重氮化反应高效合成 1*H*-吲唑-3-羧酸衍生物

徐长明* 黄金程

(兰州交通大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 报道了邻氨基苯乙酰胺和邻氨基苯乙酸酯在重氮化试剂作用下直接转化为对应的 1*H*-吲唑-3-羧酸衍生物。该反应操作简单, 反应条件温和, 反应迅速, 产率高, 底物范围广, 为 1*H*-吲唑-3-羧酸衍生物的合成提供了一种更加高效简洁的新方法。该方法被成功应用于药物分子格拉司琼和氯尼达明的合成, 分别以 46% 和 60% 的总收率得到了目标产物。初步的机理研究表明重氮盐是该反应的关键中间体。

关键词 1*H*-吲唑-3-羧酸衍生物; 重氮化; 格拉司琼; 氯尼达明

Highly Efficient Synthesis of 1*H*-Indazole-3-carboxylic Acid Derivatives via Diazotization Reaction

Xu, Changming* Huang, Jincheng

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070)

Abstract Direct conversion of *ortho*-aminobenzacetamides and *ortho*-aminobenzacetates to the corresponding 1*H*-indazole-3-carboxylic acid derivatives under the action of diazotization reagents was reported. This method features operational simplicity, mild reaction conditions, rapid reaction rates, high yields, wide substrate scope, offering an efficient and concise route to synthesis of 1*H*-indazole-3-carboxylic acid derivatives. The drugs granisetron and lonidamine were synthesized successfully using this protocol with 46% and 60% total yields, respectively. Preliminary mechanistic study suggests that diazonium salt is a key intermediate.

Keywords 1*H*-indazole-3-carboxylic acid derivatives; diazotization; granisetron; lonidamine

1*H*-吲唑-3-羧酸及其酰胺和酯广泛存在于药物分子中^[1], 如用于治疗因化疗引起恶心呕吐的药物格拉司琼^[2]、抗肿瘤药物氯尼达明^[3]和治疗精神分裂症与阿尔兹海默症的 Facinicline^[4]等。另外, 1*H*-吲唑-3-羧酸酰胺作为酪氨酸激酶抑制剂也表现出了较好的活性和选择性^[5]。目前, 文献报道的 1*H*-吲唑-3-羧酸及其衍生物的合成方法包括: (1)以靛红为原料, 经强碱开环、重氮化、氯化亚锡还原生成苯胍类化合物, 最后经分子内合环生成 1*H*-吲唑-3-羧酸^[6](Scheme 1A); (2)以 2-氧代邻溴苯乙酸酯为原料, 与肼偶联后再合环生成 1*H*-吲唑-3-羧酸^[7](Scheme 1B); (3)以苯胍为原料, 经多步转化合成 *N*-胺基靛红, 再在酸性条件下经开环、缩合制备 1*H*-吲唑-3-羧酸^[8](Scheme 1C); (4)以邻氨基苯乙酸酯或酰胺为原料, 经 *N*-乙酰化后再在亚硝酸钠或亚硝酸叔丁酯作用

下加热合环生成 1*H*-吲唑-3-羧酸酯或酰胺^[9](Scheme 1D); (5)苯炔前体和 α -重氮乙酸酯经[3+2]环加成合成 1*H*-吲唑-3-羧酸酯^[10](Scheme 1E); (6)以邻叠氮基苯乙酸衍生物为原料, 在 PPh₃ 和亚硝酸叔丁酯作用下制备 1*H*-吲唑-3-羧酸衍生物^[11](Scheme 1F); (7) 3-甲基-1*H*-吲唑或 3-羟甲基-1*H*-吲唑经强氧化剂氧化直接转化为 1*H*-吲唑-3-羧酸^[12](Scheme 1G)。上述合成方法中, 路线(1)和(3)合成路线太长, 导致总收率较低; 路线(2)的产率只有 38%; 路线(5)~(7)所用原料不易制备, 且所用试剂较为昂贵。因此, 发展新的合成 1*H*-吲唑-3-羧酸及其衍生物的方法具有重要意义。我们注意到, 早期文献报道将邻甲基苯胺转化为重氮盐, 然后在碱的作用下直接制备 1*H*-吲唑^[13]。2013 年, 朱经纬等^[14]在专利中报道了 2-(3-氨基吡啶-2-基)乙酸乙酯经重氮化后可生成 1*H*-吡

* Corresponding author. E-mail: xucm@mail.lzjtu.cn

Received March 4, 2021; revised April 6, 2021; published online May 7, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21662024, 22061025), the Natural Science Foundation of Gansu Province (No. 20JR10RA220), and the Foundation of a Hundred Youth Talents Training Program of Lanzhou Jiaotong University.

国家自然科学基金(Nos. 21662024, 22061025)、甘肃省自然科学基金(No. 20JR10RA220)和兰州交通大学百名青年人才培训计划资助项目。

唑[4,3-*b*]吡啶-3-羧酸乙酯。因此,我们设想如果可以通过重氮化反应合成 1*H*-吡唑-3-羧酸衍生物,将是对路线(4)(Scheme 1D)的巨大改进,不但避免了氨基的预先乙酰化和产物脱乙酰基,而且还可以在更温和的条件下反应(无需加热),也将为 1*H*-吡唑-3-羧酸衍生物的合成提供一种更加简洁高效的方法(Scheme 1H)。

Previous works:

图式 1 1*H*-吡唑-3-羧酸衍生物的合成方法

Scheme 1 Synthetic methods of 1*H*-indazole-3-carboxylic acid derivatives

1 结果与讨论

基于以上设想,以 2-(2-氨基苯基)-*N*-正丁基乙酰胺(1a, 表 1)为原料,以亚硝酸叔丁酯(1.5 equiv.)/乙酸(2.0 equiv.)为重氮化试剂,以乙腈为溶剂,室温下制备重氮盐。令人惊喜的是,该底物与重氮化试剂反应后可直接合环,以较高产率转化为 *N*-正丁基-(1*H*-吡唑-3-基)甲酰胺(2a)。随后,对邻氨基苯乙酰胺类底物进行拓展,发现该反应对于酰胺 *N* 上单取代(2a~2d)和双取代(2e~2g)的底物均适用,取代基可以是烷基、芳基以及大张力的

环丙基。接下来,将底物拓展到邻氨基苯乙酸酯,发现该类底物活性更高,能在较短时间内以优异的产率得到目标产物(2h~2i)。最后,对芳环上的取代基进行考查,发现无论是给电子的甲基还是吸电子的氟或三氟甲基取代的酰胺或酯类底物均能以优异的产率给出目标产物(2j~2n)。

由于该反应具有较好的底物适用性,考虑将该方法用于相关药物分子的合成。目前,文献报道的格拉司琼的合成方法包括:(1)通过 Scheme 1 中的已知方法首先合成 1*H*-吡唑-3-羧酸,然后再与内向-3-氨基-9-甲基-9-氮杂双环[3,3,1]壬烷(4)缩合得到目标产物^[15];(2)预先通过酰胺合成引入内向-3-氨基-9-甲基-9-氮杂双环[3,3,1]壬烷,再按 Scheme 1A 的方法合环生成目标产物^[16];(3)以 *N*-甲基-3-溴-1*H*-吡唑、CO 和化合物 4 为原料,通过钯催化的插羰反应合成^[17]。上述方法均存在合成路线较长,总收率较低的问题。如 Scheme 2 所示,设计了以重氮化反应为关键步骤的路线,并成功合成了格拉司琼:以商业可得的邻硝基苯乙酸(3)为起始原料,在羰基二咪唑(CDI)的作用下与 4 发生缩合,然后还原硝基得到邻氨基苯乙酰胺 5,两步总产率为 69%;接下来在我们的标准条件下进行分子内成环合成 1*H*-吡唑-3-羧酸酰胺 6,产率为 67%;最后用碘甲烷进行甲基化,得到格拉司琼 7,产率为 99%。该路线通过 4 步反应即可合成格拉司琼,所有反应均在室温下进行,总收率为 46%。

关于氯尼达明的合成,文献报道的路线局限于 Scheme 1 中的 A^[18]、C^[19]和 G^[12b-12c,20]所示的方法。如果用我们建立的方法合成氯尼达明,将是一种更加简洁高效的新方法。为了将化合物 2h 转化为氯尼达明,对其进行克级规模的合成,发现在标准反应条件下仍能以 92% 的产率得到目标产物。然后将化合物 2h 与 2,4-二氯氯化苄(8)在碱性条件下加热,进行苄基化反应;随后在酸性条件下水解,即可以 65% 的产率得到氯尼达明 9,总收率达 60% (Scheme 3)。

为了探索反应机理,预先制备了 *N*-乙酰基取代的化合物 10,对其反应活性进行研究。将化合物 10 投入反应中,发现无论反应体系中是否加乙酸,都无法得到目标产物 2f (Scheme 4A)。该实验充分说明,反应不是通过中间体 10 进行的,也充分证明我们的反应机理与 Scheme 1D^[9]完全不同。由此推测反应可能是通过重氮盐中间体进行。为了验证该推测,我们用亚硝酸钠作为重氮化试剂,水作为溶剂,发现同样可以 65% 的产率得到目标产物 2f (Scheme 4B)。相对于标准条件,产率降低,可能是由于水作为溶剂时,底物的溶解性较差导致。

为了进一步验证反应机理,我们用高分辨质谱对化合物 1f 在标准反应条件下的反应液进行分析,发现反

表 1 底物范围^{a,b}
Table 1 Scope of substrates

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), CH₃CO₂H (0.4 mmol), ^tBuONO (0.3 mmol), MeCN (2 mL), r.t. ^b Isolated yields.

图式 2 格拉司琼的合成路线
Scheme 2 Synthetic route to Granisetron

图式 3 氯尼达明的合成路线
Scheme 3 Synthetic route to Lonidamine

图式 4 重氮化反应机理探究

Scheme 4 Mechanism exploration of diazotization reaction

应体系中确实存在其对应的重氮盐中间体。结合上述实验事实, 提出如下反应机理(Scheme 5): 首先 **1f** 在亚硝酸叔丁酯作用下进行 *N*-亚硝基化生成中间体 **A**, 然后重排为中间体 **B**, 接着在酸性条件下脱水生成重氮盐 **C**, 再在 $t\text{BuO}^-$ 作用下脱去苄位质子生成中间体 **D**, 随后进行 1,5-环化生成 3*H*-吡唑 **E**, 最后发生 1,3-*H* 迁移生成 1*H*-吡唑 **2f**^[13a,21]。

图式 5 推测的重氮化反应机理

Scheme 5 Proposed mechanism of diazotization reaction

2 结论

以邻氨基苯乙酰胺或邻氨基苯乙酸酯为原料, 在重氮化试剂作用下合成了一系列 1*H*-吡唑-3-羧酸衍生物。该方法具有操作简便、条件温和、产率高、速度快和底物适用范围广等优点, 为合成 1*H*-吡唑-3-羧酸衍生物提供了一种新方法。用该方法, 更加高效简洁地合成了药物分子格拉司琼和氯尼达明。机理研究表明该反应是通过重氮盐中间体进行的。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱、碳谱由 Bruke (AVANCE III) 500 MHz 核磁共振波谱仪测定, 用 TMS 作内标, 以氘代氯仿或氘代二甲亚砜为溶剂。HRMS 由 Thermo Scientific Q Exactive (ESI, Quadrupole-Orbitrap) 高分辨质谱仪测定。熔点测定使用 XT-5 型显微熔点测定仪, 温度计未校正。所有试剂、溶剂均为市售的分析纯试剂, 直接使用。化合物 **1a**、**1b**、**1d**、**1e**、**1h**、**3**、**4**、**8** 从北京伊诺凯科技有限公司购买, 化合物 **1f** 与 **10** 按照文献方法制备^[9]。

3.2 化合物 **1c**、**1i**~**1n** 的合成

向 50 mL 的反应瓶中加入邻硝基苯乙酸(362 mg, 2 mmol)与羰基二咪唑(CDI, 486 mg, 3 mmol), 然后于氮气保护下加入 20 mL 无水四氢呋喃, 在室温下搅拌 2 h 后加入对氨基苯甲酸甲酯(583 μL , 4 mmol), 室温下继续搅拌约 2 h。薄层色谱(TLC)检测反应结束后, 加入 10 mL 水淬灭反应, 减压蒸馏除去溶剂, 将所得残留物置于 50 mL 反应瓶中, 加入 20 mL 甲醇和 Pd/C 催化剂(36 mg, 10%), 使用鼓泡法向反应液中通入氢气, 于 50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 h, TLC 检测反应结束后, 用硅藻土过滤, 滤液浓缩后以石油醚/乙酸乙酯(*V/V*=2/1)为洗脱剂柱层析分离, 即得产物 **1c**。化合物 **1i**~**1n** 的合成方法与此相同。

4-(2-(2-氨基苯基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯(**1c**): 158 mg, 产率 37%。黄色固体, m.p. 153.5~154.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.00~7.91 (m, 3H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.22~7.10 (m, 2H), 6.87~6.74 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.42, 166.54, 144.93, 141.92, 131.08, 130.71, 129.20, 125.66, 119.77, 119.64, 118.89, 117.07, 52.00, 42.13; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 285.1234, found 285.1234。

2-(2-氨基苯基)-*N,N*-二苯基乙酰胺(**1g**): 367 mg, 产率 81%。黄色固体, m.p. 89~91 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.12 (m, 10H), 7.07~7.00 (m, 1H), 7.06~7.02 (m, 1H), 6.40 (dd, $J=1.5$, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (td, $J=1.0$, 7.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.63 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.93, 146.99, 142.79, 131.17, 129.96, 129.22, 128.31, 126.66, 120.24, 118.24, 116.66, 39.36; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ON}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 303.1492, found 303.1491。

2-(2-氨基苯基)乙酸-3'-氯丙酯(**1i**): 266 mg, 产率 78%。黄色液体; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.17~7.05 (m, 2H), 6.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=1.0$, 8.0 Hz, 1H), 4.25 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.61~3.50

(m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.78, 145.52, 131.16, 128.72, 119.41, 119.11, 116.66, 61.84, 41.16, 38.48, 31.54; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.0786, found 228.0786.

2-(2-氨基-5-甲基苯基)-*N*-苯基乙酰胺(**1j**): 288 mg, 产率 80%. 黄色固体, m.p. 116.2~118 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.39, 142.41, 137.76, 131.57, 129.45, 128.90, 128.87, 124.32, 120.18, 119.95, 117.10, 41.88, 20.35; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ON}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.1336, found 241.1335.

2-(2-氨基-5-甲基苯基)乙酸乙酯(**1k**): 122 mg, 产率 42%. 黄色液体; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.19~4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.06, 143.04, 131.73, 129.09, 128.31, 119.83, 116.82, 61.14, 38.58, 20.44, 14.25; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194.1176, found 194.1176.

2-(2-氨基-3-氟苯基)-*N*-环丙基乙酰胺(**1l**): 256 mg, 产率 81%. 白色固体, m.p. 131~132 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.98~6.89 (m, 1H), 6.81~6.74 (m, 1H), 6.68~6.57 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.73~2.60 (m, 1H), 0.79~0.70 (m, 2H), 0.48~0.41 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.40, 153.31, 151.41, 134.55, 134.45, 125.90, 125.88, 122.72, 122.69, 118.08, 118.02, 114.53, 114.37, 40.75, 40.73, 22.95, 6.67; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.1485, found 209.1485.

2-(2-氨基-5-三氟甲基苯基)-*N*-苯基乙酰胺(**1m**): 450 mg, 产率 95%. 黄色固体, m.p. 149~151 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.17 (s, 1H), 7.66~7.51 (m, 2H), 7.33~7.27 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07~7.02 (m, 1H), 6.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.74, 147.67, 139.01, 130.96, 128.74, 128.66, 128.41, 128.16, 125.64, 123.81, 123.48, 123.39, 119.17, 112.19, 112.16, 112.13, 112.09, 110.70, 110.67, 110.64, 110.61; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}-\text{N}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.1053, found 295.1053.

2-(2-氨基-5-三氟甲基苯基)乙酸乙酯(**1n**): 330 mg, 产率 89%. 黄色固体, m.p. 75.5~77 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$

Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20~4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.31, 146.05, 131.66, 131.29, 131.04, 130.78, 130.53, 127.48, 125.31, 123.15, 123.03, 120.99, 115.46, 115.43, 115.40, 115.37, 113.04, 113.00, 112.97, 112.95, 61.53, 38.60, 14.22; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.0893, found 248.0893.

3.3 化合物 **2a**~**2n** 的合成

将化合物 **1a** (41.2 mg, 0.2 mmol)置于 10 mL 反应管中, 加入 2 mL 乙腈在室温下搅拌, 待化合物 **1a** 溶解后加入冰乙酸(23 μL , 0.4 mmol), 于室温下搅拌 5 min 后加入亚硝酸叔丁酯(36 μL , 0.3 mmol), 在室温下搅拌 5 h. 薄层色谱(TLC)检测反应结束后, 加入 10 mL 蒸馏水, 再用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂后以石油醚/乙酸乙酯($V/V=2/1$)为洗脱剂柱层析分离, 得到目标产物 **2a**. 化合物 **2b**~**2n** 的合成方法与此相同.

N-正丁基-(1*H*-吡啶-3-)-甲酰胺(**2a**): 34 mg, 产率 77%. 黄色液体; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.41 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46~7.36 (m, 1H), 7.32~7.26 (m, 1H), 7.19 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.63~3.48 (m, 2H), 1.70~1.61 (m, 2H), 1.49~1.38 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.13, 141.47, 139.19, 127.08, 122.65, 122.48, 121.89, 110.00, 38.88, 31.76, 20.11, 13.72; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ON}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.1288, found 218.1288.

N-苯基-(1*H*-吡啶-3-)-甲酰胺(**2b**): 42 mg, 产率 89%. 黄色固体, m.p. 203~204 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.76 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.29~8.09 (m, 1H), 8.08~7.78 (m, 2H), 7.76~7.62 (m, 1H), 7.50~7.42 (m, 1H), 7.38~7.23 (m, 2H), 7.15~7.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.95, 141.29, 138.86, 138.30, 128.55, 126.70, 123.38, 122.33, 121.75, 121.52, 120.20, 110.85; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ON}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.0975, found 238.0975.

4-(1*H*-吡啶-3-)-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(**2c**): 58 mg, 产率 98%. 黄色固体, m.p. 220~222 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.86 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.93, 161.36, 143.45, 141.36, 137.97, 130.09, 126.88, 124.08, 122.64, 121.85, 121.43, 119.54, 111.00, 51.91; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_3$

$[M-H]^-$ 294.0884, found 294.0885.

N-环丙基-(1*H*-吡啶-3-基)甲酰胺(**2d**): 29 mg, 产率 71%. 黄色液体; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.52 (s, 1H), 8.39 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44~7.36 (m, 1H), 7.27~7.19 (m, 1H), 2.95~2.82 (m, 1H), 0.74~0.67 (m, 2H), 0.67~0.63 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.49, 141.04, 138.29, 126.43, 121.93, 121.59, 121.44, 110.61, 22.41, 5.75; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_3$ $[M+H]^+$ 202.0975, found 202.0974.

N,N-二乙基-(1*H*-吡啶-3-基)甲酰胺(**2e**): 22 mg, 产率 51%. 黄色固体, m.p. 173~174 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.44 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.76, 140.24, 139.39, 126.51, 122.82, 121.64, 121.53, 110.39, 42.59, 40.11, 14.76, 12.93; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ON}_3$ $[M+H]^+$ 218.1288, found 218.1285.

N-(1*H*-吡啶-3-基)吗啉(**2f**): 41 mg, 产率 88%. 黄色固体, m.p. 178~179 °C (文献值^[9] 178~179 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.53 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.69~7.51 (m, 1H), 7.46~7.34 (m, 1H), 7.27~7.16 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.68 (d, $J=18.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.99, 140.27, 138.47, 126.61, 122.90, 121.75, 121.54, 110.51, 66.56, 66.31, 47.14, 42.34; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3$ $[M-H]^-$ 230.0935, found 230.0931.

N,N-二苯基-(1*H*-吡啶-3-基)甲酰胺(**2g**): 61 mg, 产率 97%. 黄色固体, m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.35 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.39~7.30 (m, 5H), 7.28~7.17 (m, 7H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.85, 143.93, 140.07, 139.01, 129.03, 127.64, 126.37, 122.54, 121.84, 121.11, 110.46; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{Na}$ $[M+Na]^+$ 336.1107, found 336.1107.

1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(**2h**): 34 mg, 产率 96%. 白色固体, m.p. 170~171 °C (lit.^[22] 170~171 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 13.33 (s, 1H), 8.29~8.15 (m, 1H), 7.93~7.81 (m, 1H), 7.52~7.43 (m, 1H), 7.39~7.30 (m, 1H), 4.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.82, 141.63, 136.19, 127.42, 123.40, 122.45, 121.71, 111.81, 52.25; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2\text{Na}$ $[M+Na]^+$ 199.0478, found 199.0479.

1*H*-吡啶-3-甲酸-3'-氯丙酯(**2i**): 45 mg, 产率 94%.

白色固体, m.p. 131~133 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 12.79 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53~7.44 (m, 1H), 7.36 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.37~2.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.18, 141.61, 136.23, 127.53, 123.59, 122.43, 121.63, 111.69, 61.97, 41.40, 31.88; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ $[M+H]^+$ 239.0582, found 239.0582.

N-苯基-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲酰胺(**2j**): 50 mg, 产率 99%. 黄色固体, m.p. 216~218 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.65 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=1.0, 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37~7.32 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.11~7.05 (m, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.09, 140.03, 138.94, 137.67, 131.49, 128.75, 128.60, 123.36, 122.18, 120.46, 120.16, 110.56, 21.15; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ON}_3$ $[M+H]^+$ 252.1131, found 252.1132.

5-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯(**2k**): 40 mg, 产率 92%. 黄色固体, m.p. 145~146.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 13.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60~4.49 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.51~1.42 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.54, 140.37, 135.70, 132.99, 129.48, 122.88, 120.62, 111.42, 61.15, 21.73, 14.56; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2$ $[M+H]^+$ 205.0972, found 205.0972.

N-环丙基-(7-氟-1*H*-吡啶-3-基)甲酰胺(**2l**): 40 mg, 产率 86%. 黄色固体, m.p. 155~157 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.10 (s, 1H), 8.51 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.31~7.13 (m, 2H), 2.98~2.81 (m, 1H), 0.78~0.61 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.05, 148.60, 146.63, 139.15, 130.57, 130.44, 125.30, 125.26, 122.70, 122.66, 117.84, 117.81, 110.68, 110.56, 22.49, 5.73; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}_3\text{F}$ $[M+H]^+$ 220.0881, found 220.0881.

N-苯基-(5-三氟甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲酰胺(**2m**): 53 mg, 产率 87%. 黄色固体, m.p. 228~231 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.23 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (td, $J=1.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J=1.5$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.41~7.30 (m, 2H), 7.15~7.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.43, 140.14, 138.69, 128.61, 127.73, 127.54, 127.28, 127.03, 126.78, 125.56, 123.65, 123.39, 123.18, 120.40, 118.44, 108.92; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ON}_3\text{F}_3$ $[M+H]^+$ 306.0849, found 306.0849.

5-三氟甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯(**2n**): 49 mg, 产率 95%. 白色固体, m.p. 187~190 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.32 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=2.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.41 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.79, 139.79, 135.58, 127.47, 127.22, 126.97, 126.71, 125.48, 123.95, 123.31, 122.63, 118.95, 118.92, 109.24, 60.64, 14.23; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀O₂N₂F₃ [M+H]⁺ 259.0689, found 259.0689.

3.4 格拉司琼(**7**)的合成

2-(2-氨基苯基)-*N*-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)乙酰胺(**5**)的合成: 将邻硝基苯乙酸(**3**, 274 mg, 1.5 mmol)和羰基二咪唑(CDI, 310 mg, 2.25 mmol)置于 50 mL 反应瓶中, 在氮气保护下加入 15 mL 无水四氢呋喃, 室温搅拌 2 h, 然后加入内向-3-氨基-9-甲基-氮杂双环[3.3.1]壬烷(**4**, 476 mg, 3 mmol), 继续搅拌 2 h, 然后加入水(10 mL)淬灭反应. 减压浓缩后将残留物置于反应瓶中, 加入钨/碳催化剂(30 mg, 10%), 再加入 20 mL 甲醇, 将气球中的氢气通入溶液底部, 室温搅拌过夜. 然后将反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 有机相用分别用饱和碳酸钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后以甲醇/二氯甲烷(*V/V*=1/1)为洗脱剂柱层析纯化, 得到化合物 **5**.

2-(2-氨基苯基)-*N*-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)乙酰胺(**5**): 250 mg, 产率 69%. 白色固体, m.p. 111~113 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.03~6.94 (m, 1H), 6.90 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.09~3.93 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.91 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15~2.05 (m, 2H), 1.93~1.79 (m, 3H), 1.42 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 1.24~1.16 (m, 2H), 0.96~0.78 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.30, 147.00, 130.24, 127.21, 120.53, 116.27, 114.97, 79.35, 51.76, 38.51, 38.32, 30.22, 24.05, 12.56; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₆ON₃ [M+H]⁺ 288.2070, found 288.2070.

N-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**6**)的合成方法与 **2a** 相同. 化合物 **5** 115 mg, 反应 2 h, 得产物 80 mg, 产率 67%. 白色固体, m.p. 216~219 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.92 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48~7.33 (m, 1H), 7.22 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.56 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 2.46~2.32 (m, 2H), 2.26~2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 2H),

1.94~1.84 (m, 2H), 1.55~1.40 (t, *J*=5.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.88, 141.10, 138.00, 126.38, 121.97, 121.52, 121.48, 110.81, 79.40, 52.43, 37.28, 30.00, 18.65, 11.72; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₃ON₄ [M+H]⁺ 299.1866, found 299.1863.

1-甲基-*N*-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**7**, 格拉司琼)的合成: 将化合物 **6** (49 mg, 0.16 mmol)置于 10 mL 的反应瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 2 mL)溶解, 然后加入氢氧化钠固体(45 mg, 1.1 mmol), 再加入碘甲烷(16 μ L, 0.25 mmol), 室温搅拌 1 h 后以甲醇/二氯甲烷(*V/V*=1:1)为洗脱剂, 将反应液进行柱层析分离, 即可得到目标产物格拉司琼(**7**) 50 mg, 产率 99%. 白色固体, m.p. 290~292 °C (lit.^[15a] 290~292 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.35 (t, *J*=13.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46~7.37 (m, 1H), 7.22 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.52 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.48~2.43 (m, 1H), 2.41~2.30 (m, 2H), 2.22~2.10 (m, 1H), 2.04 (t, *J*=14.5 Hz, 2H), 1.90~1.78 (m, 2H), 1.49~1.32 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.43, 140.92, 136.83, 126.61, 122.35, 122.24, 121.73, 110.43, 79.41, 52.40, 40.43, 37.45, 35.95, 33.10, 11.75; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₅ON₄ [M+H]⁺ 313.2023, found 313.2020.

3.5 氯尼达明(**9**)的合成

化合物 **2h** 的克级规模合成方法与 **2a** 相同. 化合物 **1h** 1.0 g, 反应时间 0.5 h, 得到化合物 **2h** 0.98 g, 产率 92%.

1-(2,4-二氯苄基)-1*H*-吡啶-3-甲酸(**9**, 氯尼达明)的合成: 将化合物 **2h** (354 mg, 2 mmol)溶于 2.5 mL 100 °C 的 20%的氢氧化钠水溶液中, 然后缓慢滴入 2,4-二氯氯化苄(**8**, 430 mg, 2.2 mmol), 滴加完毕后继续搅拌 4 h, 然后冷却至室温, 加入 20%的盐酸溶液将反应体系调至酸性, 搅拌 0.5 h, 有白色固体析出. 过滤, 滤渣用乙酸重结晶得到氯尼达明(**9**) 415 mg, 产率 60%. 白色固体, m.p. 207~209 °C (lit.^[19c] 205~207 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.14 (s, 1H), 8.15~8.10 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.53~7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.37~7.32 (m, 1H), 5.84 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 163.30, 140.90, 135.91, 133.40, 133.24, 133.22, 131.01, 129.06, 127.78, 127.03, 123.10, 123.01, 121.65, 110.61, 49.73; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₉O₂N₂Cl₂ [M-H]⁻ 319.0047, found 319.0047.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1c**、**1g**、**1i**~**1n**、**2a**~**2n**、**5**~**7** 和 **9** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图以及重氮盐中间体 **C** 的高分辨质谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] For selected reviews, see:
(a) Schmidt, A.; Beutler, A.; Snovydyovych, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4073.
(b) Ghosh, S.; Mondal, S.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 3768.
For selected examples, see:
(c) Zhang, X.; Pan, Y.; Liang, P.; Ma, X.; Jiao, W.; Shao, H. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5552.
(d) Hunter, C. J.; Boyd, M. J.; May, G. D.; Fimognari, R. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 8732.
- [2] Vernekar, S. K. V.; Hallaq, H. Y.; Clarkson, G.; Thompson, A. J.; Silvestri, L.; Lummis, S. C. R.; Lochner, M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2324.
- [3] Gatto, M. T.; Tita, B.; Artico, M.; Saso, L. *Contraception* **2002**, 65, 277.
- [4] Kuang, S.-M.; Zhang, P. *US 20110172428*, **2011**.
- [5] Nakano, H.; Hasegawa, T.; Imamura, R.; Saito, N.; Kojima, H.; Okabe, T.; Nagano, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2370.
- [6] Snyder, H. R.; Thompson, C. B.; Hinman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2009.
- [7] Xiong, X.; Jiang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2552.
- [8] (a) Ferrari, M.; Ripa, A.; Ripa, G. Sisti, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 531.
(b) Han, B.; Yang, F.; Wang, L. *CN 104370888*, **2015**.
- [9] Yoshida, T.; Matsuura, N.; Yamamoto, K.; Doi, M.; Shimada, K.; Morie, T.; Kato, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 2701.
- [10] Jin, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3323.
- [11] Alaime, T.; Daniel, M.; Hiebel, M.-A.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Chem. Commun.* **2013**, 54, 8411.
- [12] (a) Wang, H.; Zhao, Z. *CN 103787978*, **2014**.
(b) Tang, M.; Kong, Y.; Chu, B.; Feng, D. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 926.
- (c) Tang, M.; Kong, Y.; Chu, B. *CN 106316958*, **2017**.
- [13] (a) Rüchardt, C.; Hassmann, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 908.
(b) Bartsch, R.; Yang, I.-W. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1063.
(c) Schumann, P.; Collot, V.; Hommet, Y.; Gsell, W.; Dauphin, F.; Sopkova, J.; MacKenzie, E. T.; Duval, D.; Boulouard, M.; Rault, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1153.
- [14] Zhu, J.; Mao, J.; Yang, M.; Wu, X. *CN 102911174*, **2013**.
- [15] For selected examples, see:
(a) Bermudez, J.; Fake, C. S.; Joiner, G. F.; Joiner, K. A.; King, F. D.; Miner, W. D.; Sanger, G. J. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1924.
(b) Mu, L.; Muller Herde, A.; Ruefli, P. M.; Sladojevich, F.; Miličević Sephton, S.; Kramer, S. D.; Thompson, A. J.; Schibli, R.; Ametamey, S. M.; Lochner, M. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 1552.
(c) Coomber, C. E.; Laserna, V.; Martin, L. T.; Smith, P. D.; Hailes, H. C.; Portera, M. J.; Sheppard, T. D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6465.
(d) Opie, C. R.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Chem-Eur. J.* **2019**, 25, 4648.
- [16] (a) Dalmases Barjoan, P.; Puig Torres, S. *WO 2003080606*, **2003**.
(b) Ward, N.; Jones, D. A.; Jacewicz, V. W. *WO 9730049*, **1997**.
- [17] SmithKline Beecham PLC, *AT406770*, **2000**.
- [18] Xie, Y.; Zhang, S.; Ge, X.; Ma, W.; He, X.; Zhao, Y.; Ye, J.; Zhang, H.; Wang, A.; Liu, Z. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e5589.
- [19] (a) Yin, J.; Xia, M.; Dong, H.; Ding, F.; Xu, S. *CN 103159679*, **2013**.
(b) Liu, C.; Dong, Z.; Zhang, W.; Tang, P.; Gao, J. *CN 1594297*, **2005**.
(c) Hou, C.-J.; Luo, B.; Huo, D.-Q. *Prog. Pharm. Sci.* **2006**, 30, 235 (in Chinese).
(侯长军, 罗斌, 霍丹群, 药学进展, **2006**, 30, 235.)
- [20] Senadi, G. C.; Wang, J.-Q.; Gore, B. S.; Wang, J.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2747.
- [21] (a) Dell'Erba, C.; Novi, M.; Petrillo, G.; Tavani, C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3529.
(b) Zhao, X.; Liu, Q.; Feng, R.; Zeng, X.; Wentrup, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 6945.
- [22] Buchstaller, H.-P.; Wilkinson, K.; Burek, K.; Nisar, Y. *Synthesis* **2011**, 3089.

(Lu, Y.)