

一种构建多取代吡唑的新策略

陈斌 于丛军 张国柱*

(中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 以简单苯乙炔与醛酮加成得到的炔丙醇作为原料, 在外在氧化剂(吡啶氮氧)和金催化剂存在的条件下, 经历 α -羰基金卡宾中间体和 σ 键迁移得到 1,3-二酮化合物, 再简单处理后与水合肼反应, 以较好的收率得到多取代的具有潜在生物及药理活性的吡唑类化合物. 形成 α -羰基金卡宾和扩环成酮的策略也可以实现在串联反应中, 由一步卡宾关环衔接, 得到结构新颖的多环双酮类化合物.

关键词 金催化; 吡唑; 金卡宾; 多环; 串联反应

A Novel Method to Prepare Multisubstituted Pyrazoles

Chen, Bin Yu, Congjun Zhang, Guozhu*

(State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science, Shanghai 200032)

Abstract This paper reports a new strategy to construct multisubstituted pyrazoles from hydrazine and 1,3-diketone which is generated through α -oxo gold carbene using readily available propargyl alcohol. The carbene formation and C—C bond migration could be applied in a tandem process, connected by a carbene cyclization, leading to complex diketone products.

Keywords gold catalysis; pyrazole; gold carbene; polycyclic; tandem process

含氮的杂环化合物在医药、农药以及先进材料的研究开发中占有十分重要的地位. 吡唑及吡唑啉作为一类含氮杂环, 是医药和许多功能材料的重要中间体. 在医药应用上, 吡唑类化合物针对许多的疾病具有很好的疗效; 在农药应用上, 吡唑类化合物具有杀虫、灭菌和除草活性, 并且表现出高效、低毒和结构多样性. 吡唑也可作为某些光敏材料单体的侧链^[1].

目前多取代吡唑的合成一般通过 1,3-二酮与水合肼的缩合. 近来也有其它许多非常好的方法被报道, 它们使用各种不饱和体系与取代肼或含氮化合物关环得到吡唑. 但这些方法或多或少存在一些缺点, 包括条件苛刻、选择性不够好、所用原料不易得到等^[2-17]. 因此, 发展更为灵活高效的方法制备合成吡唑重要前体——高度官能团化的 1,3-二酮具有重要的意义.

在过去的十几年中, 金催化的反应研究取得了长足的进步, 各种独特的反应被开发出来. 金催化反应的条件温和、选择性好, 往往从较为简单的原料出发, 经历一系列新颖的历程, 得到结构更为复杂, 具有潜在生

物及药理活性的环状分子. 近几年内, 吡啶氮氧作为一类特殊的氧化剂在金催化领域被广泛研究, 吡啶氮氧与金催化剂共同作用可以从炔得到 α -羰基金卡宾中间体, 从而实现一系列新颖和高效的转化得到结构丰富的产物^[18,19]. 这里, 我们利用吡啶氮氧作为外在氧化剂, 从简单的 1 位苯取代的炔丙醇出发, 经历 α -羰基金卡宾中间体, 碳碳键迁移, 生成 1,3 二酮类化合物, 在简单处理后, 再同水合肼反应得到高度官能团化的吡唑类化合物 (Scheme 1). 同文献报道的类似合成 1,3-二酮的方法学相比, 我们的方法具有更广范的底物适用范围, 产物结构更为丰富^[20]. 另外, 吡唑的合成提高了本方法学的应用价值. 通过底物设计, 我们实现了 α -羰基金卡宾生成、关环、扩环及双键迁移的串联反应, 得到结构更为复杂的多环双酮产物^[21].

1 结果与讨论

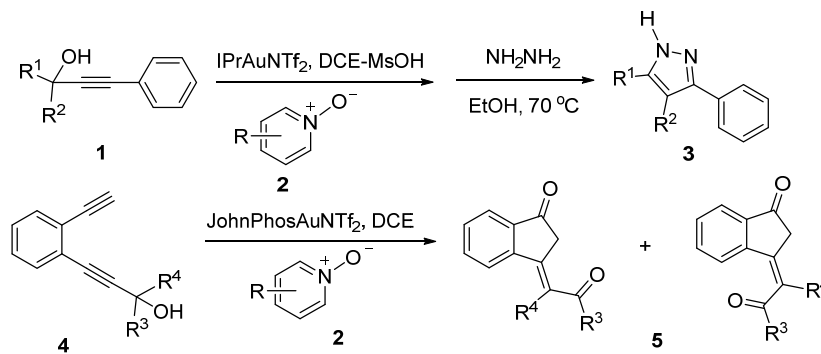
我们选择结构较为简单的化合物 **1a**, 这个底物在

* E-mail: guozhuzhang@sioc.ac.cn

Received January 27, 2015; revised March 3, 2015; published online March 4, 2015.

Project supported by the Foundation of Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science.

中国科学院上海有机化学研究所基金资助项目.



图式 1 金催化构建多取代吡唑化合物与关环串联反应

Scheme 1 Gold catalyzed synthesis of multi-substituted pyrazoles with ring closure reaction in series

之前的报道中不能发生反应^[20]. 将 **1a** 溶于 1,2-二氯乙烷, 在甲磺酸存在的条件下, 加入了商业可得的吡啶氮氧化物和催化剂 IPrAuNTf₂ [IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene], 在 0 °C 搅拌 3 h, 通过薄层色谱与粗品核磁检测, 发现了双酮的产生(Scheme 2). 将反应简单处理, 剩余物和 3 equiv. 的水合肼在乙醇溶剂中加热到 70 °C, 3 h 后, 以 30% 的核磁收率观察到了已知化合物吡唑的生成(表 1, Entry 1). 随后对反应条件进行了优化, 固定 IPrAuNTf₂, 考察了各种吡啶氮氧(Entries 2~11), 发现 3,5-二氯吡啶氮氧给出了最好的结果. 将甲基磺酸换成乙酸或者在无酸的条件下, 反应均给出了很低的收率(Entries 12, 13). 最后考察了各类型金催化剂和抗阴离子, 都没有得到好于 IPrAuNTf₂ 的结果(Entries 14~16). 同其它的溶剂包括四氢呋喃(THF)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)相比, 1,2-二氯乙烷是最好的溶剂(Entry 17, 18). 目前确定的最优条件是使用 IPrAuNTf₂, 3,5-二氯吡啶氮氧, 以二氯乙烷作为溶剂, 在 0 °C 下反应 3 h, 经简单处理后同水合肼反应, 以接近 90% 分离收率得到吡唑 **3a** (Entry 9).

在得到最优化的反应条件后, 我们对底物的适用范围进行了考察(Scheme 3). 在最优条件下, 除了 1-(苯乙炔基)环戊醇、1-(苯乙炔基)环丁醇、1-(苯乙炔基)环己醇和 1-(苯乙炔基)环庚醇化合物, 都可以顺利地反应, 以较高的收率得到相应的产物(表 2, Entries 1~4). 由各种不对称的酮与苯乙炔加成的产物也可以作为这个方法学的原料, 以中等到较好的收率得到两个异构体. 其中包括 2-壬酮、1,1,1-三氟丙酮、4-苯基-2-丁酮(Entries 5, 10, 11). 这个方法学也可以应用在较为复杂的天然产物或者功能分子衍生物上, 包括雌酮和降冰片酮化合物, 这类化合物本身就是具有生物及药理活性的分子. 本方法学为它们的扩环并引入吡唑官能团提供了一条简便的途径(Entries 6, 7). 除了酮类化合物, 由醛出发获得的产物也可以参与这个金催化扩环成吡唑反应, 以中等的

表 1 反应条件的优化^a

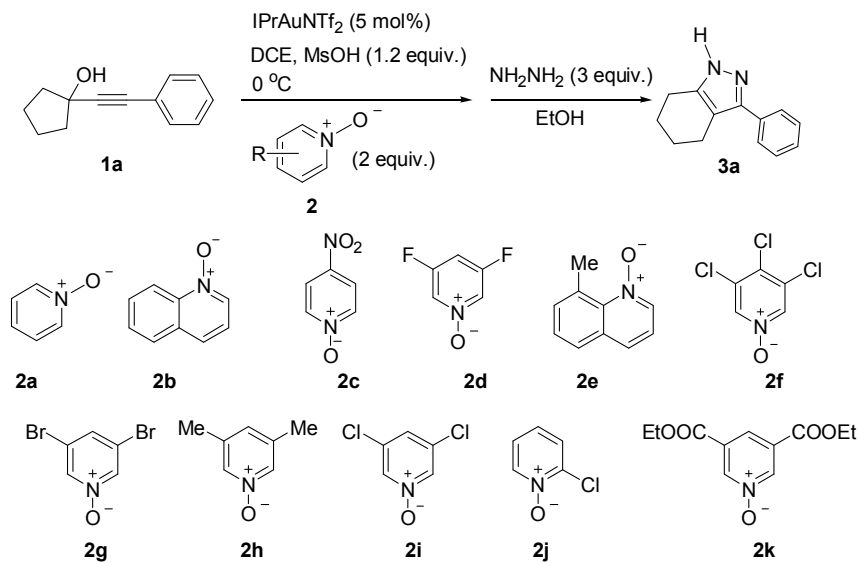
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Gold catalyst	Pyridine <i>N</i> -oxide	Acid	Yield ^b /%
1	IPrAuNTf ₂	2a	MsOH	30.0
2	IPrAuNTf ₂	2b	MsOH	17.0
3	IPrAuNTf ₂	2c	MsOH	41.0
4	IPrAuNTf ₂	2d	MsOH	44.0
5	IPrAuNTf ₂	2e	MsOH	60.0
6	IPrAuNTf ₂	2f	MsOH	72.0
7	IPrAuNTf ₂	2g	MsOH	84.0
8	IPrAuNTf ₂	2h	MsOH	87.0
9	IPrAuNTf ₂	2i	MsOH	89.0 (89.2) ^e
10	IPrAuNTf ₂	2j	MsOH	75.0
11	IPrAuNTf ₂	2k	MsOH	78.5
12	IPrAuNTf ₂	2i	AcOH	—
13	IPrAuNTf ₂	2i	None	—
14	PPh ₃ AuOTf	2i	MsOH	23.5
15	JohnPhosAuOTf ^f	2i	MsOH	20.0
16	IPrAuOTf	2i	MsOH	45.0
17 ^c	IPrAuNTf ₂	2i	MsOH	70.0
18 ^d	IPrAuNTf ₂	2i	MsOH	52.0

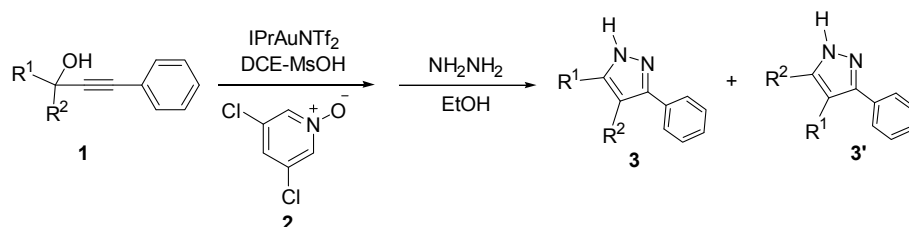
^a Unless otherwise specified, all the reactions were carried out on 0.1 mmol scale and 0 °C; ^b NMR yield using diethyl phthalate as internal reference; ^c THF as solvent; ^d DMF as solvent; ^e isolated yield; ^f JohnPhos = 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl.

区域选择性得到二取代的吡唑化合物, 使用的醛包括环己基甲醛、肉桂醛和苯甲醛(Entries 8, 9, 12).

卡宾与炔的类似复分解反应具有很高的合成应用价值^[22]. 文献报道铑和金已经实现了对应卡宾对炔的分子内插入反应^[21,23,24,31]. 我们设想, 如果能将卡宾插入与金催化的氧化扩环成酮反应串联起来, 不仅在机理上比较新颖, 避免了文献中合成相似产物需要用到的危险的重氮类化合物^[31], 所得到的结构复杂的多环双酮类产物可能具有潜在的应用(Eq. 1). 根据这一设想, 我们合成了 1,2-苯二炔类化合物, 在经过一系列条件筛选后, 我们的确得到了难以分离的二酮结构的顺反异构体, 它的生成显然经历了卡宾关环以及扩环成酮的历程(表 3, Entries 1, 2).



图式 2 吡啶氮氧化合物的筛选
Scheme 2 Screening of the pyridine *N*-oxides

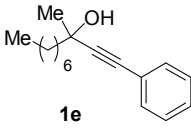
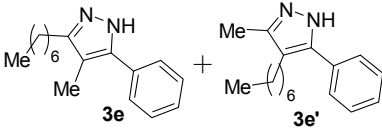
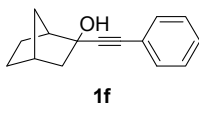
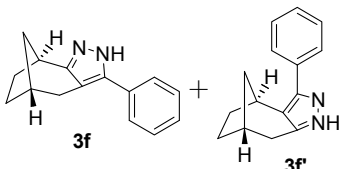
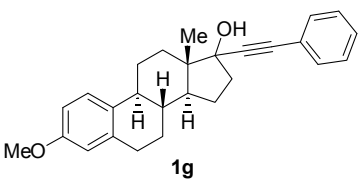
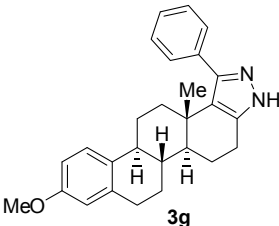
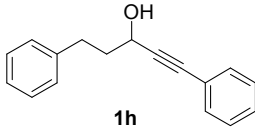
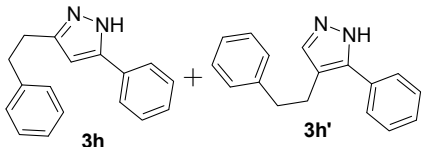
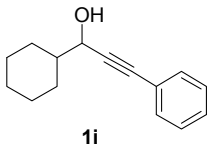
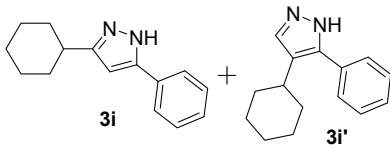
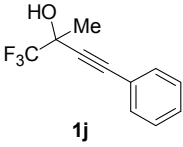
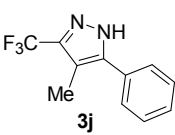
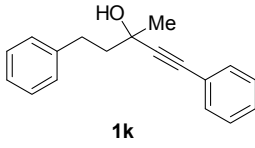
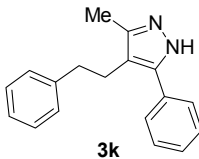
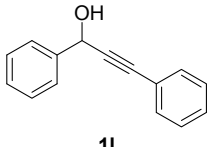
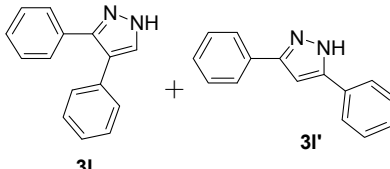


图式 3 金催化构建多取代吡唑化合物
Scheme 3 Gold catalysis build a multi-substituted pyrazole compound

表 2 底物的拓展^a
Table 2 Scope of the substrates

Entry	Substrate	Product	Ratio (3/3')	Yield ^b /%
1			—	89.2
2			—	87.0
3			—	93.0
4			—	87.0

续表

Entry	Substrate	Product	Ratio (3/3')	Yield ^b /%
5			2.4/1	85.0
6 ^c			4/1	90.0
7 ^c			—	48.0
8			1.5/1	83.0
9			3/1	87.0
10			—	35.0
11			—	63.0
12			1/1	82.0

^a Unless otherwise specified, all the reactions were carried out on 1 mmol scale; ^b isolated yield; ^c Ph₃PAuNTf₂ was used.

目前较为可能的一个反应里程如下所述(Scheme 4): 金活化炔键接受吡啶氮氧的加成, 电子再从金传递到氧上, 吡啶作为一个好的离去基团加速了这一过程. 形成的 α -羰基金卡宾或者金碳正离子作为缺电子中心可以

很容易地接受碳碳 σ 键的迁移. 邻位的羟基推动了这一迁移^[20,25], 最后得到 1,3-二酮化合物, 往往是与烯醇异构体共存的形式. 随后与水合肼的反应得到吡唑化合物. 此时的两个异构体可以通过柱层析分离, 为产物的

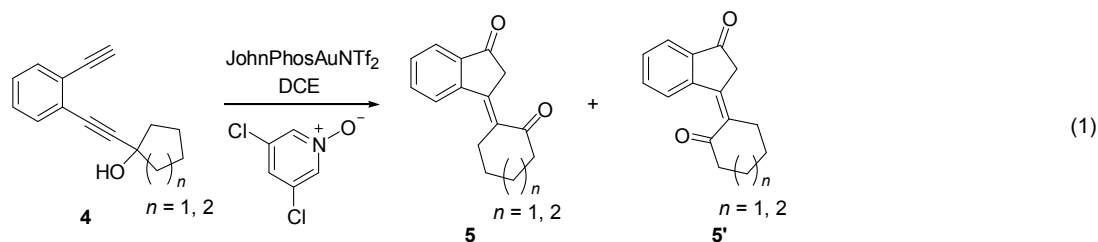
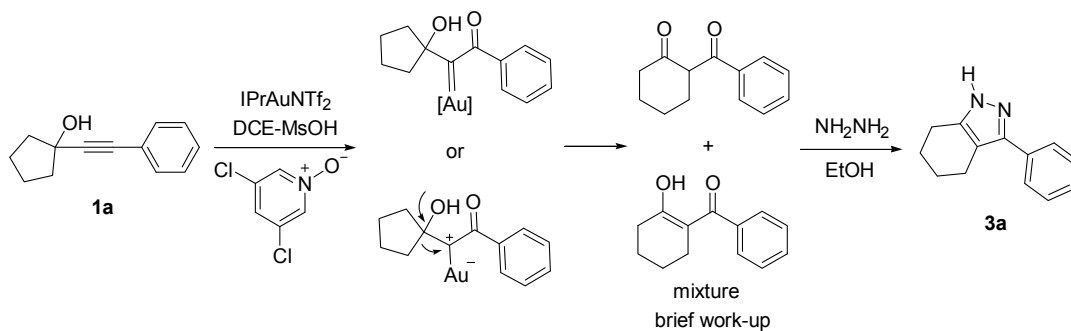
表3 底物的拓展^a

Table 3 Scope of the substrates

Entry	Substrate	Product	Ratio (5/5')	Yield ^b /%
1			3/7	40.0
2			1/1	40.0

^a The reactions were carried out on 1 mmol scale; ^b isolated yield.



图式4 反应机理

Scheme 4 Reaction mechanism

结构分析鉴定和应用带来了便利。

串联反应的产物生成同样经历了 α -羰基金卡宾，随后发生了类似分子内炔复分解的过程，形成了另一种金卡宾中间体，然后再发生碳碳 σ 键的迁移和酮的生成^[24,31]。最后双键的移位得到结构上更为稳定的产物 (Scheme 5)。

2 结论

本文描述了一种新的合成多取代吡唑的策略；关键中间体 1,3-二酮的生成从简单易得的原料出发，条件温和并且官能团兼容性好。同时进一步实现了串联反应得到结构更为复杂的多环产物，在合成化学上可以期待具

有一定的应用潜力。

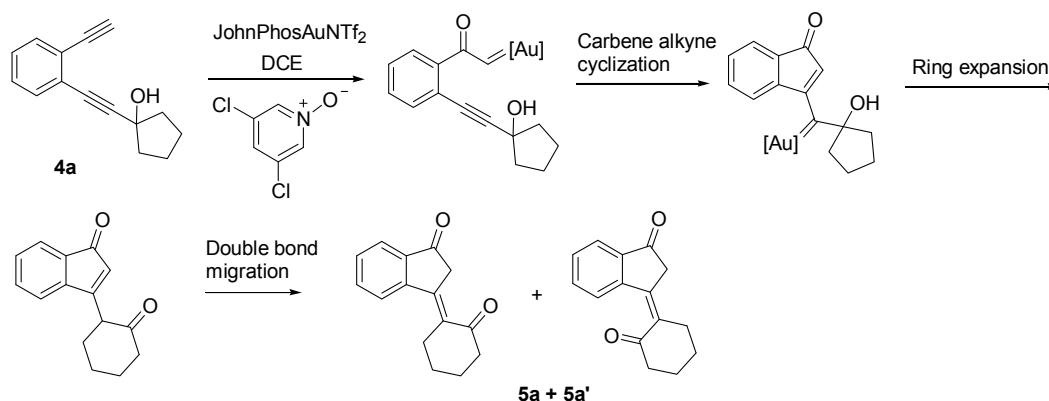
3 实验部分

3.1 仪器与试剂

NMR 400 MHz (Agilent and VARIAN), NMR 300 MHz Agilent (CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); 高分辨质谱 EI-HR (GC-TOF); Nicolet 380 FT-IR 红外仪。所用试剂均采购于百灵威、安耐吉、阿拉丁、九鼎等且均为分析纯或化学纯。

3.2 吡唑衍生物合成的一般步骤

以合成化合物 **3a** 为例。于 25 mL 圆底烧瓶中加入



图式 5 反应机理

Scheme 5 Reaction mechanism

1-(苯乙炔基)环戊醇 186.25 mg (1 mmol), 再向其中加入 IPrAuNTf₂ 43.3 mg (0.05 mmol), 3,5-二氯吡啶氮氧化物 340 mg (2 mmol), 放入磁子, 最后向其中加入 5.0 mL 已配制好的 0.24 mol/L 的 DEC-MSOH 溶液(1.2 mmol), 冰浴搅拌过夜, TLC 检测反应完毕, 用一小段硅胶柱过滤除掉金催化剂, 并用乙酸乙酯洗脱, 滤液真空旋干, 并置于 10.0 mL 的圆底烧瓶中, 加入适量的乙醇, 80%水合肼 188 mg (3 mmol), 70 °C 反应 3 h, TLC 检测反应完毕, 抽干, 柱层析, 得白色固体 176 mg, 产率 89.2%。

3-苯基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑(**3a**)^[26]: 收率 89.2%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.32 (s, 1H), 7.64 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.39~7.34 (m, 2H), 7.30~7.25 (m, 1H), 2.75~2.67 (m, 2H), 2.64~2.55 (m, 2H), 1.87~1.71 (m, 4H)。

3-苯基-1,4,5,6-四氢环戊[*c*]吡唑(**3b**)^[27]: 收率 87%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.49 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.41~7.36 (m, 2H), 7.31~7.26 (m, 1H), 2.85~2.81 (m, 2H), 2.76~2.72 (m, 2H), 2.55~2.46 (m, 2H)。

3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氢环庚[*c*]吡唑(**3c**): 收率 93%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.77 (s, 1H), 7.46~7.33 (m, 5H), 2.70~2.64 (m, 4H), 1.84~1.82 (m, 2H), 1.64~1.63 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 150.46, 145.13, 132.24, 128.67, 128.34, 127.87, 117.82, 32.34, 29.20, 28.61, 27.54, 24.85; IR (neat) ν : 3123, 3062, 2919, 2847, 1443, 697 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₄H₁₆N₂ [M⁺] 212.1313, found 212.1314.

3-苯基-4,5,6,7,8,9-六氢环辛[*c*]吡唑(**3d**): 收率 87%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.87 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.40~7.26 (m, 3H), 2.67~2.59 (m, 4H), 1.69~1.47 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 147.38, 145.64, 132.94, 128.58, 127.79, 127.52, 115.11, 30.44, 29.63, 25.90, 25.67, 24.77, 21.80; IR (neat) ν : 3056, 2924, 2848, 1455, 1442, 699 cm⁻¹. HRMS calcd for

C₁₅H₁₈N₂ [M⁺] 226.1470, found 226.1473.

5-庚基-4-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑(**3e**): 收率 60%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.91 (s, 1H), 7.57 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.41~7.28 (m, 3H), 2.56~2.51 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.63~1.50 (m, 2H), 1.34~1.20 (m, 8H), 0.89~0.85 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 146.60, 146.52, 133.23, 128.53, 127.64, 127.40, 109.94, 31.92, 29.53, 29.33, 29.21, 25.50, 22.78, 14.23, 9.09; IR (neat) ν : 3063, 2922, 2851, 1496, 1466, 696 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₇H₂₄N₂ [M⁺] 256.1939, found 256.1936.

4-庚基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑(**3e'**): 收率 25%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.77 (s, 1H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.40~7.30 (m, 3H), 2.52~2.47 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.52~1.39 (m, 2H), 1.30~1.19 (m, 8H), 0.88~0.83 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 145.79, 142.80, 132.55, 128.69, 127.88, 127.85, 116.22, 31.94, 30.85, 29.60, 29.13, 23.36, 22.77, 14.24, 10.79; IR (neat) ν : 3060, 2922, 2853, 1494, 1452, 695 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₇H₂₄N₂ [M⁺] 256.1939, found 256.1944.

(5*R*,8*S*)-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氢-5,8-甲基环庚[*c*]吡唑(**3f/3f'**, 4/1): 收率 90%(用 PPh₃AuOTf 代替 IPrAuNTf₂ 作催化剂)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11.48 (s, 1H), 7.65~7.53 (m, 2H), 7.37~7.20 (m, 2H), 3.26~3.22 (m, 0.2H), 3.12~3.07 (m, 0.8H), 2.98~2.91 (m, 0.8H), 2.86~2.79 (m, 0.2H), 1.96~1.21 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 153.77, 143.64, 143.09, 141.65, 132.30, 132.19, 128.69, 128.67, 127.49, 127.38, 127.24, 126.17, 121.35, 109.30, 37.46, 36.27, 36.13, 35.41, 34.78, 33.56, 32.98, 32.85, 32.30, 29.31. HRMS calcd for C₁₅H₁₆N₂ [M⁺] 224.1313, found 224.1315.

雌酮并吡唑化合物(**3g**): 收率 48%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43~7.38 (m, 2H), 7.33~7.28 (m, 1H), 7.26~7.23 (m, 1H), 6.76~

6.72 (m, 1H), 6.66 (s, 1H) 3.79 (s, 3H), 2.91~2.88 (m, 3H), 2.80~2.72 (m, 1H), 2.42~2.32 (m, 3H), 2.24~2.13 (m, 2H), 1.84~1.25 (m, 6H), 1.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 157.64, 155.14, 143.80, 137.98, 132.86, 132.73, 128.78, 127.59, 126.46, 126.36, 113.61, 111.71, 111.13, 55.36, 47.94, 43.83, 37.98, 36.57, 34.88, 30.22, 26.92, 26.17, 22.39, 21.48, 21.12; IR (neat) ν : 3058, 2924, 2863, 1607, 1580, 1573, 1498, 1452, 694 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ [M^+] 398.2358, found 398.2355.

5-苯乙基-3-苯基-1*H*-吡啶(**3h**)^[28]: 收率 50%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.31 (s, 1H), 7.70 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.38~7.34 (m, 2H), 7.31~7.20 (m, 4H), 7.14 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.35 (m, 4H).

4-苯乙基-3-苯基-1*H*-吡啶(**3h'**): 收率 33%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.86 (s, 1H), 7.51 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.42~7.32 (m, 4H), 7.29~7.24 (m, 2H), 7.21~7.14 (m, 3H), 2.79~2.84 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 144.89, 141.76, 134.47, 132.14, 128.80, 128.57, 128.48, 128.00, 127.78, 126.12, 117.79, 36.92, 26.39; IR (neat) ν : 3148, 3026, 2920, 2848, 1494, 1452, 960, 692 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ [M^+] 248.1313, found 248.1315.

5-环己基-3-苯基-1*H*-吡啶(**3i**): 收率 65%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.35 (s, 1H), 7.73 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.38~7.33 (m, 2H), 7.30~7.25 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.64~2.57 (m, 1H), 1.99~1.95 (m, 2H), 1.77~1.73 (m, 2H), 1.46~1.17 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 152.78, 149.99, 132.92, 128.76, 127.82, 125.74, 99.35, 35.89, 32.98, 26.19, 26.03; IR (neat) ν : 2922, 2849, 1462, 1448, 689 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$ [M^+] 226.1470, found 226.1475.

4-环己基-3-苯基-1*H*-吡啶(**3i'**): 收率 22%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.75 (s, 1H), 7.52 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.42~7.34 (m, 4H), 2.39~2.64 (m, 1H), 1.90~1.88 (m, 2H), 1.78~1.76 (m, 3H), 1.38~1.21 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 143.77, 132.95, 132.49, 128.77, 128.03, 127.92, 125.00, 35.15, 33.85, 26.88, 26.25; IR (neat) ν : 3047, 2922, 2848, 1445, 697 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$ [M^+] 226.1470, found 226.1467.

4-甲基-3-苯基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶(**3j**): 收率 35%(用 PPh_3AuOTf 代替 IPrAuNTf_2 作催化剂). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 11.79 (s, 1H), 7.50~7.40 (m, 5H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 142.49, 129.05, 128.95, 128.67, 127.56, 123.11, 120.43, 111.89,

8.06; IR (neat) ν : 3114, 3071, 3030, 1490, 1446, 1113, 710 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ [M^+] 226.0718, found 226.0723.

5-甲基-4-苯乙基-3-苯基-1*H*-吡啶(**3k**): 收率 63%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.26 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.40~7.37 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.21~7.17 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.94~2.85 (m, 4H), 2.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 146.82, 145.45, 141.47, 132.49, 128.73, 128.56, 128.53, 127.75, 127.54, 126.21, 110.62, 35.51, 27.83, 8.85; IR (neat) ν : 3055, 3029, 2918, 1494, 1448, 693 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ [M^+] 262.1470, found 262.1471.

3,4-二苯基-1*H*-吡啶(**3l**)^[29]: 收率 41%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.72 (s, 1H), 7.46~7.45 (m, 2H), 7.37~7.35 (m, 4H), 7.32~7.31 (m, 4H).

3,5-二苯基-1*H*-吡啶(**3l'**)^[30]: 收率 41%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.48~7.45 (m, 4H), 7.40~7.36 (m, 2H), 6.87 (s, 1H).

3.3 关环扩环串联反应的一般步骤

向 10 mL 圆底烧瓶加入 1-[(2-乙炔苯基)乙炔基]环戊醇(42 mg, 0.2 mmol), 再加入 JohnPhosAuNTf₂ (4.13 mg, 0.01 mmol), 3,5-二氯吡啶氮氧化物(64 mg, 0.4 mmol), 放入磁子, 最后加入 0.5 mL 的 1,2-二氯乙烷, 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 分液, 抽干, 柱层析, 得到淡黄色油状物.

3-(2-羰基亚环己基)-2,3-1*H*-茛-1-酮(**5a** 和 **5a'**)^[31]: 收率 40%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 0.3H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 0.7H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 0.7H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 0.3H), 7.73~7.68 (m, 0.7H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.45~7.41 (m, 0.3H), 3.70 (s, 1.4H), 3.26 (s, 0.6H), 3.12~3.11 (m, 1.4H), 2.68~2.65 (m, 1.2H), 2.56~2.52 (m, 1.4H), 2.04~1.90 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 206.59, 203.72, 203.03, 201.33, 148.85, 147.26, 140.30, 139.38, 139.01, 136.57, 135.04, 134.62, 132.36, 132.06, 130.30, 129.80, 127.91, 125.85, 123.98, 123.60, 45.21, 44.27, 41.87, 41.78, 35.02, 31.19, 26.53, 25.75, 23.93, 23.12. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [M^+] 226.0994, found 226.0999.

3-(2-羰基亚戊己基)-2,3-1*H*-茛-1-酮(**5b** 和 **5b'**)^[31]: 收率 40%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 0.5H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 0.5H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 0.5H), 7.73~7.68 (m, 1H), 7.56~7.49 (m, 1H), 7.43~7.39 (m, 0.5H), 3.55 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.94~2.91 (m, 1H), 2.71~2.66 (m, 2H), 2.48~2.45 (m, 1H), 1.95~1.76

(m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 211.28, 207.78, 203.11, 201.49, 148.51, 147.37, 139.93, 139.40, 138.28, 138.02, 135.13, 134.92, 134.83, 130.52, 129.81, 129.37, 126.49, 124.62, 124.09, 123.81, 43.70, 43.08, 42.87, 40.83, 31.66, 30.60, 29.63, 29.53, 28.16, 27.76, 24.37, 24.14. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ [M^+] 240.1150, found 240.1151.

辅助材料(Supporting Information) 产物的氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423.
- [2] Yu, X.; Zhang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12945.
- [3] Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381.
- [4] Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Rathmell, R. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2906.
- [5] Chang, E.-M.; Lee, C. T.; Chen, C. Y.; Wong, F. F.; Yeh, M. Y. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 342.
- [6] Chang, K. T.; Choi, Y. H.; Kim, S. H.; Yoon, Y. J.; Lee, W. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 207.
- [7] Deng, X.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2412.
- [8] Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Barrio, P.; Simon-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- [9] Garcia, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Primo, J. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1745.
- [10] Erstenberger, B. S.; Rauckhorst, M. R.; Starr, J. T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2097.
- [11] Ari, Y.; Tsuchida, S.; Sone, R.; Aoyama, T. *Synthesis-Stuttgart* **2007**, 3371.
- [12] Kowalczyk, R.; Skarzewski, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 623.
- [13] Liu, H. L.; Jiang, H. F.; Zhang, M.; Yao, W. J.; Zhu, Q. H.; Tang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3805.
- [14] Molteni, G. *ARKIVOC* **2007**, 224.
- [15] Patil, N. T.; Singh, V. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11116.
- [16] Shan, G.; Liu, P.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1746.
- [17] Willy, B.; Mueller, T. J. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082.
- [18] Zhang, L. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.
- [19] Wu, Y. D.; Peng, S.; Ouyang, Y. J.; Qian, P. C.; He, W. M.; Xiang, J. N. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1367 (in Chinese). (吴运东, 彭莎, 欧阳跃军, 钱鹏程, 何卫民, 向建南, 化学学报, **2012**, *70*, 1367.)
- [20] Hashmi, A. S. K.; Wang, T.; Shi, S.; Rudolph, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7761.
- [21] Nosel, P.; Comprido, L. N. D.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15662.
- [22] Yun, S. Y.; Wang, K. P.; Kim, M.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8840.
- [23] Wang, K. P.; Cho, E. J.; Yun, S. Y.; Rhee, J. Y.; Lee, D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9105.
- [24] Jansone-Popova, S.; May, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17877.
- [25] Li, G. T.; Zhang, L. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156.
- [26] Nakhai, A.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2303.
- [27] Hussein, A. M.; Sherif, S. M.; Atalla, A. A. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1159.
- [28] Cuip, F. B.; Nabeya, A.; Moor, J. A. Iwai, T.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1268.
- [29] Tang, M.; Zhang, W.; Kong, Y. F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6251.
- [30] Wu, L. L.; Ge, Y. C.; He, T.; Zhang, L.; Fu, X. L.; Fu, H. Y.; Chen, H.; Li, R. X. *Synthesis* **2012**, *44*, 1579.
- [31] Wu, L. L.; Ge, Y. C.; He, T.; Zhang, L.; Fu, X. L.; Fu, H. Y.; Chen, H.; Li, R. X.; Padwa, A.; Krumpke, K. E.; Kassir, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4940.

(Cheng, F.)