磺酸功能化的聚乙二醇 6000 催化下合成二氢吡咯酮类化合物

田拴宝* 郝永兵

(新乡医学院基础医学院 新乡 453003)

摘要 以磺酸功能化的聚乙二醇 6000 为催化剂, 在室温和甲醇作为溶剂的条件下, 通过两种相同或不同的胺, 丁-2-炔二酯和甲醛四组分缩合, 高收率地实现了一系列二氢吡咯酮类化合物的合成. 产物结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, 元素分析等进行了表征.

关键词 二氢吡咯酮类化合物; 磺酸功能化的聚乙二醇 6000; 丁-2-炔二酯; 多组分反应; 合成

Sulfuric Acid-Modified Polyethylene Glycol 6000 Catalyzed Synthesis of Dihydropyrrolone

Tian, Shuanbao* Hao, Yongbing

(School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003)

Abstract A series of dihydropyrrolones were synthesized in high yields by reaction of two same/different primary amines, but-2-ynedioates and formaldehyde in the presence of sulfuric acid-modified polyethylene glycol 6000 in MeOH at room temperature. All products were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and elemental analysis.

Keywords dihydropyrrolones; sulfuric acid-modified polyethylene glycol 6000; but-2-ynedioates; multi-component reaction; synthesis

二氢吡咯酮类化合物, 是一类重要的五元氮杂环化合物, 它们具有抗癌^[1]、抗病毒^[2]、抑制原卟啉氧化酶^[3]、DNA 聚合酶^[4]、蛋白质酪氨酸磷酸酯酶^[5]、*Trypanosoma brucei* tRNA 合成酶^[6]、HIV 逆转录酶^[7]等多种活性, 许多天然活性产物如都具有二氢吡咯酮结构单元^[8]. 此外, 二氢吡咯酮类化合物也是许多天然产物^[9]和精细化工品^[10]的重要合成中间体, 在材料科学及药物上有着广阔的应用价值. 目前, 多组分反应的方法已成功应用于二氢吡咯酮类化合物的合成, 在这类反应中, 应用的催化剂有 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ^[11]、草酸^[12]、 I_2 ^[13]等.

磺酸功能化的聚乙二醇 6000 (PEG-OSO₃H)是一个聚乙二醇 6000 支载的磺酸, 与传统的酸相比, 它具有无毒、无挥发性、价格便宜、容易制备、催化效率高的特

性. 此外, 它还兼有表面活性剂的作用, 使一些有机反应能在水中进行. PEG-OSO₃H 可方便的由聚乙二醇 6000 与氯磺酸反应制得, 在干燥的环境下能被长时间保存. 近年来 PEG-OSO₃H 已被广泛应用于许多类型的有机转变中^[14].

为了研究二氢吡咯酮类化合物的生物活性, 我们对其合成进行了研究. 以磺酸功能化的 PEG-OSO₃H 为催化剂, 在室温和甲醇作为溶剂的条件下, 通过两种相同或不同的胺, 丁-2-炔二酯和甲醛四组分缩合, 高收率地实现了一系列二氢吡咯酮类化合物的合成(Eq. 1 和表 1).

1 结果与讨论

1.1 反应条件的探讨

为了优化反应条件, 我们以丁-2-炔二甲酯, 苯胺与

* E-mail: tianshuanbao2006@163.com

Received April 24, 2013; revised June 7, 2013; published online June 21, 2013.

表 1 合成二氢吡咯酮类化合物
Table 1 Synthesis of dihydropyrrolones

Entry	R ¹	Ar	R ²	R ³	Time/h	Product	Yield/%
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Me	H	2.0	5a	93
2	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	H	2.0	5b	91
3	3-Me-C ₆ H ₄	3-Me-C ₆ H ₄	Me	H	2.0	5c	86
4	4-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	H	2.0	5d	85
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Et	H	2.5	5e	91
6	4-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	Et	H	2.0	5f	84
7	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	Me	H	2.0	5g	85
8	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Me	H	3.0	5h	72
9	C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₆ H ₅	Me	H	2.5	5i	85
10	C ₆ H ₄ -CH ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	H	2.5	5j	76
11	C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₆ H ₅	Et	H	2.0	5k	89
12	C ₆ H ₄ -CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	Et	H	2.5	5l	82
13	Cyclohexanyl	C ₆ H ₅	Me	H	2.5	5m	84
14	Cyclohexanyl	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	H	2.5	5n	87
15	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	Me	H	2.5	5o	85
16	<i>n</i> -C ₄ H ₉	4-Br-C ₆ H ₄	Me	H	3.0	5p	80

甲醛反应, 生成 1-苯基-4-(苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(**5a**)为例, 考察了溶剂、催化剂用量对 **5a** 产率的影响. 从表 2 可以看出单独使用聚乙二醇 6000 作为催化剂, 没用检测到目标产物 **5a** (Entry 2), 选用简单的磺酸如甲磺酸(Entry 2)、氨基磺酸(Entry 3)为催化剂, 虽然也能得到预期的产物, 但收率较低. 当 PEG-OSO₃H 为 10 mol%, 溶剂为 MeOH 时, **5a** 的产率最高(Entry 8), 再增加催化剂的用量对 **5a** 的产率影响不是很大, 采用其它溶剂如 DMSO, CH₂Cl₂, CH₃CN, EtOH, H₂O, 产率都小于 MeOH. 反应在甲醇中取得最好的效果, 可能是由于反应物和催化剂溶于该溶剂, 而产物 **5a** 不溶于该溶剂而促进了反应进行.

表 2 催化剂用量、溶剂对 **5a** 产率的影响^a

Table 2 Yield of **5a** effected by solvent, amount of catalyst

Entry	Solvent	Catalyst/mmol	Time/h	Yield/%
1	MeOH	0	24	Trace
2	MeOH	PEG (0.1)	24	Trace
3	MeOH	CH ₃ SO ₃ H (0.1)	12	49
4	MeOH	NH ₄ SO ₃ H (0.1)	12	58
5	MeOH	PEG-OSO ₃ H (0.01)	8	26
6	MeOH	PEG-OSO ₃ H (0.02)	6	54
7	MeOH	PEG-OSO ₃ H (0.05)	4	76
8	MeOH	PEG-OSO ₃ H (0.1)	2	93
9	MeOH	PEG-OSO ₃ H (0.15)	2	92
10	MeOH	PEG-OSO ₃ H (0.2)	2	93
11	DMSO	PEG-OSO ₃ H (0.1)	5	32
12	CH ₂ Cl ₂	PEG-OSO ₃ H (0.1)	5	56
13	CH ₃ CN	PEG-OSO ₃ H (0.1)	5	62
14	EtOH	PEG-OSO ₃ H (0.1)	3	82
15	H ₂ O	PEG-OSO ₃ H (0.1)	6	21

^a 反应条件: 丁-2-炔二甲酯(1 mmol), 苯胺(2 mmol), 甲醛(1.5 mmol), 室温.

1.2 反应普遍性的探讨

在优化的反应条件的基础上, 选择不同取代的苯胺与丁-2-炔二酯、甲醛反应, 实验结果表明: 不管是连有吸电子的苯胺, 还是连有供电子的苯胺, 都得到了预期的产物(表 1, Entries 1~6). 为了拓宽反应的范围, 我们把该方法延伸到四组分缩合两种不同的胺, 丁-2-炔二酯和甲醛或, 也得到了预期的产物(表 1, Entries 7~16). 将甲醛改为其他脂肪醛或芳香醛, 没用检测到预期的产物. 所有产物结构经 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, 元素分析等进行了表征.

1.3 反应机理的研究

参考文献报道^[11], 我们推断本反应的机理如下 (Scheme 1): 首先胺 **1** 与丁-2-炔二酯 **3**, 胺 **2** 与甲醛 **4** 分别形成的中间体 **I** 和亚胺中间体 **II**, 在催化剂 PEG-OSO₃H 作用下, 中间体 **I** 和亚胺中间体 **II** 发生 Mannich-type 反应, 生成中间体 **III**, 最后, 中间体 **III** 环合生成目标产物 **5**. 为了进一步检测这个反应过程, 我们以磺酸功能化的 PEG-OSO₃H 为催化剂, 在室温和甲醇作为溶剂的条件下, 使用反应中间体二甲基 2-(苯基氨基)富马酸酯和 *N*-亚甲基苯胺反应, 得到了产物 **5a**, 进一步证明了该反应机理的正确性. 另外, 反应完成以后, 我们在甲醇的滤液中, 也检测到少量的中间体 **I**, 由于该中间体溶于甲醇, 每次反应后, 通过简单的过滤就可将该副产物除去.

1.4 催化剂的回收与再利用

由于目标产物不溶于甲醇, 催化剂 PEG-OSO₃H 溶于甲醇, 因此, 每次反应后, 通过简单的过滤就可分离目标化合物与催化剂. 减压蒸出甲醇, 少量乙酸乙酯洗

Scheme 1

涤, 所得催化剂 PEG-OSO₃H 可被用于下次反应, 通过实验表明: 催化剂可以循环利用, 其催化活性通过 6 次使用后没有明显降低(表 3)。

表 3 重复利用的 PEG-OSO₃H 对 5a 产率的影响Table 3 Effects of PEG-OSO₃H recycling on the yield of 5a

Run	Time/h	Yield/%
1	2.0	93
2	2.0	91
3	2.5	89
4	2.5	90
5	3.0	87
6	3.5	86

2 结论

总之, 以 PEG-OSO₃H 为催化剂, 在室温和甲醇作为溶剂的条件下, 通过两种相同或不同的胺, 丁-2-炔二酯和甲醛四组分缩合, 高收率地实现了一系列二氢吡咯酮类化合物的合成。此方法反应条件温和、操作简单、催化剂可以循环利用, 其催化活性通过 6 次使用后没有明显降低。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

化合物熔点采用毛细管法测定, 温度计未校正; ¹H NMR, ¹³C NMR 由 Bruker AV-400 核磁共振仪测定 (TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂); IR 由 FTS-40 型傅立叶红外光谱仪测定 (KBr 压片); 元素分析采用 Vario ELIII 元素分析仪测定。所用试剂为市售化学纯或分析纯。

3.2 PEG-OSO₃H 的制备

在 0 °C 下, 将氯磺酸缓慢加入到 PEG-6000 (6.0 g, 1 mmol) 的 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液中, 室温反应 24 h 后, 减压

蒸除 CH₂Cl₂, 所得白色粗产品经叔丁基甲醚洗涤 3 次后, 得 PEG-OSO₃H 5.98 g, 收率 97%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.42~3.55 (m, PEG), 4.20 (s, 2H, CH₂OSO₃H), 12.46 (s, 1H, SO₃H)。

3.3 二氢吡咯酮类化合物的合成

100 mL 圆底烧瓶中加入将丁-2-炔二甲酯(3, 1 mmol), 胺(1, 1 mmol)和 MeOH (10 mL), 室温搅拌 10~15 min 后, 依次加入胺(2, 1 mmol)、甲醛(4, 1.5 mmol)和 PEG-OSO₃H (0.1 mmol), 室温反应 2~4 h 后, 过滤, 粗产品经 95%乙醇洗涤 2 次, 得目标化合物 5。

1-苯基-4-(苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(5a): 亮黄色固体。m.p. 158~159 °C(文献值^[11]: 159~160 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.72 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.10~7.45 (m, 8H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 48.3, 52.0, 103.2, 118.9, 123.1, 124.5, 128.2, 130.0, 138.7, 138.8, 143.1, 164.2, 164.7; IR (KBr) *v*: 3271, 1688, 1645 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₆N₂O₃: C 70.12, H 5.23, N 9.09; found C 70.23, H 5.18, N 9.14。

1-(4-氯苯基)-4-(4-氯苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(5b): 亮黄色固体。m.p. 173~175 °C(文献值^[11]: 175~1175 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.76 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.08~7.69 (m, 8H), 8.06 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 48.3, 52.1, 103.7, 120.3, 124.4, 128.3, 129.2, 130.3, 130.4, 137.1, 137.4, 142.9, 163.7, 164.8; IR (KBr) *v*: 3282, 1679, 1649 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₃: C 57.31, H 3.74, N 7.48; found C 57.36, H 3.69, N 7.52。

1-(3-甲基苯基)-4-(3-甲基苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(5c): 黄色固体。m.p. 173~175 °C(文献值^[11]: 175~1175 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.00~7.68 (m, 8H), 8.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.4, 21.6, 48.4, 51.6, 102.7, 116.5, 120.0, 120.1, 123.6, 125.7, 126.0, 128.2, 129.1, 138.2, 138.6, 138.7, 139.2, 142.9, 163.9, 164.8; IR (KBr) ν : 3116, 1699, 1643 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 71.41, H 6.04, N 8.30; found C 71.42, H 6.10, N 8.28.

1-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(**5d**): 褐色固体. m.p. 174~175 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[13]: 176~177 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 6.91~7.68 (m, 8H), 8.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 48.5, 51.5, 55.6, 55.7, 100.1, 114.1, 114.5, 121.2, 125.3, 131.7, 132.1, 144.1, 157.0, 157.2, 163.7, 165.1; IR (KBr) ν : 3269, 1678, 1645 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 65.21, H 5.47, N 7.60; found C 65.28, H 5.42, N 7.63

1-苯基-4-(苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**5e**): 亮黄色固体. m.p. 138~139 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[13]: 139~140 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.11~7.40 (m, 8H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.1, 48.4, 59.8, 103.6, 119.3, 122.5, 124.5, 125.1, 128.5, 129.4, 138.7, 139.1, 142.5, 164.1, 164.5; IR (KBr) ν : 3290, 17.03, 1645 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 70.79, H 5.63, N 8.69; found C 70.85, H 5.52, N 8.52.

1-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(**5f**): 褐色固体. m.p. 170~171 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.220 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.83~7.70 (m, 8H), 7.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.2, 48.5, 55.5, 55.6, 60.9, 101.0, 114.0, 114.5, 122.2, 126.2, 131.5, 132.1, 144.2, 156.8, 157.2, 164.1, 164.3; IR (KBr) ν : 3286, 1678, 1642 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C 65.96, H 5.80, N 7.33; found C 66.02, H 5.76, N 7.30.

1-(4-甲基苯基)-4-(苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(**5g**): 白色固体. m.p. 154~156 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[11]: 153~154 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.37 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.08~7.72 (m, 9H), 8.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.1, 48.4, 51.3, 102.9, 120.0, 122.8, 124.6, 128.5, 129.7, 135.0, 136.2, 138.7, 143.1, 163.8, 164.9; IR (KBr) ν : 3269, 1688, 1645 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 70.79, H 5.63, N 8.69; found C 70.82, H 5.59, N 8.74.

1-苯基-4-(4-硝基苯基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(**5h**): 白色固体. m.p. 136~138 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[11]: 136~137 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.75 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.15~7.44 (m, 7H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.1, 48.4, 51.3, 102.9, 120.0, 122.8, 124.6, 128.5, 129.7, 135.0, 136.2, 138.7, 143.1, 163.8, 164.9; IR (KBr) ν : 3280, 1692, 1645 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$: C 61.19, H 4.28, N 11.89; found C 61.23, H 4.22, N 11.92.

1-苯基-4-(苄基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(**5i**): 白色固体. m.p. 138~139 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[13]: 139~140 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.76 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.13 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.18~7.42 (m, 8H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 46.8, 48.2, 51.3, 98.2, 120.1, 125.2, 127.4, 127.7, 128.2, 129.3, 138.9, 139.6, 164.4, 165.7; IR (KBr) ν : 3312, 1700, 1642 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 70.79, H 5.63, N 8.69; found C 70.85, H 5.67, N 8.70.

1-(4-甲氧基苯基)-4-(苄基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(**5j**): 褐色固体. m.p. 129~130 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[13]: 129~130 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.11 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.10~7.42 (m, 7H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 46.7, 48.4, 51.7, 55.6, 98.0, 113.9, 121.4, 127.5, 127.7, 128.8, 132.2, 140.1, 157.1, 164.2, 165.7; IR (KBr) ν : 3310, 1702, 1645 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C 68.17, H 5.72, N 7.95; found C 68.12, H 5.68, N 7.82.

1-苯基-4-(苄基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**5k**): 白色固体. m.p. 128~130 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12]: 126~128 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.30 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.15 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.97~7.02 (m, 1H), 7.19~7.42 (m, 8H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.5, 46.7, 48.1, 59.9, 98.2, 119.4, 125.0, 127.4, 127.6, 128.7, 129.2, 138.8, 140.1, 164.4, 165.2; IR (KBr) ν : 3312, 1700, 1642 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 71.41, H 5.99, N 8.33; found C 71.50, H 5.89, N 8.26.

1-(4-氯苯基)-4-(苄基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**5l**): 白色固体. m.p. 142~143 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.25~7.40 (m, 7H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 48.1, 51.3, 59.4,

99.2, 120.4, 127.3, 127.2, 129.1, 129.4, 130.5, 138.2, 139.3, 164.3, 165.7; IR (KBr) ν : 3308, 1702, 1646 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C 63.96, H 4.80, N 7.85; found C 64.02, H 4.82, N 7.80.

1-苯基-4-(环己基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**5m**): 白色固体. m.p. 95~97 °C(文献值^[13]: 96~97 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.16~1.25 (m, 3H), 1.36~1.42 (m, 2H), 1.60~1.64 (m, 2H), 1.71~1.75 (m, 2H), 2.01~2.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 24.7, 25.6, 34.8, 48.1, 51.0, 96.2, 119.4, 124.9, 129.2, 138.9, 164.4, 165.7. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C 68.77, H 7.05, N 8.91; found C 68.69, H 7.08, N 8.87.

1-(4-氯苯基)-4-(环己基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**5n**): 白色固体. m.p. 126~127 °C(文献值^[13]: 124~125 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21~1.22 (m, 4H), 1.40~1.44 (m, 3H), 1.72~1.75 (m, 2H), 2.00~2.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 24.7, 25.5, 34.7, 47.8, 51.2, 95.8, 120.2, 129.0, 130.1, 137.5, 164.3, 165.7. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C 61.98, H 6.07, N 8.03; found C 61.92, H 6.02, N 8.00.

1-苯基-4-(丁基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**5o**): 白色固体. m.p. 126~127 °C(文献值^[12]: 124~125 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.36 (sextet, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.60 (quintet, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 20.1, 33.6, 43.1, 48.2, 51.1, 96.2, 119.7, 125.2, 130.1, 139.1, 164.7, 165.6. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 66.65, H 6.99, N 9.72; found C 66.59, H 6.96, N 9.75.

1-(4-溴苯基)-4-(丁基氨基)-2,5-二氢-5-氧代-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**5p**): 黄色固体. m.p. 110~111 °C(文献值^[12]: 108~109 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.36 (sextet, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.58

(quintet, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 19.9, 33.5, 42.7, 47.6, 51.2, 96.1, 117.5, 120.2, 131.9, 137.8, 164.3, 165.2. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$: C 52.33, H 5.21, N 7.63; found C 52.43, H 5.16, N 7.72.

References

- [1] Li, B.; Lyle, M. P. A.; Chen, G.; Li, J.; Hu, K.; Tang, L.; Alaoui-Jamali, M. A.; Webster, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4601.
- [2] Demir, A. S.; Aydigian, F.; Akhmedov, I. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 601.
- [3] Zhang, L.; Tan, Y.; Wang, N.-X.; Wu, Q.-Y.; Xi, Z.; Yang, G.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7948.
- [4] Mizushima, Y.; Kobayashi, S.; Kuramochi, K.; Nagata, S.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *273*, 784.
- [5] Li, W. R.; Lin, S. T.; Hsu, N. M.; Chern, M. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4702.
- [6] Zhao, Y.; Wang, Q.; Meng, Q.; Ding, D.; Yang, H.; Gao, G.; Li, D.; Zhu, W.; Zhou, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1240.
- [7] Kawasuji, T.; Fuji, M.; Yoshinaga, T.; Sato, A.; Fujiwara, T.; Kiyama, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5487.
- [8] Bellur, E.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2151.
- [9] Bach, T.; Brummerhop, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3400.
- [10] (a) Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Saito, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2541.
(b) Metten, B.; Kostermans, M.; Van Baelen, G.; Smet, M.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6018.
(c) Albrecht, D.; Basler, B.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2345.
- [11] Lv, L.; Zheng, S.; Cai, X.; Chen, Z.; Zhu, Q.; Liu, S. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 183.
- [12] Sajadikhah, S. S.; Hazeri, N.; Maghsoodlou, M. T.; Habibi-Khorassani, S. M.; Khandan-Barani, K. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 40.
- [13] Khan, A. T.; Md, A. G.; Khan, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2622.
- [14] (a) Zhang, Z.; Du, B.; Zhang, L.-J.; Da, Y.-X.; Quan, Z.-J.; Yang, L.-J.; Wang, X.-C. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9201.
(b) Paul, S.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1149.
(c) Hasaninejad, A.; Kazerooni, M. R.; Zare, A. *Catal. Today* **2012**, *196*, 148.
(d) Shekouhy, M. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1010.
(e) Kiasat, A.; Mehrjardi, M. F. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1497.
(f) Wang, X.; Quan, Z.; Wang, F.; Wang, M.; Zhang, Z.; Li, Z. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 451.
(g) Hasaninejad, A.; Zare, A.; Shekouhy, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 390.

(Cheng, F.)