氨基脲催化下碳亲核试剂和氮亲核试剂对查尔酮的 Michael 加成反应

程贺龙 高玉华 聂士鹏 陆鸿飞*

(江苏科技大学生物与化学工程学院 镇江 212003)

摘要 以查尔酮、丙二酸酯、丙二腈、苯胺为原料, 水为溶剂, 苯丙氨酸脲化合物为催化剂, 三氟甲磺酸为助剂 60 °C 下反应, 高产率得到 Michael 加成产物. 该方法具有催化剂合成简单、环境友好等优点.

关键词 查尔酮; 丙二酸酯; 苯丙氨酸脲化合物; Michael 加成

Michael Addition of Carbon and Nitrogen Nucleophiles with Chalcone Catalyzed by Semicarbazide

Cheng, Helong Gao, Yuhua Nie, Shipeng Lu, Hongfei*

(* School of Biology and Chemical Engineering, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212003)

Abstract An efficient Michael addition of chalcone and malonate, malononitrile, aniline catalyzed by phenylalanine-urea in water has been disclosed at 60 °C with trifluoromethanesulfonate, affording the corresponding adducts in good yields, while the catalyst was easy to handle up and the solvent was environmentally friendly.

Keywords chalcone; malonate; phenylalanine-urea; Michael addition reaction

Michael 加成反应是有机合成化学中构筑碳-碳键以及碳-杂键最为重要的反应之一^[1]. 1887 年 Michael^[2]首次报道了该反应, 由于该反应可以用来增长碳链, 而且, 其加成产物可以作为许多有机合成中非常有价值的中间体, 因此, 有机催化 Michael 加成反应引起了越来越多化学工作者的关注.

近年来, 硫脲作为催化剂被引用到 Michael 加成反应中来, 同时硫脲还可以用来催化 Aldol 反应、Diels-Alder 反应、Mannich 反应、Henry 反应^[3~7]. 1998 年 Jacobsen 小组^[8]首次报道了硫脲催化的不对称 Strecker 反应以后, 硫脲已发展成为各种亲核试剂对亚胺、醛、缺电子烯烃加成反应的非常有效的有机催化剂. 2013 年我们课题组^[9]报道了以苯丙氨酸为原料制备的苯丙氨酸脲化合物 **1a**, **1b**, **1c** (Scheme 1) 在芳香醛和丙二酸、麦氏酸的 Knoevenagel 缩合反应中的催化应用. 本文用 **1** 催化查尔酮和丙二酸酯、丙二腈、苯胺类化合物的 Michael 加成反应 (Scheme 2).

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以查尔酮和丙二酸二乙酯反应为例, H₂O 为溶剂, 60 °C 反应 20 h, 考察了反应底物的原料比、催化剂及用量、助剂种类对收率的影响. 数据如表 1 所示.

* E-mail: zjluf1979@hotmail.com

Received March 14, 2014; revised May 8, 2014; published online June 3, 2014.

图 1 1c 的晶体结构

Figure 1 The crystal structure of 1c

Scheme 2

当不加入助剂时, 反应收率是 10%, 加入助剂时, 收率是 20%(表 1, Entries 1, 2); 当 $n(2) : n(3) = 1 : 1$ 时, 反应的收率是 20%, 增加 **3** 的用量至 1 : 1.5, 收率上升至 68%, 继续增加 **3** 的用量至 1 : 2, 收率无明显变化(表 1, Entries 2~5); 使用不同的催化剂 **1a**, **1b**, **1c** 催化反应时, 反应收率分别是 68%, 51%, 75%(表 1, Entries 4, 6, 7); 加入不同的助剂 AcOH, PhCOOH, *p*-TsOH, TfOH 时, 反应收率分别是 75%, 58%, 76%, 85%(表 1, Entries 7~10); **1c** 从 10 mol% 增加到 20 mol% 时, 收率从 85% 上升

表 1 不同反应条件对收率的影响

Table 1 Different condition effect on the reaction

Entry	$n(2) : n(3)$	Catalyst	Additive	Yield ^a /%
1	1 : 1	1a (10 mol%)	None	10
2	1 : 1	1a (10 mol%)	AcOH	20
3	1 : 1.25	1a (10 mol%)	AcOH	45
4	1 : 1.5	1a (10 mol%)	AcOH	68
5	1 : 2	1a (10 mol%)	AcOH	68
6	1 : 1.5	1b (10 mol%)	AcOH	51
7	1 : 1.5	1c (10 mol%)	AcOH	75
8	1 : 1.5	1c (10 mol%)	PhCOOH	58
9	1 : 1.5	1c (10 mol%)	<i>p</i> -TsOH	76
10	1 : 1.5	1c (10 mol%)	TfOH	85
11	1 : 1.5	1c (15 mol%)	TfOH	94
12	1 : 1.5	1c (20 mol%)	TfOH	99
13	1 : 1.5	1c (25 mol%)	TfOH	99

^a 分离收率.

至 99%, **1c** 的用量继续增大, 收率无明显变化(表 1, Entries 10~13). 以上结果表明, 反应最优条件是 $n(2) : n(3) = 1 : 1.5$, TfOH 为助剂, **1c** 为 20 mol%.

1.2 碳亲核试剂和查尔酮类化合物的 Michael 加成反应

从表 2 可以看出, R^1 和 R^2 无论是供电子基团还是吸电子基团, 反应都能够顺利地进行反应, 且产物的收率高于 90%; 当 R^3 分别是 CO_2Me , CO_2Et , $CO_2*i*-Pr$ 时, 反应时间从 15 h 逐渐延长至 24 h, 这是由于空间位阻增大, 反应速率减慢(表 2, Entries 1~3); R^3 是 CN 时的反应时间(7 h)明显比 R^3 是 CO_2Me 时短(15 h), 这是由于氰基的吸电子能力远比酯基强, 丙二腈的亲核能力明显比丙二酸二甲酯强, 因此, 反应速率更快, 更有利于反应顺利进行(表 2, Entries 1, 15); R^1 和 R^2 都是供电子基团时, 反应时间最长(30 h), 当 R^1 和 R^2 中有一个是供电子基团时, 反应时间缩短(20 h), 当 R^1 和 R^2 中有一个是吸电子基团时, 反应时间最短(8 h), 这是因为强吸电子基团取代的查尔酮, 使羰基的 β 碳电子云密度降低, 电正性大大增加, 反应活性增强, 反应速率加快, 斥电子基团取代的查尔酮羰基 β 碳的电子云密度升高, 电正性减弱, 反应活性降低, 反应速率减慢(表 2, Entries 4, 7, 10, 13).

表 2 1c 催化下的丙二酸酯和丙二腈与查尔酮类化合物的反应^a

Table 2 Reaction of malonates and malononitrile with chalcones catalyzed by 1c

Entry	2	3	Product	t/h	Yield ^b /%
1	2a	3a	5a	15	98
2	2a	3b	5b	20	99
3	2a	3c	5c	24	96
4	2b	3a	5d	20	95
5	2b	3b	5e	23	97
6	2b	3c	5f	27	95
7	2c	3a	5g	8	99
8	2c	3b	5h	10	99
9	2c	3c	5i	12	99
10	2d	3a	5j	20	93
11	2d	3b	5k	23	94
12	2d	3c	5l	27	92
13	2e	3a	5m	30	91
14	2e	3a	5n	37	90
15	2a	3d	5o	7	95
16	2b	3d	5p	10	93
17	2c	3d	5q	4	99
18	2d	3d	5r	10	95
19	2e	3d	5s	15	91
20	2f	3d	5t	4	99

^a 反应条件: 2 (0.5 mmol), 3 (0.75 mmol), 1c (0.1 mmol, 0.030 g), TfOH (0.1 mol, 0.015 g), 60 °C, 2 mL H₂O; ^b 分离收率.

1.3 氮亲核试剂和查尔酮类化合物的 Michael 加成反应

从表 3 可以看出, 所有的反应在最优反应条件下都能够顺利进行, 并且目标化合物的收率达到 90%以上; 当 R² 分别是供电子基团和吸电子基团时, 反应时间分别是 20, 10 h(表 3, Entries 3, 6); 当 R⁴ 分别是供电子基

团和吸电子基团时, 反应时间分别是 10, 30 h(表 3, Entries 8, 9); 当 R¹ 分别是甲基和硝基时, 反应时间分别是 20, 10 h(表 3, Entries 1, 10); 这是由于 R¹, R² 吸电子基团的吸电子效应, 查尔酮中与羰基相连双键的电子云密度降低, 电正性增强, R⁴ 供电子基团的供电子效应, 氨基氮原子的电子云密度升高, 亲核性增强, 加快了反应速率, 因此更加有利于加成反应的发生. 当 R⁴ 分别是间位甲基和对位甲基时, 反应时间都是 15 h(表 3, Entries 2, 11); 这说明空间阻力对应的影响不大.

表 3 1c 催化下的苯胺类化合物与查尔酮类化合物的反应^a

Table 3 Reaction of anilines with chalcones catalyzed by 1c

Entry	2	4	Product	t/h	Yield ^b /%
1	2a	4a	6a	20	97
2	2a	4b	6b	15	99
3	2b	4a	6c	20	94
4	2b	4b	6d	20	95
5	2b	4c	6e	15	91
6	2c	4a	6f	10	99
7	2d	4a	6g	20	96
8	2d	4b	6h	10	99
9	2d	4c	6i	30	94
10	2f	4a	6j	10	90
11	2a	4d	6k	15	97

^a 反应条件: 2 (0.5 mmol), 4 (0.75 mmol), 1c (0.1 mmol, 0.030 g), TfOH (0.1 mol, 0.015 g), 60 °C, 2 mL H₂O; ^b 分离收率.

1.4 可能的催化机理

以丙二酸二乙酯与查尔酮的反应为例, 1c 催化反应的可能机理如 Scheme 3 所示: 首先, 三氟甲磺酸和 1c 与查尔酮通过双氢键作用形成过渡态 A 和三氟甲磺酸根负离子; 三氟甲磺酸根负离子与丙二酸二乙酯通过氢

Scheme 3

键作用形成过渡态 **B** 并进攻 **A**, 然后丙二酸二乙酯与查尔酮加成, 生成 1,5 二羰基化合物 **4**, 再生成 **1c** 和三氟甲磺酸, 进行下一催化循环反应。

2 结论

本文以芳香醛和苯乙酮类化合物为起始原料, 首次用 **1c** 催化查尔酮类化合物和丙二酸酯类化合物、丙二腈、苯胺类化合物的 Michael 加成反应, 通过单因素实验确定最佳反应条件, 目标化合物的产率达到 90% 以上。该催化体系具有催化剂容易制备, 溶剂绿色环保, 操作简单, 后处理方便等优点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Yansco 显微熔点仪(天津市分析仪器厂, 型号 RY-51), 温度计未校正; 单晶 X 射线衍射仪 Smart APEX II; Bruker-Avance DPX 400 MHz 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司, 内标 TMS, 溶剂 CDCl_3 , d_6 -DMSO)。实验过程中所用的溶剂和试剂都是 AR 级的, 柱层析采用 200~300 目的柱层析硅胶。

3.2 实验方法

3.2.1 原料的合成

查尔酮类化合物参照文献[10]合成。

3.2.2 催化剂的合成

催化剂 **1a**, **1b**, **1c** 的合成: (1)在反应烧瓶中依次加入 *L*-苯丙氨酸(3.3 g, 20 mmol), 30 mL 无水甲醇, 氯化亚砷(1.6 mL, 22 mmol), 25 °C 下搅拌, TLC 跟踪反应至无原料点, 蒸去溶剂, 真空干燥得到白色固体 **a**(苯丙氨酸甲酯盐酸盐); (2)反应烧瓶中依次加入 **a** (2.157 g, 10 mmol), 三乙胺(1.5 mL, 11 mmol), 20 mL 无水甲苯, 0 °C 下滴加三光气(1.48 g, 5 mmol)的甲苯溶液(10 mL), 搅拌 15 min, 升温回流 3 h, 蒸去溶剂得到无色液体 **b**(苯丙氨酸甲酯异氰酸酯); (3)反应烧瓶中依次加入胺(10 mmol), 10 mL 无水二氯甲烷, 25 °C 下滴加 **b** 的二氯甲烷(10 mL)溶液, 搅拌 12 h, 蒸去溶剂得到棕色油状物, 用 1% 的乙酸溶液洗涤, 乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 有机相用饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压下过滤、蒸去溶剂得到粗产物, 粗产物用正己烷充分洗涤, 真空干燥, 乙醇重结晶得到白色结晶产物 **1**。

3.2.3 目标化合物的合成

以查尔酮和丙二酸二乙酯为例, 反应烧瓶中依次加入查尔酮(0.5 mmol, 0.104 g), 丙二酸二乙酯(0.75 mol, 0.120 g), **1c** (0.1 mol, 0.030 g), 三氟甲磺酸(0.1 mol,

0.015 g), 2 mL H_2O , 60 °C 搅拌, TLC 跟踪反应至无原料点, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂得粗产物, 硅胶柱层层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚) = 1 : 20~1 : 5] 得到目标化合物, 其它产物方法一样。目标化合物结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 确证。

2-(3-羰基-1,3-二苯丙基)丙二酸二甲酯(**5a**): 白色固体。m.p. 76.2~78.7 °C(文献值^[11] 77~80 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.29~7.22 (m, 4H), 7.18 (dd, $J=8.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.20 (td, $J=9.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59~3.43 (m, 5H)。

2-(3-羰基-1,3-二苯丙基)丙二酸二乙酯(**5b**): 白色固体。m.p. 62.6~64.5 °C(文献值^[12] 62~66 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.27~7.13 (m, 5H), 4.29~4.11 (m, 3H), 3.95 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J=25.8, 16.6, 6.8$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

2-(3-羰基-1,3-二苯丙基)丙二酸二异丙酯(**5c**): 白色固体。m.p. 69.1~70.3 °C(文献值^[13] 69~71 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.26~7.12 (m, 5H), 5.07 (dt, $J=12.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.79 (dt, $J=12.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.15 (td, $J=9.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J=26.1, 16.5, 6.8$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

2-[3-羰基-1-苯基-3-(对甲苯基)丙基]丙二酸二甲酯(**5d**): 白色固体。m.p. 89.4~90.2 °C(文献值^[14] 93 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.28~7.14 (m, 7H), 4.23~4.15 (m, 1H), 3.85 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51~3.46 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)。

2-[3-羰基-1-苯基-3-(对甲苯基)丙基]丙二酸二乙酯(**5e**)^[15]: 无色液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28~7.14 (m, 7H), 4.24~4.13 (m, 3H), 3.95 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.46 (qd, $J=16.6, 6.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

2-[3-羰基-1-苯基-3-(对甲苯基)丙基]丙二酸二异丙酯(**5f**): 白色固体。m.p. 88.5~89.0 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.27~7.10 (m, 7H), 5.07 (dt, $J=12.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.78 (dt, $J=12.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.14 (td, $J=9.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J=25.9, 16.4, 6.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.00 (dd, $J=28.4, 6.2$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 197.28, 168.00, 167.31, 143.76, 140.57, 134.45, 129.24, 128.56~128.17, 127.05, 77.39, 77.07, 76.75, 69.25, 68.84, 57.95, 42.86, 40.85, 21.81~21.46, 21.35. HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 433.1991, found 433.2012.

2-[3-(4-硝基苯基)-3-羰基-1-苯丙基]丙二酸二甲酯 (**5g**): 白色固体. m.p. 78.1~79.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.29~7.18 (m, 5H), 4.16 (td, $J=9.1$, 4.6 Hz, 1H), 3.85 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (dd, $J=16.8$, 4.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.33, 168.75, 168.03, 150.32, 141.19, 139.87, 129.19, 128.71, 127.99, 127.57, 123.87, 77.39, 77.07, 76.75, 57.05, 52.82, 52.57, 42.91, 40.80. HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 408.1059, found 408.1083.

2-[3-(4-硝基苯基)-3-羰基-1-苯丙基]丙二酸二乙酯 (**5h**)^[16]: 无色液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.27~7.15 (m, 5H), 4.26~4.10 (m, 3H), 3.96 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J=16.6$, 4.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J=16.6$, 9.4 Hz, 1H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

2-[3-(4-硝基苯基)-3-羰基-1-苯丙基]丙二酸二异丙酯 (**5i**): 白色固体. m.p. 84.2~86.3 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[17] 89~91 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (dd, $J=91.6$, 8.6 Hz, 4H), 7.21 (dd, $J=18.6$, 7.0 Hz, 5H), 5.08 (dt, $J=12.5$, 6.3 Hz, 1H), 4.79 (dt, $J=12.5$, 6.2 Hz, 1H), 4.10 (td, $J=9.6$, 3.7 Hz, 1H), 3.78~3.60 (m, 2H), 3.43 (dd, $J=16.4$, 9.7 Hz, 1H), 1.25 (d, $J=5.9$ Hz, 6H), 1.01 (dd, $J=29.7$, 6.2 Hz, 6H).

2-[3-羰基-3-苯基-1-(对甲苯基)丙基]丙二酸二甲酯 (**5j**): 白色固体. m.p. 70.7~72.0 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[18] 75~76 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.15 (dd, $J=13.8$, 9.0 Hz, 1H), 3.83 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57~3.39 (m, 5H), 2.26 (s, 3H).

2-(3-羰基-3-苯基-1-(对甲苯基)丙基)丙二酸二乙酯 (**5k**): 白色固体, m.p. 66.7~68.7 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[19] 65~94 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.25~4.09 (m, 3H), 3.96 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J=25.9$, 16.6, 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

2-[3-羰基-3-苯基-1-(对甲苯基)丙基]丙二酸二异丙酯 (**5l**): 白色固体. m.p. 78.2~79.4 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[17] 80~81 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.07 (dt, $J=12.4$, 6.2 Hz, 1H), 4.80 (dt, $J=12.5$, 6.3 Hz, 1H), 4.11 (td, $J=9.8$, 3.9 Hz, 1H), 3.74 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.45 (ddd, $J=26.2$, 16.4, 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.06 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.2$ Hz, 3H).

2-(3-羰基-1,3-二-对甲苯基丙基)丙二酸二甲酯 (**5m**): 白色固体. m.p. 81.5~81.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.24~7.02 (m, 6H), 4.15 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (dd, $J=13.9$, 6.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 197.25, 168.86, 168.27, 143.86, 137.43, 136.72, 134.36, 129.24, 128.28, 127.92, 77.41, 77.09, 76.77, 57.46, 52.67, 52.45, 42.31, 40.48, 27.86, 21.68, 21.11. HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 391.1521, found 391.1540.

2-(3-羰基-1,3-二-对甲苯基丙基)丙二酸异丙酯 (**5n**): 白色固体. m.p. 70.5~71.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.07 (dt, $J=12.4$, 6.2 Hz, 1H), 4.79 (dt, $J=12.4$, 6.2 Hz, 1H), 4.10 (td, $J=9.7$, 3.3 Hz, 1H), 3.73 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J=26.0$, 16.3, 6.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.02 (dd, $J=27.2$, 6.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 197.39, 168.06, 167.36, 143.71, 137.44, 136.52, 134.47, 129.22, 129.01, 128.26, 77.40 (s), 77.08, 76.76, 69.19, 68.79, 58.07, 42.95, 40.50, 21.82~21.11, 21.06. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 447.2147, found 447.2154.

2-(3-羰基-1,3-二-苯基丙基)丙二腈 (**5o**): 白色固体. m.p. 110.6~112.4 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[20] 127~130 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.03~7.96 (m, 2H), 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.57~7.26 (m, 7H), 4.67 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.70 (qd, $J=18.4$, 6.9 Hz, 2H).

2-[3-羰基-1-苯基-3-(对甲苯基)丙基]丙二腈 (**5p**): 白色固体. m.p. 127.5~130.2 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[21] 127.1~129.8 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.47~7.36 (m, 5H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.98~3.88 (m, 1H), 3.63 (qd, $J=18.4$, 6.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

2-[3-(4-硝基苯基)-3-羰基-1-苯基丙基]丙二腈 (**5q**): 白色固体. m.p. 126.7~128.0 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[21] 126.5~127.9

°C); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.35 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.45~7.16 (m, 3H), 5.24 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.25~4.03 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=18.3$, 8.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=18.3$, 5.7 Hz, 1H).

2-(3-羰基-3-苯基-1-对甲苯基丙基)丙二腈(**5r**): 白色固体. m.p. 88.3~90.4 °C(文献值^[22] 88~90 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.66 (qd, $J=18.4$, 6.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

2-(3-羰基-1,3-二-对甲苯基丙基)丙二腈(**5s**)^[20]: 无色液体. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.94~3.87 (m, 1H), 3.62 (qd, $J=18.4$, 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

2-[1-(4-硝基苯基)-3-羰基-3-苯基丙基]丙二腈(**5t**): 白色固体. m.p. 160.2~161.6 °C(文献值^[21] 159.9~162.7 °C); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J=8.6$, 7.6 Hz, 2H), 7.75 (dd, $J=14.9$, 8.0 Hz, 2H), 7.68~7.58 (m, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.29~5.13 (m, 1H), 4.28~4.17 (m, 1H), 3.93~3.68 (m, 2H).

1,3-二苯基-3-(苯基氨基)丙-1-酮(**6a**): 白色固体. m.p. 172.1~173.0 °C(文献值^[23] 170~172 °C); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.94 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=15.3$, 7.6 Hz, 4H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.51 (dd, $J=16.8$, 7.7 Hz, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.02 (dd, $J=8.1$, 4.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, $J=16.9$, 8.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, $J=16.9$, 4.5 Hz, 1H).

1,3-二苯基-3-(对甲苯基氨基)丙-1-酮(**6b**): 白色固体. m.p. 166.3~169.1 °C(文献值^[24] 165~167 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J=13.8$, 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.97 (dd, $J=7.4$, 5.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.47 (ddd, $J=23.8$, 16.2, 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

3-苯基-3-苯基氨基-1-(甲苯基)丙-1-酮(**6c**): 白色固体. m.p. 127.5~130.7 °C(文献值^[25] 139~140 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.28~7.20

(m, 3H), 7.08 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.98 (dd, $J=7.7$, 5.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.48 (dd, $J=16.0$, 5.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, $J=16.0$, 7.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

3-苯基-1-对甲苯基-3-(甲苯基氨基)丙-1-酮(**6d**): 白色固体. m.p. 129.4~131.7 °C(文献值^[26] 131~132 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.94 (dd, $J=7.6$, 5.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.48 (dd, $J=16.0$, 5.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, $J=16.0$, 7.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

3-[(4-氯苯基)氨基]-3-苯基-1-(对甲苯基)丙-1-酮(**6e**): 白色固体. m.p. 153.2~154.1 °C(文献值^[27] 152~154 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.92 (dd, $J=7.7$, 5.0 Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J=24.0$, 16.2, 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

1-(4-硝基苯基)-3-苯基-3-(苯基氨基)丙-1-酮(**6f**): 黄色固体. m.p. 113.6~115.3 °C(文献值^[28] 114~116 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.58 (d, $J=5.9$ Hz, 2H).

1-苯基-3-(苯基氨基)-3-(对甲苯基)丙-1-酮(**6g**): 白色固体. m.p. 140.2~141.6 °C(文献值^[29] 139~141 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18~7.04 (m, 4H), 6.67 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.97 (dd, $J=7.4$, 5.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.47 (ddd, $J=23.8$, 16.2, 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

1-苯基-3-(对甲苯基)-3-(对甲苯基氨基)丙-1-酮(**6h**): 白色固体. m.p. 134.7~136.6 °C(文献值^[30] 135~136 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.94 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.61~3.40 (m, 2H), 2.24 (d, $J=46.5$ Hz, 6H).

3-[(4-氯苯基)氨基]-1-苯基-3-(对甲苯基)丙-1-酮(**6i**): 白色固体. m.p. 185.2~187.0 °C(文献值^[31] 186 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95~7.87 (m, 2H), 7.58 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.31 (d,

$J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.92 (dd, $J=7.3$, 5.4 Hz, 1H), 3.49 (qd, $J=16.3$, 6.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

3-(4-硝基苯基)-1-苯基-3-(苯基氨基)丙-1-酮(**6j**): 黄色固体. m.p. 108.1~110.4 °C(文献值^[29] 107~110 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.17 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.65~7.55 (m, 3H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.71 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.11 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.52 (d, $J=6.2$ Hz, 2H).

1,3-二苯基-3-(间甲苯基氨基)丙-1-酮(**6k**): 白色固体. m.p. 131.4~132.6 °C(文献值^[28] 131~132 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.97~7.87 (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.50~7.40 (m, 4H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J=7.3$, 5.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.48 (qd, $J=16.1$, 6.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H).

References

- [1] Perlmutter, P. *Conjugate Addition in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [2] Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1886**, 35, 349.
- [3] Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, 603.
- [4] Zu, L.-S.; Wang, J.; Li, H.; Xie, H.-X.; Jiang, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1036.
- [5] Wang, Y.; Li, H.-M.; Wang, Y.-Q.; Liu, Y.; Bruce, M. F.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6364.
- [6] Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6048.
- [7] Luca, B.; Francesco, R.; Raquel, P. H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 375.
- [8] Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 34, 4901.
- [9] Le, W.-J.; Lu, H.-F.; Zhou, J.-T.; Cheng, H.-L.; Gao, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5370.
- [10] Li, Z.-G.; Wang, Q.-M.; Huang, J. M. *Preparation of Organic Intermediates*, 2nd ed., Chemical Industry Press, Beijing, **1996**, p. 8 (in Chinese).
(李在国, 汪清民, 黄君珉, 有机中间体制备, 第2版, 化学工业出版社, 北京, **1996**, p. 8.)
- [11] Sasai, H.; Arai, T.; Satow, Y.; Houk, K. N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6194.
- [12] (a) Kubota, Y.; Ikeya, H.; Sugi, Y.; Yamada, T.; Tatsumi, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 249, 181.
(b) Yasuda, K.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6343.
- [13] (a) End, N.; Macko, L.; Zehnder, M.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 818.
(b) Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Duan, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12652.
- [14] Ye, W.-P.; Xu, J.-Y.; Tan, C.-T.; Tan, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 8, 6875.
- [15] Miyazaki, T.; Maekawa, H.; Yonemura, K.; Yamamoto, Y.; Yamamaka, Y.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1598.
- [16] Chen, C.; Zhu, S.-F.; Wu, X.-Y.; Zhou, Q. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2761.
- [17] Chen, D.-H.; Chen, Z.-L.; Feng, X.-M.; Lin, L.-L.; Liu, X.-H.; Xiao, X.; Yang, Z. G. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6807.
- [18] Naka, H.; Kanase, N.; Ueno, M.; Kondo, Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5267.
- [19] Al-Hajjar, F. H.; Al-Farkh, Y. A.; Al-Shamali, F. J. *Chem. Eng. Data* **1980**, 25, 85.
- [20] Yang, W.; Jia, Y.; Du, D. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 332.
- [21] Xing, Z.-K. *M.S. Thesis*, Lanzhou University, Lanzhou, **2004** (in Chinese).
(邢志奎, 硕士论文, 兰州大学, 兰州, **2004**.)
- [22] Russo, A.; Perfetto, P.; Lattanzi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 3067.
- [23] (a) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 338.
(b) Loh, T.-P.; Liung, S. B. K. W.; Tan, K.-L.; Wei, L. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3227.
- [24] Bigdeli, M. A.; Nemati, F.; Mahdavinia, G. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 68, 6801.
- [25] Yi, W. B.; Cai, C. J. *Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1515.
- [26] Zhou, C.; Wu, G.; Feng, Y.; Li, Q.; Su, H.; Mais, D. E.; Zhu, Y.; Li, N.; Deng, Y.; Yang, D.; Wang, M. W. *Brit. J. Pharmacol.* **2008**, 154, 440.
- [27] Wang, M.; Deng, Y.; Zhou, C.; Yang, D.; Hui, X.; Su, H.; Gao, J. *WO 2006125397*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 146, 27617].
- [28] Li, H.; Zeng, H.-Y.; Shao, H. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6858.
- [29] Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 338.
- [30] Li, Z.; Ma, X.; Liu, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 272, 132.
- [31] El-Sayed, M. E.; Samir, K. M.; El-Sadany, A. A.; Maksoud, H. A. *K. J. Chem. Eng. Data* **1989**, 34, 368.

(Qin, X.)