有机化学

Chinese Journal of Organic Chemistry

金属有机化学专辑

第 39 卷 第 6 期 Vol. 39 No. 6 2019

ISSN 0253-2786

中国化学会主办
中国科学院上海有机化学研究所

- METAL CATALYSTS
- LIGANDS
- INORGANICS
- ORGANOMETALLICS
- PHOTOCATALYSTS
- SCREENING KITS

Chemical structure of a Pt complex: A platinum (Pt) atom is coordinated to a cyclopentadienyl ring (represented by a pentagon with an inscribed circle) and three methyl (Me) groups. The Pt atom is bonded to the ring and one Me group with solid lines, and to the other two Me groups with dashed lines.

77-0425

Pd(PPh3)4

46-2150

C[C@H]1P(C(C)(C)C)C2=NC3=CC=CC=C3N=C2P1(C)C

15-0126

中国高端 均相催化剂领军者

- 10年研发经验
- 国际市场认可
- 无水无氧封装存储

贵金属催化剂：

Pd Rh Ru Ir Au Cu Ni Zr

有机配体：

P N O

MIT专利授权：

BUCHWALD LIGAND & PRECATALYST

手性膦配体：

BINAP SEGHOS PHOSPHORAMIDITE
JOSIPHOS PHOX SPIRO

手性氮配体：

BOX BINAM DACH TROST DPEN SALEN

手性催化剂：

PHOSPHORIC ACIDS NHC THIOUREA
CINCHONA ALKALOID

光催化剂：

Ir Ru ACRI. SALTS

OTHER: RAFT SILANE PORPHYRIN MOF
ALD PRECURSOR

媲美进口品质的催化剂尽在

WWW.LAAJOO.COM

TEL: 021-60702684

QQ: 3004302861

MAIL: REAGENT@SINOCOMPOUND.COM

理想的实验室伴侣！

中国人都用得起的隔膜真空泵！

旋转蒸发仪/隔膜真空泵

® 上海豫康科教仪器设备有限公司

Shanghai Yukang Science teaching Instrument equipment Co.,Ltd

地址：上海市和桥路470号

电话：021-36338262 56470425
56470426

传真：021-56470425

手机：13701684908

邮编：200435

网址：www.sh-yukang.com

Tel: 021-36338262 56470425
56470426

Fax: 021-56470425

Mobil: 13701684908

Zip Code: 200435

Web: www.sh-yukang.com

铜催化肟酯参与的[3+3]环加成反应合成 4-五氟乙基取代的吡啶类化合物

杨思琪 李鑫 彭卓金 于文艳 王光续 靳雅兰
郑冰冰 代洪雪 白大昌*
(河南师范大学化学化工学院 新乡 453007)

摘要 报道了一种铜催化肟酯与 β -五氟乙基取代的 α,β -不饱和酮的[3+3]环加成反应, 实现了 4-五氟乙基取代的吡啶类化合物的合成. 反应具有操作简便、原料易得等优点, 有较好的底物适用性以及优秀的区域选择性. 反应机理也进行了初步研究.

关键词 五氟乙基; 吡啶; 铜催化; 肟酯

Synthesis of Pentafluoroethylated Pyridines via Cu-Catalyzed [3+3] Cycloaddition Reaction of Oxime Acetates

Yang, Siqi Li, Xin Peng, Zhuojin Yu, Wenyan Wang, Guangxu Jin, Yalan
Zheng, Bingbing Dai, Hongxue Bai, Dachang*
(* Henan Key Laboratory of Organic Functional Molecule and Drug Innovation, School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007)

Abstract An improved method for the synthesis of pentafluoroethylated pyridines through Cu-catalyzed [3+3] cycloaddition reaction of oxime acetates is reported. The starting materials are more readily available, and these reactions occurred under mild conditions with broad substrate scope and excellent regioselectivity. Mechanistic studies have also been preformed.

Keywords pentafluoroethylated; pyridines; copper-catalyzed; oxime acetates

含氟化合物被广泛地应用在材料、医药和农药等分子的设计合成中. 往分子内引入氟原子或者含氟基团可以改变分子的理化性质、脂溶性以及代谢稳定性并影响其生物活性, 因此含氟化合物的合成一直备受人们关注^[1]. 据统计, 30%以上的农药分子以及20%以上的药物分子中含有氟原子. 另一方面, 含氮杂环广泛存在于天然产物和药物中, 是一些具重要生物活性的天然产物及药物的重要结构单元. 统计表明, 在2010年全球最畅销的200种合成药物中, 超过60%是具有氮杂环骨架结构的分子. 其中吡啶类化合物是非常重要的含氮杂环化合物, 因此合成含氟烷基取代的吡啶类化合物将具有重要

的意义^[2].

近些年人们发展了很多的往分子内引入三氟甲基的方法, 而引入五氟乙基的报道却比较少^[3]. 五氟乙基作为三氟甲基的类似官能团, 也具有其独特的物理性质以及生物活性^[4]. 首先, 五氟乙基比三氟甲基具有更大的位阻, 具有强的吸电子能力, 不容易被P450等氧化酶氧化; 另外, 五氟乙基具有与五氟烷基(SF₅)类似的脂溶性^[5]. 综合五氟乙基独特的位阻、电性以及脂溶性等特性, 往分子内引入五氟乙基也将受到药物化学家的广泛关注.

早期人们发展了一些往分子内引入五氟乙基的方

* Corresponding author. E-mail: baidachang@126.com

Received February 23, 2019; revised May 16, 2019; published online May 28, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21801067), the Research Fund from Henan Normal University (No. 5101034011009), the Natural Science Research Program of Education Department of Henan Province (No. 18A150010), and the Start-Up Fund from Henan Normal University (No. qd17108).

国家自然科学基金(No. 21801067)、河南省优势学科(No. 510103411009)、河南省高等学校重点科研项目计划(No. 18A150010)、河南师范大学启动经费(No. qd17108)资助项目.

法, 主要是通过使用 CF_3Br , $\text{C}_2\text{F}_5\text{H}$, $\text{C}_2\text{F}_5\text{TMS}$, $\text{C}_2\text{F}_5\text{SO}_2\text{Na}$, $\text{C}_2\text{F}_5\text{CO}_2\text{Me}$ 等试剂现场生成的五氟乙基铜中间体($\text{C}_2\text{F}_5\text{Cu}$), 进而合成含五氟乙基取代的化合物, 而高效地往芳香环上引入五氟乙基在近几年才取得一些进展^[6~11]. 2014 年, Hartwig 小组^[7]首次实现了使用分离的 $[(\text{Phen})\text{Cu}(\text{C}_2\text{F}_5)]$ 与芳基硼酸酯或芳基溴化物的偶联反应, 一步合成含五氟乙基取代的芳香化合物(Scheme 1a). 后来人们也发展了亲电的五氟乙基高价碘试剂, 例如卿凤翎(2014)和沈其龙(2016)发展了类似 Togni 类型的含五氟乙基的高价碘试剂^[8,9]. 2019 年沈其龙小组^[9]报道了五氟乙基硫叶立德试剂, 通过与芳基硼酸或芳基碘化物的偶联反应得到五氟乙基取代的芳香化合物(Scheme 1b). 2018 年, 胡金波小组^[10]报道了使用 TMSCF_3 现场制备的二氟甲基卡宾一步转化为五氟乙基铜试剂, 从而与芳香碘化物偶联制备五氟乙基取代的芳香化合物(Scheme 1c). 我们小组^[11]在 2018 年报道了使用铜催化脞脂参与的[3+3]环加成反应, 合成了 4-含氟烷基的吡啶类化合物, 而五氟乙基取代的产物仅仅一个例子. 在此基础上, 我们对反应进行了进一步的研究, 将反应效率进一步提高, 制备了类型更加丰富的五氟乙基取代的吡啶类化合物(Scheme 1d).

(a) Hartwig's work (2014)

(b) Shen (2016 and 2019) work

(c) Hu's work (2018)

(d) This work

图式 1 五氟乙基取代芳香化合物的制备

Scheme 1 Some examples of aromatic pentafluoroethylation

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

使用脞脂底物 **1a** 与 β -五氟乙基取代的 α,β -不饱和酮 **2a** 对反应条件进行优化. 在氯化亚铜作用下, 首先考察了温度和溶剂对反应的影响, 使用二甲基亚砜(DMSO)时反应效率最好(Table 1, Entries 1~8); 往体系中添加 NaOAc 或 K_2CO_3 时, 反应效率大幅减低(Table 1, Entries 9, 10); 考察不同铜盐时发现溴化亚铜, 能够以 68% 的收率得到产物(Table 1, Entries 11, 12). 最后我们将 **2a** 的用量提高至 1.5 equiv., 能够以 73% 的收率得到产物 **3a** (Table 1, Entry 13). 增加 **1a** 的用量至 1.5 equiv. 时, 反应收率为 71% (Table 1, Entry 14).

表 1 条件优化^a

Table 1 Screening of reaction conditions

Entry	Catalyst	Solvent	Temp./°C	Additive	Yield ^b / % of 3a
1	CuCl	DMSO	60	—	Trace
2	CuCl	DMSO	100	—	61
3	CuCl	DMSO	120	—	60
4	CuCl	DMF	100	—	31
5	CuCl	THF	100	—	17
6	CuCl	DCE	100	—	—
7	CuCl	EtOH	100	—	—
8	CuCl	Toluene	100	—	—
9	CuCl	DMSO	100	NaOAc	23
10	CuCl	DMSO	100	K_2CO_3	—
11	CuBr	DMSO	100	—	68
12	CuI	DMSO	100	—	60
13 ^c	CuBr	DMSO	100	—	73
14 ^d	CuBr	DMSO	100	—	71

^a Reagents and conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.2 mmol), Cu^{I} (20 mol%), additive (0.2 mmol), solvent (2.0 mL), 24 h. ^b Isolated yield. ^c **2a** (0.3 mmol). ^d **1a** (0.3 mmol).

1.2 底物普适性考察

在确定最佳条件的基础上, 我们对底物普适性进行了考察. 首先使用不同类型的脞脂底物 **1** 与 β -五氟乙基取代的 α,β -不饱和酮 **2a** 反应(Table 2). 苯环对位上带有甲基(Me)、给电子取代基(MeO)、卤素(Br)以及吸电子取代基(CN)时, 反应能够以中等到良好的收率得到相应的五氟乙基取代的吡啶产物(Table 2, **3b**~**3e**, 产率 52%~70%), 苯环间位带有甲基或甲氧基以及邻位带有甲基或三氟甲基时反应也能顺利地进行(Table 2, **3f**~**3i**, 产率 55%~66%), 我们也能顺利地得到 1,2,3,5-四取代吡啶类化合物(**3j**, 产率 55%), 将苯环换为萘环时反应

收率有所降低(**3k**, 产率 33%), 将苯环换为烷基时反应也能以中等收率得到产物(**3l**, 产率 53%).

随后, 我们使用脲脂底物 **1a** 对不同的 α,β -不饱和酮进行了考察. 苯环的对位带有给电子取代基(MeO)、吸电子取代基(CN)、以及氯时反应能够以中等的收率得到产物(Table 2, **3m~3o**, 产率 57%~60%), 带有溴时反应收率大幅减低(**3p**, 产率 17%), 间位和邻位带有甲基反应也能顺利进行(**3q** 和 **3r**, 产率 73%和 68%), 使用烷基取代的 α,β -不饱和酮时能够以 53%的收率得到相应产物 **3s**.

表 2 底物普适性考察^a
Table 2 Scope of substrates

^a **1** (0.3 mmol), **2** (0.2 mmol), CuBr (20 mol%), DMSO (2.0 mL), 100 °C, 24 h. Isolated yield.

1.3 反应机理研究

对反应的机理也进行了初步研究. 在最优反应条件下, 当往反应体系中添加 2.0 equiv. 的四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) 时, 反应能够以 51% 的收率得到产物 **3a**, 该结果显示反应可能不是经过一个自由基的过程 (Scheme 2, Eq. 1). 当使用不同电性的脲脂底物 **1a** 和 **1c** 研究竞争反应时, 反应能够分别以 23% 和 33% 的收率得到相应的产物 **3a** 和 **3c**, 该结果显示富电子的脲脂底物反应较快 (Scheme 2, Eq. 2), 而使用不同电性的 α,β -不饱和酮 **2n** 和 **2p** 时, 反应分别以 30% 和 29% 的收率得到产物 **3n** 和

3p, 结果显示不同电性的 α,β -不饱和酮对反应的速率影响不大 (Scheme 2, Eq. 3).

图式 2 机理研究

Scheme 2 Mechanism study

基于以上研究结果以及文献报道^[12], 我们认为反应可能经过以下过程 (Scheme 3). 首先脲脂底物 **1a** 在一价铜的作用下得到二价铜中间体 **A**, 中间体 **A** 与 α,β -不

图式 3 可能反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism

饱和酮进行 1,4-加成反应, 随后分子内环化反应得到中间体 **D**, 中间体 **D** 被二价铜氧化得到产物 **3** 并再生一价铜, 完成催化循环。

2 结论

发展了一种制备 4-五氟乙基取代吡啶类化合物的方法, 拓展了该方法的使用范围, 并研究了反应机理。反应使用廉价的铜作为催化剂, 原料易得, 操作简便。产物有可能在药物或材料设计合成中得到应用。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

除注明外, 所有反应均在氩气下进行, 溶剂均以标准方法处理纯化, 温度计未经校正。熔点由上海精密科学仪器有限公司生产的 SWG X-4 显微熔点仪测定; ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{31}P NMR、 ^{19}F NMR 谱在 Bruker 400 MHz 或 600 MHz 型核磁共振仪上测定, ^{13}C NMR 以溶剂为内标, ^{19}F NMR 以 CF_3D 为外标, 过柱所用硅胶粒度为 300~400 目。

3.2 实验方法

在 25 mL 封管中依次加入脲酯(0.2 mmol)、 β -五氟乙基取代的 α,β -不饱和酮(0.22 mmol)、CuBr (5.6 mg, 0.04 mmol), 用注射器加入 2.0 mL 二甲基亚砜(DMSO), 加热 100 $^\circ\text{C}$ 反应 24 h 后, 薄层色谱(TLC)检测原料反应完全后, 停止反应。加 5.0 mL H_2O , 用乙醚 5.0 mL 萃取 5 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 旋转蒸发仪减压下蒸去溶剂, 柱层析分离[淋洗剂为 $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=20:1$]得到目标产物 **3**。

2-苯基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)-苯基吡啶(**3a**)^[11]: 黄色固体, m.p. 99~100 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.44~7.37 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.33 (3F), -116.77 (2F); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.1, 158.0, 140.1, 138.6 (t, $J=24.5$ Hz), 138.3, 135.4, 129.8, 129.6, 128.9, 127.2, 127.0, 114.9 (t, $J=6.0$ Hz), 21.3。

4-五氟乙基-2,6-(4-甲基)-苯基吡啶(**3b**): 黄色固体, m.p. 138~140 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.71 (s, 2H), 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 4H), 2.36 (s, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.0, 140.0, 138.5 (t, $J=24.3$ Hz), 138.3, 135.5, 129.6, 127.1, 114.6 (t, $J=5.8$ Hz), 21.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.35 (3F), -116.80 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1276, found 378.1275。

2-(4-甲氧基)苯基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶

(**3c**): 黄色固体, m.p. 115~117 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.2, 157.9, 157.6, 134.0, 138.5 (t, $J=24.4$ Hz), 135.5, 130.9, 129.6, 128.5, 127.0, 114.2, 114.1 (dd, $J=12.4, 6.2$ Hz), 55.4, 21.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.36 (3F), -116.82 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1225, found 394.1230。

2-(4-甲基)苯基-4-五氟乙基-6-(4-溴)苯基吡啶(**3d**): 黄色固体, m.p. 145~147 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96~7.94 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.31, 156.85, 140.27, 138.77 (t, $J=24.5$ Hz), 137.09, 135.16, 132.06, 129.68, 128.69, 127.04, 124.42, 115.26 (t, $J=5.8$ Hz), 114.58 (t, $J=5.7$ Hz), 21.36; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.31 (3F), -116.79 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrF}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.0224, found 442.0226。

2-(4-氰基)苯基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶(**3e**): 黄色固体, m.p. 156~158 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.7, 155.8, 142.2, 140.6, 139.0 (t, $J=24.6$ Hz), 134.8, 132.7, 129.8, 127.7, 127.0, 118.6, 116.2 (t, $J=5.7$ Hz), 115.2 (t, $J=5.8$ Hz), 113.3, 21.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.28 (3F), -116.79 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.1072, found 389.1072。

2-(3-甲基)苯基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶(**3f**): 黄色固体, m.p. 116~118 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 158.1, 140.0, 138.6, 138.5 (t, $J=24.3$ Hz), 138.3, 135.5, 130.6, 129.6, 128.8, 127.8, 127.1, 124.3, 115.0 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 114.8 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 21.6, 21.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.33 (3F), -116.77 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1276, found 378.1276。

2-(3-甲氧基)苯基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶(**3g**): 黄色固体, m.p. 71~73 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.0$

Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.95 (dd, $J=8.2$, 2.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 160.2, 158.1, 157.8, 140.1, 139.8, 138.6 (t, $J=24.4$ Hz), 135.4, 129.9, 129.7, 127.1, 119.5, 115.3, 115.1 (t, $J=5.6$ Hz), 112.9, 55.5, 21.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.34 (3F), -116.79 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1225, found 394.1225.

2-(2-甲基)苯基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶 (**3h**): 黄色固体, m.p. 116~119 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.2, 158.1, 140.1, 138.6, 138.2, 135.4, 130.7, 129.7, 128.8, 127.9, 127.2, 124.4, 115.1, 115.0, 21.6, 21.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.32 (3F), -116.80 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1276, found 378.1277.

2-(2-三氟甲基)苯基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶 (**3i**): 黄色固体, m.p. 75~76 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.56~7.54 (m, 1H), 7.54~7.47 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.7, 158.1, 140.2, 139.0, 138.0 (t, $J=24.7$ Hz), 135.0, 131.8, 131.6, 129.7, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 127.2, 126.7 (q, $J=5.2$ Hz), 124.0 (q, $J=273.7$ Hz), 118.6, 115.6 (t, $J=5.9$ Hz), 21.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -56.59 (3F), -84.43 (3F), -116.91 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_8\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.0993, found 432.0996.

4-五氟乙基-2-(4-甲基苯基)-5,6-二氢苯并(*h*)喹啉 (**3j**): 黄色固体, m.p. 88~90 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J=7.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.08~3.00 (m, 2H), 2.87~2.81 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 155.3, 154.3, 139.6, 138.2, 135.6, 134.9 (t, $J=22.2$ Hz), 134.2, 129.8, 129.6, 128.7, 127.4, 127.2, 126.7, 126.2, 116.1 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 27.4, 24.7, 21.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -83.75 (3F), -111.16 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1276, found 390.1280.

2-(2-萘基)-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶 (**3k**): 黄色固体, m.p. 117~120 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H),

7.96~7.87 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=6.2$, 3.2 Hz, 2H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 158.0, 140.2, 138.7 (t, $J=24.2$ Hz), 135.5, 135.4, 134.1, 133.4, 129.7, 128.9, 128.7, 127.8, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 124.5, 115.2 (t, $J=5.5$ Hz), 115.0 (t, $J=5.9$ Hz), 21.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.26 (s, 3F), -116.72 (s, 2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.1276, found 414.1277.

2-叔丁基-4-五氟乙基-6-(4-甲基)苯基吡啶 (**3l**): 黄色固体, m.p. 57~58 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 156.8, 139.7, 137.8 (t, $J=24.1$ Hz), 135.8, 129.5, 126.9, 113.7 (t, $J=5.6$ Hz), 113.5 (t, $J=5.9$ Hz), 38.1, 30.1, 21.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.47 (3F), -116.62 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1432, found 344.1433.

2-(4-甲氧基)苯基-4-五氟乙基-6-苯基吡啶 (**3m**): 黄色固体, m.p. 109~111 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.10~8.02 (m, 4H), 7.69 (s, 2H), 7.43 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J=16.8$, 9.8 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.2, 158.0, 157.8, 138.6 (t, $J=24.4$ Hz), 138.3, 130.7, 129.8, 128.9, 128.6, 127.2, 114.5 (t, $J=5.9$ Hz), 114.3, 55.4; ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ : -84.34 (3F), -116.81 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.1068, found 380.1071.

2-(4-氰基)苯基-4-五氟乙基-6-苯基吡啶 (**3n**): 黄色固体, m.p. 158~159 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.09~8.03 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.52~7.39 (m, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.7, 155.9, 142.1, 139.1 (t, $J=24.7$ Hz), 137.6, 132.7, 130.3, 129.0, 127.7, 127.2, 118.6, 116.5 (t, $J=5.7$ Hz), 115.6 (t, $J=5.7$ Hz), 113.4; ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ : -84.26 (s, 3F), -116.76 (2F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.0915, found 375.0914.

2-(4-氯)苯基-4-五氟乙基-6-苯基吡啶 (**3o**): 黄色固体, m.p. 81~83 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49~7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 156.9, 138.9 (t, $J=24.6$ Hz, 1H), 138.0, 136.5, 136.1, 130.0, 129.1, 129.0, 128.4, 127.2, 115.5 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 115.0 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (565

MHz, CDCl₃) δ : -84.30 (3F), -116.78 (2F); HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₂ClF₅N [M+H]⁺ 384.0573, found 384.0573.

2-(4-溴)苯基-4-五氟乙基-6-苯基吡啶(**3p**): 黄色固体, m.p. 79~81 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.09~8.07 (m, 2H), 7.98 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.50~7.40 (m, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 158.4, 157.0, 138.9 (t, *J*=24.5 Hz), 138.0, 137.0, 132.6, 132.1, 130.0, 128.9, 128.7, 127.2, 124.5, 115.6 (t, *J*=5.6 Hz), 115.0 (t, *J*=5.5 Hz); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ : -84.30 (3F), -116.79 (2F); HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₂BrF₅N [M+H]⁺ 428.0068, found 428.0070.

2-(3-甲基)苯基-4-五氟乙基-6-苯基吡啶(**3q**): 黄色固体, m.p. 101~103 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.44 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 158.4, 158.1, 138.6, 138.6, 138.6 (t, *J*=24.4 Hz), 138.2, 138.2, 130.7, 129.8, 128.9, 128.8, 127.8, 127.2, 124.4, 115.3 (t, *J*=5.7 Hz), 115.2 (t, *J*=5.8 Hz), 21.6; ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ : -84.32 (3F), -116.76 (2F); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₅F₅N [M+H]⁺ 364.1119, found 364.1119.

2-(2-甲基)苯基-4-五氟乙基-6-苯基吡啶(**3r**): 黄色液体, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45~7.33 (m, 4H), 7.27~7.24 (m, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.0, 157.8, 139.2, 138.1, 138.1 (t, *J*=24.6 Hz), 136.2, 131.2, 129.9, 129.8, 129.0, 128.9, 127.2, 126.2, 119.1 (t, *J*=5.7 Hz), 114.8 (t, *J*=5.9 Hz), 20.6; ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ : -84.33 (3F), -116.74 (2F); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₅F₅N [M+H]⁺ 364.1119, found 364.1115.

2-苯基-4-五氟乙基-6-环己基吡啶(**3s**): 黄色液体, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.00~7.95 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48~7.36 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 2.83 (t, *J*=10.5 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J*=9.5, 4.1 Hz, 2H), 1.87~1.78 (m, 2H), 1.78~1.68 (m, 1H), 1.56 (qd, *J*=12.7, 3.3 Hz, 2H), 1.45~1.33 (m, 2H), 1.29~1.21 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 167.7, 157.6, 138.3, 129.6, 128.9, 127.2, 116.2 (t, *J*=5.5 Hz), 114.6 (t, *J*=5.9 Hz), 46.5, 32.8, 26.4, 26.0; ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ : -84.45 (3F), -116.69 (2F); HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₉F₅N [M+H]⁺ 356.1432, found 356.1432.

3.3 机理研究

在 25 mL 封管中依次加入脲酯 **1a** (0.2 mmol)、 β -五氟乙基取代的 α,β -不饱和酮 **2a** (0.22 mmol)、2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物 TEMPO (63 mg, 0.4 mmol)、CuBr (5.6 mg, 0.04 mmol), 用注射器加入 2.0 mL DMSO, 加热 100 °C 反应 24 h 后, 薄层色谱(TLC)检测原料反应完全后, 停止反应. 加 5.0 mL H₂O, 用乙醚 5.0 mL 萃取 5 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 旋转蒸发仪减压下蒸去溶剂, 柱层析分离[淋洗剂为 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=20:1]得到目标产物 **3a** (38.1 mg, 收率 51%).

在 25 mL 封管中依次加入脲酯 **1a** (0.2 mmol)、**1c** (0.2 mmol)、 β -五氟乙基取代的 α,β -不饱和酮 **2a** (0.22 mmol)、CuBr (5.6 mg, 0.04 mmol), 用注射器加入 2.0 mL DMSO, 加热 100 °C 反应 24 h 后, 薄层色谱(TLC)检测原料反应完全后, 停止反应. 加 5.0 mL H₂O, 用乙醚 5.0 mL 萃取 5 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 旋转蒸发仪减压下蒸去溶剂, 柱层析分离[淋洗剂为 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=20:1], 得到目标产物 **3a** (16.7 mg, 收率 23%) 和 **3c** (26.1 mg, 收率 33%).

在 25 mL 封管中依次加入脲酯 **1a** (0.2 mmol)、**2n** (0.2 mmol)、**2p** (0.2 mmol)、CuBr (5.6 mg, 0.04 mmol), 用注射器加入 2.0 mL DMSO, 加热 100 °C 反应 24 h 后, 薄层色谱(TLC)检测原料反应完全后, 停止反应. 加 5.0 mL H₂O, 用乙醚 5.0 mL 萃取 5 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 旋转蒸发仪减压下蒸去溶剂, 柱层析分离[淋洗剂为 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=20:1], 得到目标产物 **3m** (24.0 mg, 收率 30%) 和 **3o** (22.3 mg, 收率 29%).

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 ¹⁹F 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) Wong, D. T.; Perry, K. W.; Bymaster, F. P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 764.
(b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
(c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.
(d) O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071.
(e) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
(f) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J.; Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [2] For selected reports/reviews: (a) Varela, J. A.; Saa, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.
(b) Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8602.
(c) Zard, S. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603.

- (d) Wang, Y.-F.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12570.
(e) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
(f) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885.
(g) Kumar, P.; Prescher, S.; Louie, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10694.
(h) Too, P. C.; Noji, T.; Lim, Y. J.; Li, X.; Chiba, S. *Synlett* **2011**, 2789.
(i) Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3032.
(j) Pi, C.; Cui, X.-L.; Liu, X.-Y.; Guo, M.-X.; Zhang, H.-Y.; Wu, Y.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5164.
(k) Huang, H.-W.; Ji, X.-C.; Wu, W.-Q.; Jiang, H.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1155.
(l) Xu, Y.; Hu, W.; Tang, X.; Zhao, J.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6843.
(m) Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Yu, L.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1194.
(n) Hille, T.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 371.
- [3] (a) Shevchenko, N. E.; Nenajdenko, V. G.; Rösenthaller, G.-V. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 390.
(b) Prakash, G. K. S.; Wang, Y.; Mogi, R.; Hu, J.-B.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2932.
(c) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.
(d) Mu, X.; Chen, S. J.; Zhen, X. L.; Liu, G. S. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 6039.
(e) Liu, T.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342.
(f) Zhang, C. P.; Wang, Z. L.; Chen, Q. Y.; Zhang, C. T.; Gu, Y. C.; Xiao, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896.
(g) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
(h) Chu, L. L.; Qing, F. L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1513.
(i) Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2476.
(j) Yu, Y. B.; Wang, Z.; Zhang, X. G. *Sci. China Chem.* **2014**, *57*, 276.
(k) Shao, X.-X.; Xu, C.-F.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227.
(l) Rong, J.; Deng, Li.; Tan, P.; Ni, C. F.; Gu, Y. C.; Hu, J. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 274.
(m) Ni, C. F.; Hu, M. Y.; Hu, J. B. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765.
(n) Feng, Z.; Xiao, Y. L.; Zhang, X. G. *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 2264.
(o) Wang, F.; Chen, P. H.; Liu, G. S. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036.
(p) Yang, B.; Yu, D. H.; Xu, X. H.; Qing, F. L. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2839.
- [4] (a) Langlois, B. R.; Roques, N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318.
(b) Kremlev, M. M.; Tyrra, W.; Mushta, A. I.; Naumann, D.; Yaguposkii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 212.
(c) Popov, I.; Lindeman, S.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9286.
(d) Serizawa, H.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3456.
- [5] Yagupoi'skii, L. M.; Il'chenko, A. Y.; Kondratenko, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 32.
- [6] (a) Kobayashi, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 661.
(b) Wiermers, D. M.; Burton, D. J. *J. Am. Soc. Chem.* **1986**, *108*, 832.
(c) Urata, H.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91.
(d) Carr, G. E.; Chambers, R. D.; Holmes, T. F.; Parker, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 921.
- [7] (a) Litvinas, N. D.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 536.
(b) Mormino, M. G.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1744.
- [8] (a) Lishchynskiy, A.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12584.
(b) Serizawa, H.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3456.
- [9] (a) Lin, Q.-Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10434.
(b) Zhu, J. S.; Li, Y. G.; Ni, C. F.; Shen, Q. L. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 662.
(c) Liu, Y. F.; Ge, H.-M.; Lu, L.; Shen, Q. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 257.
- [10] Xie, Q. Q.; Li, L. C.; Zhu, Z. Y.; Zhang, R. Y.; Ni, C. F.; Hu, J. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13211.
- [11] Bai, D. C.; Wang, X. L.; Zheng, G. F.; Li, X. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6633.
- [12] (a) Tang, X.-D.; Huang, L.-B.; Qi, C.-R.; Wu, W.-Q.; Jiang, H.-F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9597.
(b) Ran, L.-F.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 112.
(c) Du, W.; Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7437.
(d) Faulkner, A.; Race, N. J.; Scott, J. S.; Bower, J. F. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2416.
(e) Zhu, C.-L.; Zeng, H.; Chen, F.-L.; Liu, C.; Zhu, R.; Wu, W.-Q.; Jiang, H.-F. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 571.
(f) Tang, X. D.; Wu, W. Q.; Zeng, W.; Jiang, H. F. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1092.

(Cheng, F.)