不饱和烃在碘催化下一锅法合成 α -酮酰胺

任相伟 王光伟 唐向阳 赵温涛*

(天津大学理学院化学系 天津 300072)

摘要 介绍了一种以烯烃或炔烃为原料、以过氧化叔丁醇为氧化剂和碘为催化剂的一锅法合成 α -酮酰胺的简便方法。该方法具有很好的原子经济性、避免使用重金属催化剂、反应条件温和、产率高等优点,解决了以往 α -酮酰胺合成中条件苛刻、原料不易得、产率低等问题。 α -酮酰胺在生物活性分子和药物分子的合成上具有潜在的应用价值。

关键词 α -酮酰胺; 烯烃; 炔烃; 碘; 过氧化叔丁醇

Iodine-Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Ketoamides from Unsaturated Hydrocarbons

Ren, Xiangwei Wang, Guangwei Tang, Xiangyang Zhao, Wentao*

(Department of Chemistry, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract A one-pot synthetic protocol of α -ketoamides from alkene or alkyne using iodine as catalyst and *tert*-butyl hydroperoxide as oxidant is reported. The protocol has the advantages of good atomic economy, mild reaction condition, high yielding, and avoiding using heavy metal catalyst, which has solved the drawbacks of harsh condition, poor availability of starting materials, and low yielding in previous α -ketoamides synthesis. α -Ketoamides has potential applications in bioactive molecule and drug synthesis.

Keywords α -ketoamide; alkenes; alkynes; iodine; *tert*-butyl hydroperoxide

α -酮酰胺是生物活性物质、合成药物和天然药物的核心骨架结构,同时也是合成一些重要的化合物的关键中间体^[1]。关于 α -酮酰胺的合成已有很多报道^[2],其合成方法主要包括以下几种:(1)铜催化的苯乙炔或苯乙醛的氧化酰胺化反应^[3];(2)铜或银催化的 α -酮酸与甲酰胺或叔胺的氧化缩合反应^[4];(3)钼或铜催化的芳基卤化物的插羰酰胺化反应^[5];以及(4)以苯乙酮和胺为原料的氧化酰胺化反应^[6]等。这些合成方法均存在一些不足,比如重金属催化剂的使用、反应原料的不易得、以及反应条件的相对苛刻等。因此,发展一种原料易得、反应条件温和且环境友好的合成 α -酮酰胺的方法仍然存在一定挑战。我们在合成含有 α -酮酰胺的医药中间体的过程中,考虑到对重金属残留的控制和合成成本的降低,我们选择价格低廉的苯乙烯作为起始原料,对反应体系进行了筛选。我们根据目前已被广泛应用到有机反应的氧化体系 TBHP/I₂^[6], O₂^[7], TBHP^[8], I₂/NBS^[9] 和 TBPB^[10], 同

时结合碘催化和碳氢键活化的方法,发现了合成 α -酮酰胺的简便的新方法。该方法用烯烃和炔烃为原料,在过氧化叔丁醇为氧化剂,二甲基亚砜为溶剂,碘为催化剂,80 °C 的反应条件下以较高的收率得到了 α -酮酰胺。本方法具有原料易得,避免使用重金属催化剂,反应条件温和等优点。

1 结果与讨论

从降低合成成本的角度出发,我们用苯乙烯、吗啉作为反应底物,二甲基亚砜为溶剂,碘为催化剂,首先用氧气作为氧化剂对反应进行了尝试。在 80 °C 条件下,我们以 30% 的收率得到了目标产物 α -酮酰胺(Entry 1, 表 1)。虽然收率较低,但表明该反应在没有过渡金属催化的情况下是可以进行的。然后我们对氧化剂做了简单的筛选,发现用 DDQ 作为氧化剂时,目标产物的产率只有 19%;用 Oxone 作为氧化剂时,产率也仅有 40%

* E-mail: wentao_zhao@tju.edu.cn

Received February 8, 2015; revised April 8, 2015; published online April 10, 2015.

Project supported by the National Basic Research Program of China (No. 2015CB856500).

国家重点基础研究发展计划(No. 2015CB856500)资助项目。

表 1 合成 α -酮酰胺反应条件的优化^a
Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Oxidant	Catalyst	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%
1	O ₂	I ₂	DMSO	80	30
2	DDQ	I ₂	DMSO	80	19
3	Oxone	I ₂	DMSO	80	40
4	TBHP	I₂	DMSO	80	85
5	TBHP	I ₂	DMSO	rt	0
6	TBHP	I ₂	DMSO	60	80
7	TBHP	I ₂	DMSO	100	50
8	TBHP	I ₂	DMF	80	15
9	TBHP	I ₂	Toluene	80	10
10 ^c	TBHP	I ₂	THF	80	20
11 ^c	TBHP	I ₂	MeOH	80	13
12 ^c	TBHP	I ₂	Et ₂ O	80	16
13	TBHP	I ₂	CH ₃ CN	80	36
14	TBHP	ICl	DMSO	80	40
15	TBHP	NBS	DMSO	80	10
16	TBHP	NIS	DMSO	80	50

^a All reactions were run in 2 mmol scale using 5 mL of solvent. ^b Isolated yield. ^c The reaction was run in a sealed reaction tube.

(Entries 2 和 3, 表 1). 当我们用过氧化叔丁醇作为氧化剂时, 反应得以很好地进行, 以 85% 的分离收率得到了目标产物 **3a** (Entry 4, 表 1). 通过控制实验发现, 当反应体系中不加入过氧化叔丁醇时, 不能得到目标产物. 另外, 不同的反应温度对产物的生成也有影响 (Entries 4~7, 表 1): 室温下反应 48 h, 没有检测到目标产物生成; 60 °C 时反应不完全, 即使延长到 48 h 仍有反应物剩余; 80 °C 反应时间较短, 产率最高; 100 °C 时副产物多且不易于分离; 这些结果表明, 80 °C 为最佳反应温度. 然后, 我们对溶剂进行了筛选, 对实验室常用的溶剂, 如二甲亚砜、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲苯、四氢呋喃、甲醇、乙腈、乙醚等进行了筛选 (Entries 8~13, 表 1), 结果表明在二甲基亚砜中的产率最高. 对于催化剂, 我们也进行了简单的筛选, 不加入碘时反应不能进行, 用 ICl, NBS, 或 NIS 代替碘时, 反应收率都大幅降低 (Entries 14~16, 表 1). 以上反应条件筛选实验表明, 反应的最佳条件为, 苯乙烯 (1 equiv.)、胺 (1.5 equiv.)、TBHP (1.5 equiv.)、碘 (0.3 equiv.), 在 DMSO 溶剂中, 80 °C 下搅拌 3 h, 可以以 85% 的收率得到 1-吗啉-2-苯基-1,2-二酮 (**3a**).

在实验过程中, 我们发现用苯乙炔代替苯乙烯时也可以得到同样的目标产物 **3a**. 我们在拓展反应的应用范围时发现, 脂肪族烯烃或炔烃不能反应, 只有芳香基

烯烃或炔烃为底物的反应才能够顺利进行. 我们分别采用了从烯烃或从炔烃出发两种方法来合成 α -酮酰胺 (表 2). 实验结果表明, 芳环的取代基对收率有一定的影响: 当底物芳环上含有吸电子基时, 产品的收率略高于含有供电子基的底物; 以环状仲胺为反应物时, 其收率略高于非环状仲胺, 而用伯胺时, 反应收率很低. 芳香基烯烃或炔烃邻位含有取代基时, 收率略低, 可能由于空间位阻的影响.

在研究过程中发现, 当直接把苯乙烯或苯乙炔、TBHP、吗啉、碘在二甲亚砜中混合, 加热反应时, 反应的收率很低. 然而先把苯乙烯或苯乙炔、TBHP 和碘在二甲亚砜中在 40 °C 搅拌大约 1 h, 然后再加入吗啉, 并升高温度至 80 °C 反应, 反应才得以顺利进行. 由此推测该反应是分步进行的. 我们对加入吗啉前的产物进行了分离和鉴定, 得到了碘代苯乙酮 (**A**). 以苯乙烯为原料生成 **A** 通常有两种途径: 一是自由基机理, 在 TBHP 和碘的存在下, 生成羟基自由基, 然后与双键发生反应生成 **A**^[11]; 二是苯乙烯与碘反应生成碘鎓离子, 然后再在 DMSO 的作用下生成 **A**^[12] (Scheme 1). 控制实验结果表明, 在 TBHP 和碘的存在下, 苯乙烯可以顺利转化为 **A**, 而无 TBHP 参与时, 没有观测到 **A** 的生成, 可见在上述的实验条件下, 碘代苯乙酮 (**A**) 的生成更可能是通过自由基机理进行的.

碘代苯乙酮 (**A**) 在 DMSO 的存在下可以发生 Kornblum 氧化得到 2-氧代-2-苯乙醛 (**B**)^[13] (Scheme 1). 在相同条件下加入吗啉, 反应可以顺利得到目标产物苯基酮酰胺 (**3a**) (表 3). 这步反应的可能机理为 2-氧代-2-苯乙醛 (**B**) 与吗啉生成不稳定的席夫碱 **C**, 然后在 DMSO 的存在下被氧化生成目标产物 **3a**^[14]. 但与伯胺反应时, 2-氧代-2-苯乙醛 (**B**) 与伯胺生成较为稳定席夫碱, 尤其是与苯胺反应时, 没有观测到目标产物的生成, 而与环己基胺反应时的收率仅有 20%. 由此可见, 生成的席夫碱越稳定, 反应的收率越低 (表 3).

综上所述, 我们认为反应经历了以下几个过程 (Scheme 2): 苯乙烯或苯乙炔在过氧化叔丁醇和碘的氧化下生成中间体碘代苯乙酮 **A**, 在二甲亚砜的存在下中间体 **A** 发生 Kornblum 氧化得到中间体 **B** 或 **B'**, 然后再与胺发生缩合反应生成 **C**, 最后再被 DMSO 氧化为 α -酮酰胺 (**3a**). 后续的进一步研究以及该反应在合成中的应用研究正在进行中.

2 结论

本文报道了一种合成 α -酮酰胺类化合物的简便方法, 该方法通过碘作为催化剂、TBHP 作为氧化剂、DMSO 作为溶剂的一锅法反应来实现. 与已报道的合成

表2 从烯烃或炔烃出发一锅法合成 α -酮酰胺化合物^aTable 2 One-pot synthesis of α -ketoamides from alkenes or alkynes

Entry	Product	Yield/%	
		From 1	From 1'

1	R=4-H (3a)	85	71
2	R=4-Me (3b)	79	64
3	R=4-F (3c)	86	73
4	R=4-Cl (3d)	88	78
5	R=4-Br (3e)	86	71
6	R=4-NO ₂ (3f)	90	85
7	R=3-Cl (3g)	83	69
8	R=2-Cl (3h)	61	—
9	R=4-n-propyl (3i)	—	70
10	R=4-n-butyl (3j)	—	63

11	R=4-H (3k)	83	69
12	R=4-Me (3l)	73	63
13	R=4-F (3m)	74	73
14	R=4-Cl (3n)	82	73
15	R=4-Br (3o)	81	71
16	R=4-NO ₂ (3p)	87	85
17	R=3-Cl (3q)	71	75
18	R=2-Cl (3r)	56	—
19	R=4-n-propyl (3s)	—	65
20	R=4-n-butyl (3t)	—	63

21	R ¹ =R ² =Et (3u)	76	62
22 ^c	R ¹ =H, R ² =Cy (3v)	20	—
23	R ¹ =H, R ² =Ph (3w)	0	—

^a General reaction conditions: alkene or alkyne (2 mmol), amine (3 mmol), I₂ (0.6 mmol), TBHP (3 mmol), 80 °C, 3 h. ^b Isolated yield. ^c The starting material was 2-iodo-1-phenyl-1-ethanone.

图式1 控制实验结果

Scheme 1 Controlled experimental results

表3 席夫碱的稳定性与收率的比较

Table 3 Comparison of stability of Schiff base and yield

图式2 可能的反应机理

Scheme 2 Plausible reaction mechanism

方法相比, 具有很好的原子经济性, 没有使用重金属催化剂, 反应条件温和、产率高等优点, 解决了以往 α -酮酰胺合成条件苛刻、原料不易得、产率低等问题。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示熔点仪(北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; Bruker AVANCE III 600M 型核磁共振仪(TMS 为内标, 溶剂为 CDCl_3); Bruker AVANCE III 400M 型核磁共振仪(TMS 为内标, 溶剂为 CDCl_3); Bruker micrOTOF-Q II 型高分辨质谱仪; 柱层析硅胶为青岛海洋化工厂产品(200~300 目). 所用溶剂和试剂是分析纯或者化学纯, 必要时需经过干燥或蒸馏处理.

3.2 实验方法

向装有磁子和温度计的反应瓶中加入苯乙烯(2 mmol, 方法 I)或苯乙炔(2 mmol, 方法 II), TBHP (3 mmol)和碘(0.6 mmol), 用 DMSO (5 mL)溶解, 在 40 °C 下搅拌 1 h 后, 加入胺(3 mmol). 然后该反应液加热到 80 °C, 反应 3 h. 加入 15 mL 5%硫代硫酸钠水溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩, 残余物用硅胶柱色谱分离纯化[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3:1).

3.3 产物表征

1-吗啉-2-苯基-1,2-二酮(**3a**)^[15d]: 黄色油状, 收率 85%(方法 I), 收率 71%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.98~7.95 (m, 2H), 7.68~7.64 (m, 1H), 7.55~7.51 (m, 2H), 3.82~3.77 (m, 4H), 3.69~3.64 (m, 2H), 3.42~3.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 191.16, 165.47, 134.95, 133.09, 129.69, 129.11, 66.76, 66.69, 46.28, 41.64.

1-吗啉-2-(4-甲基苯基)-1,2-二酮(**3b**)^[6a]: 黄色油状, 收率 79%(方法 I), 收率 64%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.81~3.77 (m, 4H), 3.66~3.63 (m, 2H), 3.39~3.35 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 190.90, 165.69, 146.29, 130.67, 129.83, 129.80, 66.76, 66.69, 46.28, 41.59, 21.93.

1-吗啉-2-(4-氟苯基)-1,2-二酮(**3c**)^[15d]: 黄色油状, 收率 86%(方法 I), 收率 73%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.03~7.98 (m, 2H), 7.22~7.18 (m, 2H), 3.81~3.77 (m, 4H), 3.67 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=4.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.38, 166.80 (d, $^1J_{\text{C-F}}=257.1$ Hz), 165.09, 132.56 (d, $^3J_{\text{C-F}}=9.9$ Hz), 129.62, 116.46 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.7$ Hz), 66.75, 66.65, 46.31, 41.70.

1-吗啉-2-(4-氯苯基)-1,2-二酮(**3d**)^[15d]: 黄色固体, 收率 88%(方法 I), 收率 78%(方法 II). m.p. 119~120 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H),

7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.82~3.76 (m, 4H), 3.68~3.76 (m, 2H), 3.41~3.36 (t, $J=4.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.70, 164.90, 141.60, 131.49, 131.05, 129.50, 66.75, 66.65, 46.29, 41.72.

1-吗啉-2-(4-溴苯基)-1,2-二酮(**3e**)^[15d]: 黄色固体, 收率 86%(方法 I), 收率 71%(方法 II). m.p. 136~137 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.81~3.76 (m, 4H), 3.66 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J=4.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.91, 164.86, 132.50, 131.89, 131.07, 130.50, 66.75, 66.65, 46.30, 41.73.

1-吗啉-2-(4-硝基苯基)-1,2-二酮(**3f**)^[16]: 黄色固体, m.p. 141~143 °C, 收率 90%(方法 I), 收率 85%(方法 II). m.p. 151~153 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.36 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 188.74, 164.02, 151.14, 137.45, 130.83, 124.16, 66.71, 66.59, 46.32, 41.90.

1-吗啉-2-(3-氯苯基)-1,2-二酮(**3g**)^[4a]: 黄色油状液体, 收率 83%(方法 I), 收率 69%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.81~3.75 (m, 4H), 3.66 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=4.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.59, 164.64, 135.41, 134.80, 134.63, 130.45, 129.37, 127.88, 66.68, 66.59, 46.26, 41.72.

1-吗啉-2-(2-氯苯基)-1,2-二酮(**3h**)^[5a]: 黄色固体, 收率 61%(方法 I). m.p. 111~112 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.86 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46~7.37 (m, 2H), 3.81~3.77 (m, 2H), 3.77~3.74 (m, 2H), 3.74~3.70 (m, 2H), 3.56~3.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.69, 165.40, 134.39, 133.62, 133.52, 132.23, 130.74, 127.36, 66.27, 66.22, 46.17, 41.92.

1-吗啉-2-(4-丙基苯基)-1,2-二酮(**3i**): 黄色油状液体, 收率 70%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.81~3.76 (m, 4H), 3.67~3.63 (m, 2H), 3.39~3.36 (m, 2H), 2.68~2.64 (m, 2H), 1.70~1.63 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 190.91, 165.69, 150.89, 130.86, 129.80, 129.24, 66.75, 66.66, 46.27, 41.57, 38.20, 24.10, 13.72; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ 284.1263, found 284.1254.

1-吗啉-2-(4-丁基苯基)-1,2-二酮(**3j**): 黄色油状液体, 收率 63% (方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.80 (d,

$J=8.8$ Hz, 4H), 3.67~3.63 (m, 2H), 3.40~3.36 (m, 2H), 2.71~2.66 (m, 2H), 1.68~1.58 (m, 2H), 1.40~1.32 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 190.90, 165.70, 151.16, 130.82, 129.83, 129.19, 66.76, 66.67, 46.28, 41.58, 35.89, 33.09, 22.28, 13.86; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ 298.1419, found 298.1413.

1-吡咯-2-苯基-1,2-二酮(**3k**)^[4a]: 黄色油状液体, 收率 83%(方法 I), 收率 69%(方法 II). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.99~1.92 (m, 4H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 191.59, 164.93, 134.59, 132.98, 129.91, 128.93, 46.68, 45.26, 25.93, 24.03.

1-吡咯-2-(4-甲基苯基)-1,2-二酮(**3l**): 白色固体, 收率 73%(方法 I), 收率 63%(方法 II). m.p. 77~79 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.89 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98~1.91 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 191.35, 165.19, 145.82, 130.54, 130.03, 129.66, 46.67, 45.20, 25.92, 24.04, 21.89; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ 240.1000, found 240.1005. 1-吡咯-2-(4-氟苯基)-1,2-二酮(**3m**)^[3b]: 黄色油状液体, 收率 74%(方法 I), 收率 73%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.08~8.03 (m, 2H), 7.18 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.99~1.94 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.80, 166.63 (d, $^1J_{\text{C-F}}=257.5$ Hz), 164.47, 132.79 (d, $^3J_{\text{C-F}}=10.2$ Hz), 129.51, 116.23 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.8$ Hz), 46.77, 45.37, 25.94, 24.01.

1-吡咯-2-(4-氯苯基)-1,2-二酮(**3n**)^[4a]: 黄色油状液体, 收率 82%(方法 I), 收率 73%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.00~1.91 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 190.08, 164.25, 141.18, 131.44, 131.32, 129.29, 46.76, 45.39, 25.94, 23.99.

1-吡咯-2-(4-溴苯基)-1,2-二酮(**3o**)^[4a]: 白色固体, 收率 81%(方法 I), 收率 71%(方法 II). m.p. 67~69 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.99~1.93 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 190.28, 164.21, 132.29, 131.83, 131.36, 130.07, 46.77, 45.40, 25.94, 23.99.

1-吡咯-2-(4-硝基苯基)-1,2-二酮(**3p**)^[4e]: 黄色固体, 收率 87%(方法 I), 收率 85%(方法 II). m.p. 119~120 °C;

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.34 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 1.99 (s, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.02, 163.15, 150.98, 137.65, 131.12, 123.95, 46.95, 45.71, 26.01, 23.95.

1-吡咯-2-(3-氯苯基)-1,2-二酮(**3q**)^[4a]: 黄色油状液体, 收率 71%(方法 I), 收率 75%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.99 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.99~1.94 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 189.96, 164.01, 135.20, 134.61, 134.45, 130.26, 129.67, 128.10, 46.74, 45.40, 25.91, 23.97.

1-吡咯-2-(2-氯苯基)-1,2-二酮(**3r**): 黄色油状液体, 收率 56%(方法 I). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.44~7.35 (m, 2H), 3.63~3.54 (m, 4H), 2.01~1.91 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 190.69, 164.47, 133.95, 133.89, 133.52, 132.00, 130.57, 127.22, 46.81, 45.71, 25.85, 23.95; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_2$ 237.0557, found 260.0447.

1-吡咯-2-(4-丙基苯基)-1,2-二酮(**3s**): 黄色固体, 收率 65%(方法 II). m.p. 96~97 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.70~2.62 (m, 2H), 1.98~1.91 (m, 4H), 1.70~1.63 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 191.38, 165.20, 150.44, 130.73, 130.02, 129.08, 46.66, 45.18, 38.20, 25.91, 24.13, 24.04, 13.72; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ 268.1313, found 268.1305.

1-吡咯-2-(4-丁基苯基)-1,2-二酮(**3t**): 黄色油状液体, 收率 63%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.90 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.99~1.89 (m, 4H), 1.65~1.58 (m, 2H), 1.39~1.32 (m, 2H), 0.95~0.91 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 191.35, 165.22, 150.70, 130.67, 130.04, 129.03, 46.67, 45.19, 35.87, 33.12, 25.90, 24.03, 22.27, 13.86; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ 282.1470, found 282.1468.

N,N-二乙基-2-氧-2-苯基-乙酰胺(**3u**)^[4a]: 黄色油状液体, 收率 76%(方法 I), 收率 62%(方法 II). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.97~7.91 (m, 2H), 7.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.57 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 191.60,

166.75, 134.56, 133.31, 129.64, 128.96, 42.11, 38.81, 14.12, 12.85.

N-环己基-2-氧代-2-苯基乙酰胺(**3v**)^[16]: 黄色固体, 收率 20%, m.p. 115~116 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.38~8.27 (m, 2H), 7.65~7.56 (m, 1H), 7.50~7.43 (m, 2H), 6.95 (s, 1H) 3.93~3.75 (m, 1H), 2.04~1.94 (m, 2H), 1.81~1.71 (m, 2H), 1.70~1.60 (m, 1H), 1.47~1.36 (m, 2H), 1.32~1.19 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ: 188.11, 160.84, 134.28, 133.49, 131.22, 128.44, 48.47, 32.73, 25.43, 24.74.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3v** 和中间体 **A**、**B** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Matsumoto, H.; Takebayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053.
(b) Crowley, C. A.; Delaet, N. G. J.; Ernst, J.; Grove, C. G.; Hepburn, B.; King, B.; Larson, C. J.; Miller, S.; Pryor, K.; Shuster, L. J. *WO 2007146712*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, *148*, 70192].
(c) Sheha, M. M.; Mahfouz, N. M.; Hassan, H. Y.; Youssef, A. F.; Mimoto T.; Kiso, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 887.
(d) Patel D. V.; Gless R. D. J.; Webb H.; Heather K.; Anandan S. K.; Aavula B. R. *WO 2008073623*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 79227].
- [2] (a) Dubowchik, G. M.; Ditta, J. L.; Herbst, J. J.; Bollini, S.; Vinitzky, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 559.
(b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6063.
(c) Sai, K. K. S.; Esteves, P. M.; da Penha, E. T.; Klumpp, D. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 6506.
(d) Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946.
- [3] (e) Yang, L.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10390.
- [4] (a) Zhang, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 28.
(b) Zhang, C.; Xu, Z.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11088.
- [5] (a) Shao, Y.; Wu, Z.; Miao, C.; Liu, L. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *767*, 60.
(b) Wang, H.; Guo, L. N.; Duan, X.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4573.
(c) Zhang, X.; Yang, W.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3649.
- (e) Mupparapu, N.; Khan, S.; Battula, S.; Kushwaha, M.; Gupta, A. P.; Ahmed, Q. N.; Vishwakarma, R. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1152.
- [6] (a) Genelot, M.; Villandier, N.; BendJeriou, A.; Jaithong, P.; Djakovitch, L.; Dufaud, V. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1886.
(b) Liu, J.; Zhang, R.; Wang, S.; Sun, W.; Xia, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1321.
(c) Papp, M.; Skoda-Foldes, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *378*, 193.
(d) Tsukada, N.; Ohba, Y.; Inoue, Y. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 436.
- [7] (a) Lamani, M.; Prabhu, K. R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14638.
(b) Zhang, Z.; Su, J.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8982.
(c) Wei, W.; Shao, Y.; Hu, H.; Zhang, F.; Zhang, C.; Xu, Y.; Wan, X. *Org. Lett.* **2012**, *77*, 7157.
- [8] Zhang, X.; Wang, L. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2141.
- [9] Zhang, C.; Zong, X.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3280.
- [10] He, T.; Li, H.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8946.
- [11] He, T.; Yu, L.; Zhang, L.; Wang, L.; Wang, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5016.
- [12] (a) Kalmode, H. P.; Vadagaonkar, K. S.; Chaskar, A. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 60316.
(b) Deshidi, R.; Devari, S.; Shah, B. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1428.
(c) Vadagaonkar, K. S.; Kalmode, H. P.; Murugan, K.; Chaskar, A. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 5580.
- [13] Evans, R. D.; Schauble, J. H. *Synthesis* **1986**, 727.
- [14] (a) Kornblum, N.; Powers, J. W.; Anderson, G. J.; Jones, W. J.; Larson, H. O.; Levand, O.; Weaver, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6562.
(b) Jiang, H.; Huang, H.; Cao, H.; Qi, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5561.
- [15] (a) Deshidi, R.; Kumar, M.; Devari, S.; Shah, B. A. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 9533.
(b) The possibility that oxygen, TBHP, or iodine might participate the oxidation could not be ruled out in current stage: Mupparapu, N.; Battini, N.; Battula, S.; Khan, S.; Vishwakarma, R. A.; Ahmed, Q. N. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2954.
(c) TBHP oxidation: Zhang, X.; Wang, M.; Zhang, Y.; Wang, L. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1311.
(d) TBHP/I₂ oxidation: Wei, W.; Shao, Y.; Hu, H.; Zhang, C.; Xu, Y.; Wan, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7157.
- [16] Konstantinova, L. S.; Bol'shakov, O. I.; Obruchnikova, N. V.; Golova, S. P.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Rakitin, O. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4330.

(Lu, Y.)