

可见光条件下 *N*-苄基苯并三氮唑自由基脱氮气开环合成 6-取代菲啶李 慧^a 阿布力米提·阿布都卡德尔^{*,a} 周 磊^{*,a,b}^(a) 新疆大学化学学院 省部共建碳基能源资源化学与利用国家重点实验室 乌鲁木齐 830046)^(b) 中山大学化学学院 绿色化学与分子工程研究院 广州 510275)

摘要 菲啶是许多天然生物碱和具有生物活性化合物的核心骨架。以有机荧光素 4CzIPN 为可见光催化剂, 在温和条件下实现了 *N*-苄基苯并三氮唑的自由基脱氮气开环。生成的含亚胺结构的芳基自由基进而与芳环发生分子内环化, 高效地构建了一系列 6-取代菲啶。反应使用体积分数为 10% 的氧气为氧化剂, 抑制了经由苯并三氮唑离去的二芳基酮副产物的生成。

关键词 苯并三氮唑; 脱氮气; 芳基自由基; 菲啶; 可见光氧化还原催化

Radical Denitrogenative Ring Opening of *N*-Benzyl-benzotriazoles for the Synthesis of 6-Substituted Phenanthridines under Visible Light ConditionsLi, Hui^a Abdukader, Ablimit^{*,a} Zhou, Lei^{*,a,b}^(a) State Key Laboratory of Chemistry and Utilization of Carbon Based Energy Resources, College of Chemistry, Xinjiang University, Urumqi 830046)^(b) Institute of Green Chemistry and Molecular Engineering, School of Chemistry, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275)

Abstract Phenanthridines are the essential core structural units in a variety of natural alkaloids and biologically active compounds. With organic fluorescein 4CzIPN as the visible light photocatalyst, radical denitrogenative ring opening of *N*-benzyl-benzotriazoles was achieved under mild conditions. The resultant aryl radicals bearing an *ortho*-imine unit undergo intramolecular cyclization with arenes, providing a series of 6-substituted phenanthridines efficiently. The generation of biaryl ketone side-products via the extrusion of benzotriazole can be significantly suppressed by using 10% (volume fraction) oxygen as the oxidant.

Keywords benzotriazole; denitrogenative; aryl radical; phenanthridine; visible light photoredox catalysis

菲啶是一种重要的含氮杂环化合物, 广泛存在于天然生物碱和药物分子中^[1]。例如, trisphaeridine 是从石蒜科植物阿斯图里亚斯水仙(*Narcissus asturiensis*)分离得到的, 比较具有代表性的一种苯并菲啶类天然生物碱, 被证实具有抗人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)蛋白酶活性^[2]; 溴化胡米胺盐(Ethidium bromide)是一种常用的多功能 DNA/RNA 嵌入剂^[3]; 具有苯并菲啶结构的氯化两面针碱(Nitidine)具有抗炎、抗肿瘤、抗疟疾等诸多活性(Scheme 1a)^[4]。

由于菲啶环的重要性, 合成化学家发展了一系列高效合成这类氮杂环化合物的方法, 其中自由基环化反应

是合成菲啶较为常用的策略之一^[5]。通过亚胺氮自由基(iminyl radical)、亚胺碳自由基(imidoyl)以及芳基自由基对相邻芳环的加成, 都可以高效地构建菲啶中间的氮杂环(Scheme 1b)。此外, 由于异氰是很好的自由基受体, 可以接受各式各样的自由基加成生成 imidoyl 自由基。近年来自由基与 2-异氰基联苯的加成/环化也被广泛应用于 6-取代菲啶的合成^[6]。芳基自由基通常由芳基重氮盐或者芳基卤化物单电子还原生成。与亚胺氮或者碳自由基的环化相比, 受限于芳基自由基的生成方式, 以芳基自由基为中间体的菲啶合成报道相对较少^[7]。

苯并三氮唑是一种大宗的工业原料, 也是有机合成

* Corresponding authors. E-mail: ablimit1970@126.com; zhoul39@mail.sysu.edu.cn

Received March 5, 2024; revised March 20, 2024; published online April 24, 2024.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22271318, 22061040).

国家自然科学基金(Nos. 22271318, 22061040)资助项目。

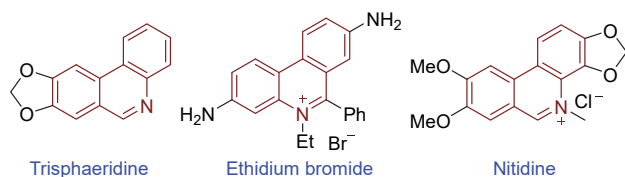
中常用的合成试剂, 具有丰富多样的转化^[8]. 苯并三氮唑可以在加热、光照、过渡金属催化等条件下切开三唑环, 为含氮化合物的合成提供了丰富的可能性^[9]. 当苯并三氮唑 1-位氮原子的 α -位是一个碳自由基时, 碳自由基则会介导其 N—N 键切断开环, 生成的中间体芳基重氮自由基进一步失去氮气生成芳基自由基. 通过 *N*-酰基苯并三氮唑的单电子还原^[10]和自由基对 α -苯并三氮唑基烯烃的加成^[11]是两种已知的高效生成苯并三氮唑 α -碳自由基的方法(Scheme 1c). 最近, 李盼等^[12]报道了可见光促进烯基苯并三氮唑与活化的烷基溴化物的自由基加成/脱氮气开环/环化反应合成 6-烷基取代的菲啉. 由于苯并三氮唑具有一定的吸电子能力, 我们设想能否在碱的作用下脱去其 α -位的质子, 随后单电子氧化生成的碳负离子生成相应的碳中心自由基. 尽管在 20 世纪 90 年代, Katritzky 等^[13]以正丁基锂为碱, 化学计量的 CuI 为氧化剂, 实现了从 *N*-(二芳基甲基)苯并三氮唑到 6-芳基菲啉的转化, 然而反应不仅有苯并三氮唑直接离去生成二芳基酮的副产物, 还有几种原料二聚的副产物. 在本文中, 以 4CzIPN 为可见光催化剂, 碳酸铯为

碱, 氧气为氧化剂, 在室温下高效地实现了 *N*-苄基苯并三氮唑的自由基脱氮气开环/环化合成 6-取代菲啉(Scheme 1d).

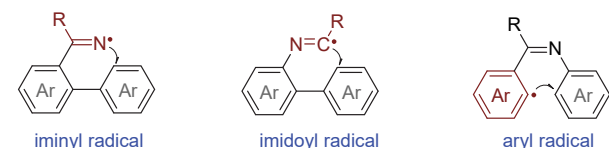
1 结果与讨论

选用 *N*-(二苯基甲基)苯并三氮唑(**1a**)作为底物来探索反应的最优条件. 该原料可以通过苯并三氮唑与二苯基甲基卤化物在碱性条件下经 S_N2 取代反应简单制备^[14-15]. 首先, 以 Ru(bpy)₃Cl₂ 作为光催化剂, Cs₂CO₃ 作为碱, 空气作为氧化剂, 在室温下以 10 W 蓝光 LED 照射 **1a** 的二甲基亚砜(DMSO)溶剂, 反应 24 h 后以 45% 的分离产率得到预期的菲啉产物 **2a** (Table 1, Entry 1). 然而, 除了产物 **2a** 之外, 还分离到了 52% 产率的二苯基酮 **3a**, 这可能是由于苯并三氮唑自身是一个较好的离去基团所导致的. 接下来考察了一系列光催化剂对该反应的影响, 包括 Ru(phen)₃Cl₂、曙红 B (eosin B)、核黄素(riboflavin)、酞菁铁(FeFc)、孟加拉玫瑰(rose bengal)、亚甲蓝(methylene blue)、吖啶高氯酸盐(Acr⁺-Mes ClO₄⁻)等, 结果发现这些光催化剂都不如 Ru(bpy)₃Cl₂ 有效

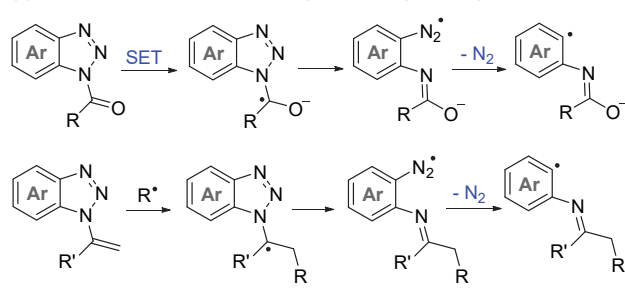
(a) Representative bioactive phenanthridine derivatives



(b) C- and N-centered radicals used for the synthesis of phenanthridines



(c) Two methods for radical denitrogenative ring opening of benzotriazoles



(d) This work:

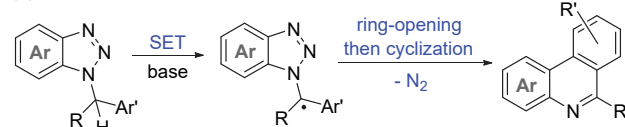


图 1 菲啉的合成策略及苯并三氮唑的自由基脱氮气开环
Scheme 1 Strategies for the synthesis of phenanthridines and radical denitrogenative ring-opening of benzotriazoles

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Photocatalyst	Base	Oxidant	Yield ^b /%	
				2a	3
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	Air	45	52
2	Ru(phen) ₃ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	Air	22	73
3	Eosin B	Cs ₂ CO ₃	Air	35	55
4	Riboflavin	Cs ₂ CO ₃	Air	0	0
5	FeFc	Cs ₂ CO ₃	Air	0	63
6	Rose Bengal	Cs ₂ CO ₃	Air	Trace	0
7	Methylene blue	Cs ₂ CO ₃	Air	15	83
8	Acr ⁺ MesClO ₄ ⁻	Cs ₂ CO ₃	Air	34	43
9	4CzIPN	Cs ₂ CO ₃	Air	64	22
10	4CzIPN	^t BuOK	Air	15	42
11	4CzIPN	K ₂ CO ₃	Air	0	0
12	4CzIPN	NaHCO ₃	Air	0	0
13	4CzIPN	DABCO	Air	17	0
14	4CzIPN	Cs ₂ CO ₃	O ₂	34	56
15 ^c	4CzIPN	Cs ₂ CO ₃	O ₂ (10%)	87	11
16 ^d	4CzIPN	Cs ₂ CO ₃	O ₂ (5%)	78	19
17 ^e	4CzIPN	Cs ₂ CO ₃	O ₂ (10%)	0	0
18	4CzIPN	None	O ₂ (10%)	0	0
19	None	Cs ₂ CO ₃	O ₂ (10%)	Trace	0

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), base (2.5 equiv.), photocatalyst (5 mol%), oxidant, DMSO (1.5 mL), r.t., 10 W blue LED, 24 h. ^b Isolated yield. ^c 3 d. ^d 8 d. ^e In the dark.

(Table 1, Entries 2~8). 当以 4CzIPN 为光催化剂时, 菲啉 **2a** 的产率提升至 64% 且二苯甲酮 **3a** 的产率降至 22% (Table 1, Entry 9). 受此结果的鼓舞, 选用 4CzIPN 为光催化剂, 考察了碱对反应的影响. 强碱 $t\text{BuOK}$ 可促进反应, 但效果远不如 Cs_2CO_3 , 而 K_2CO_3 、 NaHCO_3 等弱碱对反应无效 (Table 1, Entries 10~12). 使用有机强碱 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (DABCO), 尽管没有检测到 **3a** 的生成, 但产物 **2a** 的产率仅有 17% (Table 1, Entry 13). 当使用氧气为氧化剂时, 反应的速率明显加快, 但同时二苯甲酮 **3a** 的比例也有所上升 (Table 1, Entry 14). 由此, 推测氧气的浓度可能对反应速度以及副产物 **3a** 的生成直接相关. 于是, 使用体积分数为 10% 的氧气作为氧化剂, 发现尽管反应的速率有所变慢, 但 **2a** 的产率可

以提升至 87%, 同时二苯甲酮 **3a** 的量降至 11% (Table 1, Entry 15). 进一步降低氧气的体积比至 5%, 反应需要延长至 8 d 才能将原料 **1a** 消耗完全, 产物 **2a** 的量也有所下降 (Table 1, Entry 16). 控制实验表明光照、碱和光催化剂都是必须的 (Table 1, Entries 17~19).

在确认了反应的最优条件之后, 对反应的底物普适性进行了考察. 如 Scheme 2 所示, 在苯并三氮唑苯环上引入吸电子的三氟甲基, 有利于菲啉的生成 (**2b**), 氯原子对产率的影响很小 (**2c**, **2d**), 而给电子的烷基则不利于反应 (**2e**). 随后考察了 *N*-二芳基甲基单元苯环上取代基的影响. 由于 C—N 单键可以自由旋转, 因此首先尝试对称的 *N*-二(4-氟苯基)甲基取代的底物. 有意思的是, 除了预期的 9-氟菲啉 **2f** 之外, 还检测到了 8-氟菲啉 **2f'**

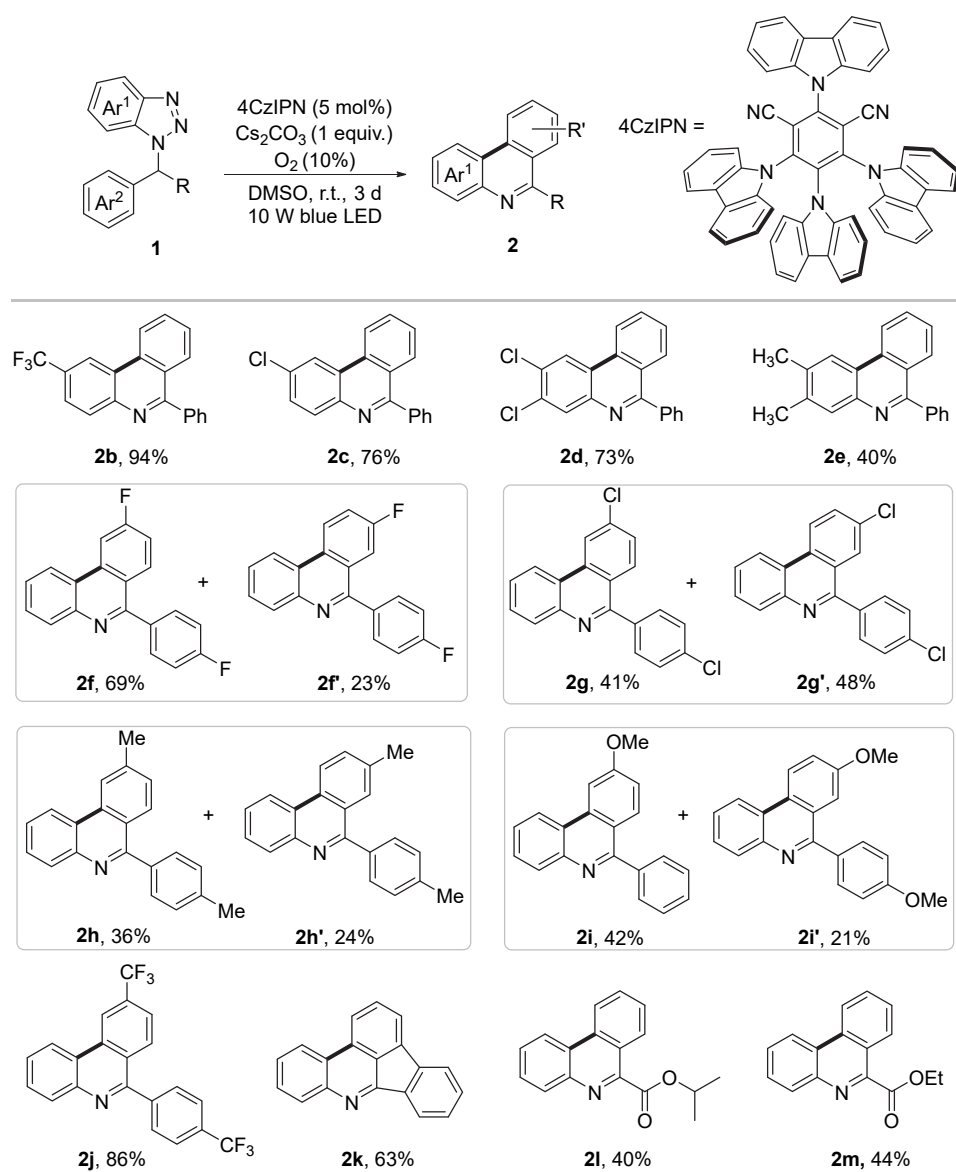


图2 反应的底物范围
Scheme 2 Substrate scope for the reaction

的产物, 两者比例为 3 : 1. 异构体 **2f** 的生成可能是由芳基自由基对苯环的 *ipso* 环化导致的^[7b]. 此前我们课题组^[16]在可见光促进三氟亚胺酞氯与炔烃的环化反应中也发现了类似的异构化产物. 在使用 *N*-二(4-氯苯基)甲基(**2g**)、*N*-二(4-甲基苯基)甲基(**2h**)和 *N*-二(4-甲氧基苯基)甲基(**2i**)取代的苯并三氮唑为底物时, 也观察到了相应异构体的生成. 然而, 当取代基换为强吸电子的三氟甲基时, 仅得到直接 6-*endo* 环化的产物(**2j**, 86%). 值得一提的是, 使用 *N*-(9-苄基)苯并三氮唑为底物时, 反应以 63% 的产率得到茚并菲啶(**2k**). 当底物中仅有一个芳环用于后续的自由基环化, 反应也能顺利发生, 但是产率仅为中等(**2l**, **2m**).

该反应在无氧条件下也能进行, 以 47% 的产率生成 6-苄基-二氢菲啶(**4**). 推测 6-苄基-二氢菲啶(**4**)可能通过 Birch 还原的中间体 **Int-1** 芳构化生成^[17] (Scheme 3). 尽管无氧气条件下可以有效地避免二苯甲酮副产物的生成, 但是反应仍以 25% 的产率分离到了芳构化的产物 **2a**, 这有可能是分离时二氢菲啶 **4** 被氧化导致的.

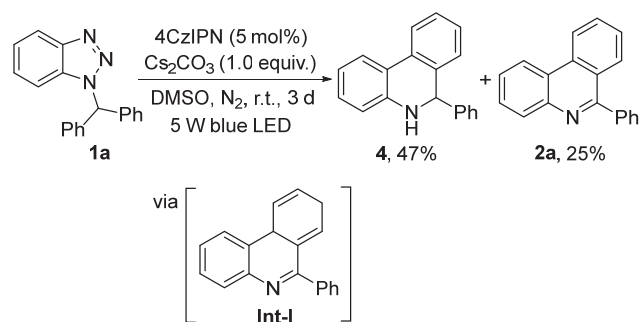


图 3 无氧条件下可 **1a** 的环化

Scheme 3 Cyclization of **1a** under oxygen-free conditions

基于实验结果和文献报道^[7b,12], 提出了一条可能的反应机理(Scheme 4). 在 Cs_2CO_3 的作用下, 原料 **1** 脱去质子生成双苄基碳负离子 **A**. 光催化剂 4CzIPN 在蓝光照射下跃迁至激发态, 随后氧化碳负离子 **A** 生成碳自由基 **B**, 其自身则被还原为 4CzIPN $^{\cdot-}$. 被单电子还原的光催化剂在氧气的氧化下再生回到基态, 相应地氧气被还原生成超氧自由基负离子 $\text{O}_2^{\cdot-}$. 碳自由基 **B** 发生 β -氮-氮键的消除, 生成含亚胺结构的芳基重氮自由基 **C**, 进一步脱去氮气转化为芳基自由基 **D**. 芳基自由基 **D** 对相邻苯环的 6-*endo* 自由基加成得到环己二烯自由基 **E**, 随后被 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 氧化生成环己二烯正离子 **F**, 最后脱去质子生成 9-取代菲啶 **2** (path a). 芳基自由基 **D** 还可以对相邻苯环进行 *ipso*-自由基加成得到中间体 **G**, 随后异构化为环己二烯自由基 **H**, 再经类似的单电子氧化过程生成 8-取代菲啶 **2'** (path b). 由于苯并三氮唑是一个很好的离去基团, 苄基自由基 **B** 与超氧自由基负离子及质子结合生

成的中间体 **J** 脱去 1-羟基苯并三氮唑, 生成二芳基酮副产物 **3**. 在高浓度的氧气氛围中, 尽管反应的速度有所加快, 但二芳基酮副产物的量明显增加. 我们推测氧气也可能直接单电子氧化碳负离子 **A**, 生成大量的超氧自由基负离子, 进而加速二芳基酮的生成.

2 结论

以 *N*-苄基苯并三氮唑为原料, 通过可见光氧化还原催化, 实现了其脱氮气环化, 为 6-取代菲啶的合成提供了一种新的策略. 反应具有原料简单易得、条件温和、无过渡金属等优点. 同时, 该反应实现了苯并三氮唑的脱氮气开环, 进一步证实了其作为芳基自由基前体在合成中的应用.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

光反应操作采用北京诺植 RLH-18 八位平行光反应器, 蓝光波长为 460~465 nm, 最大输出功率 10 W, 功率可调节. 熔点使用上海仪电科仪 WRS-3 熔点仪, 温度未校正. NMR 光谱(^1H 和 ^{13}C)均通过 Bruker 400 MHz 或 600 MHz 光谱仪获得, 所用溶剂是 CDCl_3 , 内标是 TMS. 快速柱层析用 200~300 目硅胶粉, 洗脱剂用石油醚和乙酸乙酯. 高分辨质谱使用赛默飞 Q-Exactive 型四级杆与轨道阱串联液质联用仪测定, 离子源为电子轰击(EI)或大气压化学电离(APCI). 实验所用试剂均为国产分析纯, 除非另有说明, 均未做纯化处理.

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-苄基苯并三氮唑(**1**)的合成

将苯并三氮唑类化合物(4 mmol)和苄基卤化物(3 mmol)加入到四乙基碘化铵(0.065 g, 0.25 mmol)、无水碳酸钾(0.55 g, 4 mmol)和氢氧化钠(0.16 g, 4 mmol)的乙腈溶液中, 在回流温度下搅拌 24~48 h. 反应完全后过滤混合物, 并用乙腈洗涤固体, 真空蒸发, 使用石油醚/乙酸乙酯($V:V=10:1$)作为洗脱剂, 通过柱色谱法纯化粗产物.

3.2.2 *N*-苄基苯并三氮唑(**1**)脱氮气环化为 6-取代菲啶 **2** 的合成

向装有磁力搅拌棒的密封管中加入 *N*-苄基苯并三氮唑 **1** (0.2 mmol, 1 equiv.)、4CzIPN (5 mol%, 7.8 mg)、 Cs_2CO_3 (0.5 mmol, 163 mg, 2.5 equiv.)和 1.5 mL DMSO, 在真空中去除空气后, 通过注射器注入 O_2 (3.8 mL)以及 N_2 (34.2 mL)^[18]. 然后将混合物在 10W 蓝色 LED 照射下搅拌 72 h. 反应结束后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取混合物, 盐水洗涤并用无水 Na_2SO_4 干燥.

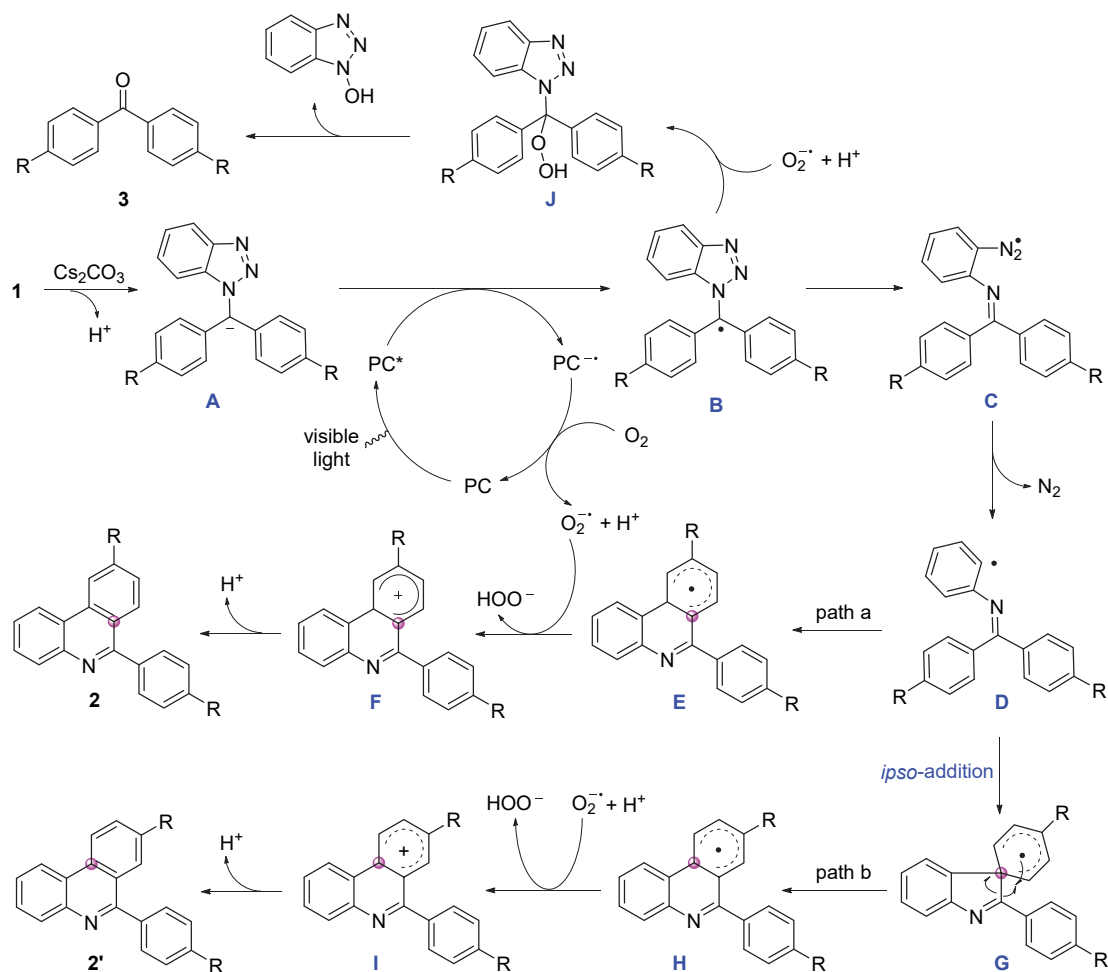


图4 反应可能的机理

Scheme 4 Plausible mechanism for the reaction

使用石油醚/乙酸乙酯($V:V=10:1$)作为洗脱剂,通过柱色谱法纯化粗产物。

6-苯基菲啶(**2a**)^[19]: 白色固体, m.p. 105~106 °C, 产率 87%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.80~7.66 (m, 4H), 7.65~7.49 (m, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.42, 143.97, 139.96, 133.62, 130.69, 130.52, 129.88, 129.06, 128.98, 128.84, 128.56, 127.26, 127.07, 125.42, 123.90, 122.34, 122.09.

6-苯基-2-(三氟甲基)菲啶(**2b**)^[20]: 白色固体, m.p. 190~191 °C, 产率 94%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98~7.88 (m, 2H), 7.76~7.74 (m, 2H), 7.69~7.65 (m, 1H), 7.61~7.54 (m, 3H); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ : -61.73; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 163.47, 145.26, 139.27, 133.17, 131.23, 129.74, 129.22, 129.15, 128.55 (t, $J=32.3$ Hz), 128.04,

125.77, 125.49, 124.82 (q, $J=4.0$ Hz), 123.38, 123.07, 122.24, 119.83 (q, $J=4.0$ Hz).

2-氯 6-苯基菲啶(**2c**)^[21]: 淡黄色固体, m.p. 141~142 °C, 产率 76%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88~7.82 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.66~7.61 (m, 1H), 7.60~7.51 (m, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.47, 142.23, 139.49, 132.82, 132.47, 131.82, 130.81, 129.73, 129.35, 128.97, 128.90, 128.49, 127.79, 125.36, 124.81, 122.23, 121.62.

2,3-二氯-6-苯基菲啶(**2d**): 白色固体, m.p. 203~204 °C, 产率 73%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 162.64, 142.83, 139.15, 132.81, 132.07, 131.41, 131.19, 131.17, 129.69, 129.17,

129.10, 128.51, 128.02, 127.44, 127.41, 125.27, 123.47, 123.32, 122.19; HRMS (EI) calcd for $C_{19}H_{11}NCl_2$ $[M]^+$ 323.0263, found 323.0249.

2,3-二甲基-6-苯基菲啶(**2e**)^[22]: 无色油状物, 产率 40%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.79 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.61~7.52 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.03, 143.45, 139.82, 136.90, 134.39, 132.61, 131.04, 129.93, 129.24, 128.94, 128.80, 128.58, 127.82, 127.46, 126.64, 126.45, 124.12, 21.79, 21.42.

9-氟-4-(氟苯基)菲啶(**2f**)^[22]和 8-氟-4-(氟苯基)菲啶(**2f'**): 白色固体, 产率 92%. **2f** 和 **2f'** 为无法分开的异构体, 比例为 3 : 1. **2f**: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.50 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=6, 6$ Hz, 1H), 7.74~7.70 (m, 1H), 7.70~7.64 (m, 3H), 7.33~7.30 (m, 1H), 7.27~7.23 (m, 2H). **2f'**: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.64 (dd, $J=6, 6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.77~7.75 (m, 1H), 7.33~7.30 (m, 2H), 7.27~7.23 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -106.50, -111.74, -112.33, -112.51; ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.78, 164.24 (d, $J=6.0$ Hz), 163.11, 162.59 (d, $J=6.0$ Hz), 162.20, 160.56, 159.64, 159.34 (d, $J=3.0$ Hz), 144.16, 143.57, 136.10, 136.03, 135.79 (d, $J=3.0$ Hz), 135.51 (d, $J=3.0$ Hz), 131.73~131.58 (m, 2c), 130.59, 130.53, 130.34 (d, $J=1.5$ Hz), 129.72, 128.93, 127.58, 127.22, 126.52 (d, $J=7.5$ Hz), 125.04 (d, $J=7.5$ Hz), 123.42 (d, $J=3.0$ Hz), 122.26, 121.84, 120.03, 119.87, 116.48, 116.33, 115.85, 115.72 (d, $J=4.5$ Hz), 115.60, 113.08 (d, $J=22.6$ Hz), 107.60 (d, $J=21.1$ Hz); HRMS (APCI) calcd for $C_{19}H_{12}F_2N$ $[M+H]^+$ 292.0933, found 292.0932.

9-氯-6-(4-氯苯基)菲啶(**2g**)^[22]: 白色固体, m.p. 206~207 °C, 产率 41%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.69~7.66 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.05, 143.87, 137.76, 135.43, 133.47, 132.10, 131.44, 131.21, 130.68, 129.46, 129.06, 127.76, 127.71, 126.13, 124.34, 123.35, 122.03.

8-氯-6-(4-氯苯基)菲啶(**2g'**): 白色固体, m.p. 219~221 °C, 产率 48%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),

8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J=10.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.59, 144.30, 137.97, 137.47, 135.35, 135.01, 131.24, 130.62, 130.27, 129.81, 128.96, 128.04, 127.60, 123.46, 122.90, 122.26, 122.19; HRMS (APCI) calcd for $C_{19}H_{12}Cl_2N$ $[M+H]^+$ 324.0340, found 324.0341.

9-甲基-6-(对甲苯)菲啶(**2h**)^[19]和 8-甲基-6-(对甲苯)菲啶(**2h'**)^[19]: 白色固体, 产率 60%. **2h** 和 **2h'** 为无法分开的异构体, 比例为 3 : 2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.75~7.62 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). **2g'**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.44~7.35 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.15, 161.07, 144.12, 143.62, 140.87, 138.52, 137.19, 137.16, 137.05, 133.64, 132.24, 131.36, 130.31, 129.74, 129.15, 129.12, 128.89, 128.80, 128.68, 128.35, 128.30, 126.75, 126.59, 125.50, 123.84, 123.61, 123.50, 122.14, 121.96, 121.88, 121.79, 22.28, 21.78, 21.46.

9-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)菲啶(**2i**)^[19]: 白色固体, m.p. 100~101 °C, 产率 42%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.74~7.62 (m, 4H), 7.21 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.36, 160.55, 160.24, 144.49, 135.82, 132.67, 131.26, 131.05, 130.40, 129.03, 126.36, 123.64, 122.08, 120.51, 117.28, 114.03, 103.09, 55.73, 55.60.

8-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)菲啶(**2i'**)^[19]: 白色固体, m.p. 151~152 °C, 产率 21%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79~7.55 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.26, 158.63, 153.10, 143.27, 132.64, 131.11, 130.36, 128.07, 127.95, 126.95, 126.86, 124.06, 123.92, 121.58, 121.07, 114.13, 109.25, 55.63, 55.59.

9-(三氟甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)菲啶(**2j**)^[22]: 白色固体, m.p. 161~162 °C, 产率 86%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.00 (s, 1H), 8.66 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.89~7.77 (m, 7H); ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.57,

−62.66; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 159.24, 144.18, 142.82, 133.53, 132.61 (q, $J=33.2$ Hz), 131.51 (q, $J=33.2$ Hz), 130.87, 130.32, 130.14, 129.46, 128.25, 126.35, 125.80 (d, $J=3.0$ Hz), 125.13, 124.94, 123.45, 123.32, 123.13, 122.20, 120.20 (d, $J=4.5$ Hz).

茛并[1,2,3-gh]菲啉(**2k**)^[19]: 黄色固体, m.p. 153 ~ 154 °C, 产率 63%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.88~7.83 (m, 3H), 7.81 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.49~7.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.35, 147.69, 142.14, 138.47, 138.00, 132.78, 131.13, 130.98, 130.25, 129.35, 128.96, 128.83, 127.13, 125.48, 124.24, 123.11, 123.09, 122.00, 121.81, 120.16.

菲啉-6-羧酸异丙酯(**2l**): 无色油状物, 产率 40%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.61~5.9 (m, 1H), 8.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.30~8.27 (m, 1H), 7.92~7.88 (m, 1H), 7.80~7.71 (m, 3H), 5.57~5.48 (m, 1H), 1.54 (d, $J=6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 166.35, 152.19, 143.09, 133.59, 131.23, 131.15, 129.12, 128.51, 127.92, 127.33, 124.88, 123.48, 122.38, 122.16, 70.38, 22.10; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.1175, found 266.1176.

菲啉-6-羧酸乙酯(**2m**)^[20]: 无色油状物, 产率 44%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.63~8.60 (m, 1H), 8.55 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.31~8.29 (m, 1H), 7.93~7.89 (m, 1H), 7.82~7.70 (m, 3H), 4.64 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.54 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 166.35, 151.25, 142.81, 133.47, 131.13, 131.00, 129.02, 128.54, 127.86, 127.34, 124.87, 123.46, 122.19, 122.03, 62.31, 14.33.

6-苯基-5,6-二氢菲啉(**4**): 该化合物的合成在氮气保护下进行, 其余合成步骤与 6-取代菲啉 **2** 的合成相同. 淡黄色固体, m.p. 102~103 °C, 产率 47%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (dd, $J=14.8, 7.9$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.39~7.31 (m, 4H), 7.18~7.11 (m, 2H), 6.88 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.29 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 144.31, 143.56, 135.88, 131.50, 129.17, 128.83, 128.04, 127.97, 127.75, 127.31, 127.08, 123.54, 122.42, 121.30, 119.21, 115.10, 60.30; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 256.1120, found 256.1121.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **2a**~**2m** 和 **4**

的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR, 以及含氟产物的 ^{19}F NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Dostál, J.; Slavík, J. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2002**, 27, 155.
(b) Denny, W. A. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1655.
- [2] Berkov, S.; Martinez-Frances, V.; Bastida, J.; Codina, C.; Rios, S. *Phytochemistry* **2014**, 99, 95.
- [3] Stevens, N.; O'Connor, N.; Vishwasrao, H.; Smaroo, D.; Kandel, E. R.; Akins, D. L.; Drain, C. M.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7182.
- [4] (a) Lynch, M. A.; Duval, O.; Sukhanova, A.; Devy, J.; MacKay, S. P.; Waigh, R. D.; Nabiev, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2643.
(b) Phillips, S. D.; Castle, R. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 223.
(c) Suffness, M.; Cordell, G. A. In *The Alkaloids*, Vol. 25, Ed. Brossi, A., Academic Press, New York, **1985**, p. 178.
- [5] (a) Kshirsagar, N.; Sonawane, R.; Pathan, S.; Kamble, G.; Singh, G. *P. Lett. Org. Chem.* **2022**, 19, 434.
(b) Talukdar, V.; Vijayan, A.; Katari, N. K.; Radhakrishnan, K. V.; Das, P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1202.
(c) Del Tito, A.; Abdulla, H. O.; Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1476.
- [6] (a) Dey, A.; Kumar, V.; Chatterjee, R.; Behera, A.; Maurya, R. K.; Burra, A. G.; Kumar, S.; Khatravath, M.; Dandella, R. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300369.
(b) Ye, H.-B.; Zhou, X.-Y.; Li, L.; He, X.-K.; Xuan, J. *Org. Lett.* **2022**, 24, 6018.
(c) He, X.-K.; Lu, J.; Ye, H.-B.; Li, L.; Xuan, J. *Molecules* **2021**, 26, 6843.
- [7] (a) Natarajan, P.; Kumar, N.; Sharma, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1265.
(b) Wu, Y.; Wong, S. M.; Mao, F.; Chan, T. L.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5306.
- [8] (a) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Yang, J. Z.; Denisko, O. V. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 409.
(b) Katritzky, A. R.; Rachwal, S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1564.
(c) Li, W.; Zhang, J. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 11931.
(d) Akter, M.; Rupa, K.; Anbarasan, P. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 13108.
- [9] (a) Wentrup, C.; Freiermuth, B.; Aylward, N. *J. Anal. Appl. Pyrol.* **2017**, 128, 187.
(b) Lener, G.; Carbonio, R. E.; Moyano, E. L. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1020.
(c) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 862.
- [10] (a) Teders, M.; Gómez-Suárez, A.; Pitzer, L.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 902.
(b) Teders, M.; Pitzer, L.; Buss, S.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4053.
(c) Jian, Y.; Chen, M.; Huang, B.; Jia, W.; Yang, C.; Xia, W. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5370.
- [11] (a) Su, Y.; Petersen, J. L.; Gregg, T. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1208.
(b) Kim, T.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 868.
- [12] Li, J.; Wang, S.; Zhao, J.; Li, P. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5977.
- [13] (a) Katritzky, A. R.; Yang, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 607.
(b) Katritzky, A. R.; Yang, B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1467.
(c) Katritzky, A. R.; Du, W.; Matskawa, Y.; Ghiviriga, I.; Denisenko, S. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 927.
- [14] Maerky, M.; Schmid, H.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2129.
- [15] Rezaei, Z.; Khabnadideh, S.; Zomorodian, K.; Pakshir, K.; Kashi, G.; Sanagoei, N.; Gholami, S. *Arch. Pharm.* **2011**, 344, 658.

- [16] Dong, X.; Xu, Y.; Liu, J. J.; Hu, Y.; Xiao, T.; Zhou, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16928.
- [17] (a) Flynn, A. R.; McDaniel, K. A.; Hughes, M. E.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *142*, 9163.
(b) McAtee, R. C.; Noten, E. A.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2528.
- [18] Dong, Y.; Yang, P.; Zhao, S.; Li, Y. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4096.
- [19] Maiti, D.; Halder, A.; De, Sarkar. S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4941.
- [20] Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Wang, Q.; Zhang, P.; Mao, Z.-W.; Zhou, L. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2418.
- [21] Tobisu, M.; Koh, K.; Furukawa, T.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11363.
- [22] Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 572.

(Cheng, F.)