, 105.8, 77.8, 47.0, 39.9, 28.7, 27.3. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 578.2614, found 578.2607.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二对氟苯基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3d**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 150~151 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 7.68~7.64 (m, 2H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.24~7.17 (m, 3H), 7.15~7.07 (m, 6H), 7.02~6.99 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 161.9 (d, $J=247.5$ Hz), 155.8, 138.3, 136.1, 135.5, 130.3 (d, $J=6.2$ Hz), 128.5, 128.3, 122.6, 121.9, 120.8, 119.6, 119.5, 119.1, 115.9 (d, $J=21.3$ Hz), 111.2, 110.7, 106.4, 78.9, 47.2, 40.9, 29.7, 28.3. HRMS (ESI+)

calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 578.2614, found 578.2605.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二间甲基苯基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3e**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 121~122 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.16~7.12 (m, 2H), 7.10~7.09 (m, 2H), 7.07~7.01 (m, 5H), 6.86~6.85 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.77 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.8, 139.1, 138.7, 136.0, 135.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 125.9, 122.2, 121.7, 120.6, 119.6, 119.3, 119.1, 111.2, 110.6, 106.0, 78.7, 48.7, 41.0, 29.7, 28.4, 21.5. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 570.3115, found 570.3113.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基)-5-溴-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3f**): 白色固体, 产率 61%. m.p. 110~111 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27~7.18 (m, 7H), 7.13~7.04 (m, 8H), 5.62 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 154.7, 139.1, 135.0, 132.9, 129.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.6, 126.3, 124.2, 121.1, 121.0, 120.9, 118.5, 118.1, 112.9, 111.6, 111.4, 109.7, 104.7, 77.8, 47.6, 39.9, 28.7, 27.3. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 620.1907, found 620.1899.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基)-6'-溴-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3g**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 149~150 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.34~7.27 (m, 7H), 7.22~7.20 (m, 1H), 7.17~7.16 (m, 2H), 7.14~7.11 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.81 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.8, 139.5, 136.1, 136.0, 129.0, 128.8, 128.4, 128.2, 127.7, 127.3, 127.2, 123.9, 121.9, 120.8, 119.5, 119.1, 115.7, 114.1, 110.7, 106.3, 100.0, 78.9, 48.7, 40.9, 28.3, 26.9. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 620.1907, found 620.1906.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基)-7'-溴-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3h**): 白色固体, 产率 58%. m.p. 173~174 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30~7.17 (m, 8H), 7.11~7.04 (m, 7H), 6.93 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.76 (t, $J=9.7$ Hz, 2H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.7, 138.5, 135.0,

133.1, 128.6, 128.0, 127.9, 127.7, 127.4, 126.8, 126.4, 123.7, 120.9, 120.8, 118.5, 118.1, 117.8, 111.5, 109.7, 106.4, 103.7, 77.8, 47.8, 40.0, 28.7, 27.3. HRMS (ESI+) calcd for $C_{36}H_{35}BrN_3O_2$ ($M + H$)⁺ 620.1907, found 620.1913.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-5-氯-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3i**): 白色固体, 产率 64%. m.p. 84~85 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37~7.29 (m, 7H), 7.25~7.23 (m, 1H), 7.18~7.12 (m, 8H), 5.69 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.34 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 155.8, 140.3, 136.0, 133.7, 129.7, 129.0, 128.8, 128.4, 127.7, 127.4, 126.5, 122.7, 122.0, 119.5, 119.1, 119.0, 112.4, 112.2, 110.7, 105.9, 78.9, 48.7, 40.9, 29.7, 28.4. HRMS (ESI+) calcd for $C_{36}H_{35}ClN_3O_2$ ($M + H$)⁺ 576.2412, found 576.2413.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-4'-甲氧基-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3j**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 125~126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.19~7.12 (m, 7H), 7.10~7.02 (m, 5H), 6.95~6.88 (m, 3H), 6.45 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.21 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.0, 152.6, 137.1, 136.0, 134.9, 129.0, 127.7, 127.3, 126.0, 124.5, 122.0, 120.3, 118.0, 117.9, 117.5, 111.3, 109.6, 103.7, 103.5, 99.9, 96.3, 77.5, 66.9, 54.3, 47.2, 28.7, 27.4, 24.6. HRMS (ESI+) calcd for $C_{37}H_{38}N_3O_3$ ($M + H$)⁺ 572.2908, found 572.2899.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-5'-乙氧基-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3k**): 白色固体, 产率 69%. m.p. 87~88 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34~7.26 (m, 6H), 7.21~7.12 (m, 8H), 6.86~6.82 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.9 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.36 (m, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 155.8, 154.2, 139.4, 136.0, 130.3, 129.0, 128.8, 128.6, 127.2, 122.1, 121.7, 119.4, 119.4, 119.0, 113.2, 112.1, 111.9, 111.1, 110.7, 106.0, 102.0, 78.8, 64.1, 48.8, 41.1, 29.72, 28.4, 15.0. HRMS (ESI+) calcd for $C_{38}H_{40}N_3O_2$ ($M + H$)⁺ 586.3064, found 586.3066.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-5-氯-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3l**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 150~151 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 7.33~7.11 (m, 9H), 7.07~7.00 (m,

7H), 5.61 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.73 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 155.7, 139.4, 139.0, 135.3, 134.2, 130.1, 129.7, 129.0, 128.8, 128.3, 127.3, 125.1, 122.5, 121.9, 120.8, 119.5, 118.4, 112.1, 111.6, 111.2, 105.6, 79.0, 48.8, 41.1, 29.7, 28.4. HRMS (ESI+) calcd for $C_{36}H_{35}ClN_3O_2$ ($M + H$)⁺ 576.2412, found 576.2407.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-5-甲氧基-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3m**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 111~112 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=15.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.23~7.33 (m, 7H), 7.16~7.20 (m, 1H), 7.06~7.13 (m, 6H), 6.99 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.81 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 155.8, 138.8, 135.4, 134.3, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.2, 123.3, 122.3, 120.6, 119.6, 118.7, 111.7, 111.1, 110.4, 106.3, 78.8, 48.7, 41.2, 28.1, 27.0, 21.6. HRMS (ESI+) calcd for $C_{37}H_{38}N_3O_3$ ($M + H$)⁺ 556.2959, found 556.2943.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-5-甲氧基-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3n**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 157~158 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.33~7.24 (m, 7H), 7.18~7.05 (m, 8H), 6.82 (dd, *J*=8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.81 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.8, 154.1, 138.8, 135.5, 131.2, 129.5, 128.9, 128.8, 128.5, 127.2, 122.3, 120.6, 119.6, 112.0, 111.9, 111.4, 111.2, 103.6, 101.0, 100.0, 78.8, 56.1, 48.7, 40.9, 29.7, 28.4. HRMS (ESI+) calcd for $C_{37}H_{38}N_3O_3$ ($M + H$)⁺ 572.2908, found 572.2903.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-5-苄氧基-1*H*,1'*H*-[2,3'-双吡啶-3-基]乙胺(**3o**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 103~104 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=7.4 Hz, 3H), 7.34~7.29 (m, 3H), 7.25~7.15 (m, 8H), 7.10~6.97 (m, 8H), 6.82 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.73 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.8, 153.3, 138.8, 137.8, 135.4, 131.4, 129.6, 129.5, 129.0, 128.9, 128.5, 127.8, 127.7, 127.2, 122.4, 120.6, 119.7, 112.5, 112.0, 111.9, 111.4, 111.2, 106.3, 102.7, 78.8, 71.2, 48.7, 40.9, 29.7, 28.4. HRMS (ESI+) calcd for $C_{43}H_{42}N_3O_3$ ($M + H$)⁺ 648.3221, found 648.3217.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基)-6-氟-1*H*,1'*H*-[2,3'-

双咪唑-3-基]乙胺(**3p**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 102~103 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35~7.28 (m, 7H), 7.20~7.11 (m, 6H), 6.92~6.81 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.80 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.8 (d, $J=237.8$ Hz), 155.8, 138.9, 135.9 (d, $J=12.4$ Hz), 135.4, 128.9 (d, $J=15.3$ Hz), 128.5, 127.3, 125.2, 122.4, 120.7, 119.8, 119.7, 119.6, 112.2, 111.2, 107.9 (d, $J=24.5$ Hz), 106.8, 105.9, 97.1, 96.9, 78.9, 48.8, 41.0, 29.7, 28.4. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 560.2708, found 560.2710.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二对氟苯基甲基-5-甲基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双咪唑-3-基]乙胺(**3q**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 101~102 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.25~7.19 (m, 2H), 7.14~7.07 (m, 6H), 7.03~6.99 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.9 (d, $J=248.0$ Hz), 155.8, 138.3, 135.6, 134.4, 130.3 (d, $J=7.8$ Hz), 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 123.5, 122.6, 120.8, 119.6, 118.7, 115.8 (d, $J=21.4$ Hz), 111.9, 111.2, 110.4, 106.6, 78.9, 47.2, 41.0, 29.7, 28.3, 21.5. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 592.277, found 592.2768.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基-6'-溴-5-甲基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双咪唑-3-基]乙胺(**3r**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 80~81 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.6$ Hz 3H), 7.28~7.21 (m, 5H), 7.19~7.13 (m, 3H), 7.05~6.99 (m, 5H), 6.94~6.92 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.72 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.8, 139.5, 136.1, 134.4, 130.9, 129.0, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 127.4, 127.3, 123.9, 123.5, 120.8, 118.7, 115.7, 114.1, 110.4, 106.5, 78.8, 48.7, 29.7, 28.5, 28.4, 21.5. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 634.2064, found 634.2062.

N-叔丁氧羰基-2-(2'-二苯基甲基-6'-溴-5-甲氧基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双咪唑-3-基]乙胺(**3s**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 142~143 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, $J=1.5$ Hz 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34~7.25 (m, 7H), 7.19~7.06 (m, 7H), 6.83 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz 1H), 5.69 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.8, 154.1, 140.1, 134.0, 131.3, 130.3, 130.2, 129.0,

128.8, 128.5, 127.3, 125.2, 122.1, 113.9, 112.6, 112.2, 112.1, 111.5, 105.9, 101.0, 78.9, 56.1, 48.7, 40.9, 29.7, 28.4. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{BrN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 650.2013, found 650.2013.

2-(2'-二苯基甲基)-1*H*,1'*H*-[2,3'-双咪唑-3-基]乙醇(**3t**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 101~102 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.35~7.28 (m, 7H), 7.20~7.13 (m, 9H), 5.71 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.98 (t, $J=8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.9, 136.0, 135.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 127.2, 122.4, 121.8, 119.7, 119.4, 118.8, 111.2, 110.8, 106.2, 63.1, 48.7, 28.62. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 443.2118, found 443.2119.

2'-二苯基甲基-3-甲基-1*H*,1'*H*-2,3'-双咪唑(**3u**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 57~58 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (s, 1H), 7.61~7.59 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33~7.28 (m, 7H), 7.25~7.18 (m, 2H), 7.15~7.08 (m, 7H), 5.75 (s, 1H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 141.2, 137.4, 134.8, 134.3, 127.9, 127.8, 126.9, 126.1, 121.2, 120.4, 119.4, 119.0, 118.0, 117.5, 110.0, 109.4, 105.7, 47.7, 8.8. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 413.2012, found 413.2005.

N-叔丁氧羰基-2-(2-(5-二苯基甲基-2-咪唑基)-1*H*-3-咪唑基)乙胺(**3v**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 56~57 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34~7.21 (m, 11H), 7.17~7.07 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.01 (d, $J=2.8$ Hz 1H), 5.53 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.34 (d, $J=6.3$ Hz 2H), 3.06 (t, $J=6.8$ Hz 2H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 155.9, 146.7, 141.5, 135.5, 129.1, 128.8, 128.6, 127.0, 126.1, 122.6, 119.9, 118.8, 111.0, 110.7, 109.6, 107.0, 79.0, 51.0, 40.7, 28.5, 25.4. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 493.2486, found 493.2486.

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

References

- [1] (a) Humphrey, G.-R.; Kuethe, J.-T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.
(b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
(c) Kochanowska-Karamyan, A.-J.; Hamann, M.-T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
- [2] (a) Xiao, Z. J.; Hao, Y. S.; Liu, B. C.; and Qian, L. S. *Leuk. Lymphoma* **2002**, *43*, 1763.
(b) Kritsanida, M.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A. L.; Peng, Y. Y.; Li,

- P.; Wennogle, L. P. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 2199.
- [3] Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; Gonzalez-Paez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science* **2010**, 329, 1175.
- [4] Huang, P. P.; Peng, X. J.; Hu, D.; Liao, H. W.; Tang, S. B.; Liu, L. X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 9622.
- [5] Guo, T.; Han, S.-L.; Liu, Y.-C.; Liu, Y.; Liu, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1097.
- [6] Ansari, N. N.; Dacko, C. A.; Akhmedov, N. G.; Söderberg, B. C. G. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9337.
- [7] Seetham, N.; Sinki, K.; Meenakshi, S.; Pulak, J. B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6381.
- [8] (a) Qi, S.; Liu, C.-Y.; Ding, J.-Y.; Han, F.-S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8605.
(b) He, Y. Y.; Sun, X. X.; Li, G.-H.; Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2462.
(c) Banerjee, A.; Sahu, S.; Maji, M. S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1860.
(d) Gong, Y.-X.; Wu, Q.; Zhang, H.-H.; Zhu, Q.-N.; Shi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7993.
- [9] Li, C.; Zhang, H.-H.; Fan, T.; Shen, Y.; Wu, Q.; Shi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6932.
- [10] Shen, Y.; Zhu, Z.-Q.; Liu, J.-X.; Yu, L.; Du, B.-X.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Synthesis* **2017**, 49, 4025.
- [11] (a) Xu, M.-M.; Wang, H.-Q.; Wan, Y.; Wang, S.-L.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10226.
(b) Zhu, Z.-Q.; Shen, Y.; Sun, X.-X.; Tao, J.-Y.; Liu, J.-X.; Shi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3797.
- [12] Sun, X.-X.; Zhang, H.-H.; Li, G.-H.; He, Y.-Y.; Shi, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 17526.
- [13] Cao, K.-S.; Bian, H.-X.; Zheng, W.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6449.
- [14] (a) Zhu, Z.-Q.; Shen, Y.; Liu, J.-X.; Tao, J.-Y.; Shi, F. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1542.
(b) Zhang, H.-H.; Wang, C.-S.; Li, C.; Mei, G.-J.; Li, Y. X.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 116.
- [15] Wan, Y.; Wang, H.-Q.; Xu, M.-M.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 1536.
- [16] CCDC: 1831743; $C_{37}H_{36}BrN_3O_3$; (M_r) 650.60; monoclinic; $a = 30.9350(19)$ Å, $b = 15.8900(8)$ Å, $c = 20.1310(10)$ Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 128.7120(10)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $D_m = 1.119$ g/cm³, $D_c = 1.099$ g/cm³; 2; $F(000) = 2704$, $\mu = 3.127$, space group $P-1$ (no. 2)

(Li, L.; Fan, Y.)