

铯催化吲哚衍生物 *N*-酰胺化反应制备吲哚-1-芳(烷)基甲酰胺化合物

吴 燕 王 珊 张海玲 陈 睿 何树华*

(长江师范学院化学化工学院 无机特种材料重庆市重点实验室 四川涪陵 408000)

摘要 以 5.0 mol% CsOH·H₂O 作为催化剂, 吲哚衍生物和芳(烷)基异氰酸酯发生 *N*-酰胺化反应, 以较高产率制备了一系列吲哚-1-芳(烷)基甲酰胺化合物. 该方法对不同的吲哚衍生物和芳(烷)基异氰酸酯均具有较好的适用性, 反应均能以较高的产率获得相应的目标产物. 与已有方法相比, 本方法具有反应条件温和、底物适用范围广、操作简便以及产率高等优点, 为吲哚-1-芳(烷)基甲酰胺化合物的制备提供有效的路径.

关键词 铯催化 *N*-酰胺化; 吲哚-1-甲酰胺; 吲哚衍生物; 芳(烷)基异氰酸酯

Cesium-Catalyzed *N*-Carboxamidation of Indoles for Synthesis of Indole-1-carboxamides

Wu, Yan Wang, Shan Zhang, Hailing Chen, Rui He, Shuhua*

(Chongqing Key Laboratory of Inorganic Special Functional Materials, College of Chemistry and Chemical Engineering, Yangtze Normal University, Fuling, Sichuan 408000)

Abstract A protocol for the synthesis of a series of indole-1-carboxamides was reported via the *N*-arboxamidation of indole derivatives with aryl (alkyl) isocyanates catalyzed by 5.0 mol% cesium hydroxide monohydrate (CsOH·H₂O). This method is suitable for different indole derivatives and aryl (alkyl) isocyanates, for giving corresponding products in excellent yields. Compared to the reported methods, this protocol has the advantages of mild reaction conditions, wide functional group tolerance, simple operation and excellent yields. An efficient route to indole-1-carboxamides is provided.

Keywords cesium-catalyzed *N*-arboxamidation; indole-1-carboxamides; indole derivatives; aryl(alkyl) isocyanates

吲哚骨架广泛存在于具有良好生物活性的药物和天然产物分子中^[1~4], 开发有效的方法来构建吲哚衍生物成为近年来有机合成领域的研究热点^[5~11]. 大量制备吲哚衍生物的方法被相继报道, 在过渡金属催化下邻炔基苯胺分子内环化反应是构建吲哚骨架的有效方法, 主要包括 Fischer^[12]、Hemetsberger^[13]、Sundberg^[14] 和 Madelung 环化反应^[15]. 吲哚-1-甲酰胺化合物作为重要的药物中间体, 在炎症疾病和糖尿病治疗等方面具有重要的应用^[16,17]. 同时, 吲哚-1-甲酰胺中的 *N*-甲酰胺基团可以作为重要的保护基团或导向基团, 在有机化学转化方面具有重要的应用^[18~20]. 因此, 急需开发高效的方法来制备吲哚-1-甲酰胺化合物, 并进一步研究其在药物分子及化学转化中的应用. 到目前为止, 关于吲哚-1-甲

酰胺化合物的制备方法报道较少^[21~24]. 吲哚衍生物与异氰酸酯 *N*-酰胺化反应是制备吲哚-1-甲酰胺化合物的有效方法^[25~27], 然而, 该类反应需要消耗大量强碱或路易斯酸催化剂, 且反应条件较为苛刻. 过渡金属催化剂 (PdCl₂, Au) 催化下, 2-乙炔基苯胺与异氰酸酯环化反应是制备吲哚-1-甲酰胺化合物的另一种有效的方法^[28,29], 但该方法只适用于 3-位未取代的吲哚衍生物, 缺乏普适性. 其他制备吲哚-1-甲酰胺化合物的方法也相继被报道^[30~32], 但是这些方法均存在一定的不足, 如反应条件苛刻、原料难得、操作复杂等.

氢氧化铯作为一种无机超强碱, 在有机合成中具有广泛的应用^[33~35]. 本文以 5.0 mol% CsOH·H₂O 作为催化剂, 催化吲哚衍生物与芳(烷)基异氰酸酯反应, 高产

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

Received June 12, 2019; revised July 24, 2019; published online August 7, 2019.

Project supported by the Basic and Frontier Research Project of Chongqing City (No. Cstc2018jcyjAX0721), the Youth Talent Growth Plan Project of Yangtze Normal University (No. 2018QNRC11), and the Education Commission of Chongqing City (No. KJQN201801404).

重庆市基础前沿研究(No. Cstc2018jcyjAX0721)、长江师范学院青年人才成长计划(No. 2018QNRC11)、重庆市教育委员会(No. KJQN201801404)资助项目.

率地制备了一系列吡啶-1-芳(烷)基甲酰胺化合物, 为吡啶-1-芳(烷)基甲酰胺化合物的制备提供高效的途径。

1 结果与讨论

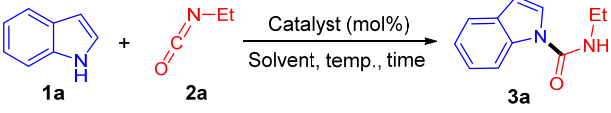
为了获得最优化条件, 以吡啶(**1a**, 0.2 mmol)与乙基异氰酸酯的反应作为模型反应, 系统考察不同催化剂及其用量、反应物比例、溶剂、反应温度和时间对反应的影响, 结果见表 1。

由表 1 可知, 不同催化剂对反应产率影响较大, 当以 20 mol% CsOH·H₂O 作为催化剂时, 反应获得最高的产率(Table 1, Entry 3, 73%)。然后以 20 mol% CsOH·H₂O 作为催化剂, 考察反应物不同比例对反应的影响(Table 1, Entries 5~8), 结果显示, 当乙基异氰酸酯为两倍时, 反应获得最高的产率(Table 1, Entry 7, 84%), 继续增加乙基异氰酸酯的用量, 反应产率不变。且增加反应物的浓度可以提高反应产率(Table 1, Entry 9, 87%)。在此基础上, 考察不同溶剂(如 DMF, THF, DMSO, CH₃CN, acetone)对反应的影响(Table 1, Entries 10~13)。结果显示, DMSO 是最佳反应溶剂(Table 1, Entry 11), 该反应可以获得 93%的产率。我们试图通过升高温度或延长反应时间来降低催化剂用量, 当催化剂用量降至

5.0 mol%, 并延长反应时间至 15 h 时, 该反应仍然获得很高的产率(Table 1, Entry 17, 93%)。继续降低催化剂用量至 2.5 mol%, 反应产率明显下降, 因此选择 5.0 mol% 作为该反应的最佳催化剂用量。最后, 考察反应温度对反应的影响, 将反应温度升高至 50 °C 时, 反应产率反而降低, 可能是因为升高反应温度加速了乙基异氰酸酯的水解。空气氛围或氮气氛围对该反应几乎没有影响, 均能获得较高的产率(Table 1, Entry 20, 93%)。通过以上反应条件优化, 得到最优化的反应条件为: 吡啶衍(**1a**)与乙基异氰酸酯(**2a**)的物质的量比为 1 : 2, 催化剂 CsOH·H₂O 用量为 5.0 mol%, 反应溶剂为 DMSO (1.0 mL), 反应温度为室温, 反应时间为 15 h (Table 1, Entry 17)。

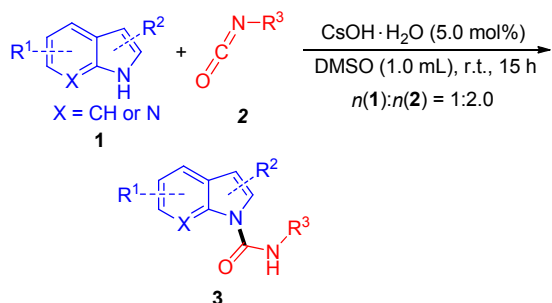
在获得该最优化反应条件基础上, 系统考察不同吡啶衍生物与芳(烷)基异氰酸酯的反应情况, 结果见表 2。由表 2 可知, 该反应对不同的吡啶衍生物和芳(烷)基异氰酸酯均具有较好的适用性, 反应均能获得很好的收率。当吡啶衍生物苯环上连有拉电子基(F, Cl)时, 其反应产率较高(Table 2, Entries 2, 3, 94%和 95%)。而当取代基为给电子基(Obn)时, 反应产率略低(Table 2, Entry 4, 86%)。异氰酸酯上的取代基对反应影响不大, 不管是烷

表 1 反应条件优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions^a



Entry	Catalyst (mol%)	<i>n</i> (1a) : <i>n</i> (2a)	Solvent (mL)	Temp./°C	Time/h	Yield ^b /%
1	NaOH (20)	1 : 1	DMF (2.0)	r.t.	6.0	55
2	KOH (20)	1 : 1	DMF (2.0)	r.t.	6.0	61
3	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 1	DMF (2.0)	r.t.	6.0	73
4	Cs ₂ CO ₃ (20)	1 : 1	DMF (2.0)	r.t.	6.0	49
5	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 1.2	DMF (2.0)	r.t.	6.0	78
6	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 1.5	DMF (2.0)	r.t.	6.0	81
7	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 2.0	DMF (2.0)	r.t.	6.0	84
8	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 3.0	DMF (2.0)	r.t.	6.0	84
9	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 2.0	DMF (1.0)	r.t.	6.0	87
10	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 2.0	THF (1.0)	r.t.	6.0	69
11	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	r.t.	6.0	93
12	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 2.0	CH ₃ CN (1.0)	r.t.	6.0	73
13	CsOH·H ₂ O (20)	1 : 2.0	Acetone (1.0)	r.t.	6.0	86
14	CsOH·H ₂ O (10)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	r.t.	6.0	86
15	CsOH·H ₂ O (10)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	r.t.	10	93
16	CsOH·H ₂ O (5.0)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	r.t.	10	85
17	CsOH·H₂O (5.0)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	r.t.	15	93 (91)^c
18	CsOH·H ₂ O (2.5)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	r.t.	20	82
19	CsOH·H ₂ O (5.0)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	50	15	80
20 ^d	CsOH·H ₂ O (5.0)	1 : 2.0	DMSO (1.0)	r.t.	15	93

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a**, solvent, air. ^b GC yields. ^c Isolated yields. ^d The reaction was performed under nitrogen atmosphere.

表 2 不同吡咯衍生物与芳(烷)基异氰酸酯的反应^aTable 2 Reaction of various indole derivatives with isocyanates^a

Entry	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield ^b /%
1	H	H	Et	3a	91
2	5-F	H	Et	3b	94
3	5-Cl	H	Et	3c	95
4	4-OBn	H	Et	3d	86
5	H	H	Cyclopentyl	3e	83
6	H	H	Adamantyl	3f	78
7	H	H	Bn	3g	91
8	H	H	BnCH ₂	3h	87
9	H	H	4-MeC ₆ H ₄	3i	93
10	5-OMe	H	4-MeC ₆ H ₄	3j	87
11	5-F	H	4-MeC ₆ H ₄	3k	94
12	5-Cl	H	4-MeC ₆ H ₄	3l	91
13	5-Br	H	4-MeC ₆ H ₄	3m	90
14	5-CN	H	4-MeC ₆ H ₄	3n	87
15	5-CO ₂ Me	H	4-MeC ₆ H ₄	3o	81
16	H	H	4-FC ₆ H ₄	3p	92
17	H	H	4-ClC ₆ H ₄	3q	91
18	H	H	4-BrC ₆ H ₄	3r	90
19	H	3-Me	4-MeC ₆ H ₄	3s	85
20 ^c	H	H	4-MeC ₆ H ₄	3t	83
21 ^d	—	—	Et	3u	90

^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2** (1.0 mmol), CsOH·H₂O (0.025 mmol), DMSO (1.0 mL), r.t., 15 h. ^b Isolated yields. ^c 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine was used. ^d Pyrrole was used as substrate.

基异氰酸酯还是芳基异氰酸酯, 反应均能获得较高的产率. 然而, 随着烷基异氰酸酯上取代基的空间位阻的增

加(Bu, cyclopentyl, adamantyl), 产率有所降低(Table 2, Entries 5~7, 78%~85%). 以 4-甲基异氰酸酯作为底物时, 改变吡咯衍生物上的取代基, 反应产率变化不大(Table 2, Entries 10~15, 81%~94%). 但是, 当以 5-硝基吡咯作为反应底物时, 反应只能获得痕量的目标产物. 同时, 芳基异氰酸酯中芳基上的取代基(4-F, 4-Cl, 4-Br)对反应影响不大, 反应均能以很高的产率得到目标产物(Table 2, Entries 16~18, 90%~92%). 该最优化条件同样适用于 3-甲基吡咯与 4-甲基苯基异氰酸酯的反应, 反应以 85%的产率获得目标产物. 最后, 考察了其他含氮杂环的反应情况, 当以 7-氮杂吡咯或吡咯作为底物时, 该反应仍能获得较高产率(Table 2, Entries 20, 21, 83%和 90%).

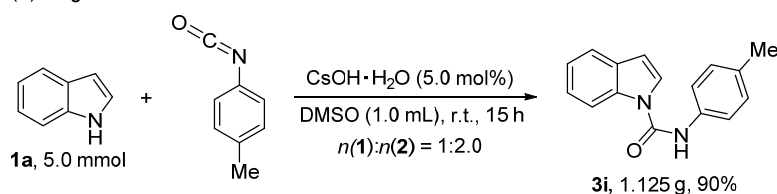
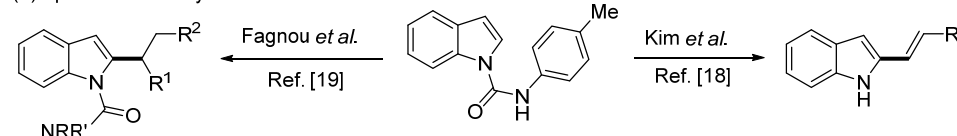
在此基础上, 以吡咯与 4-甲基异氰酸酯的反应为例, 考察放大反应效果(Scheme 1a). 由 Scheme 1a 可知, 当反应放大十倍时, 反应产率没有明显降低(**3i**, 90%). 根据已有文献报道^[18,19], 目标产物吡咯-1-芳(烷)基甲酰胺可以作为重要的中间体应用于其他吡咯衍生物的转变中, 具有一定的实用性(Scheme 1b).

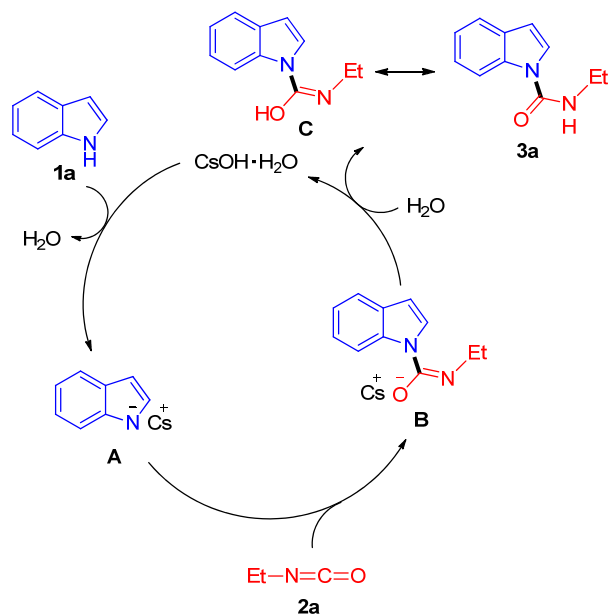
根据已有文献报道^[36,37], 提出了 CsOH·H₂O 催化吡咯衍生物与芳(烷)基异氰酸酯反应的可能机理(Scheme 2). 首先, CsOH·H₂O 与吡咯反应生成吡咯铯盐中间体 **A**, 中间体 **A** 与乙基异氰酸酯发生加成反应得到中间体 **B**, 后者经水解转化为烯醇式产物 **C**, 经互变异构得到目标产物 **3a**. 所有目标产物均经 ¹H NMR、¹³C NMR 进行表征确证, 同时, 新化合物还经 HRMS 表征确证. 目标产物 **3m** 的结构由单晶衍射进行确证(CCDC: 1908851)(图 1).

2 结论

以 5.0 mol% CsOH·H₂O 作为催化剂, 催化吡咯衍生物与芳(烷)基异氰酸酯的反应有效进行, 成功制备了一系列吡咯-1-芳(烷)基甲酰胺化合物. 该反应具有反应条

(a) Larger-scale reaction

(b) Application of *N*-arylcarboxamide图式 1 (a)化合物 **3i** 放大反应研究和(b)目标产物应用研究Scheme 1 (a) Larger-scale synthesis of **3i** and (b) application of compound **3i**



图式 2 吲哚衍生物与芳(烷)基异氰酸酯酰胺化反应的可能机理

Scheme 2 Proposal mechanism of *N*-carboxamidation of indoles with isocyanates

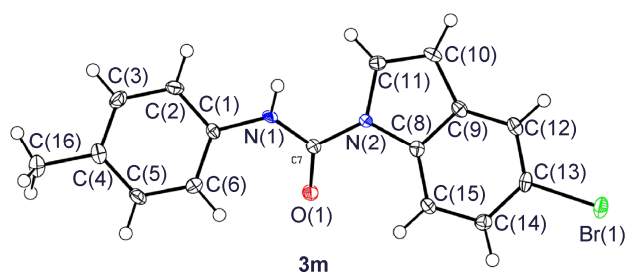


图 1 化合物 3m 的晶体结构

Figure 1 Crystal structure compound 3m

件温和、操作简便、产率高等优点,为吲哚-1-芳(烷)基甲酰胺化化合物的制备提供高效的途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR(以 TMS 为内标)和 ^{13}C NMR(以 TMS 为内标),用 INOVA-400 型仪器测定,质谱由 HP5989A 测定,硅胶为青岛海洋化工厂产品。催化剂 NaOH、KOH、 $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 Cs_2CO_3 ,原料吲哚衍生物和异氰酸酯,溶剂四氢呋喃(THF)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈(CH_3CN)、二甲亚砜(DMSO)和丙酮(acetone)均从北京伊诺凯有限公司购买,且无需进一步处理,直接使用。

3.2 实验方法

将 0.5 mmol 吲哚衍生物、1.0 mmol 芳(烷)基异氰酸酯和 1.0 mL DMSO 加入到 10 mL Schlenk 反应管中,反应混合液在室温下反应 15 h。反应结束后,向反应混合

液中加入 5 mL H_2O ,并用乙酸乙酯萃取($10\text{ mL}\times 3$),合并有机相,无水 Na_2SO_4 干燥。去除溶剂,经快速柱层析得吲哚-1-芳(烷)基甲酰胺化合物 3a~3t。

N-乙基-1*H*-吲哚-1-甲酰胺(3a):灰白色粉末,产率 91%。m.p. $104\sim 106\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.46~3.44 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.3, 135.2, 130.2, 124.2, 124.1, 122.2, 121.2, 114.2, 106.9, 35.9, 15.1; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 188.0950, found 188.0954。

N-乙基-5-氟-1*H*-吲哚-1-甲酰胺(3b):灰白色粉末,产率 94%。m.p. $116\sim 118\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10~8.08 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (t, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.50~3.47 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.9 (d, $J_{\text{F-C}}=237\text{ Hz}$), 151.9, 131.83, 130.7 (d, $J_{\text{F-C}}=10\text{ Hz}$), 125.2, 115.3 (d, $J_{\text{F-C}}=9.0\text{ Hz}$), 112.1 (d, $J_{\text{F-C}}=25\text{ Hz}$), 106.8 (d, $J_{\text{F-C}}=4.0\text{ Hz}$), 106.2 (d, $J_{\text{F-C}}=23\text{ Hz}$), 35.9, 15.0; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ 206.0855, found 206.0858。

N-乙基-5-氯-1*H*-吲哚-1-甲酰胺(3c):灰白色粉末,产率 95%。m.p. $123\sim 126\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.46~3.43 (m, 2H), 7.20 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.9, 133.7, 131.1, 127.8, 125.0, 124.3, 120.5, 115.5, 106.3, 35.9, 15.0; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ 222.0560, found 222.0564。

N-乙基-4-苯氧基-1*H*-吲哚-1-甲酰胺(3d):灰白色粉末,产率 94%。m.p. $126\sim 128\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.33~7.25 (m, 4H), 7.17~7.11 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.43~3.40 (m, 2H), 1.20 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.4, 152.2, 137.2, 136.4, 128.6, 127.9, 127.4, 125.1, 122.8, 121.0, 107.3, 104.1, 103.9, 70.0, 35.9, 15.1; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 294.1368, found 294.1365。

N-环戊基-1*H*-吲哚-1-甲酰胺(3e):灰白色粉末,产率 83%。m.p. $131\sim 132\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.52~6.51 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.30~4.25 (m, 1H), 2.08~2.02 (m, 2H), 1.71~1.61 (m, 4H), 1.52~1.47

(m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.7, 135.0, 130.3, 124.3, 124.1, 122.2, 121.3, 113.8, 106.7, 52.9, 33.3, 23.7; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 228.1263, found 228.1263.

N-金刚烷基-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3f**): 灰白色粉末, 产率 78%. m.p. 151~154 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98~7.93 (m, 1H), 7.62~7.60 (m, 1H), 7.48~7.42 (m, 1H), 7.31~7.18 (m, 2H), 6.59~6.56 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.15~2.12 (m, 10H), 1.74~1.71 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.2, 134.8, 130.4, 124.7, 123.9, 121.9, 121.3, 113.6, 106.2, 52.6, 41.9, 36.3, 29.5; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 294.1732, found 294.1734.

N-苄基-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3g**): 灰白色粉末, 产率 91%. m.p. 125~127 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35~7.27 (m, 6H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.60~4.59 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.2, 137.7, 135.2, 130.2, 128.9, 127.9, 124.3, 124.0, 122.4, 121.3, 114.2, 107.3, 100.0, 44.9; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 256.1106, found 256.1107.

N-(2-苄基乙基)-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3h**): 灰白色粉末, 产率 87%. m.p. 130~132 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39~7.37 (m, 3H), 7.30~7.24 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 3.79~3.77 (m, 2H), 3.02 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.0, 138.6, 134.9, 130.2, 128.9, 128.9, 126.9, 124.1, 122.3, 121.3, 113.9, 107.0, 100.0, 42.1, 35.7; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 264.1263, found 264.1265.

N-(4-甲基苯基)-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3i**): 灰白色粉末, 产率 93%. m.p. 120~122 °C (lit.^[29] 119~120 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53~7.52 (m, 1H), 7.43~7.30 (m, 4H), 7.24 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.16~7.13 (m, 2H), 6.64~6.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.8, 135.2, 134.6, 134.4, 130.35, 129.8, 124.4, 124.2, 122.6, 121.4, 120.8, 114.1, 107.6, 20.9.

N-(4-甲基苯基)-5-甲氧基-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3j**)^[38]: 灰白色粉末, 产率 87%. m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41~7.38 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.99~6.96 (m, 1H), 6.59~6.58 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.7, 149.8, 134.5, 134.4, 131.1,

130.1, 129.7, 124.6, 120.8, 115.0, 113.5, 107.5, 103.5, 55.7, 20.9.

N-(4-甲基苯基)-5-氟-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3k**): 灰白色粉末, 产率 94%. m.p. 134~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06 (td, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.1 (d, $J_{\text{F-C}}=237.5$ Hz), 149.7, 134.8, 134.2, 131.9, 130.9 (d, $J_{\text{F-C}}=10.2$ Hz), 129.7, 125.2, 120.9, 115.5 (d, $J_{\text{F-C}}=9.2$ Hz), 112.5 (d, $J_{\text{F-C}}=25.4$ Hz), 107.4 (t, $J_{\text{F-C}}=3.9$ Hz), 106.4 (d, $J_{\text{F-C}}=23.5$ Hz), 20.9; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ 268.1012, found 268.1010.

N-(4-甲基苯基)-5-氯-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3l**)^[38]: 灰白色粉末, 产率 91%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39~7.37 (m, 2H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.6, 134.9, 134.1, 133.8, 131.2, 129.8, 128.2, 124.9, 124.6, 120.9, 120.7, 115.6, 107.0, 20.9.

N-(4-甲基苯基)-5-溴-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3m**)^[38]: 灰白色粉末, 产率 90%. m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.46~7.39 (m, 1H), 7.41~7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.63~6.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.4, 134.8, 134.12, 134.1, 131.8, 129.8, 127.3, 124.8, 123.8, 120.8, 115.9, 115.9, 107.0, 21.0.

N-(4-甲基苯基)-5-氰基-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3n**): 灰白色粉末, 产率 87%. m.p. 133~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.0, 135.5, 135.2, 133.9, 131.5, 129.9, 127.4, 125.9, 124.4, 120.9, 119.5, 117.8, 106.1, 104.0, 20.9; MS (EI) m/z : 275 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ 275.1059, found 275.1061.

N-(4-甲基苯基)-6-乙酰氧基-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3o**): 灰白色粉末, 产率 81%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=9.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=$

9.0 Hz, 2H), 6.64 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 149.4, 137.9, 134.9, 134.2, 129.9, 129.8, 125.7, 125.2, 124.6, 123.7, 120.8, 114.1, 108.2, 52.1, 20.89; MS(EI) m/z : 308 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 308.1160, found 308.1161.

N-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3p**): 灰白色粉末, 产率 92%. m.p. 132~134 °C (lit.^[29] 130~132 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (dd, $J=10.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dt, $J=10, 1.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.54~7.51 (m, 2H), 7.41~7.37 (m, 2H), 7.31~7.27 (m, 1H), 7.14~7.10 (m, 2H), 6.72 (dd, $J=4.5, 1.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.85 (d, $J_{\text{F-C}}=195$ Hz), 158.9, 149.8, 135.1, 132.9 (d, $J_{\text{F-C}}=2.0$ Hz), 132.9, 130.4, 124.6, 124.0, 122.8, 122.6 (d, $J_{\text{F-C}}=7.0$ Hz), 122.5, 121.5, 116.1, 116.0 (d, $J_{\text{F-C}}=18$ Hz), 114.0, 107.9.

N-(4-氯苯基)-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3q**): 灰白色粉末, 产率 91%. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.50~7.48 (m, 2H), 7.41~7.34 (m, 4H), 7.29~7.27 (m, 1H), 6.70~6.69 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.4, 135.7, 135.1, 130.4, 123.0, 129.0, 124.7, 123.9, 122.9, 121.6, 121.5, 114.0, 108.1; MS (EI) m/z : 270 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ 270.0633, found 270.0638.

N-(4-溴苯基)-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3r**): 灰白色粉末, 产率 90%. m.p. 148~150 °C (lit.^[29] 148~149 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53~7.45 (m, 5H), 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31~7.29 (m, 1H), 6.71 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.4, 136.2, 135.1, 132.2, 130.4, 124.7, 123.9, 122.9, 121.9, 121.5, 117.5, 114.1, 108.1.

N-(4-甲基苯基)-3-甲基-1*H*-吡啶-1-甲酰胺(**3s**)^[38]: 灰白色粉末, 产率 85%. m.p. 112~114 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59~7.57 (m, 1H), 7.43~7.41 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 1H), 7.32~7.27 (m, 3H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (d, $J=1.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.8, 135.6, 134.6, 134.4, 131.1, 129.7, 124.5, 122.2, 121.0, 120.6, 119.3, 117.0, 114.3, 20.9, 9.7.

N-(4-甲基苯基)-7-氮杂吡啶-1-甲酰胺(**3t**): 灰白色粉末, 产率 83%. m.p. 125~127 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.86 (s, 1H), 8.84~8.33 (m, 1H), 8.06~8.05 (m, 1H), 7.94~7.92 (m, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22~7.20 (m, 3H), 6.57~6.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.7, 146.3, 142.2, 135.2, 133.7, 130.1, 129.6, 126.1, 123.6, 120.2, 118.1, 103.3, 20.9; MS (EI) m/z : 251 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ 251.1134, found 251.1136.

N-乙基-1*H*-吡咯-1-甲酰胺(**3u**): 黄色油状液体, 产率 90%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (t, $J=2.5$ Hz, 2H), 6.18 (t, $J=2.5$ Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.38~3.36 (m, 2H), 1.17 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.9, 118.3, 111.7, 35.9, 14.9; MS (EI) m/z : 251 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ 138.0793, found 138.0795.

辅助材料(Supporting Information) 所有目标产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱以及化合物 **3m** 的单晶衍射实验数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Patil, S. A.; Patil, R.; Miller, D. D. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 2085.
- [2] Hamid, H. A.; Ramli, A. N.; Yusoff, M. M. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 96.
- [3] Demurtas, M.; Baldisserotto, A.; Lampronti, I.; Moi, D.; Balboni, G.; Pacifico, S.; Vertuani, S.; Onnis, V. *Bioorg. Chem.* **2019**, *85*, 568.
- [4] Wu, S. W.; Yang, M. Q.; Xiao, Y. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2243 (in Chinese). (吴世文, 杨盟权, 肖友利, 有机化学, **2018**, *38*, 2243.)
- [5] Walsh, P. J.; Wang, Z.; Xu, X.; Liu, G.; Jiang, R.; Zheng, Z.; Mao, J.; Guan, H. *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 1149.
- [6] Lin, W.; Hu, X. X.; Wang, Y. Z.; Song, S.; Zhang, M. Y.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 855 (in Chinese). (林伟, 胡秀秀, 王雅珍, 宋帅, 张梦辉, 史达清, 有机化学, **2018**, *38*, 855.)
- [7] Festa, A. A.; Zalte, R. R.; Golantsov, N. E.; Varlamov, A. V.; Van der Eycken, E. V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9305.
- [8] Cui, X.-F.; Ban, Z.-H.; Tian, W.-F.; Hu, F.-P.; Zhou, X.-Q.; Ma, H.-J.; Zhan, Z.-Z.; Huang, G.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 240.
- [9] Heckman, L. M.; He, Z.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3263.
- [10] Liao, F. M.; Du, Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 862 (in Chinese). (廖富民, 杜溢, 周锋, 周剑, 化学学报, **2018**, *76*, 862.)
- [11] Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M.; Fagnou, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474.
- [12] Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251.
- [13] Heaner IV, W. L.; Gelbaum, C. S.; Gelbaum, L.; Pollet, P.; DuBay, W.; Butler, J. D.; Wells, G.; Liotta, C. L. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13232.
- [14] Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5603.
- [15] Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195.
- [16] Luo, H.; Zhao, L.; Leung, J.; Zhang, R.; Liu, Z.; Wang, X.; Wang, B.; Nie, Z.; Lei, T.; Li, X. *Lancet* **2016**, *387*, 2293.
- [17] Holger, W.; Elke, L.; Matthias, E.; Rüdiger, S.; Corinna, S.; Annette, S.-M.; Alexander, P. *US 08232312*, **2012**.
- [18] Satyasheel, S.; Sangil, H.; Mirim, K.; Neeraj Kumar, M.; Jihye, P.; Jong Hwan, K.; Young Hoon, J.; Kim, I. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1703.
- [19] Schipper, D. J.; Hutchinson, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6910.

- [20] Chen, X.; Hu, X.; Bai, S.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 192.
- [21] Ye, D.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhou, Y.; Ding, X.; Feng, E.; Sun, H.; Liu, G.; Jiang, H.; Liu, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1201.
- [22] Zheng, J.; Zhang, Y.; Cui, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3560.
- [23] Reddy, C. R.; Yarlagadda, S.; Sridhar, B.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 5763.
- [24] Macor, J. E.; Cuff, A.; Cornelius, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2733.
- [25] Fan, W.-H.; Parikh, M. J.; Snyder, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6591.
- [26] Boger, D. L.; Patel, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3934.
- [27] Macor, J. E.; Cuff, A.; Cornelius, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2733.
- [28] Ye, S.; Ding, Q.; Wang, Z.; Zhouand, H.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4406.
- [29] Ye, D.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhou, Y.; Ding, X.; Feng, E.; Sun, H.; Liu, G.; Jiang, H.; Liu, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1201.
- [30] Wei, Z.; Jun, W.; Shaomin, F.; Dongen, L.; Huanfeng, J.; Wei, Z. *Org. Lett.* **2015**, *46*, 1349.
- [31] Reddy, B. V. S.; Dey, S. K.; Yadav, J. S.; Sridhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3676.
- [32] Papadopoulos, E. P.; Bedrosian, S. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4551.
- [33] Chen, J.; Chen, S.; Xu, X.; Tang, Z.; Au, C. T.; Qiu, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3246.
- [34] Zhang, W.; Liu, M.; Wu, H.; Ding, J.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5336.
- [35] Chen, J.; Tang, Z.; Qiu, R.; He, Y.; Wang, X.; Li, N.; Yi, H.; Au, C.-T.; Yin, S.-F.; Xu, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2162.
- [36] Ferreira, N. L.; Azeredo, J. B.; Fiorentin, B. L.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *46*, 5070.
- [37] Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin, D. W.; Castroviejo, M. P.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857.
- [38] Satyasheel, S.; Sangil, H.; Mirim, K.; Neeraj Kumar, M.; Jihye, P.; Youngmi, S.; Young Hoon, J.; Kim, I. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1703.

(Li, L.; Fan, Y.)