邻炔基苯胺的电化学环化合成 3-碘吲哚

徐鹤华^a 孟祥太^a 郑煜^a 罗金岳^{*,a} 黄申林^{*,a,b}^(a) 南京林业大学化学工程学院 江苏省林业资源高效加工利用协同创新中心 南京 210037^(b) 林产化学与材料国际创新高地 南京 210037

摘要 吲哚及其衍生物是一类重要的杂环化合物,也是多种天然产物和合成药物的骨架分子. 3-碘吲哚在其选择性功能化中充当着重要的中间体. 电化学氧化廉价易得的碘盐,促使邻炔基苯胺分子内环化,便捷地合成了一系列 3-碘吲哚类化合物,目标化合物可获得良好至优秀的产率. 该方法条件温和,官能团适用范围广,无需额外添加氧化剂和碱,是一条操作简便、绿色可持续地合成 3-碘吲哚类化合物的途径.

关键词 电化学合成; 环化反应; 3-碘吲哚; 邻炔基苯胺

Electrochemical Annulations of *o*-Alkynylanilines for Synthesis of 3-IodoindolesXu, Hehua^a Meng, Xiangtai^a Zheng, Yu^a Luo, Jinyue^{*,a} Huang, Shenlin^{*,a,b}^(a) Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037^(b) International Innovation Center for Forest Chemicals and Materials, Nanjing 210037

Abstract Indole, as one of the most important nitrogen-containing heterocyclic compound, is found widely in various natural products and synthetic drugs. 3-Iodoindoles play an important role as intermediate in the selective functionalization of indoles. 3-iodoindoles could be conveniently synthesized by electrochemical annulations of *o*-alkynylanilines with readily available iodide salt. This sustainable electrolysis strategy provides an efficient access to a series of 3-iodoindoles in good to excellent yields under external oxidant-free, base-free conditions and features broad functional group tolerance.

Keywords electrosynthesis; annulation; 3-iodoindoles; *o*-alkynylanilines

吲哚及其衍生物是一类重要的杂环化合物,广泛存在于天然产物和药物分子中^[1]. 吲哚卤化物是实现吲哚功能化的重要中间体. 其中,利用过渡金属催化的交叉偶联实现碳-卤键的选择性功能化^[2],从而构建一系列含氟^[2b]、硼^[2c]、吡喃环^[2d]等吲哚衍生物. 近年来,将碘引入吲哚或者直接构建 3-碘吲哚一直受到化学工作者的广泛关注^[3]. 如 Scheme 1 所示,Barluenga 课题组^[3a]在 2003 年报道了双(吡啶)四氟硼化碘(IPy₂BF₄)促进邻炔基苯胺的分子内环化,在低温(−60 °C)下构建一系列 3-碘吲哚类化合物. 随后 Knight 课题组^[3b]建立了一个更为简单的策略,利用碘单质和碳酸钾在更为温和(0~20 °C)的环境下合成此类化合物. 2015 年,邓军课题组^[3c]报道了通过三苯基膦催化的 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)

促进合成 3-碘吲哚的方法. 尽管 3-碘吲哚的合成已经取得了很大的进展,但目前已有方法需要使用有毒和腐蚀性的碘单质或过渡金属、三苯基膦等催化剂. 由此可见,开发一种绿色替代方法合成 3-碘吲哚仍具有重要意义.

过去的几十年里,因其具有良好的环境效益和经济可行性,电化学合成^[4]受到越来越多有机合成工作者的关注,并成功应用于多种重要的有机合成反应^[5]. 有机电化合成以电子作为“试剂”,避免了有毒、有害氧化剂或还原剂的使用^[6]. 电化学可以通过改变电流或电压来调节反应的氧化还原能力,更自由地控制反应的进程. 近年来,碘盐阳极氧化生成的碘自由基、碘单质、碘正离子等代替有机高价碘或含碘催化剂与氧化剂组合的策略,被应用在多种化合物的合成上^[7]. 最近,屠

* Corresponding authors. E-mail: luojinyue@njfu.com.cn; shuang@njfu.edu.cn

Received December 8, 2021; revised December 19, 2021; published online December 22, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32171724).

国家自然科学基金(No. 32171724)资助项目.

图式 1 通过碘基试剂合成 3-碘吲哚

Scheme 1 Synthesis of 3-iodoindoles by iodide-based reagents

树江和姜波课题组^[8]报道了一种以碘化铵为碘源、乙醇作溶剂, 电化学合成 3-碘吲哚类化合物的方法. 他们主要研究了一类结构独特的邻芳基取代炔基苯胺的环化反应, 其中炔基连接的 2-羟基萘被认为是该电化学成环的关键因素. 因此, 开发一种更具普适性的绿色替代方案合成 3-碘吲哚类化合物仍是迫切的.

我们课题组前期实现了电化学条件下生成碘化物介导炔烃和亚磺酸钠的反应, 从而构建了一系列炔基砜类化合物^[9]. 在此基础上, 我们在电化学条件下, 以廉价易得的 TBAI 为碘源, 以乙腈和水为混合溶剂, 开发了经分子内环化的策略来合成 3-碘吲哚的新方法. 该方法具有以下几个方面的优势: (1) 无需额外的氧化剂、过渡金属催化剂以及碱; (2) 相较于先前的电化学合成方法有更广泛的底物范围; (3) 大部分目标产物可以在体系中析出, 只需过滤就能得到高纯度的产物.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

首先, 以化合物 **1a** 为模型底物, 乙腈和水作为混合溶剂, 通有 3 mA/cm² 恒定电流的未分隔电解池内考察反应条件. 如表 1 所示, 在 TBAI 作为电解质和碘源条件下, 反应能以 65% 的液相产率顺利转化为预期的吲哚产物 **2a** (Table 1, Entry 1). 但随着 TBAI 的消耗, 电压逐渐升高, 原料无法全部转化. 为了保持反应体系电流、电压的稳定, 添加高氯酸锂(LiClO₄)作为辅助电解质, 原料可以完全转化, 以 89% 的产率获得化合物 **2a** (Table 1, Entry 2). 随后, 尝试其它电极在该反应中的表现. 在使用石墨片电极作为阳极和镍片电极作为阴极的条件下, 以 68% 的产率获得了化合物 **2a** (Table 1, Entry 3). 当阳极和阴极都为石墨片电极时, 目标产物 **2a** 的产率达到 82% (Table 1, Entry 4). 相较于石墨片电极和镍片电极, 当铂片为电极的阳极和阴极时产率最高. 在确

定了以铂片为阳极和阴极电极材料之后, 对辅助电解质进行了筛选, 实验发现大部分电解质在该反应中都是兼容的. 当阴离子为六氟磷酸(PF₆⁻)时都有着不错的表现(详见辅助材料, Table S1). 其中, 使用六氟磷酸钾(KPF₆)的效果最好(Table 1, Entry 5), 能以 94% 的产率得到目标化合物 **2a**. 紧接着, 测试了不同碘盐在该反应中的表现. 当使用碘化铵(NH₄I)时反应效果较差, 仅得到 17% 的目标产物(Table 1, Entry 6); 当使用碘化钾(KI)和四甲基碘化铵(Me₄NI)时产率分别为 73% 和 69% (Table 1, Entries 7, 8). 当使用 1 equiv. TBAI 时, 反应产率下降至 67% (Table 1, Entry 9). 增加 TBAI 用量至 2 equiv. 时并没有获得更多的目标产物 **2a** (Table 1, Entry 10). 当体系中不添加水反应无法顺利进行(Table 1, Entry 11). 不通电的情况反应也无法向目标产物 **2a** 转化(Table 1, Entry 12). 综上所述, 最优的反应条件是: 在室温下, 以铂片电极为阳极和阴极, 未分隔电解槽内添加 TBAI (1.5 equiv.), KPF₆ (2.5 equiv.), CH₃CN (5 mL), H₂O (1 mL), 并使用 3 mA 恒定电流电解.

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Electrode	Electrolyte	Auxiliary electrolyte	Yield ^b /%
1	(+)Pt/(-)Pt	TBAI	—	65
2	(+)Pt/(-)Pt	TBAI	LiClO ₄	89
3	(+)C/(-)Ni	TBAI	LiClO ₄	68
4	(+)C/(-)C	TBAI	LiClO ₄	82
5	(+)Pt/(-)Pt	TBAI	KPF ₆	94
6	(+)Pt/(-)Pt	NH ₄ I	KPF ₆	17
7	(+)Pt/(-)Pt	KI	KPF ₆	73
8	(+)Pt/(-)Pt	Me ₄ NI	KPF ₆	69
9	(+)Pt/(-)Pt	TBAI ^c	KPF ₆	67
10	(+)Pt/(-)Pt	TBAI ^d	KPF ₆	92
11 ^e	(+)Pt/(-)Pt	TBAI	KPF ₆	N.d. ^f
12 ^g	(+)Pt/(-)Pt	TBAI	KPF ₆	N.d.

^a Standard conditions: constant current=3 mA, **1a** (0.3 mmol), TBAI (1.5 equiv.), KPF₆ (2.5 equiv.), MeCN/H₂O (6.0 mL, *V*: *V*=5/1) in an undivided cell with two platinum electrodes, r.t., 24 h. ^b Yields were determined by HPLC analysis with 1-nitronaphthalene as the internal standard. ^c TBAI (1 equiv.). ^d TBAI (2 equiv.). ^e Without H₂O. ^f N.d.=not detected. ^g Without current.

1.2 反应底物的拓展

在确定了最佳反应条件后, 接着讨论了该反应的底物适用性. 首先研究了邻炔基苯胺(**1**) R¹ 位置的适用范围. 如 Table 2 所示, 取代基的电子效应没有对反应产生显著影响(**2b**~**2i**). 其中, 供电子基团如甲基(Me)、甲氧

表 2 化合物 2 的底物范围^{a,b}
Table 2 Substrate scope for the synthesis of 2

^a Standard conditions: constant current=3 mA, **1** (0.3 mmol), TBAI (1.5 equiv.), KPF₆ (2.5 equiv.), MeCN/H₂O (6.0 mL, *V*:*V*=5/1) in an undivided cell with two platinum electrodes, r.t., 24 h. ^b Isolated yield.

基(OMe)以及弱吸电子基团(F, Cl, Br)能以 65%~84%的产率转化为相应的 3-碘吲哚产物(**2b**~**2f**)。值得一提的是,相较于先前的报道^[2c,3c,7],R¹是强吸电子基团时产率不会有明显的下降。例如,酯基(CO₂Me)和氰基(CN)取代的邻炔基苯胺分别以 98%和 94%的分离产率转化为相应的 3-碘吲哚产物(**2g**, **2h**)。硝基(NO₂)取代的目标产物(**2i**)可以以较好的产率(75%)获得。

受这些结果的鼓舞,进一步探究了 R² 取代的邻炔基苯胺的普适性(Table 2)。当 R² 上含有供电子取代基(**2j**~**2l**)时,反应表现出了较好产率(91%~93%)。而相同位置为弱吸电子取代基(F, Cl, Br)时,也能以 81%~89%的产率得到目标化合物(**2m**, **2n**, **2p**)。间位取代的化合物(**2o**)表现出更高的产率(95%)。连有强吸电子基团(CN, CO₂Me)的 R² 取代基也能以中等产率得到目标产

物。目标产物(**2q**, **2r**)的产率分别为 61%和 42%。此外,还尝试了 R²是萘环、甲基、环丙基的底物(**1s**~**1u**),反应能以 87%~98%的产率顺利转化为相应的产物(**2s**~**2u**)。

1.3 可能的反应机理

为了进一步了解该反应的可能机理,做了相关的实验。首先,通过循环伏安法(CV)研究了反应物的氧化还原能力。如图 1 所示,可以观察到 TBAI 的两个氧化峰^[10]分别在 0.91, 1.58 V (vs Ag/AgCl, Curve b),分别对应 TBAI, 经历从 I⁻到 I₃⁻和从 I₃⁻到 I₂ 的两次氧化过程^[11]。化合物 **1a** 在体系中的氧化峰在 1.0 V (vs Ag/AgCl, Curve c)。曲线 d 中的氧化峰(*E*=0.85, 1.58 V vs Ag/AgCl; Curve d)相较于曲线 b 要明显更小。以上结果表明, TBAI 先被阳极氧化且作为碘源参与了反应。如

Scheme 2 所示, 往模型反应中添加过量的自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)或 1,1-二苯乙烯后, 该反应仍分别以 79% 和 83% 的产率顺利进行. 该结果表明反应可能不涉及自由基机理. 当采用无碘电解质时, 反应无法向 **2a** 顺利转化. 综上所述, 同文献[12]报道一致, 碘盐具有电解质、催化剂和碘源三重角色, 该反应可能是通过阳极氧化原位生成的碘正离子活化炔烃促进分子内亲核加成的发生^[13].

图 1 循环伏安法

Figure 1 Cyclic voltammetry

Cyclic voltammograms using glassy carbon working electrode, platinum wire counter electrode, and Ag/AgCl (in saturated KCl solution) as the reference electrode on CHI600E station at a scan rate of 100 mV/s. Curve a (blank): 2 mmol/L KPF₆ in CH₃CN/H₂O (6 mL, *V*: *V*'=5/1). Curve b (blank + TBAI): 75 mmol/L TBAI and 2 mmol/L KPF₆ in CH₃CN/H₂O (6 mL, *V*: *V*'=5/1). Curve c (blank + **1a**): 50 mmol/L **1a** and 2 mmol/L KPF₆ in CH₃CN/H₂O (6 mL, *V*: *V*'=5/1). Curve d (blank + **1a** + TBAI): 50 mmol/L **1a**, 75 mmol/L TBAI and 2 mmol/L KPF₆ in CH₃CN/H₂O (6 mL, *V*: *V*'=5/1).

图式 2 控制实验

Scheme 2 Control experiments

根据上述结果和已报道的文献^[2-3,12-13], 提出了以下

可能的机理(Scheme 3): 首先是碘负离子在电极阳极原位生成碘正离子. 碘正离子活化邻炔基苯胺 **1a** 中炔烃官能团, 形成碘鎓离子中间体 **I**. 随后氮的分子内亲核进攻导致闭环, 生成吡啶中间体 **II**. 中间体 **II** 失去一个质子, 最终获得目标产物 **2a**. 同时, 水在阴极还原, 生成氢气和氢氧根离子.

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

2 结论

从容易获得的邻炔基苯胺出发, 电化学氧化的碘盐作为氧化还原催化剂和碘源, 实现了 3-碘吡啶骨架的构建. 该反应条件温和, 无需额外添加氧化剂和碱, 底物适用范围广, 操作简单, 是一种代替有机高价碘的绿色合成策略.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

电源是国产双显示直流恒压电源(UTP1303/UTP3305), 阳极和阴极均为铂片(1.0 cm×1.0 cm×0.2 mm), 这些电极购买自中国上海. 质谱通过一台带有 Agilent 5975 质子选择器的 Agilent 7890 气相色谱仪测定; 薄层色谱法(TLC)使用默克硅胶板(60F-254); 循环伏安法(CV)通过上海晨华 CHI600E 型电化学工作站测定; 熔点由 OptiMelt MPA 100 测定; 液相产率以 1-硝基萘为内标使用 254 nm UV 检测器的高效液相色谱仪(HPLC)测定; 柱层析分离以 200~300 目硅胶为固定相, 以石油醚(PE)/乙酸乙酯(EA)混合物为洗脱剂; 高分辨质谱(HRMS)由 ThermoFisher LTQ Orbitrap X 液相-质谱联用仪测定; ¹H NMR 和 ¹³C NMR 由 Bruker DRX-600 和 AMX-400 型核磁共振仪测定, 化学位移是以 δ 表示的, 参考了 CDCl₃ 的溶剂峰, 氢谱、碳谱分别定标在 δ 7.26 (¹H NMR), 77.16 (¹³C NMR), DMSO-*d*₆ 的溶剂峰碳谱定标在 δ 39.52 (¹³C NMR). 化合物 **1**^[14]根据已报道的

文献制备。所有溶剂在使用前都是从适当的干燥剂中蒸馏出来的,所用试剂均为市售,直接使用,没有进一步纯化处理。

3.2 实验方法

向 10 mL 干燥三口烧瓶中依次加入邻炔基苯胺 **1** (0.3 mmol), TBAI (0.45 mmol), KPF₆ (0.75 mmol), 然后加入混合溶剂 CH₃CN/H₂O (6 mL, *V/V*=5/1), 紧接着插入两个铂片电极(1.0 cm×1.0 cm×0.2 mm)分别作为反应的阳极和阴极。反应搅拌 10~15 min 保证均相体系。接通电源,将电流调至 3 mA 恒定电流。通过 TLC 监控,直至原料完全消耗,停止反应(24 h)。将析出的产物过滤,石油醚洗涤,然后滤液用乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,在减压下除掉溶剂,剩余粗产物利用 200~300 目硅胶,石油醚和乙酸乙酯的混合物(*V/V*=10/1)为洗脱剂的柱层析提纯,合并滤饼获得纯净的目标产物 **2a~2u**。

3-碘-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2a**): 白色固体, 133.5 mg, 产率 94%。m.p. 121~122 °C(文献值^[3c]: m.p. 113~115 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54~7.43 (m, 5H), 7.42~7.37 (m, 3H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

3-碘-5-甲基-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2b**): 白色固体, 106.7 mg, 产率 73%。m.p. 101~102 °C(文献值^[3c]: m.p. 95~97 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.51~7.45 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

3-碘-5-甲氧基-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2c**): 白色固体, 122.3 mg, 产率 81%。m.p. 142~143 °C(文献值^[3c]: m.p. 70~72 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.51~7.44 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J*=9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

3-碘-5-氟-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2d**): 白色固体, 109.1 mg, 产率 74%。m.p. 120~121 °C(文献值^[15a]: m.p. 122 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (dd, *J*=9.1, 4.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.16 (td, *J*=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.13~7.08 (m, 3H), 2.33 (s, 3H)。

3-碘-5-氯-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2e**): 白色固体, 99.1 mg, 产率 65%。m.p. 128~129 °C(文献值^[3c]: m.p. 129~131 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.26

(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.43~7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。

3-碘-5-溴-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2f**)^[3c]: 白色固体, 139.2 mg, 产率 84%。m.p. 129~130 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.55~7.50 (m, 2H), 7.47 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)。

3-碘-5-羧酸甲酯-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2g**): 白色固体, 156.2 mg, 产率 98%。m.p. 158~159 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.15~8.11 (m, 2H), 7.51 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 167.0, 145.5, 142.5, 139.7, 135.0, 132.2, 131.8, 131.1, 129.7, 129.7, 127.7, 127.2, 127.0, 126.7, 124.4, 115.9, 75.5, 52.4, 21.7; IR (KBr) *v*: 3435, 1709, 1605, 1434, 545 cm⁻¹。HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₈INNaO₄S [M+Na]⁺ 553.9893, found 553.9886。

3-碘-5-氰基-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2h**): 白色固体, 140.5 mg, 产率 94%。m.p. 186~188 °C(文献值^[2c]: m.p. 186~187 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.13 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

3-碘-5-硝基-2-苯基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2i**): 黄色固体, 116.6 mg, 产率 75%。m.p. 196~198 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.35~8.29 (m, 2H), 7.53 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 146.0, 145.0, 144.2, 140.1, 134.8, 132.4, 131.7, 130.5, 130.0, 129.9, 127.8, 127.2, 120.9, 118.5, 116.4, 74.5, 21.8; IR (KBr) *v*: 3448, 1606, 1596, 1516, 1439, 544 cm⁻¹。HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₅IN₂NaO₄S [M+Na]⁺ 540.9689, found 540.9675。

3-碘-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2j**): 白色固体, 137.4 mg, 产率 91%。m.p. 145~146 °C(文献值^[3c]: m.p. 143~145 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46~7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, *J*=17.3, 7.8 Hz, 3H), 7.28 (s, 4H), 7.09 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

3-碘-2-(4-甲基苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2k**):

白色固体, 136.0 mg, 产率 93%. m.p. 125~126 °C(文献值^[3c]: m.p. 125~127 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47~7.41 (m, 2H), 7.39~7.34 (m, 3H), 7.30~7.29 (m, 4H), 7.09 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

3-碘-2-(4-叔丁基苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2l**): 白色固体, 146.1 mg, 产率 92%. m.p. 176~177 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49~7.40 (m, 4H), 7.36 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 4H), 7.07 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 152.3, 144.9, 141.3, 137.1, 135.1, 132.4, 131.5, 129.5, 128.4, 127.0, 126.0, 124.6, 124.5, 122.2, 116.1, 75.6, 34.9, 31.5, 21.6; IR (KBr) ν: 3444, 1597, 1447, 546 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₄INNaO₂S [M+Na]⁺ 552.0465, found 552.0447.

3-碘-2-(4-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2m**): 白色固体, 131.2 mg, 产率 89%. m.p. 154~155 °C(文献值^[3c]: m.p. 183~185 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50~7.30 (m, 7H), 7.17 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.33 (d, *J*=249.6 Hz), 162.1, 145.3, 140.0, 137.1, 135.1, 133.77 (d, *J*=8.5 Hz), 132.2, 129.6, 127.54 (d, *J*=3.3 Hz), 126.9, 126.3, 124.8, 122.3, 116.0, 114.83 (d, *J*=21.8 Hz), 76.2, 21.7.

3-碘-2-(4-氯苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2n**): 白色固体, 128.0 mg, 产率 84%. m.p. 168~169 °C(文献值^[3c]: m.p. 168~170 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.48~7.40 (m, 4H), 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.10 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

3-碘-2-(3-氯苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2o**): 白色固体, 144.7 mg, 产率 95%. m.p. 115~116 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49~7.45 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.33 (t, *J*=9.3 Hz, 3H), 7.23 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 145.4, 139.5, 137.1, 135.0, 133.5, 133.3, 132.1, 131.7, 130.2, 129.7, 129.5, 129.0, 127.0, 126.5, 124.9, 122.5, 116.0, 76.3, 21.7; IR (KBr) ν: 3440, 1598, 1446, 1377, 544 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₅ClINNaO₂S [M+Na]⁺ 529.9449, found 529.9437.

3-碘-2-(4-溴苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2p**): 白色固体, 134.2 mg, 产率 81%. m.p. 174~176 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.51~7.38 (m, 3H), 7.34 (d, *J*=8.1

Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 145.3, 139.8, 137.0, 134.9, 133.3, 132.3, 130.9, 130.5, 129.6, 126.8, 126.4, 124.9, 123.9, 122.3, 116.0, 76.3, 21.6; IR (KBr) ν: 3440, 1597, 1468, 1369, 542 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₅BrINNaO₂S [M+Na]⁺ 573.8944, found 573.8956.

3-碘-2-(4-氰基苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2q**): 白色固体, 91.2 mg, 产率 61%. m.p. 197~199 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.40~7.37 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 145.8, 139.1, 136.5, 136.3, 133.2, 132.2, 132.1, 131.6, 130.1, 126.9, 126.5, 125.3, 122.3, 118.6, 115.6, 111.7, 78.9, 39.7, 39.5, 39.4, 21.0; IR (KBr) ν: 3224, 2228, 1607, 1445, 541 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₅IN₂NaO₂S [M+Na]⁺ 573.8944, found 573.8956.

3-碘-2-(4-羧酸甲酯基苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2r**): 白色固体, 67.0 mg, 产率 42%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J*=12.2, 8.2 Hz, 3H), 7.42 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 145.4, 140.0, 137.2, 136.3, 134.9, 132.4, 131.9, 130.8, 129.7, 128.9, 126.9, 126.6, 125.0, 122.5, 116.2, 76.7, 52.4, 21.7; IR (KBr) ν: 3435, 1714, 1613, 1597, 541 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₈INNaO₄S [M+Na]⁺ 553.8993, found 553.8977.

3-碘-2-(萘-1-基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2s**): 白色固体, 153.9 mg, 产率 98%. m.p. 166~168 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64~7.59 (m, 1H), 7.56 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.52~7.45 (m, 3H), 7.32 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 145.0, 139.1, 137.0, 135.3, 133.2, 132.9, 131.8, 130.7, 130.3, 129.4, 129.2, 128.3, 127.1, 126.5, 126.2, 125.9, 125.9, 124.6, 124.4, 122.2, 115.5, 76.5, 21.6; IR (KBr) ν: 3450, 1595, 544 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₁₈INNaO₂S [M+Na]⁺ 545.9995, found 545.9978.

3-碘-2-甲基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(**2t**): 白色固体, 107.3 mg, 产率 87%. m.p. 157~158 °C(文献值^[15b]: m.p. 158~159 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.18 (d,

$J=8.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.35~7.28 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

3-碘-2-环丙基-1-甲磺酰基-1*H*-吡啶(**2u**): 白色固体, 116.8 mg, 产率 89%. m.p. 91~92 °C(文献值^[2c]: m.p. 89~90 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38~7.34 (m, 2H), 7.29 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.18~1.05 (m, 2H), 1.01~0.89 (m, 2H).

辅助材料(Supporting Information) 条件优化表格, 3-碘吡啶的合成过程, 反应不兼容的底物, 化合物 **2a~2u** 的 ¹H NMR 和化合物 **2g, 2i, 2l, 2m, 2o~2s** 的 ¹³C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)下载.

References

- [1] (a) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1.
(b) Holman, K. R.; Stanko, A. M.; Reisman, S. E. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7891.
(c) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
(d) Yu, R.; Fang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2532 (in Chinese).
(余融融, 方显杰, 有机化学, **2021**, *41*, 2532.)
(e) Wang, R.; Xu, L.; Lu, Y.; Jiang, B.; Hao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1582 (in Chinese).
(王榕, 徐立晨, 卢逸, 姜波, 郝文娟, 有机化学, **2021**, *41*, 1582.)
(f) Gao, Z.; Wang, Y.; Song, H.; Xu, Z.; Jia, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3126 (in Chinese).
(高中润, 王媛, 宋航, 徐正仁, 贾彦兴, 有机化学, **2021**, *41*, 3126.)
(g) Li, P.; Zhou, Z.; Yang, F.; Xu, Y.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3235 (in Chinese).
(李萍, 周志强, 杨帆, 徐瑶, 张小祥, 有机化学, **2021**, *41*, 3235.)
- [2] (a) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037.
(b) 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.
(c) Al-Saedy, M. A. E.; Harrity, J. P. A. *Synlett* **2016**, *27*, 1674.
(d) Chintawar, C. C.; Yadav, A. K.; Patil, N. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11808.
(e) Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616.
- [3] (a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406.
(b) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539.
(c) Li, Y.-L.; Li, J.; Yu, S.-N.; Wang, J.-B.; Yu, Y.-M.; Deng, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8271.
(d) Novaes, L. F. T.; Liu, J.; Shen, Y.; Lu, L.; Meinhardt, J. M.; Lin, S. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7941.
(e) Liu, J.; Lu, L.; Wood, D.; Lin, S. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 1317.
(f) Pollok, D.; Waldvogel, S. R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12386.
(g) Little, R. D. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13375.
(h) Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72.
(i) Wang, X.; Xu, X.; Wang, Z.; Fang, P.; Mei, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3738 (in Chinese).
(王向阳, 徐学涛, 王振华, 方萍, 梅天胜, 有机化学, **2020**, *40*, 3738.)
(j) Xiong, P.; Xu, H.-C. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3339.
- (h) Yuan, Y.; Lei, A. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3309.
(i) Wiebe, A.; Gieshoff, T.; Möhle, S.; Rodrigo, E.; Zirbes, M.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594.
(j) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
(k) Francke, R.; Little, R. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492.
(l) Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72.
(m) Huang, C.; Li, Z.-Y.; Song, J.; Xu, H.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11237.
(n) Kai, S.; Xiao, F.; Yu, B.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 1921.
(o) Liu, F.; Dai, J.; Cheng, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 4014 (in Chinese).
(刘峰, 戴洁, 程旭, 有机化学, **2021**, *41*, 4014.)
(p) Jiang, J.; Wang, Z.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1591.
(q) Li, M.; Wang, R.; Hao, W.; Jiang, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1540 (in Chinese).
(李梦帆, 王榕, 郝文娟, 姜波, 有机化学, **2020**, *40*, 1540.)
(r) Chen, J.-Y.; Lin, Y.-W.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 2989.
(s) Gao, J.; Weng, X.; Ma, C.; Xu, X.; Fang, P.; Mei, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3223 (in Chinese).
(高君青, 翁信军, 马聪, 徐学涛, 方萍, 梅天胜, 有机化学, **2021**, *41*, 3223.)
(t) Meng, W.; Xu, K.; Guo, B.; Zeng, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2621 (in Chinese).
(孟薇, 徐坤, 郭兵兵, 曾程初, 有机化学, **2021**, *41*, 2621.)
(u) Meng, Z.; Feng, C.; Xu, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2535 (in Chinese).
(蒙泽银, 冯承涛, 徐坤, 有机化学, **2021**, *41*, 2535.)
(v) Zhou, Y.; Zhao, Z.; Zeng, L.; Li, M.; He, Y.; Gu, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1072 (in Chinese).
(周娅琴, 赵志恒, 曾亮, 李鸣, 何永辉, 谷利军, 有机化学, **2021**, *41*, 1072.)
(w) Wang, N.; Xu, J.; Mei, H.; Moriwaki, H.; Izawa, K.; Soloshonok, V.; Han, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3034 (in Chinese).
(王娜娜, 徐敬成, 梅海波, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Vadim A. Soloshonok, 韩建林, 有机化学, **2021**, *41*, 3034.)
- [5] (a) Wang, B.; Liu, Z.; Tong, Z.; Gao, B.; Ding, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 148926.
(b) Wu, Y.; Chen, J.-Y.; Ning, J.; Jiang, X.; Deng, J.; Deng, Y.; Xu, R.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 3950.
(c) Kai, S.; Xiao, F.; Yu, B.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 1921.
(d) Chen, J.-Y.; Wu, H.-Y.; Gui, Q.-W.; Yan, S.-S.; Deng, J.; Lin, Y.-W.; Cao, Z. He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 1445.
(e) Wu, Z.-L.; Chen, J.-Y.; Tian, X.-Z.; Ouyang, W.-T.; Zhang, Z.-T.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, DOI: 10.1016/j.ccllet.2021.08.071.
(f) Chen, J.-Y.; Zhong, C.-T.; Gui, Q.-W.; Zhou, Y.-M.; Fang, Y.-Y.; Liu, K.-J.; Lin, Y.-W.; Cao, Z.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 475.
(g) Yi, R.-N.; Wu, Z.-L.; Ouyang, W.-T.; Wang, W.-F.; He, W.-M. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *77*, 153257.
(h) Chen, J.-Y.; Wu, H.-Y.; Gui, Q.-W.; Han, X.-R.; Wu, Y.; Du, K.; Cao, Z.; Lin, Y.-W.; He, W.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2206.
(i) Xiong, Y.; Zhang, J.; Shen, Q.; Huang, J.; Wang, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2735 (in Chinese).
(熊云奎, 张健叶, 申裙, 黄嘉宇, 王涛, 有机化学, **2021**, *41*, 2735.)
(j) Ma, H.; Mei, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3982 (in Chinese).
(马红星, 梅天胜, 有机化学, **2020**, *40*, 3982.)
(k) Jiang, Y.-Y.; Zeng, C.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2999 (in Chinese).

- Chinese).
- (蒋洋叶, 曾程初, 有机化学, **2020**, 40, 2999.)
- (l) Ye, Z.; Zhang, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 241 (in Chinese).
- (叶增辉, 张逢质, 有机化学, **2020**, 40, 241.)
- (m) Feng, E.; Hou, Z.; Xu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1424 (in Chinese).
- (冯恩祺, 侯中伟, 徐海超, 有机化学, **2019**, 39, 1424.)
- [6] Yuan, Y.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 802.
- [7] Liu, K.; Song, C.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 2375.
- [8] Zhang, J.; Shi, S.-Q.; Hao, W.-J.; Dong, G.-Y.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 15886.
- [9] Meng, X.; Xu, H.; Cao, X.; Cai, X.; Luo, J.; Wang, F.; Huang, S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6827.
- [10] Li, J.-H.; Qin, J.-H.; Luo, M.-J.; An, D.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 60, 1861.
- [11] (a) Wang, F.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6385.
- (b) Mo, Z.-Y.; Swaroop, T. R.; Tong, W.; Zhang, Y.-Z.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M.; Sun, H.-B.; Chen, Z.-F. *Green Chem.* **2018**, 20, 4428.
- (c) Scheide, M. R.; Nicoletti, C. R.; Martins, G. M.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 2578.
- [12] (a) Zhang, T.-S.; Hao, W.-J.; Wang, R.; Wang, S.-C.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Green Chem.* **2020**, 22, 4259.
- (b) Zuo, H.-D.; Hao, W.-J.; Zhu, C.-F.; Guo, C.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4471.
- [13] (a) Aggarwal, T.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7639.
- (b) Liang, S.; Zeng, C.-C.; Luo, X.-G.; Ren, F.-Z.; Tian, H.-Y.; Sun, B.-G.; Little, R. D. *Green Chem.* **2016**, 18, 2222.
- (c) Midorikawa, K.; Suga, S.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2006**, 3794.
- [14] Yin, Y.; Ma, W.; Chai, Z.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5731.
- [15] (a) Voth, C. N.; Dake, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 744.
- (b) Abe, M.; Jean, A.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Paolis, M. D. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15448.

(Li, L.; Fan, Y.)