

空气氧化的铜催化苯甲酸衍生物邻位 C(sp²)—H 键的硒化反应

孙名扬 徐 坤 郭兵兵 曾程初*

(北京工业大学环境与生命学部 北京 100124)

摘要 报道了一种以二硒醚为硒基来源, 8-氨基喹啉为导向基的铜催化空气氧化的苯甲酸衍生物邻位 C(sp²)—H 键的硒化反应. 该方法仅需空气作为氧化剂, 避免了额外的化学氧化剂的使用, 同时具有较好的底物普适性和官能团兼容性.

关键词 铜催化; C—H 键活化; 硒化; 二硒醚; 8-氨基喹啉

Copper-Catalyzed Vicinal C(sp²)—H Selenylation of Benzoic Acid Derivatives Using Air as Oxidant

Sun, Mingyang Xu, Kun Guo, Bingbing Zeng, Chengchu*

(Faculty of Environment and Life Science, Beijing University of Technology, Beijing 100124)

Abstract An efficient copper-catalyzed vicinal C(sp²)—H selenylation of benzoic acid derivatives is reported using diselenyl ether as selenyl resource, 8-aminoquinoline as the directing group. The protocol need only air as the terminal oxidant, avoiding the utilization of other external chemical oxidants, featuring good substrates generality and compatibility of functional groups.

Keywords copper-catalyzed; C—H activation; selenylation reaction; diselenyl ether; 8-aminoquinoline

含硒化合物由于其独特的生理、化学特性而备受人们的关注, 因此如何高效地合成硒类化合物一直是有机合成化学家的兴趣之一^[1]. 合成二芳基硒醚的传统方法主要是使用卤化物^[2]、有机硼化物^[3]、重氮盐^[4]等预先官能团化的底物或富电子芳环^[5]等活性底物, 与相对敏感且昂贵的 ArSeX (X = 卤素或 SnBu₃)等硒化物^[6]进行交叉偶联反应. 而二芳基二硒醚作为一种廉价易得的硒化试剂, 其在硒化反应和有机催化中也具有重要地位^[7], 因此利用相对稳定的二硒醚作为硒化试剂实现惰性芳环直接 C—H 活化硒化, 成为了一种更加高效且直接的策略.

近年来, 过渡金属导向的催化的 C—H 活化作为一种相对原子经济性高、选择性高的合成方法备受瞩目^[8]. 导向催化是利用导向基团的配位作用将金属离子催化剂引入到分子内特定位点, 高选择性地活化 C—H 键官能团化的一种方法. 数十年来, 各类导向基团层出不穷, 其中 8-氨基喹啉作为一种廉价易得, 容易引入和除去的 *N,N*-二齿配体广泛应用于构建各类碳-碳键或碳-杂原子键的方法之中^[9]. 利用 8-氨基喹啉作为导向基团构建

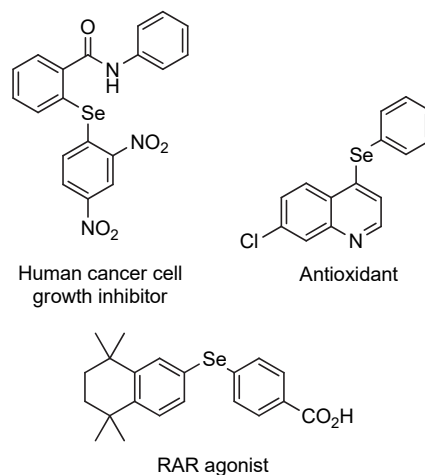


图 1 含硒的生物活性分子

Figure 1 Biologically active organoselenides

C(sp²)—Se 键早在 2014 年就由 Yasushi 课题组^[10]使用 Pd(II)作为催化剂实现. 而后在 2016 年, Mahiuddin 课题组^[11]将反应催化体系改进为 Cu(OAc)₂ 作为催化剂,

* Corresponding author. E-mail: zengcc@bjut.edu.cn

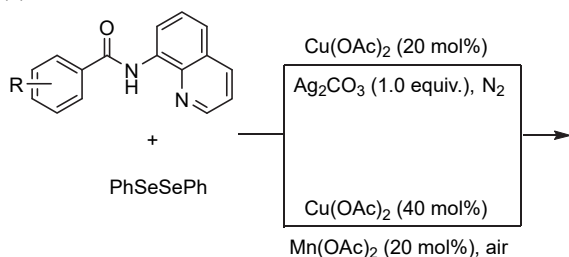
Received February 1, 2021; revised February 28, 2021; published online March 12, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21871019).

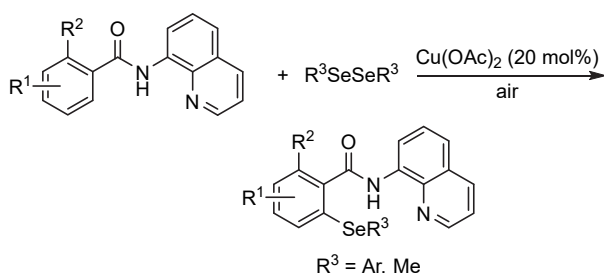
国家自然科学基金(No. 21871019)资助项目.

Ag_2CO_3 作为氧化剂, 避免了昂贵催化剂的使用, 但仍需要添加化学计量的氧化剂实现催化剂的循环. 2017 年, Ranjan 课题组^[12]将反应体系改进为铜锰共催化体系, 使反应可以在空气条件下实现氧化. 空气作为一种常见氧化剂, 来源广泛且易于获取, 使用空气作为氧化剂也可以大大降低由化学氧化剂带来的污染问题, 近年来也发展出了很多基于空气氧化的策略^[13]. 在此基础上, 本文利用催化量的铜催化剂在空气氧化下可以直接实现芳环的选择性硒化, 避免了额外的化学氧化剂的同时, 简化了反应体系(Scheme 1).

(a) Previous works



(b) This work

图式 1 苯甲酸衍生物的邻位 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 硒化

Scheme 1 Vicinal $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ selenylation of benzoic acid derivatives

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先以 8-氨基喹啉为导向基的 2-甲基苯甲酰胺衍生物 **1a** 和二苯基二硒醚(**2a**)为模型底物(投料物质的量比为 1 : 2)进行条件优化, 反应在含有 NaOAc 的二甲基亚砜(DMSO)溶剂中进行. 结果如表 1 所示, 当使用 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂时, 没有检测到目标产物 **3aa** 的形成(表 1, Entries 1~3). 令人高兴的是, 当加入 20 mol% 的催化剂 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 时, 可分离到 67% 产率的 **3aa**, 另外, 以 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 为催化剂在同样条件下反应时, 也可得到 66% 产率的 **3aa**(表 1, Entries 4~5), 而当催化剂的用量下降至 10 mol% 时, 产

率也下降至 48%(表 1, Entry 6). 结果表明铜催化剂的存在对该反应的顺利进行是必不可少的. 进一步的实验结果表明, 该反应需要空气中的氧气参与, 因为当反应在 N_2 气氛下进行原料大量剩余, 仅观察到微量产物的形成(表 1, Entry 7), 而当反应在 O_2 气氛下进行, 产率变化不大(表 1, Entry 8).

表 1 反应条件优化^{a,b}

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst	Base	Temp./°C	Yield/%
1	$\text{Ni}(\text{acac})_2$	NaOAc	60	0
2	$\text{Co}(\text{acac})_2$	NaOAc	60	0
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	NaOAc	60	0
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	60	67
5	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	NaOAc	60	66
6 ^c	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	60	48
7 ^d	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	60	0
8 ^e	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	60	70
9	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	25	Trace
10	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	40	30
11	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	80	77
12	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	CsOAc	80	65
13	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOPiv	80	67
14	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaH_2PO_4	80	0
15	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Na_2HPO_4	80	Trace
16	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Na_3PO_4	80	35
17	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	$t\text{-BuONa}$	80	0
18	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Cs_2CO_3	80	0
19 ^f	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOAc	80	54

^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (1.0 mmol), catalyst (20 mol%), base (4.0 equiv.) in DMSO (10 mL), 80 °C, 6 h. ^b The yields were determined by ^1H NMR with 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. ^c 10 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ was added. ^d Under N_2 atmosphere. ^e Under O_2 atmosphere. ^f 2.0 equiv. of NaOAc was added.

接着考察了温度对反应的影响. 当反应在 25 °C 进行时, 6 h 后还检测不到 **3aa** 的出现. 随着反应温度的升高, 目标产物 **3aa** 的产率也随之增加, 在 80 °C 时达到 77%(表 1, Entries 9~11). 由于金属催化的 C—H 官能团化反应中碱的性质对反应能否进行起着重要作用, 为此进一步对碱的种类进行了优化. 结果表明羧酸盐 CsOAc 和 NaOPiv 对反应均有明显的促进作用, 分别分离到 65% 和 67% 产率的 **3aa**, 而其他几种碱的反应性较差, 只观察到微量 **3aa** 的形成或分离到 35% 产率的 **3aa**.

(表 1, Entries 12~18). 当降低碱的用量至 2.0 equiv. 时, 产率下降到 54% (表 1, Entry 19). 综上所述, 优化的反应条件为: 0.5 mmol 苯甲酰胺 **1**, 2.0 equiv. 二芳基二硒醚 **2**, 20 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化剂和 4.0 equiv. NaOAc 作为碱, 在 DMSO 溶剂中 80 °C 下反应 6 h.

1.2 底物普适性的考察

在获得优化的反应条件基础上, 对底物的普适性进行了研究. 首先对苯甲酰胺衍生物 **1** 进行了考察(表 2). 发现苯环上含有 CH_3 、 CH_2Ph 等供电子基团的苯甲酰胺衍生物都具有较好的普适性(**3aa**~**3ca**), 而产物 **3da** 的产率仅为 26%, 可能是因为甲基的位阻效应导致了产率的降低. 该优化条件也适用于萘甲酰胺衍生物 **1e**, 可分离到 59% 产率的 **3ea**, 该产物中新引入的苯硒基位于同环甲酰基的邻位而不在异环的邻位. 当苯甲酰胺衍生物 **1** 中酰基对位含 Cl 时, 得到 58% 的 **3fa**. 当含有 F 或 CF_3 等吸电子基团的底物在标准条件下反应时, 也可以得到中等产率的目标产物 **3ga**~**3ka**. 值得注意的是, 当 CF_3 位于苯甲酰基的间位时, 由于位阻的原因目标产物 **3ka** 只分离到 38% 的收率, 但高选择性地得到单取代产物. 该反应条件也可兼容含有噻吩基的底物, 以 44% 的产率得到对应的目标化合物 **3la**. 对于底物 **1m**, 由于存在两个反应位点, 在标准条件下除了得到 24% 产率的单取代

产物 **3ma** 外, 还同时分离到 30% 产率的双取代产物 **4ma**. 如果将该反应的温度升高至 100 °C 或增加 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 的用量到 40 mol% 时, 则选择性地生成双取代产物 **4ma**, 产率分别为 67% 和 64%.

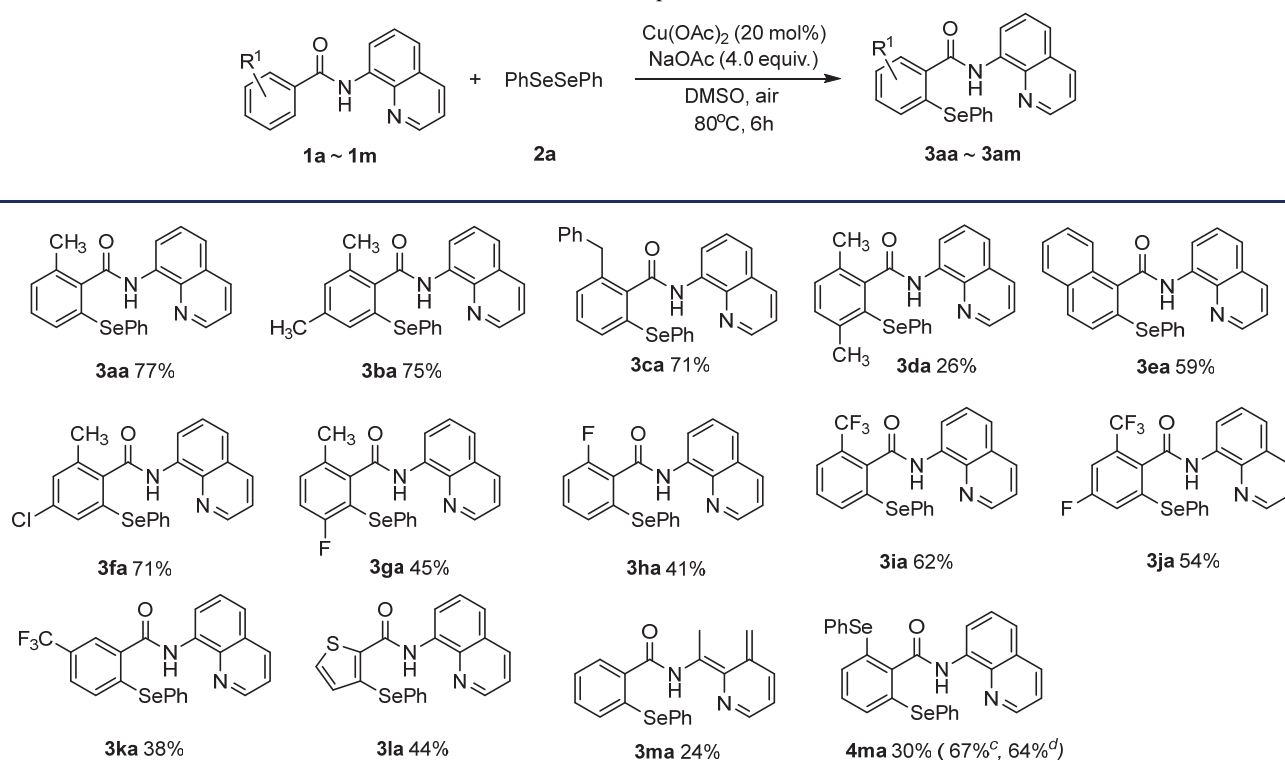
随后, 在最优条件下进一步考察了底物二硒醚的普适性, 结果见表 3. 结果表明二苯芳基二硒醚都能得到较好的结果, 例如当二苯基二硒醚底物的苯环上连有 Me 、 $t\text{-Bu}$ 或 OMe 等供电子基团或吸电子基团 F 时, 均可以中等至优秀的产率得到目标产物 **3ab**~**3ah**. 此外, 二烷基二硒醚也兼容该反应条件, 例如二甲基二硒醚与 **1a** 在标准条件下可得到分离产率为 45% 的目标产物 **3ai**.

最后, 该 N,N -二苄基导向基在碱性条件下实现脱除得到 2-芳基硒化的苯甲酸 **4** 与 8-氨基喹啉(Scheme 2).

1.3 可能的反应机理

由于空气的存在对该铜催化的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键的硒化反应的顺利进行是必不可少, 基于此实验结果和相关的文献报道^[9-11]推测了可能的反应机理. 如 Scheme 3 所示, 首先 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 与底物 **1a** 发生络合同时阴离子交换形成络合物 **I**, 该络合物在碱的作用下发生 C—H 键的活化形成环金属化中间体 **II**, 随后在空气的存在下与二苯基二硒醚通过氧化加成形成三价铜加合物 **III**. 最后经过

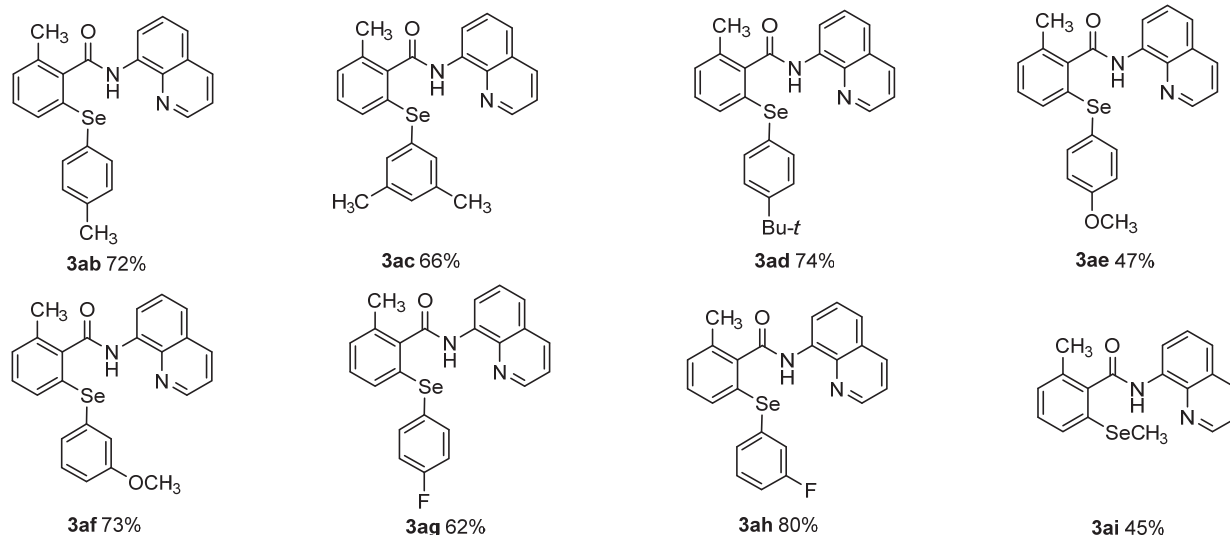
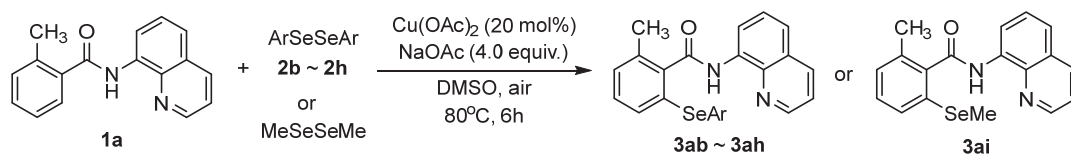
表 2 苯甲酰胺底物拓展^{a,b}
Table 2 Substrate expansion of benzamides



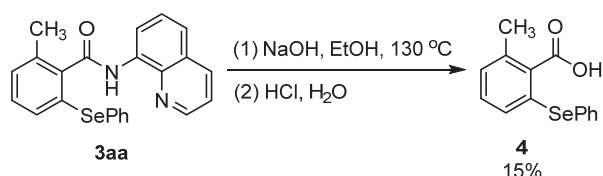
^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2a** (1.0 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mol%), NaOAc (4.0 equiv.) in DMSO (10 mL), 80 °C, 6 h. ^b Isolated yield. ^c 100 °C. ^d 40 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

表 3 二芳基二硒醚底物拓展^{a,b}

Table 3 Substrate expansion of diaryl diselenides



^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2** (1.0 mmol), Cu(OAc)₂ (20 mol%), NaOAc (4.0 equiv.) in DMSO (10 mL), 80 °C, 6 h. ^b Isolated yield.



图式 2 导向基团的移除

Scheme 2 Removal of the directing group

还原消除转变为 **IV**, 并进一步解离生成产物 **3aa** 并释放出一价铜, 一价铜经过空气氧化生成二价铜继续参与下一催化循环。

2 结论

以 8-氨基喹啉为导向基, 廉价易得的 Cu(OAc)₂ 为催化剂, 二硒醚为硒化试剂, 实现了高效、高区域选择性的空气氧化下铜催化的苯甲酸衍生物的邻位硒化反应。该方法以空气为最终氧化剂, 避免了其他化学氧化剂的使用, 更加符合“绿色化学”的理念。此外, 该方法具有后处理简单, 底物适应性广的优点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

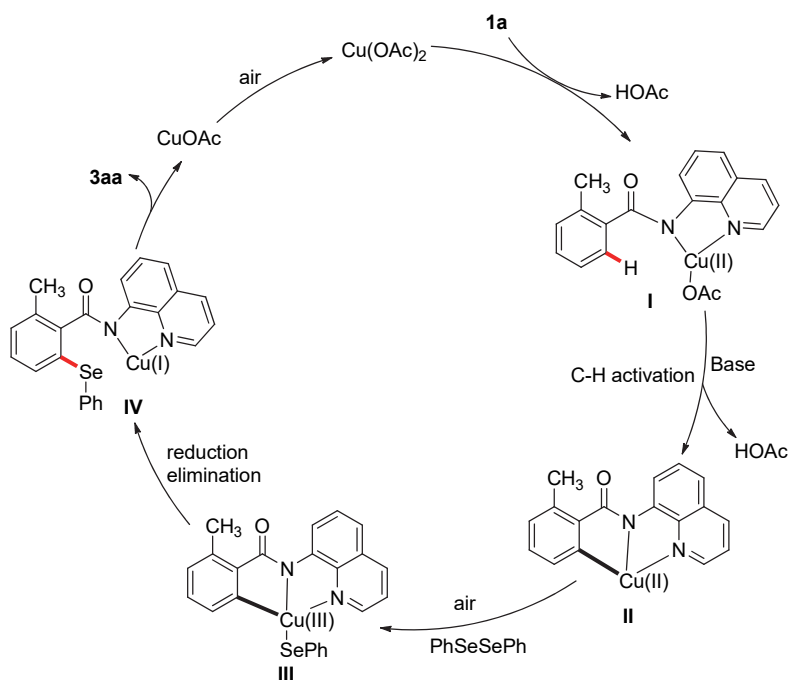
¹H NMR、¹³C NMR、¹⁹F NMR 的测试仪器为 Bruker TM400 (AVANCE HD III) 400MHz 核磁共振仪, 采用

CDCl₃ 为氘代试剂, TMS 为内标。高分辨质谱由 Thermo scientific Q Exactive 质谱仪测定。熔点用显微熔点测定仪测定, 温度未校正。实验中所用试剂均为国产分析纯级或化学纯试剂, 未经进一步的纯化直接使用。底物 **1** 和二硒醚 **2** 根据已知文献合成^[14-15]。

3.2 实验方法

空气氧化的铜催化苯甲酸衍生物邻位 C—H 硒化反应的实验步骤如下: 在 25 mL 圆底烧瓶中依次加入底物 **1** (0.5 mmol), 底物 **2** (1.0 mmol), Cu(OAc)₂ (0.1 mmol) 和 NaOAc (2.0 mmol), 随后加入 10 mL DMSO。加热到 80 °C 下反应 6 h。反应结束后加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相后无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析分离得到目标产物 **3**[淋洗液: V(石油醚): V(乙酸乙酯)=20:1~10:1]。

2-甲基-6-苯硒基-N-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3aa**): 160 mg, 产率 77%。白色固体, m.p. 159~160 °C (Lit.^[9] 169~170 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.97 (s, 1H), 9.01 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65~7.57 (m, 2H), 7.53~7.51 (m, 2H), 7.47~7.44 (m, 1H), 7.32~7.30 (m, 1H), 7.24~7.19 (m, 5H), 2.52 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.6, 148.2, 140.6, 138.5, 136.3, 135.9, 134.3, 134.0, 131.7, 130.9, 129.9, 129.6, 129.5, 129.3,



图式 3 空气为终端氧化剂的铜催化 C-H 硒化可能的反应机理

Scheme 3 A plausible mechanism for the Cu(II)-catalyzed C-H selenylation using air as the terminal oxidant

128.0, 127.6, 127.5, 122.1, 121.7, 116.9, 19.9.

2,4-二甲基-6-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ba**): 161 mg, 产率 75%. 白色固体, m.p. 171~172 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.94 (s, 1H), 8.99 (dd, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J*=4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.64~7.56 (m, 2H), 7.51~7.48 (m, 2H), 7.46~7.43 (m, 1H), 7.22~7.19 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.8, 148.2, 139.9, 138.5, 138.3, 136.3, 135.8, 134.4, 133.6, 132.5, 131.2, 130.7, 129.2, 128.9, 128.0, 127.5, 127.4, 121.9, 121.6, 116.8, 21.2, 19.9; HRMS (APCI) calcd for C₂₄H₂₁N₂OSe [M + H]⁺ 433.0814, found 433.0811.

2-苄基-6-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ca**): 176 mg, 产率 71%. 白色固体, m.p. 82~83 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.91 (s, 1H), 8.99 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.64~7.06 (m, 16H), 4.19 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.3, 148.1, 140.3, 140.0, 139.2, 138.5, 136.2, 134.2, 134.2, 131.9, 130.6, 130.0, 129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 128.5, 127.9, 127.8, 127.4, 126.2, 122.1, 121.6, 116.9, 39.3; HRMS (APCI) calcd for C₂₉H₂₃N₂OSe [M]⁺ 495.0970, found 495.0969.

3,6-二甲基-2-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3da**): 56 mg, 产率 26%. 白色固体, m.p. 172~173 °C; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.84 (s, 1H), 8.98 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.62~7.53 (m, 2H), 7.52~7.38 (m, 1H), 7.43~7.05 (m, 7H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 148.1, 144.8, 141.2, 138.4, 136.2, 134.4, 133.2, 132.6, 131.6, 131.0, 130.0, 129.1, 127.9, 127.4, 126.1, 126.1, 121.9, 121.5, 116.8, 23.1, 19.5; HRMS (APCI) calcd for C₂₄H₂₁N₂OSe [M + H]⁺ 433.0814, found 433.0812.

2-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)-1-萘甲酰胺(**3ea**): 134 mg, 产率 59%. 白色固体, m.p. 146~147 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.25 (s, 1H), 9.15 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.68~8.67 (m, 1H), 8.20 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*=7.0, 3.2 Hz, 1H), 7.89~7.86 (m, 1H), 7.79~7.25 (m, 13H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 148.3, 138.5, 137.8, 136.4, 134.4, 134.2, 132.5, 130.7, 130.7, 130.5, 130.0, 129.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 126.7, 125.2, 122.3, 121.7, 117.1; HRMS (APCI) calcd for C₂₆H₁₉N₂OSe [M + H]⁺ 455.0657, found 455.0658.

4-氯-2-二甲基-6-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3fa**): 129 mg, 产率 57%. 白色固体, m.p. 164~165 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.01 (s, 1H), 8.99 (dd, *J*=7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J*=4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66~7.18 (m, 10H), 2.49 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.6, 148.4, 138.5, 138.2,

137.6, 136.4, 135.4, 134.7, 134.1, 132.1, 130.2, 129.6, 129.6, 129.3, 128.4, 128.0, 127.4, 122.3, 121.8, 117.0, 19.9; HRMS (APCI) calcd for $C_{23}H_{18}ClN_2OSe$ $[M+H]^+$ 453.0267, found 453.0263.

3-氟-6-甲基-2-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ga**): 99 mg, 产率 45%. 白色固体, m.p. 176~177 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.89 (s, 1H), 8.98 (dd, $J=7.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=4.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.8$, 1.6 Hz, 1H), 7.65~7.09 (m, 10H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.6, 161.2 ($^1J_{CF}=244$ Hz), 159.9, 148.2, 144.6, 138.4, 136.3, 134.1, 133.1 ($^3J_{CF}=7.8$ Hz), 132.2, 131.4 ($^4J_{CF}=4.0$ Hz), 130.8, 128.0, 127.3, 127.2, 121.7, 117.0, 116.4 ($^2J_{CF}=24.4$ Hz), 114.3, 114.0 ($^2J_{CF}=24$ Hz), 19.2; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -102.4; HRMS (APCI) calcd for $C_{23}H_{18}FN_2OSe$ $[M+H]^+$ 437.0563, found 437.0561.

2-氟-6-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ha**): 85 mg, 产率 41%. 白色固体, m.p. 155~156 °C (Lit.^[11] 158~159 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.82 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 9.05 (dd, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H), 8.86 (dd, $J=4.4$, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.72~6.93 (m, 11H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.5, 162.0, 159.5 ($^1J_{CF}=249$ Hz), 148.4, 139.9, 138.7, 136.7, 136.4, 134.5, 131.7 ($^3J_{CF}=9.5$ Hz), 129.9, 129.7, 129.0, 128.0, 127.5, 126.7 ($^4J_{CF}=3$ Hz), 122.7, 122.5 ($^2J_{CF}=15$ Hz), 122.3, 121.7, 117.3, 113.2 ($^2J_{CF}=24$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -118.4.

6-三氟甲基-2-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ia**): 146 mg, 产率 62%. 白色固体, m.p. 108~109 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.12 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=7.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67~7.27 (m, 11H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.8, 148.3, 138.5, 137.1, 136.4, 136.4, 135.2, 134.1, 133.7, 129.9, 129.7, 129.2, 128.6, 128.0, 127.5, 124.8 ($^3J_{CF}=5$ Hz), 123.4 ($^1J_{CF}=264$ Hz), 122.5, 121.7, 117.2; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -58.9; HRMS (APCI) calcd for $C_{23}H_{16}F_3N_2OSe$ $[M+H]^+$ 473.0374, found 473.0376.

4-氟-6-三氟甲基-2-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ja**): 132 mg, 产率 54%. 白色固体, m.p. 155~156 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.17 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=6.8$, 2.4 Hz, 1H), 8.80 (dd, $J=4.0$, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.67~7.06 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.9, 162.3 ($^1J_{CF}=253$ Hz), 148.4, 138.5, 137.9 ($^3J_{CF}=6.9$ Hz), 136.4, 136.1, 134.0, 132.5,

130.1 ($^3J_{CF}=8$ Hz), 130.0, 129.9 ($^3J_{CF}=8$ Hz), 129.4, 128.0, 127.8, 127.4, 122.7 ($^1J_{C-CF_3}=277$ Hz), 122.6, 121.8, 121.3, 117.2, 112.1 ($^2J_{CF}=25$ Hz, $^3J_{CF}=5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -59.2, 108.2; HRMS (APCI) calcd for $C_{23}H_{15}F_4N_2OSe$ $[M+H]^+$ 491.0280, found 491.0279.

2-苯硒基-5-三氟甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ka**): 90 mg, 产率 38%. 白色固体, m.p. 132~133 °C (Lit.^[11] 134~136 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.68 (s, 1H), 8.96 (dd, $J=6.8$, 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74~7.20 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.3, 148.6, 143.2, 138.7, 137.1, 136.5, 134.1, 134.0, 130.9, 130.0, 129.4, 128.8, 128.0 (q, $^2J_{CF}=33$ Hz), 127.6 (q, $^3J_{CF}=4$ Hz), 127.4, 124.1 (q, $^3J_{CF}=4$ Hz), 123.9 ($^1J_{CF}=270$ Hz), 122.5, 122.4, 121.9, 117.0; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -113.7.

3-苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)噻吩-2-甲酰胺(**3la**): 91 mg, 产率 44%. 白色固体, m.p. 163~164 °C (Lit.^[11] 121~123 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.82 (s, 1H), 8.92 (dd, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H), 8.85 (dd, $J=4.0$, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=7.2$, 1.6 Hz, 2H), 7.61~6.64 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.6, 148.3, 138.6, 136.3, 135.6, 135.3, 134.5, 131.7, 129.8, 129.7, 129.6, 128.7, 128.5, 128.0, 127.4, 121.8, 121.7, 116.8.

2,6-二苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**4ma**): 187 mg, 产率 67%. 白色固体, m.p. 138~140 °C (Lit.^[9] 156 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.15 (s, 1H), 9.01 (dd, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H), 8.73 (dd, $J=4.0$, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.65~7.00 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.4, 148.2, 148.23, 141.0, 139.6, 136.3, 134.8, 134.1, 131.7, 130.5, 130.0, 129.5, 128.2, 128.0, 127.5, 122.2, 121.7, 117.1.

2-甲基-6-对甲苯硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ab**): 155 mg, 产率 72%. 白色固体, m.p. 147~148 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.97 (s, 1H), 9.02 (dd, $J=7.2$, 0.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, $J=4.0$, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.48~7.01 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.6, 148.2, 140.0, 138.5, 138.0, 136.3, 135.8, 134.7, 134.3, 130.8, 130.5, 130.2, 129.8, 129.2, 128.0, 127.5, 126.7, 122.1, 121.7, 116.9, 21.2, 19.9; HRMS (APCI) calcd for $C_{24}H_{21}N_2OSe$ $[M+H]^+$ 433.0814, found 433.0815.

2-(3,5-二甲基苯硒基)-6-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰

胺(**3ac**): 146 mg, 产率 66%. 白色固体, m.p. 169~170 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.91 (s, 1H), 9.02 (dd, $J=6.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J=4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.66~7.57 (m, 2H), 7.47~6.80 (m, 7H), 2.51 (s, 3H), 2.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 148.1, 140.4, 138.9, 138.5, 136.3, 135.8, 134.3, 132.0, 131.5, 130.1, 129.9, 129.7, 129.6, 129.4, 128.0, 127.5, 122.0, 121.6, 116.9, 21.1, 19.9; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{OSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 447.0970, found 447.0970.

2-(对叔丁基苯硒基)-6-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ad**): 175 mg, 产率 74%. 白色固体, m.p. 166~167 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (s, 1H), 9.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66~7.18 (m, 10H), 2.51 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 151.0, 148.2, 140.1, 138.6, 136.4, 135.8, 134.3, 134.2, 131.0, 130.2, 129.8, 129.3, 128.0, 127.5, 126.9, 126.5, 122.1, 121.7, 117.0, 34.6, 31.3, 19.9; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{OSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 475.1283, found 475.1282.

2-(4-甲氧基苯硒基)-6-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ae**): 104 mg, 产率 47%. 白色固体, m.p. 139~140 °C (Lit.^[6] 153 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (s, 1H), 9.04 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J=4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.67~6.76 (m, 10H), 3.76 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 159.8, 148.2, 139.4, 138.5, 137.0, 136.4, 135.7, 134.3, 131.4, 130.1, 129.7, 128.9, 128.0, 127.5, 122.0, 121.6, 120.2, 117.1, 115.1, 55.2, 19.8.

2-(3-甲氧基苯硒基)-6-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3af**): 163 mg, 产率 73%. 白色固体, m.p. 113~114 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.93 (s, 1H), 9.02~9.00 (m, 1H), 8.70 (dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.65~6.72 (m, 10H), 3.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 159.9, 148.2, 140.8, 138.5, 136.3, 136.0, 134.3, 131.9, 131.8, 130.0, 129.9, 129.8, 129.2, 128.0, 127.4, 126.0, 122.1, 121.6, 118.7, 116.9, 113.7, 55.2, 19.9; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 449.0763, found 449.0761.

2-(对氟苯硒基)-6-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ag**): 132 mg, 产率 62%. 白色固体, m.p. 146~147 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.94 (s, 1H), 9.01 (dd, $J=8.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J=5.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.66~6.87 (m, 10H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 162.7 ($^1J_{\text{CF}}=246$

Hz), 148.3, 140.4, 138.5, 136.4, 136.3, 136.0, 134.2, 131.4, 129.9, 129.8, 129.7 ($^2J_{\text{CF}}=17$ Hz), 128.0, 127.5, 125.3 ($^4J_{\text{CF}}=3.4$ Hz), 122.1, 121.7, 116.9, 116.5 ($^3J_{\text{CF}}=21.5$ Hz), 19.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -113.7; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{OSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437.0563, found 437.0562.

2-(3-氟苯硒基)-6-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ah**): 173 mg, 产率 80%. 白色固体, m.p. 114~115 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.92 (s, 1H), 8.99 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.64~6.83 (m, 10H), 2.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 162.8 ($^1J_{\text{CF}}=248$ Hz), 148.2, 141.6, 138.4, 136.3, 136.2, 134.2, 133.3 ($^3J_{\text{CF}}=6.7$ Hz), 132.9, 130.5, 130.4 ($^3J_{\text{CF}}=8$ Hz), 130.0, 128.5 ($^4J_{\text{CF}}=3$ Hz), 128.0, 127.8, 127.4, 122.1, 121.7, 119.7 ($^2J_{\text{CF}}=22$ Hz), 116.9, 114.3 ($^2J_{\text{CF}}=21$ Hz), 19.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -111.8; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{OSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437.0563, found 437.0563.

2-甲基-6-甲硒基-*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(**3ai**): 80 mg, 产率 45%. 白色固体, m.p. 112~113 °C (Lit.^[9] 119~120 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (s, 1H), 9.03 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.77 (dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.47~7.18 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.7, 148.3, 140.3, 138.6, 136.4, 135.6, 134.4, 129.7, 129.4, 129.3, 128.8, 128.1, 127.5, 122.1, 121.7, 116.9, 19.8, 8.7.

导向基脱除反应的实验步骤如下: 在 10 mL 耐压管中依次加入 **3aa** (0.3 mmol), NaOH (6.0 mmol), 随后加入 2 mL 溶剂 EtOH, 密闭后加热至 130 °C 下反应 72 h. 反应结束后加入 20 mL 1 mol/L 盐酸水溶液中和反应体系, 随后加入水和二氯甲烷萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析分离得到目标产物 **4**[淋洗液: $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=20:1$].

2-甲基-6-苯硒基苯甲酸(**4**): 13 mg, 产率 15%. 白色固体, m.p. 117~120 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53~7.50 (m, 2H), 7.31~7.24 (m, 3H), 7.08~7.01 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 137.7, 134.9, 132.7, 131.0, 130.3, 130.0, 129.9, 129.0, 127.9, 21.0.

辅助材料(Supporting Information) **3aa**~**3la**、**4ma**、**3ab**~**3ai**、**4** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR, **3ga**~**3ka**、**3ag**~**3ah** 的 ^{19}F NMR 以及 **3ba**~**3ga**、**3ia**~**3ja**、**3ab**~**3ad**、**3af**~**3ah** 的 HRMS. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Govindasamy, M.; Wolf, W. M.; Helmut S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
 (b) Cristina, W. N.; Gilson, Z.; Joao, B. T. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
 (c) Pang, Y. Q.; An, B. J.; Lou, L. L.; Zhang, J. S.; Yan, J.; Huang, L.; Li, X. S.; Yin, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7300.
- [2] (a) Corinne, M.; Philippe, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1705.
 (b) Li, Y. M.; Wang, H. F.; Li, X. Y.; Chen, T.; Zhao, D. F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8583.
- [3] (a) Nobukazu, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241.
 (b) Vanessa, G. R.; Camilo S. F.; Gelson, P.; Eder, J. L.; Raquel G. J.; Lucielli, S.; Diego, A. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.
- [4] (a) Michal, M.; Axel, J. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5507.
 (b) Nirmalya, M.; Tanmay, C.; Brindaban, C. R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11110.
- [5] (a) Prasad, C. D.; Shah, J. B.; Amit, K.; Bhagat, S. B.; Kaustubh, S.; Soumava, B.; Sangit, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434.
 (b) Vanessa, G. R.; Samuel, T.; Filipe, P.; Ricardo, F. S.; Gelson, P.; Eder, J. L.; Diego, A. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 933.
 (c) Zhang, X.; Wang, C. G.; Jiang, H.; Sun, L. H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8781.
 (d) Yeon, J. K.; Dae, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 739.
- [6] (a) Sukalyan, B.; Amit, S.; Brindaban, C. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4864.
 (b) Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardao, E. J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3854.
 (c) Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S.; Petrovskii, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7039.
- [7] (a) Ren, P. X.; Qi, L.; Fang, Z. Y.; Wu, T. S.; Gao, Y. M.; Shen, S.; Song, J. Y.; Wang, L. J.; Li, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1776 (in Chinese).
 (任培星, 齐林, 方卓越, 吴天舒, 高雅蒙, 沈松, 宋金燕, 王力竞, 李玮, 有机化学, **2019**, *39*, 1776.)
 (b) Wang, X.; Mu, S. Q.; Sun, T.; Sun, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2802 (in Chinese).
 (王薪, 穆石强, 孙婷, 孙凯, 有机化学, **2019**, *39*, 2802.)
 (c) Sun, K.; Wang, S. N.; Feng, R. R.; Zhang, Y. X.; Wang, X.; Zhang, Z. G.; Zhang, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2052.
 (d) Wang, X.; Wang, Q. L.; Xue, Y. R.; Sun, K.; Wu, L. L.; Zhang, B. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4436.
 (e) Sun, K.; Wang, X.; Li, C.; Wang, H.; Li, L. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3100.
- [8] (a) Guy, R.; Naoto, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726.
 (b) Supriya, R.; Yusuke, A.; Naoto, C. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788.
 (c) Wang, Y. L.; Zhang, L. B.; Niu, J. L.; Song, M. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1761 (in Chinese).
 (王云龙, 张林宝, 牛俊龙, 宋毛平, 有机化学, **2019**, *39*, 1761.)
 (d) Zhang, M. F.; Li, R. P.; Yang, Z.; Feng, R. K. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 714 (in Chinese).
 (张梦帆, 李瑞鹏, 杨震, 冯若昆, 有机化学, **2020**, *40*, 714.)
- [9] (a) Matthieu, C.; Floryan, D. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896.
 (b) Liu, J. D.; Yu, L.; Zhuang, S. B.; Gui, Q. W.; Chen, X.; Wang, W. D.; Tan, Z. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6418.
- [10] Masayuki, I.; Yuta, T.; Kiyohiko, N.; Yasushi, N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4920.
- [11] Anup, M.; Harekrishna, S.; Mahiuddin, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3202.
- [12] Bijaya, K. S.; Gurupada, B.; Ranjan, J. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 9227.
- [13] (a) Xie, T. H.; Jiang, X. Y.; Mi, Z. S.; Li, X.; Xu, X. H.; Bai, R. R.; Shuai, Q.; Xie, Y. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3294 (in Chinese).
 (谢庭辉, 蒋筱莹, 米治胜, 李雪, 徐小河, 白仁仁, 帅棋, 谢媛媛, 有机化学, **2019**, *39*, 3294.)
 (b) Abdulkader, A.; Wang, R.; Mamat, M.; Liu, C. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1697 (in Chinese).
 (阿布力米提·阿布都卡德尔, 汪荣, 买尔哈巴·买买提, 刘晨江, 有机化学, **2020**, *40*, 1697.)
 (c) Liu, K. J.; Wang, Z.; Lu, L. H.; Chen, J. Y.; Zeng, F.; Lin, Y. W.; Cao, Z.; Yu, X. Y.; He, W. M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 496.
 (d) Cao, Z.; Zhu, Q.; Lin, Y. W.; He, W. M. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2132.
- [14] Liene, G.; Olafs, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10209.
- [15] Ma, X. L.; Wang, Q.; Feng, X. Y.; Mo, Z. Y.; Pan, Y. M.; Chen, Y. Y.; Xin, M.; Xu, Y. L. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3547.

(Cheng, F.)