



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114478351 A

(43) 申请公布日 2022.05.13

(21) 申请号 202210074585.6

(22) 申请日 2022.01.21

(71) 申请人 苏州大学

地址 215137 江苏省苏州市相城区济学路8号

(72) 发明人 孙宏枚 孟蝶蝶

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务有限公司 32103

专利代理师 孙周强 陶海锋

(51) Int. Cl.

C07D 209/12 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

一种合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法

(57) 摘要

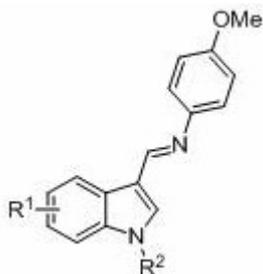
本发明公开了一种合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的新方法,即在镁屑存在下,以含1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子的铁(III)配合物为催化剂,通过芳基乙烯与吡啶-3-甲醛亚胺的氢杂芳基化反应合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物。与现有合成技术相比较,本发明避免使用敏感易燃的格氏试剂和添加剂 TMEDA,因此更具安全性和原子经济性,同时底物的适用性也更大,这是首例在镁屑的作用下铁系催化剂实现的氢杂芳基化反应。

1. 一种合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,其特征在于,包括以下步骤,在惰性气体气氛中,混合催化剂、镁、吡啶-3-甲醛亚胺、芳基乙烯和溶剂,然后进行反应,再经过酸化,得到 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物;所述催化剂为含咪唑阳离子的铁(III)配合物。

2. 根据权利要求1所述合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,其特征在于,用盐酸酸化。

3. 根据权利要求1所述合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,其特征在于,所述催化剂为[HIMes][FeBr₄]。

4. 根据权利要求1所述合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,其特征在于,吡啶-3-甲醛亚胺由下列化学结构式表达:



R¹为氢、甲基、甲氧基、氟中的一种;R²为甲基或者苄基;

芳基乙烯由下列化学结构式表达:



Ar为芳基、取代芳基、杂环芳基。

5. 根据权利要求4所述合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,其特征在于,芳基乙烯包括苯乙烯、邻甲氧基苯乙烯、间甲氧基苯乙烯、对甲氧基苯乙烯、对甲基苯乙烯、对三氟甲基苯乙烯、对三甲基硅基苯乙烯、对二苯胺基苯乙烯、对吗啉苯乙烯、2-乙烯基萘、2-乙烯基吡啶或者2-乙烯基苯并咪唑。

6. 根据权利要求1所述合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,其特征在于,所述反应的温度为25~80 °C,时间为16~48小时。

7. 根据权利要求1所述合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,其特征在于,催化剂、镁、吡啶-3-甲醛亚胺、芳基乙烯的摩尔比为0.03~0.08:0.8~1:1:1.2~1.6。

8. 根据权利要求1所述合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法制备的 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物。

9. 含咪唑阳离子的铁(III)配合物在合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物反应中的应用,其特征在于,含咪唑阳离子的铁(III)配合物为[HIMes][FeBr₄]。

10. 根据权利要求9所述的应用,其特征在于,反应在镁存在下进行。

一种合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成制备技术领域,具体涉及到一种合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的新方法。

背景技术

[0002] α -烷基取代吡啶-3-甲醛是一类重要的结构片段,广泛存在于天然产物、药物和生物活性分子中,具有重要的合成价值。在过去的十多年间,过渡金属催化的芳基乙烯与吡啶类化合物的氢杂芳基化反应因其100%的原子经济性逐步发展成为一种合成 α -烷基取代吡啶类化合物的新方法。但是,目前涉及铁系催化剂的文献报道只有两篇。2015年,Yoshikai课题组在敏感易燃的格氏试剂环己基氯化镁(CyMgCl)和过量的添加剂N,N,N',N'-四甲基乙二胺(TMEDA)存在下,以乙酰丙酮铁(Fe(acac)₃)和咪唑盐SIXy1·HCl(SIXy1为1,3-二(2,6-二甲基苯基)咪唑啉阳离子)为催化体系,实现了芳基乙烯与吡啶-3-甲醛亚胺的氢杂芳基化反应。2017年,Ackermann课题组在敏感易燃的格氏试剂CyMgCl和过量的添加剂TMEDA存在下,以Fe(acac)₃和手性咪唑盐为催化体系,实现了芳基乙烯与吡啶-3-甲醛亚胺的对映选择性氢杂芳基化反应。由此可见,目前报道的铁系催化剂催化的芳基乙烯与吡啶类化合物的氢杂芳基化反应都需要使用敏感易燃的格氏试剂和过量的添加剂TMEDA才能使反应得以进行,这既限制了其官能团耐受性(例如对三氟甲基苯乙烯、对三甲基硅基苯乙烯、对吗啉苯乙烯、2-乙烯基吡啶和2-乙烯基苯并呋喃等其不能耐受),同时也降低了反应的原子经济性。因此,需要研发新的制备方法以提高合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的安全性以及工业实用性。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的新方法,在镁屑存在下,以含1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子的铁(III)配合物为催化剂,通过芳基乙烯与吡啶-3-甲醛亚胺的氢杂芳基化反应合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物,本发明无需现有技术必要的格氏试剂以及TMEDA,而且催化剂是一种简单易得、具有明确结构和空气稳定性的铁(III)配合物。

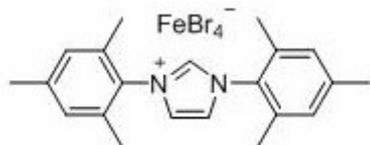
[0004] 本发明采用如下技术方案:

一种合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的方法,包括以下步骤,在惰性气体气氛中,催化剂、镁、吡啶-3-甲醛亚胺、芳基乙烯和溶剂,然后进行反应,再经过酸化,得到 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物;具体的,反应后用稀盐酸酸化,然后用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯,得到 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物,可进行定量分析。催化剂为含1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子的铁(III)配合物。

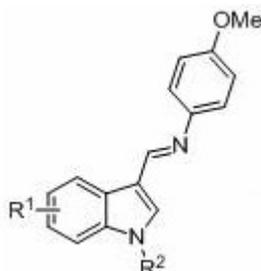
[0005] 含1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子的铁(III)配合物在合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物反应中的应用。

[0006] 本发明中,含1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子的铁(III)配合物为[HIMes]

[FeBr₄],其化学结构式如下:



本发明中,吡啶-3-甲醛亚胺由下列化学结构式表达:



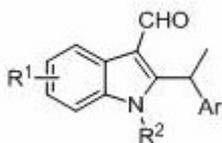
R¹为氢、甲基、甲氧基、氟中的一种;R²为甲基或者苄基。

[0007] 本发明中,芳基乙烯由下列化学结构式表达:



Ar为芳基、取代芳基、杂环芳基;优选的,芳基乙烯包括苯乙烯、邻甲氧基苯乙烯、间甲氧基苯乙烯、对甲氧基苯乙烯、对甲基苯乙烯、对三氟甲基苯乙烯、对三甲基硅基苯乙烯、对二苯胺基苯乙烯、对吗啉苯乙烯、2-乙炔基萘、2-乙炔基吡啶或者2-乙炔基苯并呋喃。

[0008] 本发明中, α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物由下列化学结构式表达:



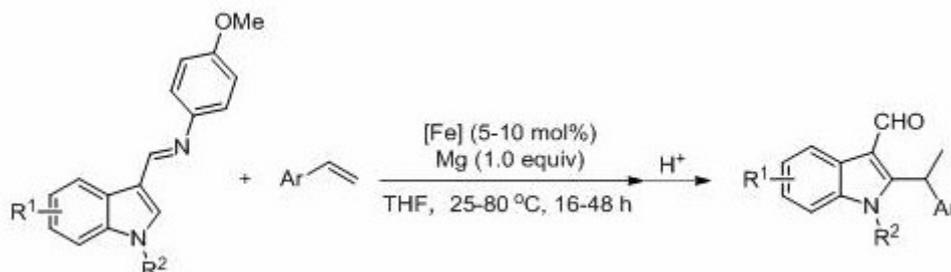
式中取代基源自吡啶-3-甲醛亚胺、芳基乙烯。

[0009] 上述技术方案中,所述反应的温度为25~80 °C,时间为16~48小时。

[0010] 上述技术方案中,所述惰性气体为氩气或者氮气;所述溶剂为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃等。

[0011] 上述技术方案中,催化剂、镁、吡啶-3-甲醛亚胺、芳基乙烯的摩尔比为0.03~0.08:0.8~1:1:1.2~1.6。优选的技术方案中,以物质的量计,芳基乙烯的用量是吡啶类化合物的1.5倍,镁的用量是吡啶类化合物的1倍,催化剂的用量是吡啶类化合物摩尔量的5%;反应的温度是40°C,反应的时间为24小时。

[0012] 本发明制备 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物的反应过程可如下表示:



由于上述技术方案的运用,本发明具有下列优点:

1. 本发明在镁屑存在下,以含1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子的铁(III)配合物为催化剂,实现了芳基乙烯与吡啶-3-甲醛亚胺的氢杂芳基化反应,为合成 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物提供了一种新方法。

[0013] 2. 本发明公开的制备方法条件温和,不需要使用敏感易燃的格氏试剂和过量的添加剂,具有较好的底物适用性,不仅适用于含供电子取代基的芳基乙烯,也适用于含吸电子取代基的芳基乙烯以及杂环烯烃。

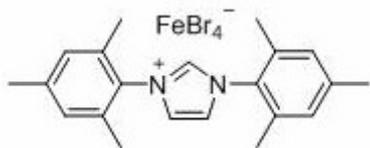
具体实施方式

[0014] 本发明的原料为市售产品,具体操作方法以及测试方法为本领域常规方法,收率为分离收率(表中除外)。

[0015] 下面结合实施例对本发明作进一步描述:

实施例一:含1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子(分子式为[HIMes]⁺[FeBr₄]⁻),([HIMes]⁺为1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑阳离子)的铁(III)配合物的合成。

[0016] 将1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)咪唑溴盐(0.38克,1.0毫摩尔)加入到三溴化铁(0.27克,0.9毫摩尔)的四氢呋喃溶液中,60 °C下反应24小时,真空抽去溶剂,己烷洗涤,抽干,用四氢呋喃萃取,离心清液转移,在清液中加入己烷重结晶,室温下析出红棕色固体粉末,产率85%。化学结构式如下:



对产物进行元素分析,结果如下所示:

元素分析

	C: (%)	H: (%)	N: (%)
理论值	37.04	3.70	4.11
实际值	36.52	3.95	3.95

由于铁的配合物有顺磁性,所以没有对其进行核磁表征。

[0017] 配合物[HIMes]⁺[FeBr₄]⁻是以离子对的形式存在的,其中阴离子[FeBr₄]⁻通过拉曼光谱进行了表征,发现其在204 cm⁻¹处有特征峰,与文献报道的相符合(Melissa, S. S.; Eric, R. S.; Eric, V. P.; Freeman, R. G., *Inorg. Chem.*, 2001, 40, 2298)。配合物的阳离子部分[HIMes]⁺通过质谱进行了表征,发现其在305.2011处有一个分子离子峰,理论上此分子离子峰在305.2012,实测与理论一致。证明所得化合物为目标化合物。

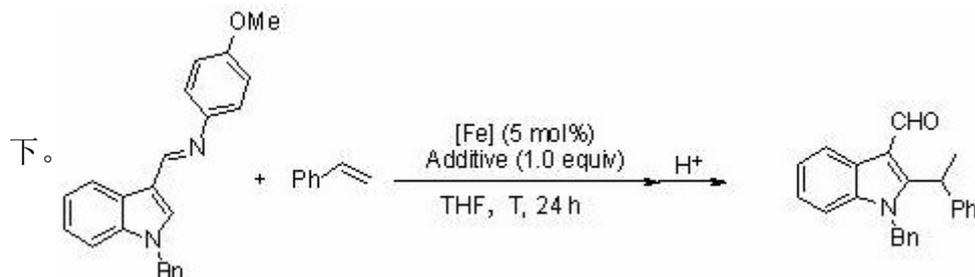
[0018] 实施例二 [HIMes]⁺[FeBr₄]⁻为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、苯乙烯(86微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,再加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以

乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率93%。

[0019] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 10H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.05 (q, $J = 7.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

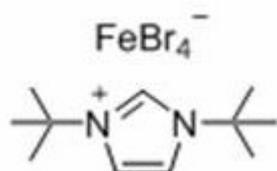
[0020] 在上述苯乙烯与*N*-苄基吡啶-3-甲醛亚胺的反应的基础上做单因素变化,结果如



序号	铁催化剂	添加剂	温度 (°C)	收率 (%)
1	[HI <i>t</i> Bu][FeBr ₄]	Mg	40	25
2	[HIMes][FeBr ₄]	Mg	40	97 (93 ^b)
3	[HIMes][FeBr ₄]	Mn	40	-
4	[HIMes][FeBr ₄]	Zn	40	-
5	[HIMes][FeBr ₄]	Mg	30	72
6	[HIMes][FeBr ₄]	Mg	50	90
7	[HIMes][FeBr ₄]	Mg	60	73
8	[HIMes][FeBr ₄]	Mg	80	63
9	-	Mg	40	-

^a反应条件:*N*-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(0.5 mmol),苯乙烯(0.75 mmol),铁催化剂(5 mol%),添加剂(0.5 mmol),四氢呋喃(1.5 mL),24 h,产物的收率以正十二烷作为内标通过气相确定。^b分离收率。

[0021] [HI*t*Bu][FeBr₄] 化学结构式如下:



实施例三 [HIMes][FeBr₄]为催化剂,催化*N*-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与邻甲氧基苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、*N*-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、邻甲氧基苯乙

烯(100微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于25 °C下反应48小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率96%。

[0022] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.93 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0023] 实施例四 $[\text{HIMes}][\text{FeBr}_4]$ 为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与间甲氧基苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、间甲氧基苯乙烯(100微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于25 °C下反应48小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率92%。

[0024] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 6H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.02 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0025] 实施例五 $[\text{HIMes}][\text{FeBr}_4]$ 为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与对甲氧基苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、对甲氧基苯乙烯(104微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率92%。

[0026] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 12.3, 8.3$ Hz, 3H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.00 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0027] 实施例六 $[\text{HIMes}][\text{FeBr}_4]$ 为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与对甲基苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、对甲基苯乙烯(99微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应16小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率95%。

[0028] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 3H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.03 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0029] 实施例七 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与对三氟甲基苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、对三氟甲基苯乙烯(111微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于60 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率68%。

[0030] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

实施例八 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与对三甲基硅基苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、三甲基硅基苯乙烯(154微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率92%。

[0031] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.05 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.28 (s, 9H)。

[0032] 实施例九 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与对二苯氨基苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、对二苯氨基苯乙烯(271.0毫克,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率93%。

[0033] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.46 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 4H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz,

3H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 9H), 7.12 - 7.09 (m, 2H), 5.57 - 5.45 (m, 2H), 5.19 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0034] 实施例十 [HIMes][FeBr₄]为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与对吗啉苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、对吗啉苯乙烯(142.0毫克,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率92%。

[0035] 将产物溶于CDCl₃中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 15.1, 8.4 Hz, 3H), 6.92 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.98 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.12 (s, 4H), 1.72 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

实施例十一 [HIMes][FeBr₄]为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与2-乙烯基萘的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、2-乙烯基萘(154毫克,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率88%。

[0036] 将产物溶于CDCl₃中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H)。

[0037] 实施例十二 [HIMes][FeBr₄]为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与2-乙烯基吡啶的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、2-乙烯基吡啶(81微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于50 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率72%。

[0038] 将产物溶于CDCl₃中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 6H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.05 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

[0039] 实施例十三 [HIMes][FeBr₄]为催化剂,催化N-苄基吡啶-3-甲醛亚胺与2-乙烯基

苯并咪唑的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(33.8毫克,0.05毫摩尔,10 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基咪唑-3-甲醛亚胺(169.6毫克,0.5毫摩尔)、2-乙烯基苯并咪唑(102微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于50 °C下反应48小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率54%。

[0040] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H)。

[0041] 实施例十四 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-甲基咪唑-3-甲醛亚胺与苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-甲基咪唑-3-甲醛亚胺(132.2毫克,0.5毫摩尔)、苯乙烯(86微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率90%。

[0042] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 8H), 5.20 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0043] 实施例十五 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-苄基-5-甲氧基咪唑-3-甲醛亚胺与苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-甲基-5-甲氧基咪唑-3-甲醛亚胺(185.1毫克,0.5毫摩尔)、苯乙烯(86微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率91%。

[0044] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.98 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0045] 实施例十六 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-苄基-5-氟-咪唑-3-甲醛亚胺与苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-甲基-5-氟-咪唑-3-甲醛亚胺(179.1毫克,0.5毫摩尔)、苯乙烯(86微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于40 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯

(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率87%。

[0046] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.17 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 5H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (td, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 5.00 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0047] 实施例十七 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-苄基-6-氯-吡啶-3-甲醛亚胺与苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-甲基-6-氯-吡啶-3-甲醛亚胺(187.1毫克,0.5毫摩尔)、苯乙烯(86微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于50 °C下反应24小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率80%。

[0048] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 5H), 7.21 (dd, $J = 16.9, 7.5$ Hz, 4H), 7.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 5.20 - 5.17 (m, 2H), 4.98 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0049] 实施例十八 [HIMes][FeBr_4]为催化剂,催化N-苄基-7-甲基吡啶-3-甲醛亚胺与苯乙烯的氢杂芳基化反应

氩气保护下,在反应瓶中依次加入催化剂(16.9毫克,0.025毫摩尔,5 mol%)、镁屑(12.0毫克,0.5毫摩尔)、N-苄基-7-甲基吡啶-3-甲醛亚胺(177.1毫克,0.5毫摩尔)、苯乙烯(86微升,0.75毫摩尔)、四氢呋喃(1.5毫升)作溶剂,于80 °C下反应16小时,用水淬灭反应,加稀盐酸(2摩尔/升,1.5毫升)进行酸化,反应产物用乙酸乙酯萃取,通过柱层析分离提纯(以乙酸乙酯/石油醚体积比为1:5的混合溶剂为展开剂),产率86%。

[0050] 将产物溶于 CDCl_3 中(约0.4 mL),封管,室温下于Unity Inova-400型NMR仪上测定表征: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 5H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.97 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

[0051] 现有技术对于铁系催化剂催化的芳基乙烯与吡啶-3-甲醛亚胺的氢杂芳基化反应都需要使用敏感易燃的格氏试剂和过量的添加剂TMEDA才能使反应得以进行,这就限制了其官能团耐受性和潜在应用价值。因此,本发明在镁屑存在下,以铁(III)配合物为催化剂,在温和的条件下通过芳基乙烯与吡啶-3-甲醛亚胺的氢杂芳基化反应来构建 α -烷基取代吡啶-3-甲醛类化合物具有显而易见的创新性、安全性和更好的潜在应用价值。