

钯催化 *N*-磺酰基吲哚衍生物碳氢键芳基化反应

谭晶, 孙美娇, 吴文倩, 彭进松, 陈春霞*

(东北林业大学 化学化工与资源利用学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 以碘代芳烃为芳基化试剂, 探讨了 *N*-对甲苯磺酰基吲哚通过磺酰基团导向的钯催化 C—H 键选择性芳基化反应过程。结果表明, 以醋酸钯为催化剂、三苯基膦为配体、碳酸钠为碱、碳酸银为添加剂的条件下, *N*-对甲苯磺酰基吲哚在 1,4-二氧六环溶剂中于 120 °C 下反应 24 h 可获得 2 位和 2,7 位芳基化的产物, 反应总产率可达 93%。在该条件下, 通过改变底物和碘代芳烃的结构测试了该法的适用范围与局限性, 共制备得到 28 种芳基化吲哚衍生物, 总产率为 22%~93%, 产物经 ¹HNMR、¹³CNMR 和 HRMS 表征确定了其化学结构。

关键词: 钯催化; 吲哚骨架; C—H 官能化; 芳基化; 导向基团; 催化技术

中图分类号: TQ426; O641.4 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2024) 01-0147-12

Pd-catalyzed C—H arylation of *N*-sulfonyl indole derivatives

TAN Jing, SUN Meijiao, WU Wenqian, PENG Jinsong, CHEN Chunxia*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Resource Utilization, Northeast Forestry University, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: The sulfonyl-directing group guided and palladium catalyzed selective C—H arylation of *N*-*p*-toluenesulfonyl indole was investigated using iodoaromatic hydrocarbons as arylation reagent. The results showed that *N*-*p*-toluenesulfonyl indole could be converted into 2- and 2,7-arylated products with an overall yield of 93% in 1,4-dioxane at 120 °C for 24 h with palladium acetate as catalyst, triphenylphosphine as ligand, Na₂CO₃ as base and Ag₂CO₃ as additive. Under these optimized conditions, the applicability and limitation of the synthetic method were examined by changing the structure of the reaction substrate and aryl iodides. As a result, 28 indole-based compounds with overall yields ranging from 22%~93% were synthesized, and characterized by ¹HNMR, ¹³CNMR and HRMS spectra for structure confirmation.

Key words: palladium catalysis; indole framework; C—H functionalization; arylation; directing group; catalysis technology

吲哚环是自然界中最常见的一种杂环结构, 是有机合成中的重要中间体^[1-8]。在过去的几十年间, 科学家们对吲哚天然产物和吲哚衍生物进行了广泛研究^[9], 发现诸多吲哚类化合物 (图 1) 具有优异的药理活性, 如抗肿瘤^[10-14]、抗病毒^[15-16]、抑菌^[17]和抗抑郁^[18]等。吲哚化合物展现出与不同类型受体良好的结合能力, 在细胞的许多生命活动中发挥着至关重要的作用^[19-20], 现已成为药物开发的优势骨架结构, 由此开发出的多种上市吲哚药物在保护生命

安全和保障生活质量上发挥着重要作用^[21]。

近十年来, 科学家们一直致力于芳基吲哚类化合物的合成研究, 已发展了 3 种主要方法: (1) 通过带有不同取代基的苯胺直接环化反应生成吲哚衍生物; (2) 基于吲哚骨架预官能团化后进行的结构修饰合成; (3) 过渡金属^[22-25]催化不同位点的吲哚 C—H 键直接官能化反应而实现吲哚衍生物的合成。与传统的亲电/亲核合成法相比, 基于碳氢键活化的直接官能化技术具有高步骤经济性和原子经济性特点。

收稿日期: 2023-04-13; 定用日期: 2023-06-06; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230306

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (ZD2021C001)

作者简介: 谭晶 (1998—), 女, 硕士生, E-mail: 1399156641@qq.com。联系人: 陈春霞 (1978—), 女, 教授, E-mail: ccx0109@nefu.edu.cn。

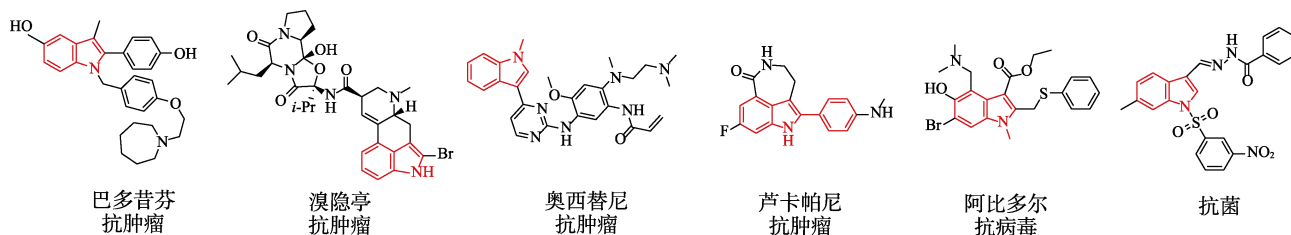
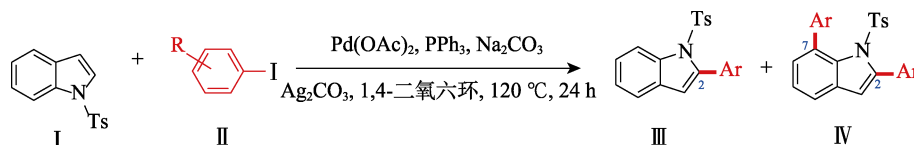


图 1 含有吲哚骨架的代表性药物分子和生物活性化合物

Fig. 1 Representative drug molecules and biological active compounds containing indole backbone

过渡金属催化^[26]吲哚 C—H 直接官能化反应作为一种强有力的后修饰手段的研究得到了快速发展^[27-29]。目前,过渡金属催化 C—H 活化成芳基吲哚衍生物依然存在一些问题:(1)对高反应活性芳基化试剂(如高价碘试剂或重氮盐)的依赖^[30-31];(2)较低的区域选择性,特别是当芳基化反应涉及到 2,3 位未取代的吲哚底物时^[32];(3)对定位基团的依赖^[33-34],尤其是嘧啶、吡啶等含氮基团^[35-36]。

N-磺酰基吲哚类化合物通常具有较好的生物活性^[37-39],同时磺酰基常作为含氮化合物的保护基团和 C—H 活化的定位基团在有机合成中发挥着重要作用。因此,本文以简单易得的 *N*-对甲苯磺酰基吲哚(I)和碘苯类化合物(II)为原料,拟通过钯催化磺酰基官能团导向的吲哚环 2 和 7 位的 C—H 活化反应得到较优产率的芳基化吲哚衍生物,合成路线如下所示。



R 代表氢、烷基、烷氧基、芳基、卤素、酯基、三氟甲基、三氟甲氧基; Ts 代表对甲苯磺酰基; Ar 代表芳基

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

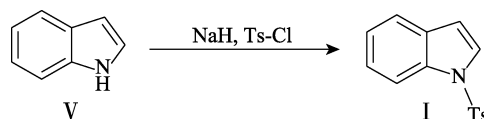
碘苯(II a)、4-碘甲苯(II b)、3-碘甲苯(II c)、2-碘甲苯(II d)、1-乙基-4-碘苯(II e)、2-碘苯甲醚(II f)、1-碘萘(II g)、3,5-二甲氧基碘苯(II h)、4-氟碘苯(II i)、3-氟碘苯(II j)、2-氟碘苯(II k)、1-氯-2-碘苯(II l)、3-碘苯乙酮(II m)、4-三氟甲氧基碘苯(II n)、4-碘苯甲醚(II o)、3-碘苯甲醚(II p)、4-碘联苯(II q)、4-氯碘苯(II r)、4-碘苯甲酸甲酯(II s)、3,4-二氯碘苯(II t)、3-三氟甲基碘苯(II u)、3-氯碘苯(II v)、2-甲基吲哚(VI)、吲哚(V)、对甲苯磺酰氯(TsCl)、氢氧化钠、醋酸钯、碳酸银、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、叔丁醇钠、磷酸三钾、三乙胺、三苯基膦(PPh_3)、邻甲基三苯基膦、三环己基膦、2-二叔丁基膦基联苯、2',6'-二甲氧基-2-二环己基膦基联苯、2-二环己基膦基联苯、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、1,2-双(二苯基膦)乙烷、1,4-二氧六环、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈、甲苯、四氢呋喃(THF)等,均为化学纯,安耐吉化学公司。

Bruker BIO TOF Q 型高分辨质谱仪和 Bruker-500 MHz 核磁共振波谱仪(以 CDCl_3 为溶剂),德国 Bruker 公司; X-4 显微熔点测定仪,济南海能仪器

公司。

1.2 合成步骤

1.2.1 *N*-对甲苯磺酰基吲哚(I)的合成



首先,向带有磁力搅拌子的 100 mL 圆底烧瓶中加入 1.50 g 吲哚,用注射器加入 25 mL DMF,在冰浴中冷却至 0 °C。然后,将 0.75 g NaH(质量分数为 60%,即将 NaH 粉末固体分散在矿物油中)加入烧瓶中,升温至室温搅拌 45 min;重新在冰浴中冷却至 0 °C,将 3.60 g 对甲苯磺酰氯溶于 15 mL DMF 中所得溶液在 2 min 内用注射器加入到反应混合物中;再次升温至室温并搅拌 15 h。反应结束后,所得反应混合物用 25 mL H_2O 稀释,乙酸乙酯(100 mL)分 3 次萃取,合并有机相于锥形瓶中,用无水 MgSO_4 干燥 0.5 h 后,过滤,真空浓缩得到粗产物。经硅胶柱层析〔洗脱剂为 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=15:1〕提纯粗产物,得到 2.95 g 白色固体 *N*-对甲苯磺酰基吲哚(I),产率为 85%。

1.2.2 芳基吲哚类衍生物的合成

以 *N*-对甲苯磺酰基吲哚为模板反应底物与不同取代的碘苯反应合成芳基化吲哚产物。以 *N*-对甲苯磺

酰基吡啶与碘苯的反应为例, 具体步骤为: 向 10 mL 干净且干燥的反应管中依次加入磁力搅拌子, 0.0813 g (0.3 mmol) *N*-对甲苯磺酰基吡啶 (I), 0.1837 g (0.9 mmol) 碘苯 (II a), 0.0068 g (0.03 mmol) Pd(OAc)₂, 0.0636 g (0.6 mmol) Na₂CO₃, 0.0787 g (0.3 mmol) PPh₃, 0.1655 g (0.6 mmol) Ag₂CO₃ 和 1.5 mL 1,4-二氧六环, 药品加入完毕后, 抽真空并充入氮气, 密封反应管后放入到 120 °C 油浴锅中, 反应 24 h 后停止。反应液通过硅藻土过滤, 用二氯甲烷洗涤, 收集滤液并浓缩得到粗产物, 用薄层层析色谱法进行分离提纯 [洗脱剂为 *V* (石油醚) : *V* (乙酸乙酯) = 12 : 1], 得到目标产物 III a 和 IV a, 均为白色固体, 总产率不低于 93%。

2-苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (III a): 白色固体, 产量为 59.7 mg, 产率为 58%, m.p. 145~147 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.42 (dd, *J* = 7.1 Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, ArH), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.18 (dd, *J* = 9.6、6.2 Hz, 3H, ArH), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.47 (s, 1H, ArH), 2.20 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.5, 141.1, 137.2, 133.6, 131.4, 129.5, 129.3, 128.2, 127.6, 126.5, 125.8, 123.7, 123.3, 119.7, 115.6, 112.6, 20.5。

2,7-二苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (IV a): 白色固体, 产量为 45.4 mg, 产率为 35%, m.p. 175~177 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.36~7.32 (m, 1H, ArH), 7.27 (dd, *J* = 10.1、4.9 Hz, 3H, ArH), 7.23~7.11 (m, 8H, ArH), 7.01 (dd, *J* = 10.7、4.7 Hz, 4H, ArH), 2.24 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.5, 136.2, 135.8, 134.3, 131.6, 131.1, 129.9, 129.4, 128.8, 128.3, 127.5, 127.2, 126.2, 125.9, 124.1, 123.7, 123.1, 118.9, 115.2, 20.5。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₇H₂₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 424.13658, found 424.13657。

2-(对甲基苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (III b): 白色固体, 产量为 63.5 mg, 产率为 59%, m.p. 108~110 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.32~7.27 (m, 4H, ArH), 7.23~7.19 (m, 2H, ArH), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, ArH), 6.39 (s, 1H, ArH), 2.25 (s, 3H, —SO₂PhCH₃), 2.15 (s, 3H, CPhCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.6, 139.3, 138.3, 136.3, 134.6, 131.1, 129.8, 129.1, 128.6, 128.3, 128.1, 125.9, 123.6, 123.5, 122.8, 119.6, 114.7, 111.3。

2-(间甲基苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (III c): 黄色油状物, 产量为 67.1 mg, 产率为 62%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.27~7.23 (m, 1H,

ArH), 7.18 (ddd, *J* = 14.9、7.6、4.1 Hz, 7H, ArH), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 2.32 (s, 3H, —SO₂PhCH₃), 2.18 (s, 3H, CPhCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.4, 141.2, 137.1, 135.9, 133.6, 131.2, 129.9, 129.5, 128.3, 128.1, 126.3, 126.3, 125.7, 123.6, 123.2, 119.6, 115.5, 112.3, 20.4, 20.3。

2-(4-乙基苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (III e): 白色固体, 产量为 59.7 mg, 产率为 53%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, ArH), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.22~7.16 (m, 5H, ArH), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 2.66 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.19 (s, 3H, —SO₂PhCH₃), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.7, 143.4, 141.3, 137.1, 133.6, 129.6, 129.2, 128.6, 128.1, 125.9, 125.7, 123.5, 123.2, 119.5, 115.6, 112.2, 27.6, 20.4, 14.3。

2-(2-甲氧基苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (III f): 黄色油状物, 产量为 80.1 mg, 产率为 71%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.34 (td, *J* = 8.3、1.7 Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.24~7.20 (m, 1H, ArH), 7.13 (dd, *J* = 7.5、1.7 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.45 (s, 1H, ArH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.19 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 157.5, 143.2, 136.9, 136.3, 134.6, 130.7, 129.5, 129.1, 128.1, 125.7, 123.3, 122.5, 120.7, 119.6, 118.5, 114.5, 111.3, 109.4, 54.4, 20.4。

2-(萘-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (III g): 白色固体, 产量为 96.3 mg, 产率为 81%, m.p. 126~128 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.48~7.42 (m, 2H, ArH), 7.40~7.32 (m, 3H, ArH), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.19~7.16 (m, 2H, ArH), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.58 (s, 1H, ArH), 2.18 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.5, 137.7, 136.5, 134.3, 132.3, 132.0, 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1, 127.0, 125.9, 125.2, 125.1, 124.7, 123.7, 123.4, 122.8, 119.7, 114.7, 112.6, 20.4。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₅H₂₀NO₂S⁺ [M+H]⁺ 398.12093, found 398.12100。

2-(3,5-二甲氧基苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶 (III h): 透明油状物, 产量为 56.2 mg, 产率为 46%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.30~7.25 (m, 3H, ArH), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.47 (dd, *J* = 6.3、4.1 Hz, 2H, ArH), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³C NMR (126 MHz,

CDCl₃), δ : 158.7, 143.5, 140.9, 137.3, 133.5, 133.1, 129.4, 128.1, 125.8, 123.8, 123.3, 119.7, 115.6, 112.6, 107.5, 99.9, 54.4, 20.4。HRMS (ESI) m/Z calcd. for C₂₃H₂₂NO₄S⁺ [M+H]⁺ 408.12641, found 408.12646。

2-(4-氟苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(III i): 白色固体, 产量为 45.8 mg, 产率为 42%, m.p. 112~115 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.41 ~ 7.34 (m, 3H, ArH), 7.32 ~ 7.25 (m, 1H, ArH), 7.21 ~ 7.15 (m, 3H, ArH), 7.06 ~ 7.00 (m, 2H, ArH), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.44 (s, 1H, ArH), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 162.1 (163.0, 161.0, d, ¹J_{C-F}=249.5 Hz), 143.64, 139.8, 137.1, 133.6, 131.1 (131.1, 131.0, d, ⁴J_{C-F}=7.6 Hz), 129.3, 128.2, 127.3, 127.3, 125.6, 123.6 (123.8, 123.3, d, ²J_{C-F}=65.5 Hz), 119.6, 115.5, 113.6 (113.7, 113.5, d, ³J_{C-F}=21.4 Hz), 112.5, 20.5。

2-(3-氟苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(III j): 褐色油状物, 产量为 89.9 mg, 产率为 82%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.32 ~ 7.28 (m, 2H, ArH), 7.23 ~ 7.17 (m, 4H, ArH), 7.12 (d, J = 9.7 Hz, 1H, ArH), 7.06 (td, J = 8.4、1.8 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.49 (s, 1H, ArH), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 160.9 (161.8, 159.9, d, ¹J_{C-F}=245.7 Hz), 143.7, 139.6, 139.6, 137.3, 133.4, 129.33, 128.2, 127.96 (128.0, 127.9, d, ⁴J_{C-F}=8.82 Hz), 125.7, 125.1, 125.1, 124.1, 123.4, 119.8, 116.1 (116.1, 116.0, d, ²J_{C-F}=22.7 Hz), 115.6, 114.5 (114.6, 114.4, d, ³J_{C-F}=20.2 Hz), 113.2, 20.5。HRMS (ESI) m/Z calcd. for C₂₁H₁₇FNO₂S⁺ [M+H]⁺ 366.09585, found 366.09586。

2-(2-氟苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(III k): 白色固体, 产量为 62.9 mg, 产率为 57%, m.p. 105~107 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.39 ~ 7.35 (m, 1H, ArH), 7.35 ~ 7.31 (m, 1H, ArH), 7.28 (dd, J = 13.5、4.8 Hz, 3H, ArH), 7.18 (dd, J = 8.5、6.5 Hz, 1H, ArH), 7.14 (dd, J = 10.9、4.1 Hz, 1H, ArH), 7.09 (t, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.56 (s, 1H, ArH), 2.22 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 159.6 (160.6, 158.6, d, ¹J_{C-F}=250.7 Hz), 143.6, 136.7, 133.8 (133.9, 133.8, d, ⁴J_{C-F}=6.3 Hz), 131.40, 131.39, 129.8 (129.8, 129.7, d, ³J_{C-F}=8.82 Hz), 129.1, 128.3, 125.7, 124.0, 123.0, 122.3, 122.2, 119.9, 115.0, 114.4 (114.5, 114.3, d, ²J_{C-F}=21.4 Hz), 113.2, 20.5。HRMS (ESI) m/Z calcd. for C₂₁H₁₇FNO₂S⁺ [M+H]⁺ 366.09585, found 366.09595。

2-(2-氯苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(III l): 黄色油状物, 产量为 67.5 mg, 产率为 59%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH),

7.42 ~ 7.37 (m, 2H, ArH), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H, ArH), 7.27 ~ 7.23 (m, 1H, ArH), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.53 (s, 1H, ArH), 2.20 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 143.6, 136.3, 136.1, 134.1, 134.0, 131.9, 130.5, 129.0, 128.7, 128.3, 128.3, 125.8, 124.7, 123.9, 122.9, 119.9, 114.6, 112.7, 20.4。

1-[3-(1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶-2-基)苯基]乙烷-1-酮(III m): 白色固体, 产量为 34.7 mg, 产率为 30%, m.p. 128~130 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.97 (dd, J = 12.4、4.7 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.46 (dd, J = 9.6、5.8 Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.33~7.28 (m, 1H, ArH), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.18 ~ 7.15 (m, 2H, ArH), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.53 (s, 1H, ArH), 2.58 (s, 3H, COCH₃), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 196.7, 143.7, 139.8, 137.3, 135.4, 133.9, 133.4, 131.9, 129.3, 128.8, 128.3, 127.4, 126.7, 125.6, 124.1, 123.4, 119.8, 115.6, 113.2, 25.7, 20.4。HRMS (ESI) m/Z calcd. for C₂₃H₂₀NO₃S⁺ [M+H]⁺ 390.11584, found 390.11612。

1-对甲苯磺酰基-2-[4-(三氟甲氧基)芳基]-1*H*-吡啶(III n): 透明油状物, 产量为 27.9 mg, 产率为 22%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.22 ~ 7.14 (m, 5H, ArH), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 148.4, 148.4, 143.7, 139.4, 137.3, 133.5, 130.7, 130.0, 129.3, 128.3, 125.7, 124.1, 123.4, 119.8, 119.5 (q, ¹J_{C-F}=258.3 Hz, 122.6, 120.5, 118.5, 116.4), 118.8, 115.6, 113.1, 20.5。HRMS (ESI) m/Z calcd. for C₂₂H₁₆F₃NO₃SNa⁺ [M+Na]⁺ 454.06952, found 454.06961。

2-(4-甲氧基苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(III o): 白色固体, 产量为 37.8 mg, 产率为 34%, m.p. 126~128 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 3H, ArH), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 3H, ArH), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H, ArH), 6.40 (s, 1H, ArH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 158.9, 143.4, 141.0, 137.1, 133.7, 130.6, 129.6, 128.1, 125.7, 123.6, 123.4, 123.2, 119.4, 115.6, 111.9, 111.8, 54.2, 20.4。

2,7-双(4-甲氧基苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(III o): 褐色油状物, 产量为 8.6 mg, 产率为 6%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.00 (d, J =

8.1 Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.24 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 158.5, 157.3, 143.3, 136.1, 135.4, 134.4, 132.3, 129.8, 129.7, 128.2, 125.9, 124.0, 123.8, 123.0, 122.1, 118.8, 115.2, 112.6, 111.7, 76.2, 75.9, 75.7, 54.1, 54.1, 20.5。HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₉H₂₆NO₄S⁺ [M+H]⁺ 484.15771, found 484.15778。

2-(3-甲氧基苯基)-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶(III p): 黄色油状物, 产量为 64.3 mg, 产率为 57%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.29 ~ 7.26 (m, 1H, ArH), 7.24 ~ 7.17 (m, 4H, ArH), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H, ArH), 6.91 (dd, $J = 8.2$ 、 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.48 (s, 1H, ArH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 157.6, 143.4, 140.9, 137.2, 133.5, 132.6, 129.4, 128.1, 127.4, 125.8, 123.7, 123.2, 121.7, 119.6, 115.6, 114.8, 113.4, 112.6, 54.3, 20.4。HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₂H₁₉NO₃SNa⁺ [M+Na]⁺ 400.09779, found 400.09781。

2,7-双(3-甲氧基苯基)-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶(IV p): 黄色油状物, 产量为 41.9 mg, 产率为 29%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.36 ~ 7.32 (m, 1H, ArH), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 6.82 (dd, $J = 8.3$ 、 2.0 Hz, 1H, ArH), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ArH), 6.67 (dd, $J = 13.1$ 、 5.0 Hz, 2H, ArH), 6.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ArH), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 2.24 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 158.2, 157.5, 143.5, 136.2, 135.5, 134.3, 132.9, 131.1, 129.2, 128.2, 128.1, 127.2, 125.9, 124.1, 123.6, 123.4, 123.1, 121.8, 119.0, 116.4, 115.1, 113.9, 113.5, 111.9, 54.2, 54.0, 20.5。HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₉H₂₅NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺ 506.13965, found 506.13995。

2-[(1,1'-联苯)-4-基]-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶(III q): 橙色固体, 产量为 57.5 mg, 产率为 47%, m.p. 185~188 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (dd, $J = 12.4$ 、 7.7 Hz, 4H, ArH), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.42 ~ 7.35 (m, 3H, ArH), 7.29 (dt, $J = 8.3$ 、 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.21 (dd, $J = 13.4$ 、 7.9 Hz, 3H, ArH), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 6.51 (s, 1H, ArH), 2.20 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 143.5, 140.8, 140.2, 139.5, 137.3, 133.5, 130.3, 129.6, 129.6, 128.1, 127.8, 126.5, 126.1, 125.7, 125.1, 123.8, 123.3, 119.6, 115.7, 112.7, 76.2, 75.9, 75.7, 20.5。HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₇H₂₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 424.13658, found 424.13663。

2,7-二[(1,1'-联苯)-4-基]-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶(IV q): 白色固体, 产量为 60.6 mg, 产率为 36%, m.p. 193~196 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.71 ~ 7.68 (m, 2H, ArH), 7.59 (dd, $J = 7.8$ 、 4.4 Hz, 5H, ArH), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, ArH), 7.46 ~ 7.42 (m, 2H, ArH), 7.39 (dd, $J = 10.7$ 、 6.6 Hz, 5H, ArH), 7.37 ~ 7.33 (m, 2H, ArH), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 2.35 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 143.5, 139.9, 139.5, 139.3, 138.5, 136.4, 135.6, 134.2, 131.4, 130.6, 129.4, 129.1, 128.8, 128.2, 127.7, 127.7, 126.5, 126.2, 126.0, 125.9, 125.8, 125.8, 124.9, 124.2, 123.4, 123.2, 119.0, 115.3, 20.5。HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₉H₃₀NO₂S⁺ [M+H]⁺ 576.19918, found 576.19934。

2-(4-氯苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(III r): 白色固体, 产量为 48.0 mg, 产率为 42%, m.p. 137~138 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.39 ~ 7.27 (m, 6H, ArH), 7.19 (dd, $J = 11.3$ 、 5.8 Hz, 3H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 143.6, 139.7, 137.3, 133.7, 133.4, 130.4, 129.8, 129.4, 128.2, 126.7, 125.6, 124.0, 123.4, 119.7, 115.6, 113.0, 20.5。

2,7-二(4-氯苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡啶(IV r): 白色固体, 产量为 41.2 mg, 产率为 28%, m.p. 172~175 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (dt, $J = 24.1$ 、 7.1 Hz, 6H, ArH), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 2.25 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 143.8, 136.2, 134.6, 134.1, 133.8, 132.2, 132.1, 130.0, 129.8, 128.9, 128.4, 128.0, 127.6, 126.7, 125.8, 124.5, 123.4, 122.9, 118.7, 115.2, 76.2, 75.99, 75.7, 20.5。HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₇H₂₀Cl₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 492.05863, found 492.05862。

4-(1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(III s): 浅黄色固体, 产量为 65.6 mg, 产率为 54%, m.p. 136~139 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.19 (s, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 6.54 (s, 1H, ArH), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ : 165.8, 143.7, 139.9, 137.5, 135.9, 133.2, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.2, 127.7, 126.2, 125.6, 124.2, 123.5, 119.9, 115.7, 113.8, 51.2, 20.5。HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₃H₂₀NO₄S⁺ [M+H]⁺ 406.11076, found 406.11096。

4,4'-(1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶-2,7-二基)二苯甲

酸二甲酯(IVs): 浅黄色固体, 产量为 43.7 mg, 产率为 27%, m.p. 112~115 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.25 (dt, *J* = 6.5、2.6 Hz, 5H, ArH), 7.04 (dd, *J* = 15.4、8.3 Hz, 4H, ArH), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 2.26 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 165.6, 165.6, 144.0, 136.3, 136.2, 135.1, 134.2, 133.9, 130.9, 129.1, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 127.8, 127.6, 125.8, 124.8, 123.6, 123.5, 118.8, 115.3, 51.2, 51.1, 20.5。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₃₁H₂₆NO₆S⁺ [M+H]⁺ 540.14753, found 540.14801。

2-(3,4-二氯苯基)-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶(III t): 白色固体, 产量为 55.9 mg, 产率为 45%, m.p. 196~199 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.43 (dd, *J* = 6.5、5.2 Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.34 ~ 7.28 (m, 2H, ArH), 7.23 ~ 7.17 (m, 3H, ArH), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.50 (s, 1H, ArH), 2.22 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.9, 138.3, 137.3, 133.3, 131.8, 131.3, 130.7, 130.5, 129.1, 128.6, 128.5, 128.3, 125.6, 124.3, 123.5, 119.9, 115.6, 113.5, 20.5。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₁H₁₆Cl₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 416.02733, found 416.02731。

2,7-双(3,4-二氯苯基)-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶(IV t): 白色固体, 产量为 36.7 mg, 产率为 22%, m.p. 142~145 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.42 ~ 7.32 (m, 3H, ArH), 7.24 (dt, *J* = 7.7、4.1 Hz, 5H, ArH), 7.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.02 (dd, *J* = 8.2、2.0 Hz, 1H, ArH), 6.75 (dd, *J* = 8.3、2.0 Hz, 1H, ArH), 2.28 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 144.3, 136.1, 134.1, 133.4, 132.4, 132.3, 131.6, 131.1, 130.8, 130.6, 130.4, 130.1, 129.5, 129.2, 128.6, 128.6, 128.2, 128.0, 125.7, 125.0, 123.6, 122.0, 118.6, 115.1, 20.6。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₇H₁₇Cl₄NO₂SNa⁺ [M+Na]⁺ 581.96263, found 581.96259。

1-对甲苯磺酰基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶(III u): 棕色油状物, 产量为 41.7 mg, 产率为 35%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.52 (s, 1H, ArH), 2.21 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 143.9, 139.1, 137.4, 133.5, 133.0, 132.1, 129.2, 129.0 (129.4, 129.1, 128.9, 128.6, q, ²*J*_{C-F} = 32.8 Hz), 128.3, 126.9, 125.7

(125.71, 125.68, 125.65, 125.62, q, ³*J*_{C-F} = 3.78 Hz), 125.6, 125.6, 124.3, 124.2 (124.29, 124.26, 124.23, 124.20, q, ³*J*_{C-F} = 3.78 Hz), 123.5, 123.0 (126.22, 124.06, 121.89, 119.72, q, ¹*J*_{C-F} = 272.9 Hz), 119.9, 115.6, 113.3, 20.5。

1-对甲苯磺酰-2,7-双[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶(IV u): 棕色油状物, 产量为 67.8 mg, 产率为 40%。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.39 (dt, *J* = 10.8、5.5 Hz, 4H, ArH), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ArH), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.19 ~ 7.13 (m, 2H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 2.24 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 145.4, 137.3, 135.7, 135.5, 135.3, 133.1, 131.3, 131.0, 130.8, 130.1, 129.8, 129.7, 129.4, 129.0, 128.6, 128.1, 126.8, 126.6, 126.0, 125.6, 125.0, 124.7, 124.1, 122.8, 119.8, 116.3, 21.6。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₉H₁₉F₆NO₂SNa⁺ [M+Na]⁺ 582.09329, found 582.09332。

2,7-双(3-氯苯基)-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶(IV v): 白色固体, 产量为 116.3 mg, 产率为 79%, m.p. 142~145 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.38 (dd, *J* = 13.8、7.7 Hz, 2H, ArH), 7.29 ~ 7.23 (m, 4H, ArH), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.01 (s, 1H, ArH), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 2.27 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 144.0, 136.1, 134.3, 134.2, 133.1, 133.0, 132.2, 131.2, 130.7, 129.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 127.6, 126.9, 126.4, 125.8, 124.7, 123.4, 122.7, 118.8, 115.1, 20.5。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₇H₂₀Cl₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 492.05863, found 492.05844。

4-(2-甲基-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡啶-7-基)苯甲酸甲酯(VII): 黄色固体, 产量为 20.6 mg, 产率为 16.5%, m.p. 136~139 °C。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.20 ~ 7.15 (m, 3H, ArH), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 2.53 (s, 3H, CCH₃), 2.30 (s, 3H, —SO₂PhCH₃); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃), δ: 165.8, 143.9, 137.1, 135.3, 135.2, 132.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 126.2, 125.4, 123.4, 122.6, 120.5, 117.9, 113.5, 51.1, 20.5, 12.5。HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₄H₂₁NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺ 442.10835, found 442.10852。

2 结果与讨论

2.1 控制条件对反应结果的影响

以 *N*-对甲苯磺酰基吡啶(I)为底物和碘苯(IIa)为芳基化试剂, 本文首先考察了钨催化吡啶 2 和 7

位 C—H 键芳基化反应的控制条件, 结果如表 1 所示。结果表明, 该反应能否顺利发生极大程度上依赖于银盐添加剂, 当 $n(\text{Ag}_2\text{CO}_3)/n(\text{I})=2$ 时, 反应才能顺利发生。其次, 在醋酸钯前体为催化剂、三苯基膦和碳酸钠存在下, C—H 键芳基化反应于 120 °C 下在 1,4-二氧六环溶剂中反应 24 h 可获得良好的产率。

2.1.1 配体对反应结果的影响

在 10 mL 反应管中依次加入 0.0813 g (0.3 mmol) *N*-对甲苯磺酰基吲哚, 0.1837 g (0.9 mmol) 碘苯, 0.0068 g (0.03 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.0636 g (0.6 mmol) Na_2CO_3 , 0.1655 g (0.6 mmol) Ag_2CO_3 和 1,4-二氧六环 1.5 mL, 在 120 °C 下反应 24 h, 改变配体的种类, 结果见表 1。

配体对反应产率的影响很大, 不添加配体, C—H 芳基化反应难以发生 (No.27); 在 $n(\text{单膦配体})/n(\text{I})=0.2$ 条件下, 使用邻甲基三苯基膦(L2)、三环己基膦(L3)、2-二叔丁基膦基联苯(L4)、2',6'-二甲氧基-2-二环己基膦基联苯(L5)时, 反应不能发生 (No.3~6), 但将配体换成空间位阻相对小的三苯基膦(L1)或 2-二环己基膦基联苯(L6)配体时, 发生反应生成 2-芳基化产物 III a 和 2,7-二芳基化产物 IV a, 总产率分别为 46% 和 43% (No.2、7)。双膦配体效果不如三苯基膦, 如 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(L7)虽然能促进反应的发生, 但总产率仅为 27% (No.8); 使用 1,2-双(二苯基膦)乙烷 (L8) 配体时, 反应几乎不能发生, 可能原因在于双齿配体能形成相对稳定的金属螯合物相关 (No.9)。增加三苯基膦配体的用量, 可以显著地提高芳基化反应的产率, 当 $n(\text{三苯基膦})/n(\text{I})=1$, 即金属与单膦配比达到 1 : 10 时, 总产率可达 93%, 其中 2-芳基化产物 III a 产率为 58%, 2,7-二芳基化产物 IV a 产率为 35%, $n(\text{III a}) : n(\text{IV a})$ 为 1.66 : 1 (No.1)。

2.1.2 催化剂用量对反应结果的影响

在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 PPh_3 物质的量比为 1 : 10 条件

下, 探讨了催化剂用量对反应的影响, 结果如表 1 (No.1、10~11) 所示。当催化剂用量由 10% 降低至 5% 和 2% 时, 目标产物总产率由 93% 分别降低至 66% 和 51%。由此可见, 该反应随着催化剂用量的增加, 产率也会随之逐渐增加。这是因为催化剂用量增大时, 所提供的催化活性中心增多, 从而导致产率增加, 但反应的选择性会降低, $n(\text{III a}) : n(\text{IV a})$ 为 1.66 : 1 (No.1), 将催化剂用量降低至 5% 时, 反应选择性比例可提高至 19.00 : 1 (No.10)。

2.1.3 反应温度对反应结果的影响

在催化剂用量为 10% 条件下, 考察了温度对反应产率的影响, 结果如表 1 (No.1、12~14) 所示。当反应温度为 80 °C 时, 目标产物的总产率较低, 只有 35%; 当温度升高至 100 和 120 °C 时, 总产率分别增加至 66% 和 93%; 但是, 当温度升高至 140 °C 时, 反应总产率却降低至 64%, 底物在较高温度条件下发生了其他副反应。此外, 随着反应温度的升高, 2-芳基化与 2,7-双芳基化产物的产率比例逐渐降低, 这表明在较高温度条件下, 2-芳基化产物能进一步发生 7 位芳基化反应从而降低了反应的选择性。由上述实验结果可知, 当反应温度控制在 120 °C 时, 反应可获得较高的总产率, 但选择性控制效果并不理想。

2.1.4 反应时间对反应结果的影响

在反应温度为 120 °C 下, 通过改变发生反应的时间探究了其对总产率和选择性的影响, 结果如表 1 (No.1、15~16) 所示。反应总产率会随着反应时间的延长而增加, 但选择性会随之而降低。当反应时间为 12 h 时, 可获得 65% 的总产率, 延长反应时间至 24 h 后, 总产率增加至 93%, 继续延长反应时间至 48 h, 总产率没有明显变化, 但选择性从 1.79 : 1 降低至 0.70 : 1。上述结果表明, 随着反应时间的延长, 2-芳基化产物 III a 会进一步转化成双芳基化产物 IV a, 从而降低了 III a 在产物中的分配比例。

表 1 控制条件的筛选与优化^①

Table 1 Screening and optimization of control conditions^①



序号	催化剂	配体 ^②	添加剂	碱	溶剂	温度/°C	时间/h	总产率/%	$n(\text{III a}) : n(\text{IV a})$
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(10\%)$	L1	Ag_2CO_3	Na_2CO_3	1,4-二氧六环	120	24	93	1.66 : 1
2 ^③	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(10\%)$	L1	Ag_2CO_3	Na_2CO_3	1,4-二氧六环	120	24	46	2.71 : 1
3 ^③	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(10\%)$	L2	Ag_2CO_3	Na_2CO_3	1,4-二氧六环	120	24	0	— ^⑤
4 ^③	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(10\%)$	L3	Ag_2CO_3	Na_2CO_3	1,4-二氧六环	120	24	0	—
5 ^③	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(10\%)$	L4	Ag_2CO_3	Na_2CO_3	1,4-二氧六环	120	24	0	—
6 ^③	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(10\%)$	L5	Ag_2CO_3	Na_2CO_3	1,4-二氧六环	120	24	微量	—
7 ^③	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(10\%)$	L6	Ag_2CO_3	Na_2CO_3	1,4-二氧六环	120	24	43	2.33 : 1

续表 1

序号	催化剂	配体 ^②	添加剂	碱	溶剂	温度/°C	时间/h	产率/%	<i>n</i> (III a) : <i>n</i> (IV a)
8 ^③	Pd(OAc) ₂ (10%)	L7	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	24	27	2.41 : 1
9 ^③	Pd(OAc) ₂ (10%)	L8	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	24	微量	—
10	Pd(OAc) ₂ (5%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	24	66	19.00 : 1
11	Pd(OAc) ₂ (2%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	24	51	9.60 : 1
12	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	80	24	35	6.13 : 1
13	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	100	24	66	5.13 : 1
14	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	140	24	64	1.13 : 1
15	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	12	65	1.79 : 1
16	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	48	94	0.70 : 1
17	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	甲苯	120	24	51	1.80 : 1
18	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	THF	120	24	67	1.46 : 1
19	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	乙腈	120	24	27	1.11 : 1
20	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	DMA	120	24	36	3.27 : 1
21	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	DMF	120	24	30	3.23 : 1
22	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	NaHCO ₃	1,4-二氧六环	120	24	62	2.14 : 1
23	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	24	65	1.51 : 1
24	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	K ₃ PO ₄	1,4-二氧六环	120	24	66	2.30 : 1
25	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	<i>t</i> -BuONa	1,4-二氧六环	120	24	51	1.87 : 1
26	Pd(OAc) ₂ (10%)	L1	Ag ₂ CO ₃	三乙胺	1,4-二氧六环	120	24	50	2.25 : 1
27	Pd(OAc) ₂ (10%)	0	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-二氧六环	120	24	0	—

①反应条件为 I (0.3 mmol)、催化剂中 10% 代表其用量为 0.03 mmol、5% 代表其用量为 0.015 mmol、2% 代表其用量为 0.006 mmol、配体 (0.3 mmol)、碱 (0.6 mmol)、Ag₂CO₃ (0.6 mmol)、溶剂 (1.5 mL)、N₂ (101.325 kPa); ②配体: 三苯基膦(L1)、邻甲基三苯基膦 (L2)、三环己基膦 (L3)、2-二叔丁基膦基联苯 (L4)、2',6'-二甲氧基-2-二环己基膦基联苯 (L5)、2-二环己基膦基联苯 (L6)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (L7)、1,2-双(二苯基膦)乙烷 (L8); ③配体物用量 0.06 mmol; “—” 代表不反应。

2.1.5 反应溶剂对反应结果的影响

在反应温度为 120 °C、反应时间为 24 h 条件下, 考察了溶剂对反应的影响, 结果如表 1 (No.1、17~21) 所示。当使用强极性溶剂如 DMF 或 DMA 时, 反应总产率较低, 仅为 30% 和 36% (No.20~21), 通过降低溶剂极性可有效提高反应产率, 如使用甲苯、THF 和 1,4-二氧六环时, 总产率可分别提高至 51%、67% 和 93% (No. 17~18、1), 但 *n*(III a) : *n*(IV a) 从 3.27 : 1 降低至 1.46 : 1。上述结果表明, 弱极性反应介质, 特别是醚类溶剂对钯催化 C—H 芳基化反应更有利, 但在控制化学反应选择性上效果并不理想。

2.1.6 碱对反应结果的影响

以 1,4-二氧六环为反应溶剂, 最后考察了不同类型碱对反应的影响, 结果如表 1 (No.1, 22~26) 所示。当使用 NaHCO₃、K₂CO₃、K₃PO₄、*t*-BuONa 和三乙胺时, 反应总产率在 50%~66% 之间变化, 选择性比例在 1.51 : 1~2.30 : 1 之间 (No.22~26), 当使用 Na₂CO₃ 时, 反应总产率可提高至 93%, 但反应的选择性并未有所提高 (No.1)。

2.2 *N*-对甲苯磺酰基吡啶 2 位选择性芳基化反应结果分析

在获得优化后的标准反应条件后, 通过改变芳

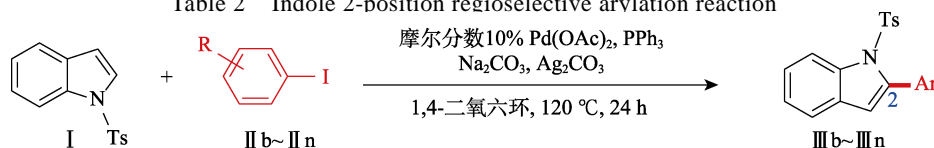
基碘代烃的种类, 考察了该反应的区域选择性和碘代芳烃的适用范围与局限性。由于吡啶环 2 位上的 C—H 键活性高于 7 位, 芳基化反应优先发生在此位置上, 本文则首先考察了发生单芳基化反应的适用范围, 结果如表 2 所示。

由表 2 可见, 当在碘苯芳香环上的适当位置引入特定的取代基团时, *N*-对甲苯磺酰基吡啶底物可以专一选择性地发生 2 位芳基化反应, 生成 III b~III n, 产率为 22%~82%。总的来说, 反应具有良好的基团耐受性, 供电子取代基团如烷基、烷氧基和芳基 (No.1~7) 和吸电子基团如卤素、酰基、三氟甲基等 (No.8~13) 都能在反应条件下存在。其中烷基取代芳基碘, 除邻位取代底物 II d 因存在空间位阻效应不能发生反应外, 间位或对位单取代碘苯都能顺利发生反应, 并获得良好产率的目标偶联产物 (No.1~5); 而在碘苯邻位引入甲氧基和卤素时, 取代基的空间位阻并不影响反应, 原因可能是杂原子取代基上的孤对电子与金属中心存在弱的配位作用 (No.5、10、11)。

当取代基相同时, 间位取代底物的产率高于对位取代底物 (No.1~4、8~10); 带有弱供电或弱吸电取代基团的底物发生反应时, 产率差异不大 (No.1、

4、8、10 和 11), 但当芳环上连有强吸电子基团(No.1、 4、 8、 10、 11) 时, 产率会明显降低。

表 2 吲哚 2 位区域选择性芳基化反应
Table 2 Indole 2-position regioselective arylation reaction



序号	反应物 II	产物 III	产率/%	序号	反应物 II	产物 III	产率/%
1			59	8			42
2			62	9			82
3			0	10			57
4			53	11			59
5			71	12			30
6			81	13			22
7			46				

注: 反应条件: I (0.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (以 I 物质的量计, 摩尔分数为 10%, 下同, 0.03 mmol)、PPh₃ (0.3 mmol)、Na₂CO₃ (0.6 mmol)、Ag₂CO₃ (0.6 mmol)、1,4-二氧六环(1.5 mL)、N₂ (101.325 kPa)、120 °C、24 h。

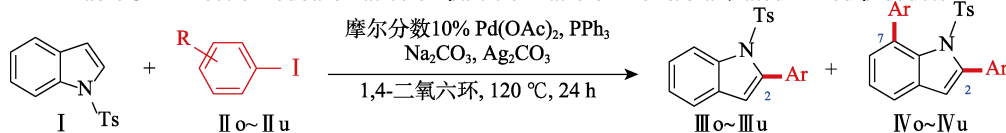
2.3 碘代芳烃结构对单/双芳基化混合产物分配比例的影响

通过改变碘代芳烃的结构,考察了其单/双芳基化混合产物分配比例的影响,结果如表 3 所示。

从表 3 可以看出,当使用过量碘代芳烃时,2 位优先发生芳基化反应生成 2-芳基化中间产物 III,可进一步发生 7 位芳基化反应得到 2,7-双芳基化反应产物。

表 3 碘代芳烃对单/双芳基化混合产物分配比例的影响

Table 3 Effect of iodoaromatics on partition ratio of mono/biaryl mixed products



序号	反应物 II	产物 III 的结构式及产率	产物 IV 的结构式及产率	总产率/%
1				40
2				86
3				83
4				70
5				81
6				67
7				75
8		—		79

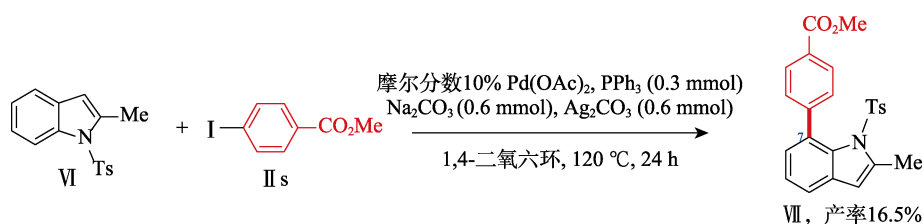
注: 反应条件: I (0.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (10%, 0.03 mmol)、PPh₃ (0.3 mmol)、Na₂CO₃ (0.6 mmol)、Ag₂CO₃ (0.6 mmol)、1,4-二氧六环(1.5 mL)、N₂(101.325 kPa)、120 °C、24 h。“—”代表未检出。

与单芳基化过程相似, 单取代或二取代 (No.6) 碘代芳烃都能顺利发生反应, 两种产物的总产率为 40%~86%; 反应具有良好的基团耐受性, 供电子取代基团如甲氧基和芳基 (No.1~3) 和吸电子基团如卤素、三氟甲基、酯基等 (No.4~8) 都能在反应条件下存在。除间氯碘苯 II v 能将 2-芳基中间产物 III v 完全转化成 2,7-双芳基化反应产物 IV v 外 (No.8) 其他碘代芳烃 II o~II u (No.1~7) 生成的是由 2 位单芳基化和 2,7-双芳基化产物构成的混合物。

在绝大多数情况下, 单芳基化产物 III 为主要产

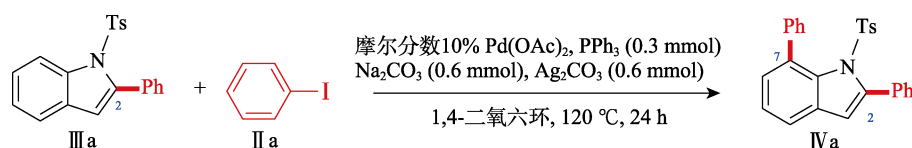
物, 其与双芳基化产物的产率比约为 2 : 1 (No.2~6)。当使用带有供电子取代基的对甲氧基碘苯 II o 时, 中间产物 III o 继续在 7 位进一步芳基化较为困难, 单/双芳基化产物产率比约为 6 : 1 (No.1); 而使用带吸电子取代基三氟甲基底物 II u 时, 中间产物 III u 转化生成双芳基化产物程度更高, 两者产率比接近 1 : 1 (No.7)。

当使用 2 位甲基取代的底物 VI 时, 此时只剩下 7 位反应位点, 当与 4-碘苯甲酸甲酯 (II s) 反应时即可专一性地生成 7-芳基化产物 VII。反应式如下所示:



2.4 反应可能历程

当使用 2-苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吲哚 (III a)



基于上述实验结果及前期的相关工作基础^[40], 磺酰基团导向醋酸钯催化吲哚 2 位和 7 位 C—H 芳基化反应的可能机理如图 2 所示。

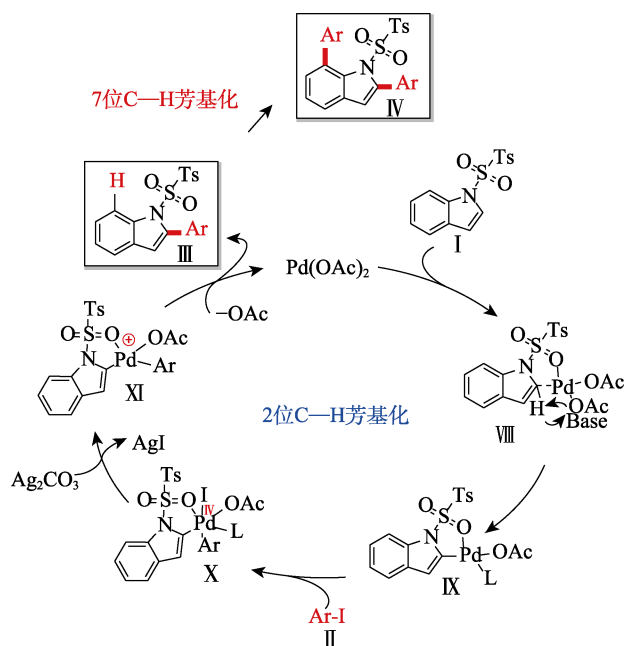


图 2 钯催化 *N*-对甲苯磺酰基吲哚单/双芳基化反应可能机理

Fig. 2 Possible mechanism of palladium-catalyzed *N*-*p*-toluenesulfonyl indole mono/biarylation reactions

与碘苯在标准反应条件下进行反应时, 反应可生成 7 位芳基化反应的产物 IV a。反应式如下所示:

在吲哚底物 I 中磺酰取代基团对 Pd(II) 的配位导向作用下, 活性更高的吲哚 2 位 C—H 键能通过过渡态 VIII 发生协同去质子化过程^[41-42]生成芳基钯中间体 IX。碘代芳烃 II 对 IX 进行氧化加成形成四价钯物种 X, 添加剂 Ag₂CO₃ 使碘离子从钯金属中心离去形成阳离子钯物种 XI, 随后能顺利发生还原消除反应生成 C—C 成键, 得到 2 位芳基化产物 III, 此时四价钯被还原成为二价钯从而完成催化循环。类似地, 磺酰基团导向钯催化剂能继续对相对活性差的 7 位 C—H 键进行芳基化反应, 从而生成了 2,7-双芳基化产物 IV。

3 结论

本文详细研究了 *N*-对甲苯磺酰基吲哚和碘苯在钯催化作用下合成芳基吲哚类衍生物的反应过程, 在氮气保护下, 以醋酸钯为催化剂、三苯基膦为配体, 碳酸钠为碱和碳酸银为添加剂, 在 120 °C 条件下于 1,4-二氧六环中反应 24 h, 即可获得较高产率的产物。在上述标准条件下, 以磺酰官能团为定向基的吲哚底物与多种廉价易得的碘苯芳烃反应, 合成了共 30 种目标产物, 探讨了该合成方法的适用范围与局限性, 发现反应能获得 2 位和 2,7 位芳基化的产物, 总产率可达 93%, 并且在碘苯芳香环上的适当

位置引入特定的取代基团时,可以专一选择性地发生 2 位芳基化反应。总之,该合成方法为芳基吡啶类物质提供了一条简单、高效的合成途径,为该类药物在药物化学以及材料化学研究领域的应用奠定了基础。

参考文献:

- [1] BISWAS S, GHOSH S, ALAM M, *et al.* Friedel-Crafts alkylation reaction efficiently catalyzed by a di-amide functionalized Zr(IV) metal-organic framework[J]. *Molecular Catalysis*, 2022, 517: 112007.
- [2] ZHANG S Y, BACHELEY L, YOUNG Claire M, *et al.* Isothiourea-catalyzed functionalization of pyrrolyl- and indolylacetic acid: Enantioselective synthesis of dihydropyridinones and one-pot synthesis of pyridinones[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2020, 9(10): 1562-1566.
- [3] JIN T, MATSUYAMA H, ZHANG X, *et al.* Construction of alkylidene fluorene scaffolds using Pd-catalyzed direct arene/alkene coupling strategy[J]. *Organic Letters*, 2023, 25(5): 800-804.
- [4] ZHANG S Q (张首琪), CAO Y (曹阳). Synthesis of 2-indolyl methanamine derivatives catalyzed by diphenyl phosphate[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(9): 1940-1944.
- [5] XU K Y (徐科玉), ZHAO G Q (赵国群). Screening and identification of a high-IAA-yield microbial strain and its fermentation characteristics[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(1): 121-126.
- [6] ZHANG H C (张弘弛), LIU R (刘瑞), GAO Z H (高志慧), *et al.* C-4 prenylation in indole diketopiperazine by FgaPT2 and site-directed mutagenesis enhanced product yield[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(3): 633-643.
- [7] GUO R (郭睿), XU K (徐康), ZHANG X F (张晓飞), *et al.* Synthesis and characterization of *N,N*-bis[2-(1,3-dioxoisindol-2-yl)ethyl] acrylamide[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2020, 37(6): 1289-1296.
- [8] CAO H Y (曹海泳), LIU W Q (刘文琴), WANG P N (万屏南), *et al.* Application of dienones in the construction of complex organic compounds[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2020, 37(8): 1540-1552.
- [9] TAN D X, HAN F S. The application of C—H bond functionalization in the total syntheses of indole natural products[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2022, 9: 1195-1210.
- [10] WEI J, MA L, LAI Y H, *et al.* Bazedoxifene as a novel GP130 inhibitor for colon cancer therapy[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 63.
- [11] MENDEZ M A, JONES K M, REIMAN T R, *et al.* Large painful lactating adenomas effectively treated during pregnancy with bromocriptine[J]. *Breast Journal*, 2019, 25(5): 974-976.
- [12] KISHIKAWA T, KASAI T, OKADA M, *et al.* Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor: A retrospective multicenter study of its real-world efficacy and safety in advanced/recurrent non-small cell lung carcinoma[J]. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(4): 935-942.
- [13] MOORE D C, RINGLEY J T, PATEL J. Rucaparib: A poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitor for BRCA-mutated relapsed ovarian cancer[J]. *Journal of Pharmacy Practice*, 2019, 32(2): 219-224.
- [14] WANG J (王京), ZHENG C Y (郑诚月), LIU L (刘来), *et al.* Synthesis and anticancer activities of fluorine-containing 3-hydroxy-indolin-2-one derivatives[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2018, 35(6): 1022-1028.
- [15] AKTAS A, TUZUN B, TASKIN K A F A H, *et al.* How do arbidol and its analogs inhibit the SARS-CoV-2[J]. *Bratislava Medical Journal*, 2020, 121(10): 705-711.
- [16] TANG W Q (唐文强), GAO Y R (高艳蓉), TONG H J (全红娟), *et al.* Synthesis and anti-HIV-1 activities of indole schiff base derivatives[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(5): 942-949, 962.
- [17] PATIL S A, PATIL R. Medicinal applications of (benz)imidazole- and indole-based macrocycles[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2017, 89(4): 639-649.
- [18] MUNIR S, SHAHID A, ASLAM B, *et al.* The therapeutic prospects of naturally occurring and synthetic indole alkaloids for depression and anxiety disorders[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020: 8836983.
- [19] BEREND, OLIVIER. Serotonin: A never-ending story[J]. *European Journal of Pharmacology an International Journal*, 2015, 753: 2-18.
- [20] SONG F B, XU G Z, GAUL M D, *et al.* Design, synthesis and structure activity relationships of indazole and indole derivatives as potent glucagon receptor antagonists[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2019, 29(15): 1974-1980.
- [21] SINGH A, MAHAPATRA S, SEWARIYA S, *et al.* A mini review on synthesis of pyrazinoindeole: Recent progress and perspectives[J]. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2021, 18(4): 504-514.
- [22] ZHAO C (赵琛), XIONG G (熊刚), DING F (丁苾), *et al.* Progress of Suzuki coupling reaction catalyzed by loaded NHC-Pd complexes[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(8): 1542-1549.
- [23] SANDTORV, ALEXANDER H. Transition metal-catalyzed C—H activation of indoles[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2015, 357(11): 2403-2435.
- [24] WEN J, SHI Z Z. From C4 to C7: Innovative strategies for site-selective functionalization of indole C—H bonds[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2021, 54: 1723-1736.
- [25] LUO J F (骆钧飞), XU X (徐星), ZHENG J L (郑俊良). Advance in C—H arylation of indoles[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2018, 38: 363-377.
- [26] HUANG J H (黄剑辉), CAO L H (曹丽华), LIU T (刘涛), *et al.* Recent advances in transition metal catalyzed late-stage C—H functionalization in medicinal chemistry[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(9): 1765-1778.
- [27] SINHA S K, ZANONI G, MAITI D. Natural product synthesis by C—H activation[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2018, 7(7): 1178-1192.
- [28] LAM N Y S, WU K, YU J Q. Advancing the logic of chemical synthesis: C—H activation as strategic and tactical disconnections for C—C bond construction[J]. *Angewandte Chemie*, 2021, 133(29): 15901-15924.
- [29] KITAMURA M, NARASAKA K. Synthesis of aza-heterocycles from oximes by amino-Heck reaction[J]. *The Chemical Record*, 2002, 2(4): 268-277.
- [30] FILIPPO C, BEATRICE M M, STEFANO S, *et al.* Polarclean/water as a safe and recoverable medium for selective C2-arylation of indoles catalyzed by Pd/C[J]. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 2020, 8(44): 16441-16450.
- [31] HUANG Y, ZHANG Y H, LIU C J, *et al.* The controllable C2 arylation and C3 diazenylation of indoles with aryltriazenes under ambient conditions[J]. *New Journal of Chemistry*, 2019, 43: 9255-9259.
- [32] STUART D R, VILLEMURE E, FAGNOU K. Elements of regiocontrol in palladium-catalyzed oxidative arene cross-coupling[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(40): 12072-12073.
- [33] WANG L, QU X, LI Z, *et al.* Rhodium-catalyzed regioselective direct C—H arylation of indoles with aryl boronic acids[J]. *Tetrahedron Letters*, 2015, 56: 3754-3757.
- [34] YUNUS T, MURAT A, TUBA C, *et al.* Directed C—H functionalization of C3-aldehyde, ketone, and acid/ester-substituted free (N—H) indoles with iodoarenes via a palladium catalyst system[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88 (3): 1299-1318.