



(10) 授权公告号 CN 111732541 B

(45) 授权公告日 2022.11.01

(21) 申请号 202010647693.9

CN 102827077 A, 2012.12.19

(22) 申请日 2020.07.07

CN 103145617 A, 2013.06.12

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 111320605 A, 2020.06.23

申请公布号 CN 111732541 A

Thibaud Gerfaud 等. Palladium-

(43) 申请公布日 2020.10.02

Catalyzed Annulation of Acyloximes with

(73) 专利权人 四川大学

Arynes (or Alkynes): Synthesis of

地址 610065 四川省成都市武侯区一环路

Phenanthridines and Isoquinolines. 《Angew.

南一段24号

Chem. Int. Ed.》. 2008, 第48卷572-577.

审查员 郝小燕

(72) 发明人 吴勇 海俐 陈健 施月森

刘雪忻 黄天乐

(51) Int. Cl.

C07D 221/12 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108727397 A, 2018.11.02

JP 2006143625 A, 2006.06.08

权利要求书1页 说明书5页

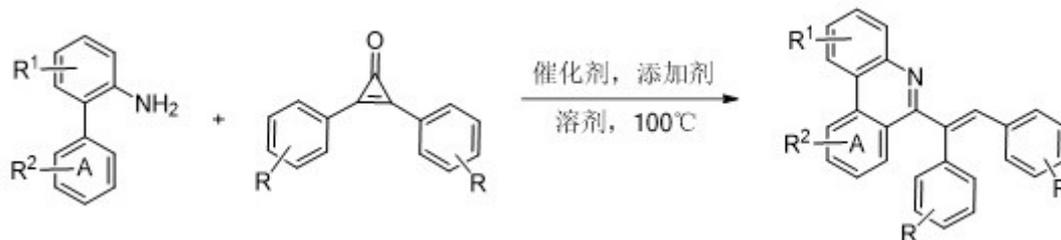
(54) 发明名称

一种钪催化的C-H活化/环合反应高效合成  
6-烯基菲啉衍生物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种钪催化的C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物的新方法:以2-联苯胺类化合物为原料,环丙烯酮为偶联试剂,在添加剂、氧化剂的作用下,通过过渡金属钪催化的C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物。与传统合成菲啉环方法相比,本方法的优势如下:条件温和,操作安全系数高,原料易得,底物适用范围广,产物收率高;产生的副产物仅一种,即水,避免产生大量的废弃物,提高了原子利用率;无需对底物进行预活化,操作简便,后处理简单;避免了使用昂贵的铑催化剂,采用相对较便宜的钪催化剂。

1. 一种钕催化的C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物的方法,其特征在于以2-联苯胺类化合物作为底物,二芳基环丙烯酮类化合物为偶联试剂,在催化剂、银盐和酸添加剂作用下,发生C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物,其化学反应式为:



其中:

A环为苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>为氢、卤素、烷基、烷氧基、羰基、硝基、氰基中的一种或一种以上;

R为氢、卤素、烷基、烷氧基中的一种;

催化剂为对甲基异丙基苯二氯化钕(II)二聚体、三(2,2'-联吡啶)二氯化钕的一种或一种以上;

酸添加剂为硼酸、特戊酸中的一种或一种以上;

银盐为碳酸银、六氟锑酸银中的一种或一种以上。

2. 根据权利要求1所述的6-烯基菲啉衍生物的合成方法,其特征在于采用如下制备步骤:(1)在洁净的耐压瓶中加入2-联苯胺类化合物、二芳基环丙烯酮类化合物、催化剂、银盐、酸添加剂和溶剂,于100°C油浴锅里加热搅拌48 h;(2)反应完成后,经减压蒸馏除去溶剂,残留物采用硅胶柱层析分离纯化即得产品。

3. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于步骤(1)中溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、甲苯、氯苯中的一种或一种以上。

4. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于步骤(1)中2-联苯胺类化合物:二芳基环丙烯酮类化合物:催化剂:酸添加剂:银盐的摩尔比为 1:(2.0~3.0):(0.02~0.05):(0.2~1.0):(0.2~0.5)。

5. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于步骤(1)中2-联苯胺类化合物的反应浓度为0.05~0.2 mol/L。

## 一种钌催化的C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种合成6-烯基菲啉衍生物的新方法：以2-联苯胺类化合物为原料，环丙烯酮为偶联试剂，通过过渡金属钌催化的C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物，属于化学合成领域。

### 背景技术

[0002] 菲啉是一种重要的稠合六元杂环化合物，作为核心骨架广泛存在于许多天然产物和生物活性分子中<sup>1-2</sup>。包含菲啉母环骨架的化合物具有显著的生物活性，如抗疟疾、抗肿瘤、抗结核等<sup>3-7</sup>。因此，发展针对此类化合物的更高效简便的合成策略一直是化学工作者的关注热点。传统的菲啉环合成方法主要是通过Bischler-

[0003] Napieralski反应合成，由于此方法需要在高温下使用PCl<sub>3</sub>、POCl<sub>3</sub>等试剂，因此具有操作复杂、安全系数低、官能团容忍性差等缺点<sup>8-9</sup>。近年来化学研究者也持续报道了一些合成菲啉环的新方法，如光催化的自由基反应<sup>10-11</sup>、微波辅助环化反应<sup>12-14</sup>、芳烃参与的环化反应<sup>15-16</sup>、钯催化的反应<sup>17-18</sup>等。但是对于合成6-烯基菲啉类化合物的方法却鲜有报道，尤其是使用简单易得的2-联苯胺类化合物为起始原料通过一步反应合成未有报道。本发明提供一种以2-联苯胺类化合物为原料，环丙烯酮为偶联试剂，通过过渡金属钌催化的C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物。

### 发明内容

[0004] 本发明实现了以2-联苯胺类化合物为原料，环丙烯酮为偶联试剂通过过渡金属钌催化的C-H活化/环合反应高效合成6-烯基菲啉衍生物。该反应条件温和、操作简单、底物适用范围广且副产物仅为水、原子利用率高，具有广阔的应用前景。

[0005] 本发明化学反应式如下所示：



[0007] 其中：A环为苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基；

[0008] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>为氢、卤素、烷基、烷氧基、羰基、硝基、氰基中的一种或一种以上；

[0009] R为氢、卤素、烷基、烷氧基中的一种。

[0010] 制备步骤如下：

[0011] (1) 在洁净的耐压瓶中加入2-联苯胺类化合物、二芳基环丙烯酮类化合物、催化剂、酸添加剂、银盐和溶剂，于100℃油浴锅里加热搅拌48 h；

[0012] (2) 反应完成后,经减压蒸馏除去溶剂,残留物采用硅胶柱层析分离纯化即得产品。

[0013] 步骤(1)中的催化剂为对甲基异丙基苯二氯化钪(II)二聚体、三(2,2'-联吡啶)二氯化钪、1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-(咪唑烷亚基)(二氯苯亚甲基)(三环己基膦)钪中的一种或一种以上。

[0014] 步骤(1)中的酸添加剂为硼酸、1-金刚烷甲酸、特戊酸中的一种或一种以上。

[0015] 步骤(1)中银盐添加剂为碳酸银、六氟锑酸银、硫酸银、硝酸银、醋酸银、甲烷磺酸银、三氟甲烷磺酸银、对甲苯磺酸银、双三氟甲烷磺酰亚胺银、三氟甲烷磺酸银、四氟硼酸银、六氟磷酸银中的一种或一种以上。

[0016] 步骤(1)中溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、甲苯、氯苯中的一种或一种以上。

[0017] 步骤(1)中2-联苯胺类化合物:环丙烯酮类化合物:催化剂:酸添加剂:银盐的摩尔比为 1:(2.0~3.0):(0.02~0.05):(0.2~1.0):(0.2~0.5)。

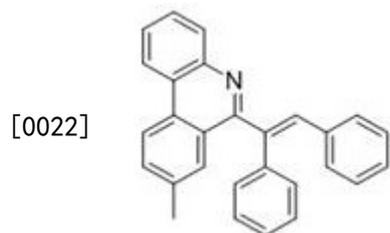
[0018] 步骤(1)中2-联苯胺类化合物的反应浓度为0.05~0.2 mol/L。

[0019] 用核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)、碳谱( $^{13}\text{C}$  NMR)以及高分辨质谱证实了在芳环上形成C-C键以及环合成6-烯基菲啉衍生物的结构。其中核磁共振图采用Varian INOVA-400 型核磁共振仪测定,以四甲基硅烷(TMS)为内标( $\delta$  0 ppm),氘代氯仿为溶剂;高分辨质谱用Agilent 1946B 质谱仪测定。

### 具体实施方式

[0020] 下面结合具体实施方式对本发明作进一步描述,有助于对本发明的理解。但不能以此来限制本发明的权利范围,而本发明的权利范围应以权利要求书阐述的为准。

[0021] 实施实例1:化合物1的合成

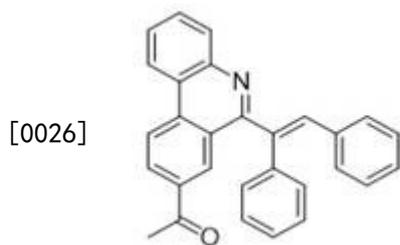


[0023] (1)在洁净的耐压瓶中依次加入,4'-甲基-联苯-2-基胺(36.6 mg, 0.20 mmol),二苯基环丙烯酮(82.5 mg, 0.4 mmol),对甲基异丙基苯二氯化钪(II)二聚体(6.1 mg, 0.01 mmol),硼酸(6.1 mg,0.1 mmol),碳酸银(22.0 mg, 0.08 mmol),二氯甲烷(2.0 mL),空气氛围下于100℃油浴锅里搅拌48 h;

[0024] (2)反应完成后,直接采用硅胶柱层析分离纯化即得产品47.5 mg,黄色油状液体,收率64%; $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.69-7.63 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 7H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  166.0, 149.3, 144.2, 140.7, 136.7, 136.6, 136.5, 133.5, 131.1, 130.3, 129.2, 129.1, 128.6, 128.6, 128.1, 127.8, 127.8, 127.3, 127.0, 125.7, 124.5, 121.4, 118.1, 21.1. HRMS (ESI): 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$

372.1747, 实测值:372.1748。

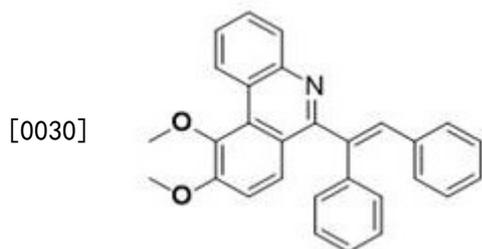
[0025] 实施实例2:化合物2的合成



[0027] (1) 在洁净的反应器中依次加入,4'-乙酰基-联苯-2-基胺(42.2 mg, 0.20 mmol),二苯基环丙烯酮(82.5 mg, 0.4 mmol),对甲基异丙基苯二氯化钨(II)二聚体(6.1 mg, 0.01 mmol),特戊酸(10.1 mg,0.1 mmol),碳酸银(22.0 mg, 0.08 mmol),二氯甲烷(2.0 mL),空气氛围下于100℃油浴锅里搅拌48 h;

[0028] (2) 反应完成后,直接采用硅胶柱层析分离纯化即得产品64.7 mg,黄色固体,收率81%;<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 198.2, 166.8, 149.6, 144.9, 144.5, 140.7, 137.4, 135.8, 133.6, 131.8, 130.6, 130.1, 129.8, 129.3, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.4, 125.9, 125.1, 121.9, 118.8, 27.0. HRMS (ESI): 计算值C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N O [M + H]<sup>+</sup> 400.1696, 实测值:400.1699。

[0029] 实施实例3:化合物3的合成

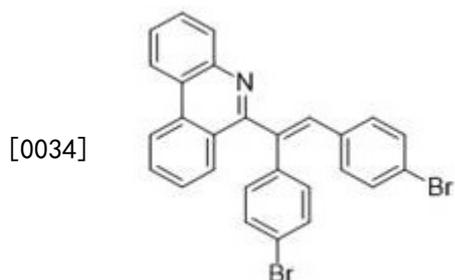


[0031] (1) 在洁净的反应器中依次加入,2',3'-二甲氧基-联苯-2-基胺(45.9 mg, 0.20 mmol),二苯基环丙烯酮(82.5 mg, 0.4 mmol),三(2,2'-联吡啶)二氯化钨(6.4 mg, 0.01 mmol),硼酸(6.1 mg,0.1 mmol),碳酸银(22.0 mg, 0.08 mmol),二氯甲烷(2.0 mL),空气氛围下于100℃油浴锅里搅拌48 h;

[0032] (2) 反应完成后,直接采用硅胶柱层析分离纯化即得产品59.3 mg,黄色油状液体,收率71%;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.49-7.36 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94-6.81 (m, 4H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 165.3, 152.8, 149.5, 147.0, 144.5, 140.9, 136.3, 134.2, 133.5, 131.1, 131.0, 129.1, 128.8, 128.5, 128.0, 127.9, 127.6, 126.7, 125.9, 124.0, 123.5, 123.2, 121.5, 117.7, 111.9, 60.7, 56.0. HRMS

(ESI): 计算值 $C_{29}H_{24}NO_2$   $[M + H]^+$  418.1802, 实测值:418.1807。

[0033] 实施实例4:化合物4的合成



[0035] (1) 在洁净的反应器中依次加入,2-联苯胺(33.8 mg, 0.20 mmol),2,3-二(4-溴苯基)环丙烯酮(145.6 mg,0.4 mmol),对甲基异丙基苯二氯化钨(II)二聚体(6.1 mg, 0.01 mmol),硼酸(6.1 mg,0.1 mmol),六氟铈酸银(27.5mg, 0.08 mmol),二氯甲烷(2.0 mL),空气氛围下于100℃油浴锅里搅拌48 h;

[0036] (2) 反应完成后,直接采用硅胶柱层析分离纯化即得产品84.5 mg,黄色油状液体,收率82%; $^1H$  NMR (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.52-7.41 (m, 5H), 7.39-7.27 (m, 6H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  165.1, 149.0, 146.2, 141.0, 139.7, 135.8, 132.1, 131.7, 131.7, 130.8, 130.5, 130.2, 129.6, 128.5, 128.3, 127.7, 127.4, 127.0, 126.1, 125.4, 125.2, 122.8, 118.3. HRMS (ESI): 计算值 $C_{27}H_{18}Br_2N$   $[M + H]^+$  515.9780, 实测值:515.9777。

[0037] 参考文献

[0038] 1. Nakanishi, T.; Suzuki, M. *J. Nat. Prod.*1998,61, 1263.

[0039] 2. Nakanishi, T.; Masuda, A.; Suwa, M.; Akiyama, Y.; Hoshino-Abe, N.; Suzuki, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*2000, 10, 2321.

[0040] 3. Nagesh, H. N.; Naidu, K. M.; Rao, D. H.; Sridevi, J. P.; Sriram, D.; Chandra Sekhar, K. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*2013, 23 (24), 6805-6810.

[0041] 4. Naidu, K. M.; Nagesh, H. N.; Singh, M.; Sriram, D.; Yogeewari, P.; Gowri Chandra Sekhar, K. V., *Eur. J. Med. Chem.*2015, 92, 415-426.

[0042] 5. Nyangulu, J. M.; Hargreaves, S. L.; Sharples, S. L.; Mackay, S. P.; Waigh, R. D.; Duval, O.; Mberu, E. K.; Watkins, W. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15 (8), 2007-2010.

[0043] 6. Slaninova, I.; Penclikova, K.; Urbanova, J.; Slanina, J.; Taborska, E., Antitumour activities of sanguinarine and related alkaloids. *Phytochem. Rev.*2013, 13 (1), 51-68.

[0044] 7. Yapi, A. D.; Desbois, N.; Chezal, J. M.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Valentin, A.; Blache, Y., *Eur. J. Med. Chem.*2010, 45 (7), 2854-2859.

[0045] 8. Lorsbach, B. A.; Kurth, M. *J. Chem. Rev.*1999, 99, 1549.

[0046] 9. Rozwadowska, M. D. *Heterocycles*1994, 39, 903.

[0047] 10. McBurney, R. T.; Slawin, A. M. Z.; Smart, L. A.; Yu, Y.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* 2011, 47, 7974.

- [0048] 11. Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Wang, Q.; Zhang, P.; Mao, Z.-W.; Zhou, L. *Green Chem.* 2014, *16*, 2418.
- [0049] 12. Gulbrandsen, H. S.; Serigstad, H.; Lovell Read, M.; Joos, I.; Gundersen, L.-L., *Eur. J. Org. Chem.* 2019, *2019* (35), 6044-6052.
- [0050] 13. Xu, Y.; Chen, Y.; Li, W.; Xie, Q.; Shao, L., *J. Org. Chem.* 2016, *81* (18), 8426-8435.
- [0051] 14. Ishihara, Y.; Azuma, S.; Choshi, T.; Kohno, K.; Ono, K.; Tsutsumi, H.; Ishizu, T.; Hibino, S., *Tetrahedron* 2011, *67* (6), 1320-1333.
- [0052] 15. Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, *48* (3), 572-577.
- [0053] 16. Wang-Ge Shou, Y.-Y. Y., and Yan-Guang Wang, *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 9241-9243.
- [0054] 17. Jaiswal, Y.; Kumar, Y.; Pal, J.; Subramanian, R.; Kumar, A., *Chem. Commun.* 2018, *54* (52), 7207-7210.
- [0055] 18. An, Y.; Zhang, B. S.; Zhang, Z.; Liu, C.; Gou, X. Y.; Ding, Y. N.; Liang, Y. M., *Chem. Commun.* 2020, *56* (44), 5933-5936.