



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112479982 B

(45) 授权公告日 2022.11.08

(21) 申请号 202011448322.4

审查员 周静

(22) 申请日 2020.12.11

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112479982 A

(43) 申请公布日 2021.03.12

(73) 专利权人 浙江工业大学

地址 310006 浙江省杭州市下城区朝晖六  
区潮王路18号

(72) 发明人 贾义霞 张禹 钟超 梁仁校

(74) 专利代理机构 杭州浙科专利事务所(普通  
合伙) 33213

专利代理师 周红芳

(51) Int.Cl.

C07D 209/94 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

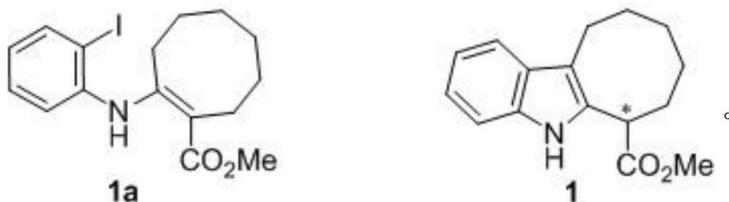
### (54) 发明名称

一种手性吡啶-2,3-并八元碳环化合物的制备方法

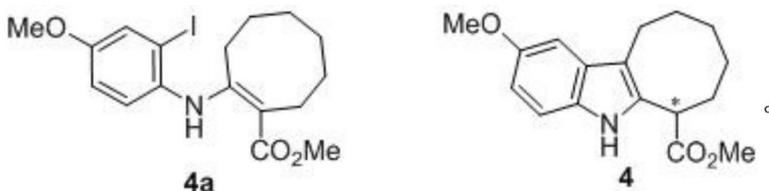
### (57) 摘要

本发明公开了一种手性吡啶-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,具体为:以钯作为催化剂,通过配体和银盐的共同作用,在有机溶剂中,于室温-100℃的温度下反应生成相应的手性吡啶-2,3-并八元碳环化合物。本发明以易制备的2-(2-碘芳氨基)环辛-1-烯-1-羧酸酯衍生物作为原料,通过一步构建一个环和一根化学键并建立吡啶C2位上的手性中心,实现了手性吡啶-2,3-并八元碳环化合物快速构建。该反应条件温和、操作简便,具有反应原料易得、底物适用性广、产率与对映选择性优异和目标产物易分离等优点。

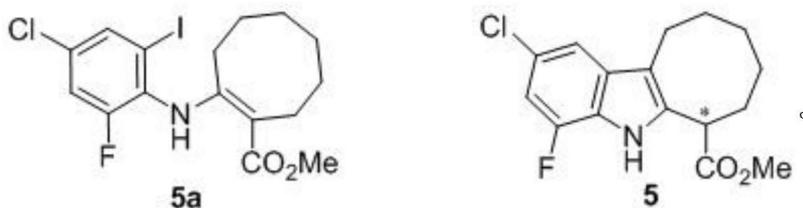
1. 一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,其特征在于在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物0.2mmol,二乙腈二氯化钯10mol%,(S)-DifluorPhos 12mol%,磷酸银2equiv,四氢呋喃2.0mL,0.1M,反应混合物在40℃下反应4h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物,速度为40滴/分钟直至固体完全溶解,然后加入乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法,石油醚:乙酸乙酯=100:1,分离得到目标产物化合物手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物,产率93%,其中,2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物的结构式如式(1a)所示,手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的结构式如式(1)所示:



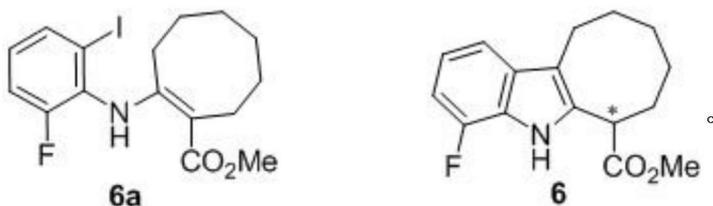
2. 一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,其特征在于在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物0.2mmol,双(二亚苄基丙酮)钯10mol%,(S)-SDP 12mol%,醋酸银2equiv,甲苯2.0mL,0.1M,反应混合物在60℃下反应10h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物,速度为40滴/分钟直至固体完全溶解,然后加入乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法,石油醚:乙酸乙酯=100:1分离得到目标产物化合物4,产率81%,其中,2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物的结构式如式(4a)所示,手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的结构式如式(4)所示:



3. 一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,其特征在于在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物0.2mmol,二乙腈二氯化钯10mol%,(S)-DiFluorPhos 12mol%,磷酸银2eq.,四氢呋喃2.0mL,0.1M,反应混合物在80℃下反应5h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物,速度为40滴/分钟直至固体完全溶解,然后加入乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法,石油醚:乙酸乙酯=100:1,分离得到目标产物化合物5,产率83%,其中,2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物的结构式如式(5a)所示,手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的结构式如式(5)所示:



4. 一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,其特征在于在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物0.2mmol,双(二亚苄基丙酮)钯10mol%,(S)-BINAP 12mol%,醋酸银2equiv,二氯甲烷2.0mL,0.1M,反应混合物在100°C下反应10h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物,速度为40滴/分钟直至固体完全溶解,然后加入乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法,石油醚:乙酸乙酯=100:1,分离得到目标产物化合物6,产率81%,其中,2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物的结构式如式(6a)所示,手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的结构式如式(6)所示:



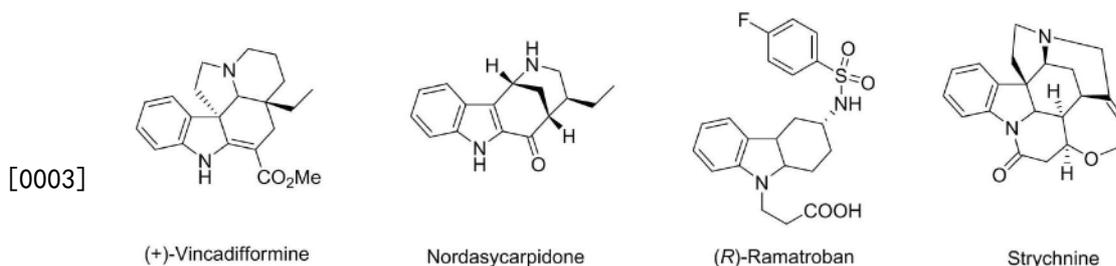
## 一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于不对称催化合成技术领域,涉及一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,更具体地说,涉及一种通过钯催化2-(2-碘芳氨基)环辛-1-烯-1-羧酸酯通过烯炔异构化/分子内不对称芳基化反应合成手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的方法。

### 背景技术

[0002] 吲哚2,3-并环结构的化合物普遍存在于天然产物和生物活性分子中,并在医药、农药、染料、生物等领域受到广泛关注,其结构如式(1)所示的几个化合物,一直是有机合成化学家们的研究对象之一。近年来,利用不同的反应策略实现手性吲哚2,3-并环化合物的合成研究已经有了较多的文献报道。其中,利用过渡金属或有机小分子催化的支链取代吲哚的不对称环加成、不对称芳氢化、或者不对称烯丙基化反应,是实现手性2,3-并环吲哚合成普遍方法。例如,利用不对称环加成的策略,实现脯氨酸催化2-烯基吲哚和反式肉桂醛的不对称Diels-Alder反应;利用不对称芳氢化反应的策略,实现光学纯铂-BIPHEP络合物催化1-甲基-2-(4-戊烯基)-吲哚衍生物的不对称芳氢化反应;利用不对称烯丙基化反应策略,实现醋酸钯-手性亚磷酸酯催化的不对称烯丙基烷基化反应。



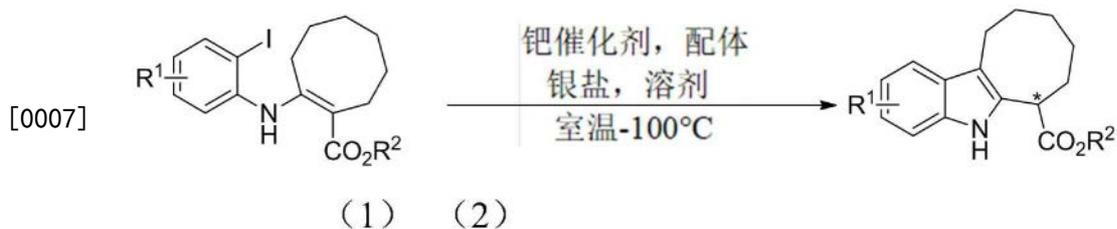
式(1)

[0004] 不过遗憾的是,文献中一般以支链取代吲哚为底物,利用吲哚环的亲核性,通过不对称氢化、不对称环加成、不对称烯丙基化等策略,实现吲哚-2,3-并环化合物的构建,且所得到的手性吲哚并环衍生物多为吲哚-2,3-并六元环或-并五元环化合物,而利用类似的策略尚不能实现手性吲哚-2,3-并八元环的合成。

### 发明内容

[0005] 针对现有技术中存在的上述问题,本发明的目的在于提供一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,它利用容易制备的反应原料,通过钯催化烯炔异构化/分子内不对称芳基化反应过程,一步高效合成含C2苄位手性中心的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物。

[0006] 所述的一种手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法,其特征在于以式(1)所示的2-(2-碘芳氨基)环辛-1-烯-1-羧酸酯为原料,在钯催化剂存在下,通过配体和银盐的共同作用,在有机溶剂中,于室温-100℃温度下进行反应,反应结束后经后处理得式(2)所示的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物,其反应通式如下:



[0008] 式中： $R^1$ 选自烷基、烷氧基或卤素中的一种； $R^2$ 为烷基。

[0009] 所述的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于 $R^1$ 、 $R^2$ 中的烷基选自C1~C10直链或支链的烷烃； $R^1$ 中的烷氧基选自C1~C10直链或支链的烷氧基； $R^1$ 中的卤素选自氟、氯或溴中的一种或两种。

[0010] 所述的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于有机溶剂选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、乙二醇二甲醚、甲苯、间二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮，有机溶剂的体积用量与2-(2-碘芳氨基)环辛-1-烯-1-羧酸酯衍生物的物质量为1~100:1，体积单位为毫升，物质的量单位为毫摩尔。

[0011] 所述手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于钯催化剂选自双(二亚苄基丙酮)钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、醋酸钯、烯丙基氯化钯二聚物、二乙腈二氯化钯、氯化钯、碘化钯、乙酰丙酮钯中的任意一种。

[0012] 所述的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于配体选自(S)-BINAP、(S)-SegPhos、(S)-SynPhos、(S)-MeO-BIPHEP、(S)-DTBM-Segphos、(S)-SDP、(S)-DiFluorPhos的任意一种。

[0013] 所述的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于银盐选自磷酸银、碳酸银、醋酸银、三氟甲磺酸银、四氟硼酸银、硝酸银的任意一种。

[0014] 所述手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于2-(2-碘芳氨基)环辛-1-烯-1-羧酸酯和钯催化剂、配体、银盐的摩尔比为1:0.1~0.4:0.1~0.4:1~5。

[0015] 所述的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于反应温度为40~80℃，反应时间为0.1~72h，优选为5h。

[0016] 所述的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于后处理步骤为：反应结束后，在冰浴条件下缓慢滴加乙酸及冰水混合液直至固体完全溶解，然后加入乙酸乙酯萃取水相三次，合并有机相，加入饱和食盐水洗涤，旋蒸除去溶剂后经柱层析分离得到目标产物，柱层析的流动相为体积比20~100:1的石油醚和乙酸乙酯混合物。

[0017] 所述的手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物的制备方法，其特征在于于乙酸及冰水混合液中，乙酸及冰水的体积比为1:10-10:1，滴加速度为10-50滴/分钟。

[0018] 通过采用上述技术，与现有技术相比，本发明的有益效果如下：

[0019] 本发明通过以2-(2-碘芳氨基)环辛-1-烯-1-羧酸酯为原料，在钯催化剂、配体和银盐等的共同作用下，通过钯催化2-(2-碘芳氨基)环辛-1-烯-1-羧酸酯衍生物通过烯胺异构化/分子内不对称芳基化反应，一步高效合成手性吲哚-2,3-并八元碳环化合物，该反应原料简单易得、操作简便、条件温和，具有官能团容忍性好、底物普适性广、产率高、对映选择性高等优点。

## 具体实施方式

[0020] 下面结合具体实施例对本发明作进一步描述,但本发明的保护范围并不仅限于此;

[0021] 实施例1:

[0022] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物1a (77.0mg, 0.2mmol), 二乙腈二氯化钯 (5.2mg, 10mol%), (S)-DifluorPhos (16.4mg, 12mol%), 磷酸银 (83.6mg, 2equiv), 四氢呋喃 (2.0mL, 0.1M), 反应混合物在40°C下反应4h, 反应结束后, 在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物, 速度为40滴/分钟直至固体完全溶解, 然后加入乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 加入饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物1, 产率93%。

[0023] 通过HPLC测定er值为86/14. [Daicel Chiralpak C3 column (25cm×0.46cm ID), <sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10, 1.0mL/min, 254nm;  $t_{\text{minor}}=8.6\text{min}$ ,  $t_{\text{major}}=9.5\text{min}$ ]. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.93 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.12 (dd, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (ddd, J=14.7, 4.7, 3.6Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.89 (tt, J=13.2, 4.5Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ175.5, 135.4, 130.4, 127.5, 121.3, 119.0, 117.9, 113.6, 110.8, 52.2, 41.1, 35.1, 31.1, 26.5, 25.0, 23.1. HRMS m/z (ESI+): Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): 280.1308 Found: 280.1301.

[0024] 实施例2:

[0025] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物1a (77.0mg, 0.2mmol), 二乙腈二氯化钯 (5.2mg, 10mol%), (S)-DifluorPhos (16.4mg, 12mol%), 磷酸银 (83.6mg, 2equiv), 四氢呋喃 (10.0mL, 0.02M), 反应混合物在40°C下反应4h, 反应结束后, 在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的10/1混合物, 速度为10滴/分钟直至固体完全溶解, 然后加入乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 加入饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物1, 产率83%。

[0026] 通过HPLC测定er值为82/18. [Daicel Chiralpak C3 column (25cm×0.46cm ID), <sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10, 1.0mL/min, 254nm;  $t_{\text{minor}}=8.6\text{min}$ ,  $t_{\text{major}}=9.5\text{min}$ ]. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.93 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.12 (dd, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (ddd, J=14.7, 4.7, 3.6Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.89 (tt, J=13.2, 4.5Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ175.5, 135.4, 130.4, 127.5, 121.3, 119.0, 117.9, 113.6, 110.8, 52.2, 41.1, 35.1, 31.1, 26.5, 25.0, 23.1. HRMS m/z (ESI+): Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): 280.1308 Found: 280.1301.

[0027] 实施例3:

[0028] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物2a

(84.0mg, 0.2mmol), 双(二亚苄基丙酮)钯(23.2mg, 20mol%), (S)-BINAP(30.2mg, 24mol%), 碳酸银(25.5mg, 1equiv), 甲苯(20mL, 0.01M), 反应混合物在40℃下反应1h, 反应结束后, 在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的5/1混合物, 速度为20滴/分钟直至固体完全溶解, 然后加入乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 加入饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物2, 产率72%。

[0029] 通过HPLC测定er值为80/20. [Daicel Chiralpak AD-H column (25cm×0.46cm ID), <sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10, 1.0mL/min, 254nm;  $t_{\text{minor}}=9.0\text{min}$ ,  $t_{\text{major}}=15.6\text{min}$ ]. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.05 (s, 1H), 7.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.45 (ddd, J=15.2, 8.0, 2.6Hz, 1H), 1.34 (ddd, J=18.6, 12.6, 2.5Hz, 1H), 1.10-0.94 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ175.3, 133.7, 132.1, 128.5, 124.7, 121.4, 117.4, 113.4, 111.8, 52.3, 40.9, 35.2, 31.0, 26.4, 25.0, 23.0. HRMS m/z (ESI<sup>-</sup>): Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub> ([M-H]<sup>-</sup>): 290.0953, Found: 290.0956.

[0030] 实施例4:

[0031] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物2a (84.0mg, 0.2mmol), 双(二亚苄基丙酮)钯(11.6mg, 10mol%), (S)-BINAP(15.1mg, 12mol%), 碳酸银(51mg, 2equiv), 四氢呋喃(2.0mL, 0.1M), 反应混合物在40℃下反应1h, 反应结束后, 在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的1/10混合物, 速度为50滴/分钟直至固体完全溶解, 然后加入乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 加入饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物2, 产率75%。

[0032] 通过HPLC测定er值为84/16. [Daicel Chiralpak AD-H column (25cm×0.46cm ID), <sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10, 1.0mL/min, 254nm;  $t_{\text{minor}}=9.0\text{min}$ ,  $t_{\text{major}}=15.6\text{min}$ ]. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.05 (s, 1H), 7.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.45 (ddd, J=15.2, 8.0, 2.6Hz, 1H), 1.34 (ddd, J=18.6, 12.6, 2.5Hz, 1H), 1.10-0.94 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ175.3, 133.7, 132.1, 128.5, 124.7, 121.4, 117.4, 113.4, 111.8, 52.3, 40.9, 35.2, 31.0, 26.4, 25.0, 23.0. HRMS m/z (ESI<sup>-</sup>): Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub> ([M-H]<sup>-</sup>): 290.0953, Found: 290.0956.

[0033] 实施例5:

[0034] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物3a (80.1mg, 0.2mmol), 二乙腈二氯化钯(20.8mg, 40mol%), (S)-SegPhos(34.8mg, 48mol%), 磷酸银(83.6mg, 2equiv), 二氯甲烷(10mL, 0.02M), 反应混合物在40℃下反应5h, 反应结束后, 在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物, 速度为40滴/分钟直至固体完全溶解, 然后加入乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 加入饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物

3,产率70%。

[0035] 通过HPLC测定er值为78/22.[Daicel ChiralpakAD-H column (25cm×0.46cm ID),<sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10,1.0mL/min,254nm; $t_{\text{minor}}=9.0\text{min}$ , $t_{\text{major}}=15.6\text{min}$ ].<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.75(s,1H),7.22(s,1H),7.14(d,J=8.6Hz,1H),6.91-6.83(dd,J=8.1,0.6Hz,1H),4.02(dd,J=12.3,4.8Hz,1H),3.70(s,3H),3.03-2.91(m,1H),2.53-2.42(m,1H),2.37(s,3H),1.94(ddd,J=11.4,7.9,4.4Hz,1H),1.80(ddd,J=12.8,9.0,4.9Hz,2H),1.60-1.47(m,2H),1.40(td,J=12.8,6.6Hz,1H),1.33-1.20(m,1H),0.98(ddd,J=17.4,11.0,7.1Hz,1H);<sup>13</sup>C NMR (125MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ175.5,133.7,130.5,128.1,127.6,122.8,117.6,113.1,110.5,52.1,41.1,35.1,31.1,26.5,25.0,23.1,21.5.HRMS m/z (ESI+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>):294.1465,Found:294.1462.

[0036] 实施例6:

[0037] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物3a (80.1mg,0.2mmol),二乙腈氯化钾(5.2mg,10mol%),(S)-SegPhos(7.3mg,12mol%),磷酸银(83.6mg,2equiv),四氢呋喃(2.0mL,0.1M),反应混合物在40℃下反应5h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的1/1混合物,速度为45滴/分钟直至固体完全溶解,然后加入乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物3,产率74%。

[0038] 通过HPLC测定er值为84/16.[Daicel ChiralpakAD-H column (25cm×0.46cm ID),<sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10,1.0mL/min,254nm; $t_{\text{minor}}=9.0\text{min}$ , $t_{\text{major}}=15.6\text{min}$ ].<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.75(s,1H),7.22(s,1H),7.14(d,J=8.6Hz,1H),6.91-6.83(dd,J=8.1,0.6Hz,1H),4.02(dd,J=12.3,4.8Hz,1H),3.70(s,3H),3.03-2.91(m,1H),2.53-2.42(m,1H),2.37(s,3H),1.94(ddd,J=11.4,7.9,4.4Hz,1H),1.80(ddd,J=12.8,9.0,4.9Hz,2H),1.60-1.47(m,2H),1.40(td,J=12.8,6.6Hz,1H),1.33-1.20(m,1H),0.98(ddd,J=17.4,11.0,7.1Hz,1H);<sup>13</sup>C NMR (125MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ175.5,133.7,130.5,128.1,127.6,122.8,117.6,113.1,110.5,52.1,41.1,35.1,31.1,26.5,25.0,23.1,21.5.HRMS m/z (ESI+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>):294.1465,Found:294.1462.

[0039] 实施例7:

[0040] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物4a (83.0mg,0.2mmol),双(二亚苄基丙酮)(11.6mg,10mol%),(S)-SDP(7.1mg,12mol%),醋酸银(32.1mg,2equiv),甲苯(0.2mL,1M),反应混合物在60℃下反应10h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物,速度为40滴/分钟直至固体完全溶解,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物4,产率75%。

[0041] 通过HPLC测定er值为77/23.[Daicel Chiralpak AD-H column (25cm×0.46cm ID),<sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=80/20,0.7mL/min,254nm; $t_{\text{minor}}=13.3\text{min}$ , $t_{\text{major}}=20.7\text{min}$ ].<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.81(s,1H),7.20(d,J=8.6Hz,1H),6.95(d,J=2.1Hz,1H),6.78(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),4.07(dd,J=12.3,4.8Hz,1H),3.84(s,3H),3.76(s,3H),3.07-2.88(m,1H),2.65-2.46(m,1H),2.00(tt,J=10.9,4.0Hz,1H),1.87(ddd,J=16.9,10.5,6.8Hz,2H),1.65-1.55(m,2H),1.47(td,J=12.7,6.6Hz,1H),1.38-1.26(m,1H),1.13-1.00(m,

1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 175.4, 153.8, 131.3, 130.6, 127.8, 113.3, 111.4, 111.1, 100.0, 55.8, 52.1, 41.1, 35.1, 31.0, 26.5, 25.0, 23.1. HRMS  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 288.1594, Found: 288.1604.

[0042] 实施例8:

[0043] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物4a (83.0mg, 0.2mmol), 双(二亚苄基丙酮)钯(11.6mg, 10mol%), (S)-SDP(7.1mg, 12mol%), 醋酸银(32.1mg, 2equiv), 甲苯(2.0mL, 0.1M), 反应混合物在60°C下反应10h, 反应结束后, 在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物, 速度为40滴/分钟直至固体完全溶解, 然后加入乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 加入饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物4, 产率81%。

[0044] 通过HPLC测定er值为80/20. [Daicel Chiralpak AD-H column (25cm $\times$ 0.46cm ID),  $^n$ hexane/ $^i$ PrOH=80/20, 0.7mL/min, 254nm;  $t_{\text{minor}}$ =13.3min,  $t_{\text{major}}$ =20.7min].  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.81 (s, 1H), 7.20 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J$ =8.7, 2.4Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J$ =12.3, 4.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.07-2.88 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 1H), 2.00 (tt,  $J$ =10.9, 4.0Hz, 1H), 1.87 (ddd,  $J$ =16.9, 10.5, 6.8Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.47 (td,  $J$ =12.7, 6.6Hz, 1H), 1.38-1.26 (m, 1H), 1.13-1.00 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 175.4, 153.8, 131.3, 130.6, 127.8, 113.3, 111.4, 111.1, 100.0, 55.8, 52.1, 41.1, 35.1, 31.0, 26.5, 25.0, 23.1. HRMS  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 288.1594, Found: 288.1604.

[0045] 实施例9:

[0046] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物5a (87.4mg, 0.2mmol), 二乙腈二氯化钯(5.2mg, 10mol%), (S)-DiFluorPhos(16.4mg, 12mol%), 磷酸银(83.6mg, 2eq.), *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5mL, 0.2M), 反应混合物在80°C下反应5h, 反应结束后, 在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物, 速度为40滴/分钟直至固体完全溶解, 然后加入乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 加入饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物5, 产率77%。

[0047] 通过HPLC测定er值为87/13. [Daicel Chiralpak AD-H column (25cm $\times$ 0.46cm ID),  $^n$ hexane/ $^i$ PrOH=90/10, 0.8mL/min, 254nm;  $t_{\text{minor}}$ =5.7min,  $t_{\text{major}}$ =6.4min].  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.20 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$ =1.6Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J$ =10.6, 1.7Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J$ =12.4, 4.8Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 175.0, 149.7, 147.7, 132.9, 131.3 (d,  $J$ =6.2Hz), 124.0 (d,  $J$ =8.6Hz), 122.1 (d,  $J$ =12.8Hz), 114.3 (d,  $J$ =2.1Hz), 113.5 (d,  $J$ =3.4Hz), 107.5 (d,  $J$ =20.2Hz), 52.4, 41.0, 35.3, 30.9, 26.4, 25.0, 23.2. HRMS  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>): Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_2$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 308.0859, Found: 308.0858.

[0048] 实施例10:

[0049] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物5a (87.4mg, 0.2mmol), 二乙腈二氯化钯(5.2mg, 10mol%), (S)-DiFluorPhos(16.4mg,

12mol%),磷酸银(83.6mg,2eq.),四氢呋喃(2.0mL,0.1M),反应混合物在80℃下反应5h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物,速度为40滴/分钟直至固体完全溶解,然后加入乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物5,产率83%。

[0050] 通过HPLC测定er值为87/13.[Daicel Chiralpak AD-H column(25cm×0.46cm ID),<sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10,0.8mL/min,254nm; $t_{\text{minor}}=5.7\text{min}$ , $t_{\text{major}}=6.4\text{min}$ ].<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.20(s,1H),7.25(d,J=1.6Hz,1H),6.86(dd,J=10.6,1.7Hz,1H),4.09(dd,J=12.4,4.8Hz,1H),3.81(s,3H),3.01-2.88(m,1H),2.59-2.47(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.97-1.81(m,2H),1.68-1.56(m,2H),1.51-1.40(m,1H),1.40-1.31(m,1H),1.09-0.96(m,1H);<sup>13</sup>C NMR(125MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ175.0,149.7,147.7,132.9,131.3(d,J=6.2Hz),124.0(d,J=8.6Hz),122.1(d,J=12.8Hz),114.3(d,J=2.1Hz),113.5(d,J=3.4Hz),107.5(d,J=20.2Hz),52.4,41.0,35.3,30.9,26.4,25.0,23.2.HRMS m/z(ESI<sup>-</sup>):Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClFNO<sub>2</sub>([M-H]<sup>-</sup>):308.0859,Found:308.0858.

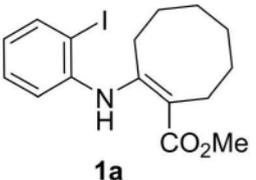
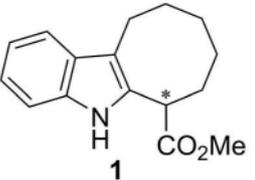
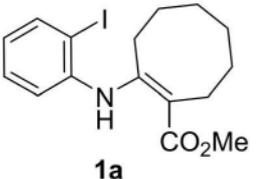
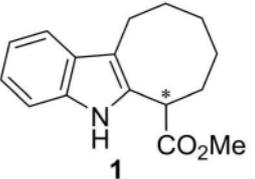
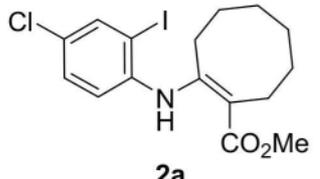
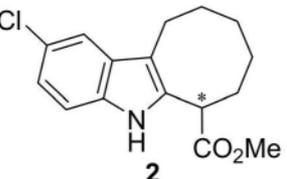
[0051] 实施例11:

[0052] 在反应管中依次加入2-(2-碘苯基氨基)环辛-1-烯-1-甲酸甲酯衍生物6a(80.6mg,0.2mmol),双(二亚苄基丙酮)钯(11.6mg,10mol%),(S)-BINAP(15.1mg,12mol%),醋酸银(32.1mg,2equiv),二氯甲烷(2.0mL,0.1M),反应混合物在100℃下反应10h,反应结束后,在冰浴条件下缓慢滴加乙酸以及冰水的2/1混合物,速度为40滴/分钟直至固体完全溶解,然后加入乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,加入饱和食盐水洗涤,旋蒸除去溶剂后采用柱层析分离的方法(石油醚:乙酸乙酯=100:1)分离得到目标产物化合物6,产率81%。

[0053] 通过HPLC测定er值为79/21.[Daicel Chiralpak OD-H column(25cm×0.46cm ID),<sup>n</sup>hexane/<sup>i</sup>PrOH=90/10,0.7mL/min,254nm; $t_{\text{major}}=5.9\text{min}$ , $t_{\text{minor}}=9.5\text{min}$ ].<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.10(s,1H),7.27(d,J=7.9Hz,1H),6.97(td,J=7.9,4.7Hz,1H),6.84(dd,J=11.2,7.8Hz,1H),4.11(dd,J=12.4,4.8Hz,1H),3.80(s,3H),3.12-2.98(m,1H),2.65-2.51(m,1H),2.12-2.00(m,1H),1.90(tt,J=13.0,4.6Hz,2H),1.71-1.57(m,2H),1.48(tdd,J=10.0,6.4,3.5Hz,1H),1.41-1.31(m,1H),1.05(tdd,J=13.0,8.7,4.1Hz,1H);<sup>13</sup>C NMR(125MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ175.2,149.5(d,J=243.6Hz),131.4,131.3(d,J=5.6Hz),123.6(d,J=12.8Hz),119.2(d,J=6.2Hz),114.5(d,J=2.0Hz),113.7(d,J=3.2Hz),106.3(d,J=16.3Hz),52.3,41.1,35.2,31.1,26.5,25.1,23.3.HRMS m/z(ESI<sup>-</sup>):Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>2</sub>([M-H]<sup>-</sup>):274.1249,Found:274.1244.

[0054] 实施例1~11涉及具体C2苄位手性的稠环1-H吡啶类化合物的合成方法对应的实验结果列于表1:

[0055] 表1铜催化合成吡啶酮反应结果<sup>[a]</sup>

实施例	原料	产物	时间	收率 [b]
1	 <b>1a</b>	 <b>1</b>	4 h	93%
2	 <b>1a</b>	 <b>1</b>	4 h	83%
3	 <b>2a</b>	 <b>2</b>	1 h	72%

[0056]

4	 2a	 2	1 h	75%
5	 3a	 3	5 h	70%
6	 3a	 3	5 h	74%
7	 4a	 4	10 h	75%
8	 4a	 4	10 h	81%
9	 5a	 5	5 h	77%
10	 5a	 5	5 h	83%
11	 6a	 6	10 h	81%

[0057]

[0058] <sup>[a]</sup>反应条件见实施例；<sup>[b]</sup>分离收率。

[0059] 以上所述仅为本发明的几种具体实施例，其描述较为具体和详细，但本发明的保

护范围并不局限于此。任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,可轻易想到的变化或替换,都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。