锡粉促进下 α -亚甲基- γ -氨基酸酯的合成

夏晓文 冀石龙 王凤娇 黄丹凤*

王克虎 苏瀛鹏 胡雨来*

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 探索了锡粉促进下,以 1,4-二氧六环为溶剂,在室温条件下,通过醛、芳胺和 2-溴甲基丙烯酸乙酯的烯丙基化反应,合成 α -亚甲基- γ -氨基酸酯的方法。该方法不需使用任何催化剂,具有高效、环境友好、价格低廉和操作简便等特点。

关键词 锡粉; 醛; 胺; α -亚甲基- γ -氨基酸酯; 烯丙基化

Synthesis of Ethyl α -Methylene- γ -amino Carboxylates Promoted by Tin Powder

Xia, Xiaowen Ji, Shilong Wang, Fengjiao Huang, Danfeng*

Wang, Ke-Hu Su, Yingpeng Hu, Yulai*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract An allylation reaction was explored for the synthesis of ethyl α -methylene- γ -amino carboxylates by treating aldehydes, aryl amines and ethyl 2-(bromomethyl)acrylate with tin powder at room temperature in 1,4-dioxane. The method is highly efficient and environmentally benign with catalyst-free, low cost and concise manipulation.

Keywords tin powder; aldehydes; amines; ethyl α -methylene- γ -amino carboxylates; allylation

有机金属试剂是有机合成中构建碳-碳键应用最广泛的试剂之一。有机锡试剂由于具有热稳定性高、对氧气和水稳定、官能团耐受性强及选择性高等特点,一直以来受到了有机化学家们的广泛研究和应用^[1]。例如著名的 Stille 反应已被广泛应用于有机合成中^[2]。在复杂天然产物的全合成及有机功能材料的合成中,有机锡试剂更是受到了人们格外的青睐^[3]。有机锡试剂可分为四价有机锡和二价有机锡化合物,其中四价有机锡如三丁基烷基锡试剂在有机合成中应用最广。然而,三丁基烷基锡试剂存在一些致命的缺点。如在反应中,只有一个烷基被转移到了产物分子中, Bu_3Sn 部分被当作副产物丢弃了,原子利用率低,不符合现代合成的原子经济学理念。而且丢弃的 Bu_3Sn 会形成毒性较大的副产物,后处理过程要考虑如何有效除去反应产生的 Bu_3Sn 的衍生物。因此大量使用这类金属试剂会造成生产成本上升和严重的环境污染问题^[4]。据文献报道,金属锡在一些

反应中可以原位生成有机锡试剂后直接参与反应^[1b,5],而锡在反应后生成无毒或毒性较小的二价或四价无机锡化合物^[6]。这样不仅利用了有机锡试剂的优点,避免了有机锡试剂繁琐的制备过程和使用剧毒有机锡试剂,而且也大大提高了原子利用率。

我们研究小组长期致力于有机金属试剂参与的新反应及其在有机合成中的应用,由于金属锡促进的反应既可利用有机锡试剂的优点,又可避免其缺点,引起了我们的极大兴趣。我们已研究了金属锡促进下醛、烯丙基溴与一级胺或酰肼生成高烯丙基胺或高烯丙基酰肼的一锅法反应^[7],发现锡粉促进的这些反应在无过渡金属催化下进行,从而避免了传统方法中过渡金属催化剂或 Lewis 酸的使用,表现出锡参与的化学反应的独特性。本文报道锡粉促进下,由醛、2-溴甲基丙烯酸酯、一级胺合成 α -亚甲基- γ -氨基酸酯的新方法。

* E-mail: huangdf@nwnu.edu.cn, huy1@nwnu.edu.cn

Received October 30, 2014; revised January 8, 2015; published online January 15, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21462037).

国家自然科学基金(No. 21462037)资助项目。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先探索了锡粉促进下, 苯甲醛(**1a**)、苯胺(**2a**)和 2-溴甲基丙烯酸乙酯(**3**)的烯丙基化反应, 发现在 1,4-二氧六环溶剂中室温反应 10 h, 得到了化合物 **4a**, 产率为 59%(表 1, Entry 1), 同时还有产物 **5** 和 **6** 生成. 然后以化合物 **4a** 的合成目标, 对反应的物料比、溶剂和反应温度等条件进行了探索, 结果列于表 1.

由表 1 数据可知, 当溶剂为 1,4-二氧六环, 温度为室温时(表 1, Entries 1~4), 苯甲醛(**1a**)、苯胺(**2a**)和 2-溴甲基丙烯酸乙酯(**3**)及锡粉的物料比为 1 : 1.2 : 3.0 : 3.5 时, 产物 **4a** 的产率可达 75%. 继续改变物料比时, 产物 **4a** 的产率下降, 副产物 **6** 的产率增大. 在此物料比下, 我们又探索了四氢呋喃、乙醚、甲苯、二氯乙烷和乙醇等溶剂对反应产率的影响(表 1, Entries 5~9), 结果表明 1,4-二氧六环可作为最佳溶剂. 在此基础上, 我们又探索了温度对反应的影响, 研究表明, 升高温度对反应不利.

综上所述, 我们确定生成化合物 **4a** 的最优反应条件为: 苯甲醛(**1a**)、苯胺(**2a**)和 2-溴甲基丙烯酸乙酯(**3**)及锡粉的物料比为 1 : 1.2 : 3.0 : 3.5, 溶剂为 1,4-二氧六环; 反应温度为室温.

1.2 反应底物拓展

在上述最佳反应条件下, 我们对该反应的底物适用范围进行了拓展, 得到了一系列 α -亚甲基- γ -氨基酸酯化合物.

首先, 探究了锡粉促进下各种醛与苯胺、2-溴甲基丙烯酸乙酯的烯丙基化反应, 反应结果见表 2. 结果表明, 除了对硝基苯甲醛以外, 其他芳香醛无论苯环上连有吸电子基团还是供电子基团, 在最佳反应条件下都能以良好产率得到相应的 α -亚甲基- γ -氨基酸酯化合物(表 2, Entries 1~10). 相比之下, 苯环上连有供电子基的比苯环上连有吸电子基的芳香醛的反应活性高, 例如对三氟甲基苯甲醛反应时, **4e** 的产率只有 57%, 而对甲基苯甲醛反应时, **4i** 的产率达到 88%(表 2, Entries 5 和 9). 此外, 取代基在苯环上的位置对反应也有一定影响. 例如当苯环上的取代基为甲基时, 对甲苯甲醛比邻甲苯甲醛和间甲苯甲醛反应所得的产物产率高(表 2, Entries 7~9). 杂环醛, 如 3-噻吩甲醛也表现出较高活性, 反应 4 h 后, 产物产率可达 74%(表 2, Entry 11). 但是对于脂肪醛, 烯丙基化反应没有发生(表 2, Entries 12 和 13). 这可能是由于脂肪醛与苯胺不易生成亚胺或生成的亚胺很不稳定, 因此不能和烯丙基溴化锡试剂发生加成反应, 得到烯丙基化产物.

然后, 又探索了锡粉促进下各种胺和苯甲醛、2-溴甲基丙烯酸乙酯的烯丙基化反应, 反应结果见表 3. 由表 3 可知, 对于芳香胺, 不论苯环上连有吸电子基的还是供电子基的都能发生烯丙基化反应, 但是产物的产率都比苯胺的有所下降(表 3, Entries 1~7). 对于大位阻的芳胺, 例如 2,4,6-三甲基苯胺和 2,6-二异丙基苯胺, 烯丙基化反应不能发生(表 3, Entries 8, 9). 另外, 脂肪胺在该反应条件下不能和苯甲醛发生烯丙基化反应(表 3, Entry 10).

表 1 反应条件优化^a

Table 1 The optimization of the reaction conditions

Entry	Molar ratio of 1a / 2a / 3 / Sn	Solvent	Temp./°C	Isolated yield/%		
				4a	5	6
1	1.0/1.2/2.0/2.5	1,4-Dioxane	r.t.	59	Trace	11
2	1.0/1.2/2.5/3.0	1,4-Dioxane	r.t.	66	Trace	9
3	1.0/1.2/3.0/3.5	1,4-Dioxane	r.t.	75	Trace	8
4	1.0/2.0/3.0/3.5	1,4-Dioxane	r.t.	67	Trace	23
5	1.0/1.2/3.0/3.5	THF	r.t.	58	9	25
6	1.0/1.2/3.0/3.5	Ether	r.t.	67	11	21
7	1.0/1.2/3.0/3.5	Toluene	r.t.	35	Trace	50
8	1.0/1.2/3.0/3.5	DCM	r.t.	48	17	33
9	1.0/1.2/3.0/3.5	EtOH	r.t.	56	13	19
10	1.0/1.2/3.0/3.5	1,4-Dioxane	40	71	Trace	16
11	1.0/1.2/3.0/3.5	1,4-Dioxane	60	63	Trace	21

^a Reaction conditions: benzaldehyde (0.5 mmol), solvent (3 mL), 10 h.

表 2 苯胺和各种醛的烯丙基化反应^a

Table 2 The allylation of aniline with various aldehydes

Entry	R ¹	Time/h	Product	Isolated yield/%
1	Ph	10	4a	75
2	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	8	4b	81
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	8	4c	76
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	8	4d	73
5	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	8	4e	57
6	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	24	4f	0
7	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	8	4g	74
8	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	8	4h	75
9	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	8	4i	88
10	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	8	4j	86
11	3-Thienyl	4	4k	74
12	<i>n</i> -Pr	48	4l	0
13	<i>t</i> -Bu	48	4m	0

^a Reaction conditions: aldehyde (0.5 mmol), aniline (0.6 mmol), ethyl 2-(bromomethyl)acrylate (1.5 mmol), Sn powder (1.75 mmol), 1,4-dioxane (3 mL).

表 3 苯甲醛和各种胺的烯丙基化反应^a

Table 3 The allylation of benzaldehyde with various amines

Entry	R ²	Time/h	Product	Isolated yield/%
1	Ph	10	4a	75
2	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	8	4n	67
3	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	8	4o	65
4	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	8	4p	70
5	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	8	4q	58
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	8	4r	68
7	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	8	4s	73
8	Mes	48	4t	0
9	2,6-(<i>i</i> -Pr) ₂ C ₆ H ₃	48	4u	0
10	<i>n</i> -Bu	48	4v	0

^a Reaction conditions: benzaldehyde (0.5 mmol), amine (0.6 mmol), ethyl 2-(bromomethyl)acrylate (1.5 mmol), Sn powder (1.75 mmol), 1,4-dioxane (3 mL).

最后, 将烯丙基化反应的产物 α -亚甲基- γ -氨基酸酯进行了环化反应, 能得到一类重要的 α -亚甲基- γ -丁内酰胺化合物(Eq. 1). 例如将化合物 **4a** 在催化量的对甲苯磺酸作用下, 在甲苯中回流可得到 α -亚甲基- γ -丁内酰胺 **7a**, 产率 88%.

2 结论

探索了锡粉促进下, 以 1,4-二氧六环为溶剂, 在室温条件下, 由芳香醛、芳胺和 2-溴甲基丙烯酸乙酯的烯丙基化反应合成 α -亚甲基- γ -氨基酸酯的方法. 由于在反应体系中不使用任何催化剂, 无需提前制备有机锡试剂, 因此该方法具有操作简便、反应条件温和、价格低廉和环境友好等优点, 拓展了锡粉参与的反应在有机合成中的应用, 为合成 α -亚甲基- γ -氨基酸酯类化合物提供了一种新方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

红外光谱仪为 Alpha Centauri FI-IR 型仪器, 采用 KBr 压片法, 液体采用液膜法; 核磁共振谱用 BRUKER PT jxf790425AM 400 MHz 型和 Agilent Technologies 600 Mhz PremiumCompact+ 型核磁共振仪测定, 以氘代氯仿作为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱用 Bruker APEX II 傅里叶变换离子回旋共振质谱仪测定, ESI 源; 熔点用显微熔点测定仪测定, 温度未校正. 所用试剂均为国产分析纯级.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **4** 的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中依次加入锡粉(0.207 g, 1.75 mmol, 3.5 equiv.)、2-溴甲基丙烯酸乙酯(**3**) (0.289 g, 1.5 mmol, 3.0 equiv.)和溶剂 1,4-二氧六环(3.0 mL), 置于室温下搅拌. 2 h 后, 再向此反应瓶中加入苯甲醛(**1a**) (0.053 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv.)和苯胺(**2a**) (0.056 g, 0.6 mmol, 1.2 equiv.), 继续在室温下搅拌. TLC 检测苯甲醛反应完全后, 向反应混合物中加入饱和氯化铵溶液(5 mL), 搅拌 10 min, 然后用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3), 收集有机相, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 进行柱层析[*V*(石油醚): *V*(二氯甲烷): *V*(乙醚)=40:1:1]分离得产物 **4a**.

2-亚甲基-4-苯基-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4a**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 69~70 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38~7.29 (m, 4H), 7.24~7.21 (m, 1H), 7.08~7.04 (m, 2H), 6.64~6.60 (m, 1H), 6.48 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.53~4.49 (m, 2H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.77~2.74 (m, 2H), 1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.5, 147.4, 143.6, 137.7, 129.2, 128.7, 127.9, 127.2, 126.5, 117.3, 113.5, 61.2, 58.2, 41.4, 14.3; IR (KB) ν : 3402, 3020, 2925, 1698, 1602, 1512, 1324, 1149 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₉H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 296.1645, found 296.1643.

2-亚甲基-4-(邻氟苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4b**): 淡黄色油状液体, 产率 81%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~7.33 (m, 1H), 7.21~7.16 (m, 1H), 7.09~7.01 (m, 4H), 6.63 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.88~4.85 (m, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.86~2.75 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 160.5 (d, $J_{\text{C,F}}=243.4$ Hz), 146.8, 137.2, 129.7 (d, $J_{\text{C,F}}=12.9$ Hz), 129.0, 128.5 (d, $J_{\text{C,F}}=8.2$ Hz), 128.0, 127.8 (d, $J_{\text{C,F}}=4.6$ Hz), 124.3 (d, $J_{\text{C,F}}=3.4$ Hz), 117.3, 115.3 (d, $J_{\text{C,F}}=21.6$ Hz), 113.0, 61.0, 52.2, 38.9, 14.1; IR (KB) ν : 3398, 3053, 2926, 2853, 1710, 1603, 1506, 1265 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.1551, found 314.1552.

2-亚甲基-4-(对氯苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4c**): 淡黄色油状液体, 产率 76%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.27 (m, 4H), 7.09~7.05 (m, 2H), 6.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.53 (br, 1H), 4.50~4.46 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78~2.66 (m, 2H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.2, 146.9, 141.9, 137.1, 132.6, 129.0, 128.7, 127.9, 127.7, 117.4, 113.3, 61.0, 57.4, 41.1, 14.1; IR (KB) ν : 3397, 3054, 2985, 2927, 1707, 1603, 1504, 1265 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.1255, found 330.1259.

2-亚甲基-4-(对溴苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4d**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 72~73 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.48~4.46 (m, 1H), 4.24~4.20 (m, 2H), 2.77~2.67 (m, 2H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 146.9, 142.5, 137.2, 131.7, 129.0, 128.1, 128.0, 120.7, 117.5, 113.3, 61.1, 57.6, 41.1, 14.1; IR (KB) ν : 3393, 3022, 2924, 1692, 1602, 1323, 1152 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.0750, found 374.0746.

2-亚甲基-4-(对三氟甲基苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4e**): 淡黄色油状液体, 产率 57%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26~4.22 (m, 2H), 2.83~2.71 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 147.7, 146.9, 137.1, 129.4 (q, $J_{\text{C,F}}=32.0$ Hz), 129.1, 128.1, 126.7,

125.6, 124.2 (q, $J_{\text{C,F}}=270.4$ Hz), 117.6, 113.3, 61.2, 57.8, 41.1, 14.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.73; IR (KB) ν : 3397, 3054, 2926, 2854, 1707, 1603, 1504, 1323, 1265, 1126 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1519, found 364.1524.

2-亚甲基-4-(邻甲苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4g**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 37~38 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46~7.44 (m, 1H), 7.21~7.15 (m, 3H), 7.10~7.06 (m, 2H), 6.64 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.76~4.72 (m, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.25 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80~2.62 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 147.3, 141.2, 137.7, 134.7, 130.6, 129.0, 127.7, 126.8, 126.5, 125.3, 117.1, 113.1, 61.0, 54.1, 39.5, 19.0, 14.2; IR (KB) ν : 3402, 3020, 2980, 2928, 1707, 1601, 1504, 1315, 1153 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1802, found 310.1805.

2-亚甲基-4-(间甲苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4h**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 39~40 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.23~7.17 (m, 3H), 7.10~7.04 (m, 3H), 6.63 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.49~4.46 (m, 1H), 4.24 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80~2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 147.4, 143.4, 138.1, 137.6, 128.9, 128.4, 127.8, 127.5, 126.9, 123.3, 117.1, 113.2, 60.9, 58.0, 41.2, 21.4, 14.1; IR (KB) ν : 3407, 3022, 2918, 1697, 1603, 1516, 1325, 1143 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1802, found 310.1806.

2-亚甲基-4-(对甲苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4i**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 70~71 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.25~7.24 (m, 2H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.08~7.04 (m, 2H), 6.61 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.49~4.46 (m, 2H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75~2.73 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 147.3, 140.3, 137.6, 136.5, 129.2, 128.9, 127.6, 126.2, 117.1, 113.3, 61.0, 57.7, 41.2, 21.0, 14.1; IR (KB) ν : 3402, 3049, 2982, 1699, 1603, 1511, 1317, 1157 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1802, found 310.1805.

2-亚甲基-4-(对甲氧基苯基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4j**): 淡黄色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.62 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.48~4.45 (m,

2H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.74 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 158.6, 147.3, 137.6, 135.3, 128.9, 127.6, 127.3, 117.1, 113.9, 113.3, 61.0, 57.4, 55.2, 41.2, 14.1; IR (KB) ν : 3415, 3055, 2982, 2926, 1706, 1604, 1508, 1247 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1751, found 326.1748.

2-亚甲基-4-(噻吩-3-基)-4-(苯氨基)丁酸乙酯(**4k**): 淡黄色油状液体, 产率 74%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.27~7.25 (m, 1H), 7.13~7.05 (m, 4H), 6.65 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.68~4.64 (m, 1H), 4.36 (br, 1H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 147.3, 144.6, 137.3, 129.0, 127.8, 126.0, 125.9, 120.9, 117.3, 113.2, 61.0, 54.0, 40.1, 14.1; IR (KB) ν : 3398, 3053, 2984, 2927, 1708, 1602, 1505, 1265 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1209, found 302.1207.

2-亚甲基-4-苯基-4-(邻甲苯氨基)丁酸乙酯(**4n**): 淡黄色油状液体, 产率 67%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.36 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.24~7.20 (m, 1H), 7.02 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.56~4.52 (m, 1H), 4.47 (br, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.85~2.74 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 145.1, 143.5, 137.8, 129.8, 128.6, 127.6, 127.0, 126.8, 126.2, 122.0, 116.7, 110.9, 61.1, 58.3, 41.3, 17.6, 14.1; IR (KB) ν : 3415, 3055, 2982, 2926, 1706, 1600, 1514, 1266, 1151 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1802, found 310.1809.

2-亚甲基-4-苯基-4-(间甲苯氨基)丁酸乙酯(**4o**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 50~51 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.27 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.51~4.49 (m, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.79~2.70 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 147.3, 143.5, 138.7, 137.6, 128.9, 128.5, 127.6, 127.0, 126.3, 118.1, 114.2, 110.2, 61.0, 58.0, 41.2, 21.5, 14.1; IR (KB) ν : 3404, 3025, 2970, 2925, 1701, 1605, 1146 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1802, found 310.1801.

2-亚甲基-4-苯基-4-(对甲苯氨基)丁酸乙酯(**4p**): 淡

黄色油状液体, 产率 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~7.35 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 2H), 7.22~7.19 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.50~4.46 (m, 1H), 4.34 (br, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80~2.69 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 145.0, 143.5, 137.6, 129.4, 128.5, 127.5, 126.9, 126.3, 126.2, 113.4, 60.9, 58.1, 41.2, 20.2, 14.1; IR (KB) ν : 3400, 3024, 2982, 2922, 1709, 1619, 1520, 1305 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1802, found 310.1799.

2-亚甲基-4-苯基-4-(邻甲氧基苯氨基)丁酸乙酯(**4q**): 淡黄色油状液体, 产率 58%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.36 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 2H), 7.24~7.19 (m, 1H), 6.74 (d, $J=8.0$, 1H), 6.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.88 (br, 1H), 4.54~4.51 (m, 1H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.81~2.79 (m, 2H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.0, 146.7, 143.5, 137.4, 137.2, 128.5, 127.6, 127.0, 126.3, 121.1, 116.3, 111.0, 109.3, 60.8, 57.4, 55.4, 41.2, 14.1; IR (KB) ν : 3417, 3062, 2937, 2835, 1712, 1602, 1516, 1456, 1222 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1751, found 326.1747.

2-亚甲基-4-苯基-4-(对氯苯氨基)丁酸乙酯(**4r**): 淡黄色油状液体, 产率 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34~7.29 (m, 4H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.48~4.44 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80~2.70 (m, 2H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 145.8, 142.8, 137.3, 128.8, 128.6, 127.9, 127.2, 126.2, 121.8, 114.4, 61.1, 58.3, 41.1, 14.2; IR (KB) ν : 3396, 3028, 2981, 2930, 1707, 1599, 1500, 1313 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.1255, found 330.1256.

2-亚甲基-4-苯基-4-(对溴苯氨基)丁酸乙酯(**4s**): 淡黄色油状液体, 产率 73%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.28 (m, 4H), 7.24~7.21 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.47~4.44 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80~2.70 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 146.2, 142.7, 137.2, 131.6, 128.6, 127.9, 127.2, 126.2, 114.8, 108.7, 61.1, 58.1, 41.1, 14.1; IR (KB) ν : 3395, 3026, 2981, 2927, 1707, 1594, 1497, 1315, 1150 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$

$[M+H]^+$ 374.0750, found 374.0753.

3.2.2 化合物 7a 的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 **4a** (0.130 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), 再加入对甲苯磺酸 (0.017 g, 0.1 mmol, 20 mol%), 再加入甲苯 (5 mL), 搅拌, 加热回流. TLC 检测反应反应完成后, 减压蒸去溶剂, 柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1] 得纯的产物 3-亚甲基-1,5-二苯基吡咯-2-酮 (**7a**). 白色固体, 产率 88%. m.p. 143~145 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.27~7.21 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.27~5.25 (m, 1H), 3.41~3.35 (m, 1H), 2.72 (d, $J=16.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 141.5, 138.9, 138.1, 128.9, 128.6, 127.7, 125.7, 125.0, 122.0, 117.4, 60.4, 35.3; IR (KB) ν : 3429, 3035, 2926, 1681, 1493, 1400, 1298 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[M+H]^+$ 250.1226, found 250.1223.

辅助材料(Supporting Information) 所合成产物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和高分辨率质谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
(b) Roy, U. K.; Roy, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2472.
(c) Davies, A. G.; Gielen, M.; Pannell, K. H.; Tiekink, E. R. T. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*, John Wiley & Sons, Chichester, U. K., **2008**.
(d) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31.
- [2] (a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
(b) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803.
(c) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *J. Org. React.* **1997**, *50*, 1.
(d) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771.
(e) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
(f) DelPozo, J.; Carrasco, D.; Pérez-Temprano, M. H.; García-Melchor, M.; Álvarez, R.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2189.
- [3] (a) Carsten, B.; He, F.; Son, H. J.; Xu, T.; Yu, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1493.
(b) Paterson, I.; Ng, K. K.-H.; Williams, S.; Millican, D. C.; Dalby, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1.
(c) Matsubara, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 757.
(d) Valot, G.; Regens, C. S.; Malley, D. P. O.; Godineau, E.; Takikawa, H.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9534.
- [4] Hoch, M. *Appl. Geochem.* **2001**, *16*, 719.
- [5] (a) Lin, M. H.; Lin, W. C.; Liu, H. J.; Chang, T. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1278.
(b) Lin, M. H.; Hung, S. F.; Lin, L. Z.; Tsai, W. S.; Chang, T. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 332.
(c) Chan, T. H.; Yang, Y.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452.
- [6] (a) Nokami, J.; Otera, J.; Sudo, T.; Okawara, R. *Organometallics* **1983**, *2*, 191.
(b) Nokami, J.; Wakabayashi, S.; Okawara, R. *Chem. Lett.* **1984**, 869.
(c) Uneyama, K.; Kamaki, N.; Moriya, A.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5396.
(d) Wu, S. H.; Huang, B. Z.; Zhu, T. M.; Yiao, D. Z.; Chu, Y. L. *Acta Chim. Sinica* **1990**, *48*, 372 (in Chinese).
(吴世晖 黄邦州, 朱天民, 姚丹妹, 初永亮, 化学学报, **1990**, *48*, 372.)
(e) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177.
(f) Chan, T. H.; Yang, Y.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452.
(g) Wen, M. J.; Tang, L.; Chang, W. X.; Li, J. *Sci. China, Ser B: Chem.* **2004**, *34*, 305 (in Chinese).
(温梅姣, 唐龙, 常卫星, 李靖, 中国科学 B: 化学, **2004**, *34*, 305.)
(h) Liao, P.-H.; Bao, W.-L.; Zhang, Y.-M. *Chin. J. Synth. Chem.* **1997**, *5*, 374 (in Chinese).
(廖浦鸿, 包伟良, 张永敏, 合成化学, **1997**, *5*, 374.)
(i) Gao, X.; Huang, B.-Z.; Wu, S.-H. *Acta Chim. Sinica* **1991**, *49*, 827 (in Chinese).
(高翔, 黄邦州, 吴世晖, 化学学报, **1991**, *49*, 827.)
- [7] (a) Li, J.; Lv, W.; Huang, D. F.; Wang, K. -H.; Niu, T.; Su, Y.; Hu, Y. L. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 286.
(b) Lu, A.; Wang, F.; Huang, D. F.; Wang, K. -H.; Su, Y.; Xu, Y.; Hu, Y. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 948 (in Chinese).
(陆爱玲, 王凤娇, 黄丹凤, 王克虎, 苏瀛鹏, 徐艳丽, 胡雨来, 有机化学, **2014**, *34*, 948.)

(Zhao, C.)