

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2022.03.006

铜催化活性烯烃与 3-氨基吲唑反应合成芳氰基取代 2-吲哚酮化合物

于金涛, 滕建刚, 李伊婷

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要:开发了铜催化的 3-氨基吲唑与 N-甲基-N-芳基甲基丙烯酰胺的反应,并以中等到良好的收率得到一系列 3-位芳氰基取代的 2-吲哚酮化合物。该反应是通过对丙烯酰胺结构中活性碳碳双键的双芳基化实现的,涉及自由基加成反应、环化反应过程,高效构建 2-吲哚酮骨架结构。其中,3-氨基吲唑经历氧化脱氮开环反应得到的 2-氰基芳基自由基是本反应的关键中间体。该反应的特点还包括起始原料易得、操作简便、一锅法同时实现了 2 个 C—N 键的断裂和 2 个 C—C 键的构建。

关键词:2-吲哚酮;脱氮开环;3-氨基吲唑;铜催化;自由基反应

中图分类号:O 626.1

文献标志码:A

文章编号:2095-0411(2022)03-0037-10

Copper-Catalyzed Synthesis of Cyanoarylated Oxindoles from Activated Alkenes and 3-Aminoindazoles

YU Jintao, TENG Jiangang, LI Yiting

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: A copper-catalyzed dual arylation of the activated carbon-carbon double bonds in N-methyl-N-phenylmethacrylamide with 3-aminoindazoles was developed. A series of cyanoarylated oxindoles were obtained in moderate to good yields via cascade radical addition and cyclization processes. The reaction is realized by the double arylation of the activated carbon-carbon double bond in the acrylamide structure, and involves the process of radical addition reaction and cyclization reaction, and the 2-indolinone skeleton structure is efficiently constructed. Notably, 2-cyanophenyl radical, derived from denitrogenative ring-opening of 3-aminoindazole was the crucial intermediate. The feature of this reaction also includes the availability of starting materials, the cleavage of two C—N bonds and the construction of two C—C bonds in one-pot.

收稿日期: 2022-02-03。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21672028)。

作者简介: 于金涛(1984—),女,山东聊城人,博士,副教授。E-mail: yujintao@cczu.edu.cn

引用本文: 于金涛,滕建刚,李伊婷.铜催化活性烯烃与 3-氨基吲唑反应合成芳氰基取代 2-吲哚酮化合物[J].常州大学学报(自然科学版),2022,34(3):37-46.

Key words: oxindole; denitrogenative ring-opening reaction; 3-aminoindazole; Cu-catalyzed; radical reaction

2-吲哚酮是一类普遍存在于天然产物及药物分子中的结构,许多含有该类结构的分子都具有独特的生理活性,如抗癌、抗真菌、抗病毒等^[1-3]。如图 1 所示,环丙烷环的 2-吲哚酮(I)是一种 HIV-1 非核苷逆转录酶抑制剂^[1];3-氨基衍生的 2-吲哚酮(II)具有非常多的生理应用,其中包括对大鼠软骨增生的诱导作用等^[2];舒尼替尼(Sunitinib, III)是辉瑞公司生产销售的一种口服的小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂^[3]。因此,对于 2-吲哚酮化合物合成方法的研究吸引了研究者的注意^[4-6]。传统上,2-吲哚酮类化合物是由强酸或强碱促进的苯胺与羰基化合物的缩合反应得到的。近年来,以丙烯酰胺为底物,通过对烯烃双官能化反应来实现 2-吲哚酮结构的合成取得了巨大进展。在过渡金属催化或者无金属参与下,通过自由基对双键的加成、环化,得到一系列烷基化、芳基化、硅基化、磺酰化等官能化的 2-吲哚酮化合物^[7-10]。例如,课题组曾报道过的丙烯酰胺与过氧化二叔丁基(DTBP)的反应,得到甲基化的 2-吲哚酮化合物^[11]。

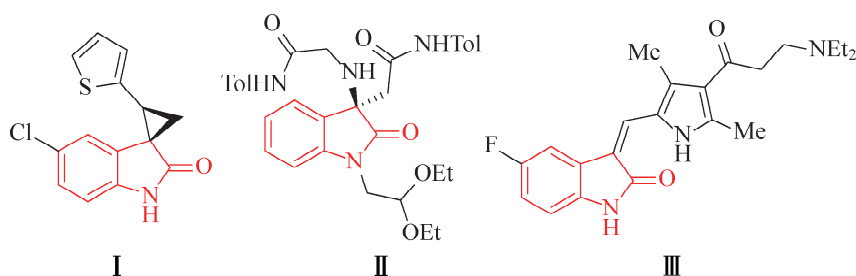


图 1 几种含 2-吲哚酮结构的药物分子

Fig.1 Pharmaceutical molecules bearing oxindole skeleton

多氮杂环化合物在发生脱氮开环反应时,会转化为相应的金属碳烯或者活性自由基结构,因此广泛应用于有机合成方面。在这一领域,过渡金属催化的三氮唑脱氮开环反应研究较早,并实现了多种有用化合物,特别是杂环化合物的合成^[12-13]。此外,其他的多氮杂环化合物,如苯并三唑^[14-15]、吡啶三唑^[16-17]、苯并三嗪酮^[18]以及四唑^[19-20]的脱氮开环反应研究也较多,并已成功应用于多种复杂结构的构建。近期,3-氨基吲唑这类多氮环结构的脱氮开环反应研究引起了化学工作者的广泛重视^[21-22]。课题组近期也实现了 N-(2-甲基烯丙基)芳胺与 3-氨基吲唑的脱氮开环反应,经历一系列的脱氮开环、加成、环化、水解等步骤,得到 2,2-二取代的茚酮结构^[23]。过渡金属催化有机合成反应可以用于构建多种复杂结构,在合成领域有着举足轻重的地位^[24-25]。课题研究铜催化,以丙烯酰胺为自由基受体与 3-氨基吲唑反应,期望能够得到 3-芳氧基取代的 2-吲哚酮化合物。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

芳胺(>97%,上海阿拉丁试剂有限公司);水合肼(>98%,上海阿拉丁试剂有限公司);酰氯、邻氟芳甲腈(>97%,安耐吉化学技术(上海)有限公司);铜盐催化剂(>99%,国药集团化学试剂有限公司);其他所用溶剂和试剂(分析纯,除特殊说明外,均直接由国药集团化学试剂有限公司购得)。

300/400 MHz 核磁共振仪(德国 Bruker 公司);QP 2010 SE 气质联用仪(日本岛津公司);ZF-IA 三用紫外分析仪(上海和勤分析仪器有限公司);旋转蒸发器(郑州长城仪器有限公司)。

1.2 N-芳基甲基丙烯酰胺化合物的合成

以制备 N-甲基-N-苯基甲基丙烯酰胺(**1a**)为例,此方法适用于其他丙烯酰胺制备^[11]。

在 0 °C 下,向苯胺(10 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中加入三乙胺(20 mmol)及酰氯(12 mmol)。恢复至室温,继续搅拌 1 h。加水 20 mL,并用二氯甲烷(30 mL×2)萃取,合并有机层经无水硫酸钠干燥,低压浓缩,得到粗制酰胺。继续在 0 °C 下,于 5 min 内,向上述酰胺的乙醚(20 mL)溶液中加入氢化钠(7.5 mmol),随后缓慢滴加碘甲烷(7.5 mmol)。将混合物 0 °C 搅拌 1 h,恢复至室温继续搅拌过夜。向混合物中加入 NH₄Cl 水溶液 20 mL,并用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,柱色谱分离纯化,得到产物 **1a**。

1.3 3-氨基吡啶化合物的合成

以制备 3-氨基吡啶(**2a**)为例,此方法适用于其他含取代基 3-氨基吡啶的制备^[26]。

在 50 mL 的圆底烧瓶中,加入 5 mL 乙醇,1.0 g 2-氟苯甲腈(8.3 mmol),2.0 mL 水合肼,将混合物回流反应 12 h。反应完成之后,减压除去溶剂,将 5 mL 水加入到粗反应混合物中,室温搅拌 1 h 以除去过量的水合肼。反应混合物用布氏漏斗过滤,柱色谱分离纯化,得到灰白色固体产物 **2a**。

1.4 芳氧基取代 2-吡啶酮化合物的合成

以制备 **3aa** 为例,此方法适用于其他含 3-芳氧基取代 2-吡啶酮化合物(**3**)的合成。

在装有搅拌子的 20 mL Schlenk 管中,依次加入 **1a**(0.2 mmol)、3-氨基吡啶(**2a**)(0.3 mmol)、叔丁基过氧化氢(TBHP,70%水溶液)(0.4 mmol)、Cu(OAc)₂(7.3 mg)和乙腈(2.0 mL),密封。将反应管置于 80 °C 油浴中搅拌反应 16 h。反应完成后加水淬灭,用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取,盐水(5 mL)洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥并减压去除溶剂。硅胶柱层析纯化得到产物 **3aa**。

2 结果与讨论

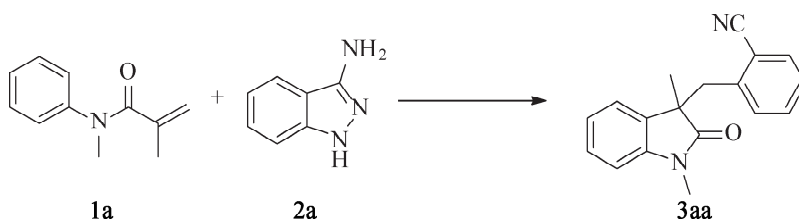
2.1 反应条件优化

以 N-甲基-N-苯基甲基丙烯酰胺(**1a**)与 3-氨基吡啶(**2a**)的反应作为模板反应来筛选最佳反应条件。使用 0.04 mmol 的 Cu(OAc)₂ 作为催化剂,0.3 mmol 的 TBHP(70%水溶液)作为氧化剂,在 1.5 mL 乙腈溶剂中 80 °C 的条件下反应 16 h,以 66% 的收率得到 2-((1,3-二甲基-2-氧吡啶-3-基)甲基)苄腈(**3aa**)(表 1,序号 1)。首先对催化剂种类进行筛选,分别尝试了常见铜盐 CuI,Cu(OTf)₂ 和 CuCl₂,结果显示 Cu(OAc)₂ 的反应效果最好,而用其他铜盐催化剂都会导致反应产率明显降低(表 1,序号 2~序号 4)。而在不加任何铜盐的情况下,该反应不能发生(表 1,序号 5)。其次对氧化剂进行了筛选,分别考察了 BPO(过氧化苯甲酰),H₂O₂(30%水溶液),K₂S₂O₈,DTBP(二叔丁基过氧化物)和 TBPB(过苯甲酸特丁酯)作氧化剂对反应的影响,结果并未观察到产率的明显提高(表 1,序号 6~序号 10)。使用无水 TBHP(叔丁基过氧化氢)(30%甲苯(Tol)溶液),**3aa** 的产率也仅有 49%(表 1,序号 11)。在不加任何氧化剂的情况下仅有痕量的 **3aa** 产物生成(表 1,序号 12)。随后,又继续筛选了氧化剂 TBHP(70%水溶液)的用量,当氧化剂的用量增加为 0.4 mmol 时,产物的产率提升至 73%;而如果减少 TBHP 用量,产物产率明显降低(表 1,序号 13)。最后对反应温度进行了考察,60 °C 时,产率降低,但温度升高到 90 °C,对产率没有明显提升(表 1,序号 15,序号 16)。据此,可以得出最佳的反应条件为:N-甲基-N-苯基甲基丙烯酰胺(**1a**)(0.2 mmol),3-氨基吡啶(**2a**)(0.3 mmol),醋酸铜(0.04 mmol),TBHP

(0.4 mmol), 乙腈(1.5 mL)中, 80 °C 反应 16 h。

表 1 最佳反应条件筛选

Table 1 Screening the optimal conditions



序号	催化剂	氧化剂/mmol	温度/°C	产率/%
1	Cu(OAc) ₂			66
2	CuI			33
3	Cu(OTf) ₂	TBHP (0.3)	80	27
4	CuCl ₂			43
5	未添加			—
6		BPO (0.3)		45
7		H ₂ O ₂ (0.3)		35
8		K ₂ S ₂ O ₈ (0.3)		31
9		DTBP (0.3)	80	48
10		TBPP (0.3)		—
11	Cu(OAc) ₂	TBHP(0.3, in Tol)		49
12		未添加		痕量
13		TBHP (0.2)	80	48
14		TBHP (0.4)		73
15			60	49
16		TBHP (0.4)	90	68

说明: 反应条件为 **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), 催化剂(0.04 mmol), 氧化剂, 乙腈(1.5 mL), 氮气保护下在 Schlenk 管内 80 °C 反应 16 h。

2.2 底物拓展

在确定最佳反应条件后 (**1** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), Cu(OAc)₂ (0.04 mmol), TBHP (0.4 mmol), 乙腈(1.5 mL), 氮气保护下在 Schlenk 管内 80 °C 反应 16 h), 研究了该脱氮开环反应的底物适用范围, 如图 2 所示。正如预期, 在苯环的 4-位上有各类取代基团的(卤素、叔丁基、三氟甲氧基、硝基等)取代 N-芳基甲基丙烯酰胺底物都能够以中等至良好的产率生成对应 3-芳氰基取代 2-吡啶酮化合物(图 2, **3ba**~**3fa**)。底物 N-芳基甲基丙烯酰胺的苯环 3-位有溴、甲基等取代时, 反应也能顺利发生, 得到目标产物 **3ga** 和 **3ha**。然而, 2-取代的 N-甲基-N-苯基甲基丙烯酰胺, 无论是甲基还是卤素取代, 都不能发生该转化。除 N-甲基取代的底物外, N 原子的保护基换成乙基、苄基时反应也能平稳进行, 以较好产率得到对应的 2-吡啶酮 (**3ia** 和 **3ja**)。对 3-氨基吡啶的底物范围进行了研究, 反应条件为: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.3 mmol), Cu(OAc)₂ (0.04 mmol), TBHP (0.4 mmol), 乙腈(1.5 mL), 氮气保护下在 Schlenk 管内 80 °C 反应 16 h, 结果如图 3 所示。对于 5-位或 6-位有烷基、氯、溴、氟、三氟甲基取代的 3-氨基吡啶, 脱氮开环反应都能顺利进行, 与 N-甲基-N-苯基甲基丙烯酰胺反应得到一系列 5-位或 4-

位取代的 2-吲哚酮芳腈衍生物(图 3, **3ab**~**3ag**)。

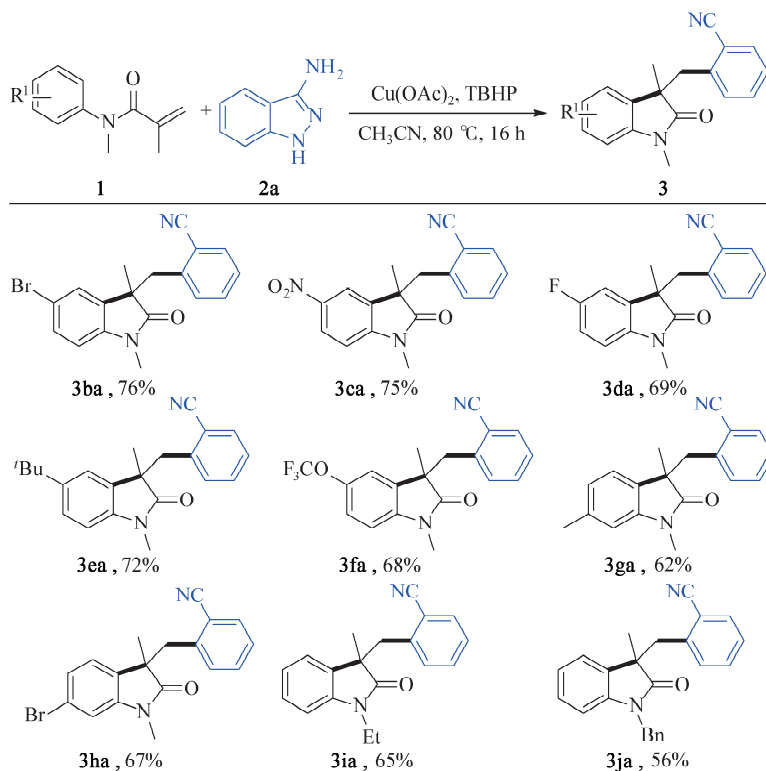


图 2 N-芳基丙烯酰胺底物范围

Fig.2 Substrates scope of aryl acrylamides

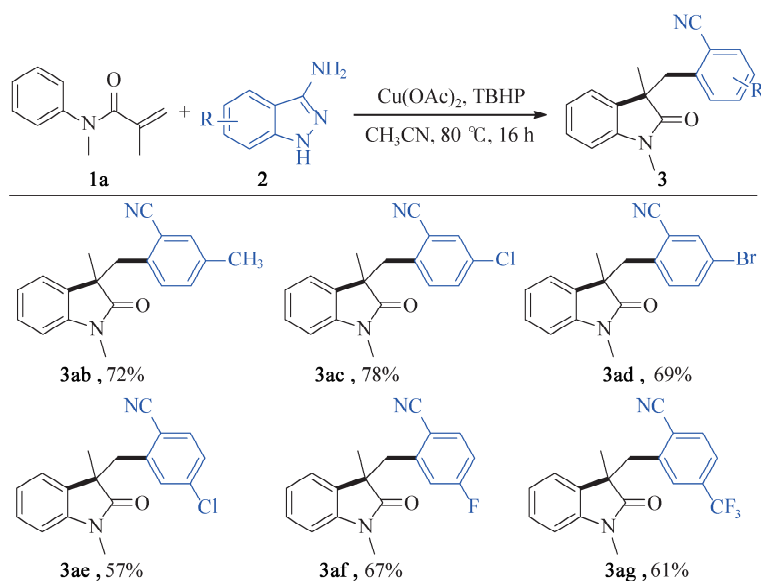


图 3 3-氨基吲唑化合物的范围

Fig.3 Substrates scope of 3-aminoindazoles

2.3 机理研究

实施了一系列的对照实验来研究反应的机理。在反应体系中加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO)或 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)作为自由基抑制剂,反应明显受到抑制。如果在反应体

系中加入 1,1-二苯基乙烯,通过 GC-MS 检测到了加合物 **4** 的存在(图 4,反应式(1))。而当使用 TBHP 的甲苯溶液作为氧化剂时,通过 GC-MS 检测了芳基化产物甲基联苯-2-甲腈(**5**)(图 4,反应式(2))。上述控制实验表明,该反应经历了自由基途径,并且 2-氰基苯基自由基是反应的中间体。

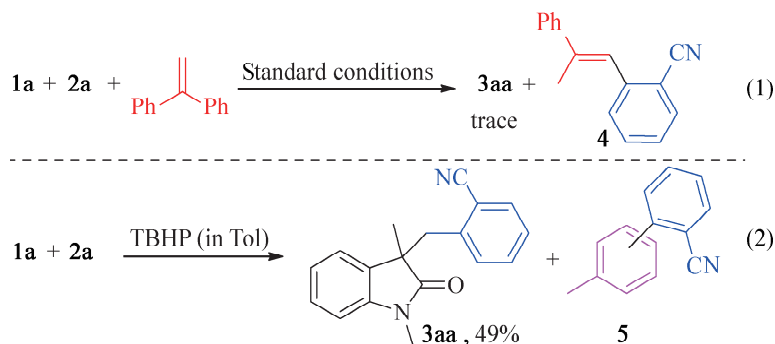


图 4 机理研究实验

Fig.4 Mechanism studies

最后,在对实验结果分析及对文献调研的基础上,提出该脱氮开环/环化反应可能的机理(图 5)。3-氨基吡唑在氧化剂作用下首先得到化合物 **A**,与此同时 Cu(II) 与 TBHP 反应得到活性叔丁氧基自由基及 Cu(III) 物种。接着在叔丁氧基自由基作用下,化合物 **A** 失去氢原子、脱除氮气生成关键自由基中间体 **B**。随后, **B** 与 **1a** 经历分子间自由基加成得到另一个自由基中间体 **C**。接下来, **C** 的叔碳自由基与胺的芳环发生分子内自由基加成反应,得到自由基中间体 **D**。中间体 **D** 迅速被 Cu(III) 氧化为阳离子中间体 **E**,同时实现催化剂 Cu(II) 再生。最后,中间体 **E** 脱质子得到目标产物 **3aa**。

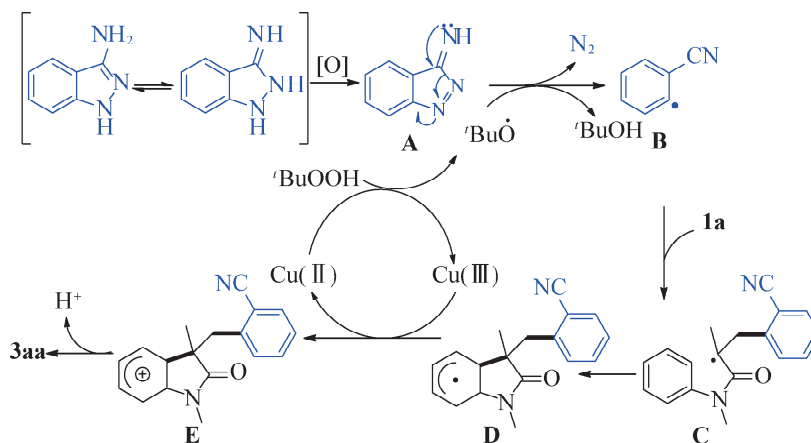


图 5 可能的反应机理

Fig.5 Proposed mechanism

3 产物表征

2-((1,3-二甲基-2-氧代吡咯-3-基)甲基)苯甲腈 (**3aa**),黄色油状液体,40.3 mg (产率 73%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39~7.31 (m, 3H,), 7.24~7.16 (m, 3H,), 7.05 (t, $J=7.5$ Hz, 1H,), 6.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1H,), 3.38 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 3.10 (s, $J=1.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 142.5, 140.3, 132.3, 131.9, 131.4, 130.0, 128.0, 127.0, 124.0, 122.4, 118.2, 113.6, 107.7, 49.9, 41.7, 26.0, 23.1; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 计算值

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}$ 299.115 5, 实验值 299.115 8。

2-((5-溴-1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ba**), 黄色油状液体, 53.8 mg (产率 76%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42~7.35 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 141.6, 139.7, 133.5, 132.5, 132.0, 131.0, 130.1, 127.4, 127.3, 118.0, 115.1, 113.7, 109.1, 50.0, 41.6, 26.1, 22.7; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{ONa}$ 377.026 0, 实验值 377.025 9。

2-((1,3-二甲基-5-硝基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ca**), 黄色油状液体, 48.2 mg (产率 75%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.28~7.20 (m, 4H), 3.35 (t, $J = 13.68$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.4, 148.3, 143.1, 139.0, 132.6, 132.3, 132.2, 130.3, 127.7, 125.5, 120.0, 117.8, 113.7, 107.4, 49.5, 41.6, 26.5, 22.3; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ 344.100 6, 实验值 344.101 0。

2-((5-氟-1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (**3da**), 黄色油状液体, 40.6 mg (产率 69%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43~7.35 (m, 2H), 7.23~7.18 (m, 2H), 7.04~7.01 (m, 1H), 6.90~6.86 (m, 1H), 6.57~6.54 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 145.1, 139.8, 132.5 (d, $J = 110$ Hz), 130.0 (d, $J = 32.0$ Hz), 129.8, 127.1 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.5, 117.9, 113.7, 107.0, 51.4, 38.9, 26.2, 20.6; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{ONa}$ 317.106 1, 实验值 317.106 7。

2-((5-(叔丁基)-1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ea**), 黄色油状液体, 47.8 mg (产率 72%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25~7.23 (m, 2H), 7.21~7.16 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.8, 145.6, 140.6, 140.1, 132.2, 131.9, 131.1, 130.1, 127.1, 124.8, 121.3, 118.3, 113.9, 107.2, 50.1, 41.8, 34.6, 31.5, 26.1, 23.1; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}$ 355.178 1, 实验值 355.177 6。

2-((1,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (**3fa**), 黄色油状液体, 49.0 mg (产率 68%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44~7.41 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.42~3.31 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 145.1, 139.8, 132.9, 131.8, 130.2, 129.9, 129.8, 127.2, 127.0, 119.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 256.4$ Hz), 117.9, 113.7, 107.0, 51.4, 38.9, 26.2, 20.6; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ 383.097 8, 实验值 383.097 4。

2-((1,3,6-三甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ga**), 黄色油状液体, 38.8 mg (产率 62%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42~7.36 (m, 1H), 7.36~7.27 (m, 1H), 7.24~7.06 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.60~6.40 (m, 1H), 3.60~3.25 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 179.1, 141.7, 140.4, 132.4, 132.0, 131.8, 130.3, 128.1, 127.1, 124.4, 122.3, 118.4, 113.7, 107.9, 49.9, 41.7, 34.5, 23.6, 12.4; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ 313.131 1, 实验值 313.131 2。

2-((6-溴-1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ha**), 黄色油状液体, 47.4 mg (产率 67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.29~7.24 (m, 1H), 7.21~7.16 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J_1 =$

7.6 Hz, $J_2 = 0.4$ Hz, 1H), 3.68~3.4 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 145.1, 139.8, 132.9, 131.8, 130.2, 129.9, 129.8, 127.2, 127.0, 119.5, 117.9, 113.7, 107.0, 51.4, 38.9, 26.2, 20.6; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{ONa}$ 377.026 0, 实验值 377.025 9。

2-((1-乙基-3-甲基-2-氧代吡咯-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ia**), 黄色油状液体, 37.7 mg (产率 65%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18~7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.83~3.73 (m, 1H), 3.57~3.48 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 179.1, 141.7, 140.4, 132.4, 132.0, 131.8, 130.3, 128.1, 127.1, 124.4, 122.3, 118.4, 113.7, 107.9, 49.9, 41.7, 34.5, 23.6, 12.4; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ 313.131 1, 实验值 313.131 2。

2-((1-苄基-3-甲基-2-氧代吡咯-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ja**), 黄色油状液体, 39.4 mg (产率 56%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41~7.38 (m, 2H), 7.23~7.17 (m, 6H), 7.08~7.00 (m, 4H), 6.54~6.52 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.50~3.42 (m, 2H), 1.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 141.9, 140.3, 135.5, 132.5, 132.2, 131.5, 130.4, 128.6, 128.1, 127.4, 127.1, 127.0, 124.3, 122.5, 118.3, 113.7, 108.8, 50.1, 43.6, 41.4, 24.4; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 353.164 8, 实验值 353.165 0。

2-((1,3-二甲基-2-氧代吡咯-3-基)甲基)-5-甲基苯甲腈 (**3ab**), 黄色油状液体, 41.8 mg (产率 72%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21~7.03 (m, 5H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.36~3.29 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.7, 142.6, 137.3, 137.0, 132.9, 132.6, 131.7, 129.9, 128.1, 124.1, 122.5, 118.5, 113.5, 107.7, 49.9, 41.3, 26.1, 23.2, 20.6; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 291.149 2, 实验值 291.149 5。

5-氯-2-((1,3-二甲基-2-氧代吡咯-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ac**), 黄色油状液体, 48.4 mg (产率 78%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39~7.35 (m, 2H), 7.30~7.26 (m, 1H), 7.21~7.18 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.35~3.28 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 141.6, 139.7, 133.5, 132.4, 132.0, 130.9, 130.0, 127.4, 127.3, 118.0, 115.1, 113.7, 109.1, 50.0, 41.6, 26.1, 22.7; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{NaO}$ 333.676 5, 实验值 333.676 3。

5-溴-2-((1,3-二甲基-2-氧代吡咯-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ad**), 黄色油状液体, 48.9 mg (产率 69%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.22~7.15 (m, 2H), 7.07~7.02 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.2, 142.6, 142.3, 133.3, 133.1, 131.2, 130.5, 128.4, 127.0, 124.0, 122.6, 117.6, 112.6, 107.9, 49.9, 41.7, 26.1, 23.0; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}$ 377.026 0, 实验值 377.025 3。

4-氯-2-((1,3-二甲基-2-氧代吡咯-3-基)甲基)苯甲腈 (**3ae**), 黄色油状液体, 38.0 mg (产率 57%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33~7.28 (m, 2H), 7.22~7.21 (m, 1H), 7.19~7.13 (m, 2H), 7.07~7.02 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179.2, 142.5, 142.2, 138.6, 133.3, 131.1, 130.1, 128.3, 127.6, 124.0, 122.6, 117.5, 112.1, 107.9, 49.8, 41.6, 26.0, 23.0; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计

算值 $C_{18}H_{15}ClN_2NaO$ 333.676 5, 实验值 333.675 9。

2-((1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)-4-氟苯甲腈 (**3af**), 黄色油状液体, 39.4 mg (产率 67%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39~7.33 (m, 2H), 7.20~7.16 (m, 2H), 7.01~6.99 (m, 1H), 6.87~6.82 (m, 1H), 6.56~6.52 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 179.0, 160.6 ($^1J_{C-F}$ = 247.7 Hz), 136.5 ($^4J_{C-F}$ = 3.8 Hz), 132.0, 131.9, 131.3, 128.3, 124.1, 122.6, 119.7 ($^2J_{C-F}$ = 20.8 Hz), 118.9 ($^2J_{C-F}$ = 24.1 Hz), 117.2, 114.8 ($^3J_{C-F}$ = 9.2 Hz), 108.1, 50.2, 41.5, 26.1, 22.8; HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ 计算值 $C_{18}H_{15}FN_2NaO$ 317.106 1, 实验值 317.106 6。

2-((1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲腈 (**3ag**), 黄色油状液体, 42.0 mg (产率 61%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.36~7.34 (m, 1H), 7.20~7.14 (m, 1H), 7.08~7.03 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.0, 144.4, 142.4, 131.0, 130.8, 129.2 ($^3J_{C-F}$ = 3.0 Hz), 128.5 ($^2J_{C-F}$ = 3.7 Hz), 126.9 ($^3J_{C-F}$ = 3.3 Hz), 126.5, 124.2, 122.8 ($^1J_{C-F}$ = 270.7 Hz), 122.7, 116.9, 114.6, 49.9, 41.9, 25.9, 22.9; HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ 计算值 $C_{19}H_{15}F_3N_2NaO$ 367.102 9, 实验值 367.108 8。

4 结 论

成功地开发了铜催化的 3-氨基吡啶化合物与 N-甲基-N-苯基甲基丙烯酰胺化合物的脱氮开环反应, 以中等到良好的产率得到了一系列 3-芳氰基取代 2-吡啶酮化合物。该工作是以 3-氨基吡啶的脱氮开环得到的 2-氰基苯基自由基为反应的关键中间体, 与 N-甲基-N-苯基甲基丙烯酰胺发生自由基加成、环化反应, 完成 2-吡啶酮结构的构建。鉴于氰基丰富的反应活性, 该反应为 2-吡啶酮衍生物的合成提供了新的思路。

参考文献:

- [1] JIANG T, KUHEN K L, WOLFF K, et al. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part I[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(8): 2105-2108.
- [2] KITAMURA H, KATO A, ESAKI T. AG-041R, a novel indoline-2-one derivative, induces systemic cartilage hyperplasia in rats[J]. European Journal of Pharmacology, 2001, 418(3): 225-230.
- [3] LE TOURNEAU C, RAYMOND E, FAIVRE S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST)[J]. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2007, 3(2): 341-348.
- [4] XIAO G H, CHEN L, ZHOU B, et al. Palladium-catalyzed domino heck/silylation reaction for the synthesis of (2-oxoindolin-3-yl)methylsilanes via trapping of the σ -alkylpalladium intermediates with disilanes[J]. Advanced Synthesis and Catalysis, 2018, 360(18): 3477-3481.
- [5] AO C Q, YANG X H, JIA S K, et al. Zinc-catalyzed alkyne-carbonyl metathesis of ynamides with isatins: stereoselective access to fully substituted alkenes[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2019, 84(23): 15331-15342.
- [6] CAO A Z, XIAO Y T, WU Y C, et al. Copper-catalyzed C—H[3+2]annulation of N-substituted anilines with α -carbonyl alkyl bromides via $C(sp^3)$ —Br/ $C(sp^2)$ —H functionalization[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2020, 18(11): 2170-2174.
- [7] LI J H, SONG R J, LIU Y, et al. Difunctionalization of acrylamides through C—H oxidative radical coupling: new

- approaches to oxindoles[J]. *Synthesis*, 2015, 47(9): 1195-1209.
- [8] LIN J, SONG R J, HU M, et al. Recent advances in the intermolecular oxidative difunctionalization of alkenes[J]. *The Chemical Record*, 2019, 19(2/3): 440-451.
- [9] CHEN Z, ZHOU Q, WANG Q L, et al. Iron-mediated cyanoalkylsulfonylation/arylation of active alkenes with cycloketone oxime derivatives via sulfur dioxide insertion[J]. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2020, 362(14): 3004-3010.
- [10] OU W, ZHANG G Q, WU J, et al. Photocatalytic cascade radical cyclization approach to bioactive indoline-alkaloids over donor-acceptor type conjugated microporous polymer[J]. *ACS Catalysis*, 2019, 9(6): 5178-5183.
- [11] DAI Q, YU J T, JIANG Y, et al. The carbomethylation of arylacrylamides leading to 3-ethyl-3-substituted indolin-2-one by cascade radical addition/cyclization[J]. *ChemInform*, 2014, 45(35): 3865-3867.
- [12] CHATTOPADHYAY B, GEVORGYAN V. Transition-metal-catalyzed denitrogenative transannulation: converting triazoles into other heterocyclic systems[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(4): 862-872.
- [13] DAVIES H M L, ALFORD J S. Reactions of metallocarbenes derived from N-sulfonyl-1, 2, 3-triazoles[J]. *Chemical Society Reviews*, 2014, 43(15): 5151-5162.
- [14] TEDERS M, GÓMEZ-SUÁREZ A, PITZER L, et al. Diverse visible-light-promoted functionalizations of benzotriazoles inspired by mechanism-based luminescence screening[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(3): 902-906.
- [15] WANG Y H, LI Y H, FAN Y J, et al. Palladium-catalyzed denitrogenative functionalizations of benzotriazoles with alkenes and 1, 3-dienes[J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2017, 53(87): 11873-11876.
- [16] SHI Y, GULEVICH A V, GEVORGYAN V. Rhodium-catalyzed NH insertion of pyridyl carbenes derived from pyridotriazoles: a general and efficient approach to 2-picolyamines and imidazo[1, 5-a]pyridines[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(51): 14191-14195.
- [17] LYU X X, YANG H J, SHI T D, et al. Rhodium(II)-catalyzed formal[4+1]-cycloaddition of pyridotriazoles and propargyl alcohols: synthesis of 2, 5-dihydrofurans[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361(6): 1265-1270.
- [18] FANG Z J, ZHENG S C, GUO Z, et al. Asymmetric synthesis of axially chiral isoquinolones: nickel-catalyzed denitrogenative transannulation[J]. *Angewandte Chemie*, 2015, 127(33): 9664-9668.
- [19] NAKAMURO T, HAGIWARA K, MIURA T, et al. Enantioselective denitrogenative annulation of 1H-tetrazoles with styrenes catalyzed by rhodium[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(19): 5497-5500.
- [20] DAS S K, ROY S, KHATUA H, et al. Ir-catalyzed intramolecular transannulation/C(sp²)-H amination of 1, 2, 3, 4-tetrazoles by electrocyclization[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(27): 8429-8433.
- [21] ZHOU Y, DENG S L, MAI S Y, et al. Cu-catalyzed denitrogenative ring-opening of 3-aminoindazoles for the synthesis of aromatic nitrile-containing (hetero)arenes[J]. *Organic Letters*, 2018, 20(19): 6161-6165.
- [22] ZHOU Y, LIN L, WANG Y, et al. Cu-catalyzed aromatic metamorphosis of 3-aminoindazoles[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(18): 7630-7634.
- [23] TENG J G, SUN S, YU J T, et al. Copper-catalyzed cascade denitrogenative transannulation/hydrolyzation of 3-aminoindazoles toward 2, 2-disubstituted indanones[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2019, 84(23): 15669-15676.
- [24] 孙松, 徐圣博. 铈催化芳甲酰乙腈与硫叶立德氧化环化合成多取代蔡/2, 3-二氢苯并色烯[J]. *常州大学学报(自然科学版)*, 2019, 31(3): 23-33.
- [25] 于金涛, 封笑梅, 姜艳, 等. 铜催化-氧化硅烷合成硅醇反应研究[J]. *常州大学学报(自然科学版)*, 2016, 28(1): 43-47.
- [26] RAO D N, RASHEED S, KUMAR K A, et al. Copper-catalyzed C-NH₂ arylation of 2-aminobenzimidazoles and related C-amino-NH-azoles[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2016, 358(13): 2126-2133.

(责任编辑:谭晓荷)