酰氯的 Schmidt 反应制备芳并吡咯里西啶

李清芳 李锐 李学强* 顾培明*

(宁夏大学能源化工重点实验室 化学化工学院 银川 750021)

摘要 主要开展了烷基叠氮参与的分子内酰氯的 Schmidt 反应研究, 合成了 13 种芳基取代的叠氮羧酸, 并对其进行 Schmidt 重排反应研究. 通过草酰氯原位活化反应底物中的羧基, 将其转化为酰氯单元, 提升其与叠氮基团的反应能力. 通过底物结构的设计, 使得重排反应主要经历异氰酸盐阳离子中间体, 进而被芳环亲核捕获. 芳环带强供电子基团对该转化效率具有比较明显的影响: 当羧基邻位为叔碳时, 其反应效率很低; 而当羧基邻位为季碳时, 其反应则十分高效. 研究人员对此现象进行分析, 并提出了合理解释. 通过酰氯的 Schmidt 重排反应, 成功高效地合成了一系列的芳并吡咯里西啶产物.

关键词 Schmidt 反应; 叠氮化合物; 芳并吡咯里西啶; 羧酸

Preparation of Aryl Fused Pyrrolizidines via Intramolecular Schmidt Reaction of Acyl Chlorides with Alkyl Azides

Li, Qingfang Li, Rui Li, Xueqiang* Gu, Peiming*

(Key Laboratory of Energy Sources & Engineering and Department of Chemistry, Ningxia University, Yinchuan 750021)

Abstract The intramolecular Schmidt reaction of acyl chlorides with alkyl azides was explored. Thirteen aryl substituted azido carboxylic acids were prepared and applied to the Schmidt rearrangement. Activation of the carboxylic acids with oxalyl chloride generated the acyl chlorides *in situ*, which would enhance the reactivity of the carbonyl group. The intramolecular attack of azido group to the acyl chloride initiated the rearrangement, and the isocyanate ion intermediate was obtained from the migration with the designed substrates. Finally, the nucleophilic addition of aromatic ring to the isocyanate ion furnished the aryl fused pyrrolizidines. The substituents on the *para*-position of the aromatic ring would have obvious influence with the conversion. The azido carboxylic acid prepared from the ethyl *p*-methoxyphenylacetate, with a methine carbon attaching to the carbonyl group, gave the desired pyrrolizidine in very poor yield. Introducing an alkyl group to the methine carbon afforded the substrate with a quaternary carbon next to the carboxylic acid, and Schmidt reaction of such substrate could efficiently produce the aryl fused pyrrolizidine. The possible mechanism process was proposed to account for the different reactivity. In summary, a wide arrange of aryl fused pyrrolizidines were efficiently prepared from the intramolecular Schmidt reaction of acyl chlorides with alkyl azides followed by intramolecular capture of aryl rings to the isocyanate ion intermediates.

Keywords Schmidt reaction; azides; aryl fused pyrrolizidines; carboxylic acids

吡咯里西啶结构在天然产物中广泛存在, 具有多种生理活性以及潜在的应用价值^[1]. 研究人员发展了多种策略对这一结构进行了合成研究, 但是主要的制备方法是基于分步构环的思路, 合成路线较为冗长^[2]. 2015 年, 我们课题组以自己发展的酰氯的 Schmidt 重排反应为关键策略, 通过分子内烯烃以及炔烃对酰亚胺正离子或者异氰酸盐阳离子中间体进行捕获, 对这一骨架的构建进

行了初步研究(Scheme 1). 通过该转化, 我们以一锅反应实现吡咯里西啶的双环骨架构建, 为此类生物碱的全合成研究提供了一种可行的方法^[3].

尽管我们已经成功合成了系列吡咯里西啶骨架, 但是有研究表明, 吡咯里西啶骨架中的取代基类型以及位置对其生物活性有十分重要的影响^[4]. 为丰富吡咯里西啶类化合物的类型, 我们将报道通过叠氮酰氯的

* E-mail: lixq@nxu.edu.cn; gupm@nxu.edu.cn

Received June 26, 2015; revised September 7, 2015; published online September 15, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21262024), and the Program for New Century Excellent Talents in University (No. NCET-13-0874).

国家自然科学基金(No. 21262024)、教育部新世纪优秀人才(No. NCET-13-0874)资助项目.

Schmidt 反应来制备系列芳并吡咯里西啉化合物, 并对该反应的转化效率及区域选择性进行探讨。

图式 1 酰氯的 Schmidt 反应制备吡咯里西啉

Scheme 1 Preparation of pyrrolizine via the intramolecular Schmidt reaction of acyl chloride

1 结果与讨论

自 2012 年以来, 我们课题组对分子内叠氮酰氯的 Schmidt 重排反应进行了持续的研究^[5,6]。这些研究结果表明, 在通常情况下, 异氰酸盐阳离子中间体要比酰亚胺正离子中间体的反应更为有效。因此, 我们拟合成芳

基取代叠氮羧酸 **1**, 对其进行草酰氯、酸辅助 Schmidt 重排操作, 反应将主要通过异氰酸盐阳离子中间体, 随后芳环对其进行分子内环合, 实现芳并吡咯里西啉 **2** 的制备。

1.1 反应底物 **1** 的制备

芳基取代叠氮羧酸 **1** 的制备由芳基乙酸乙酯 **5** 作为起始原料进行。以底物 **1a** 的制备为例: 通过 LDA 对苯乙酸乙酯(**5a**)处理, 随后以 1-碘-3-氯丙烷(**6**)进行烷基化反应, 生成化合物 **3a**。再通过 NaN_3 对化合物 **3a** 进行叠氮化反应生成叠氮酯 **4a**。LiOH 作用下, 叠氮酯被成功转化生成目标反应底物叠氮羧酸 **1a**。此外, 叠氮羧酸 **1m** 的制备是由 **3a** 进一步烷基化、叠氮化以及皂化反应来制备(Scheme 2)。

我们通过上述这种方法合成了另外 12 种叠氮羧酸底物, 其结构如图 1。

1.2 Schmidt 重排反应中酸的筛选

以叠氮羧酸 **1a** 为标准底物, 根据以往我们对这种类型 Schmidt 重排反应的研究, 反应的启动需要使用过

图式 2 反应底物 **1** 的制备

Scheme 2 Preparation of azido carboxylic acid **1**

图 1 反应底物 **1** 的结构

Figure 1 Structure of azido carboxylic acid **1**

量的 $(\text{COCl})_2$ 与酸促进剂,通常为四倍量,因此,这里我们只对酸进行了筛选(Scheme 3).在DCM中,用 $(\text{COCl})_2$ 对叠氮羧酸**1a**进行预处理,1 h后分别使用 TiCl_4 、 SnCl_4 、 TfOH 来辅助其Schmidt重排反应.结果表明: TfOH 能够较好地辅助该转化,其产物单一,收率为78%; SnCl_4 辅助的反应体系较为杂乱,因此我们未做进一步处理;而以 TiCl_4 作为促进剂,反应未能生成目标产物,得到的是未合环的中间体,通过补加 TfOH (4.0 equiv.)来辅助合环反应,可以得到目标化合物,其收率为50%.因此最终确定反应条件为: $(\text{COCl})_2$ (4.0 equiv.)对叠氮羧酸**1a**进行原位处理1 h后,反应体系中加入 TfOH (4.0 equiv.),并将其升温至 50°C 反应4 h (Scheme 4).

图式3 叠氮羧酸**1a**的Schmidt重排反应
Scheme 3 Schmidt reaction of azido carboxylic acid **1a**

图式4 酸促进剂的筛选
Scheme 4 Screening tests of acid-promoters

1.3 Schmidt重排反应底物的普适性研究

在确定反应条件后,我们对底物的普适性进行了考察,选用上述制备的芳环取代的叠氮羧酸底物进行分子内的Schmidt重排反应研究,其结果如图2.在苯环的对

位引入甲基基团,内酰胺**2b**的收率为61%,当对位基团为甲氧基时,其重排产物的收率急剧降低,只有13%.而引入氯原子后,其反应产物收率也有所降低.当苯环上的取代基处于间位时,会生成两种产物的混合物,其原因在于芳环在对异氰酸盐阳离子进行捕获时,存在区域选择性. α -萘环取代以及 β -萘环取代的叠氮羧酸也都适用于该反应,其收率均为75%.需要注意的是,当我们将苯环对位甲氧基取代的底物**1c**的羧基邻位再引入一个乙基时,即底物**1l**,发生Schmidt重排反应的效率有了质的提高,收率为68%.对标准底物**1a**进行同样修饰,制备了底物**1m**,发生Schmidt重排反应的效率却并无太大变化.

上述研究结果表明,酯基邻位碳如果为季碳时,其发生Schmidt重排反应将比较有效;当酯基邻位碳为非季碳时,其反应效率跟芳环上的取代基密切相关.我们对上述现象也提出了反应机制加以解释(Scheme 5),具体如下:对于底物**1c**而言,因为芳环对位的甲氧基取代,有一个稳定的共振结构式**I**^[7],由于羧基对负电荷的稳定作用,该共振结构式很有可能将负电荷转移到羧基邻位,将会显著降低羧基的亲电性能,从而影响后续的叠氮基团对羰基的亲核进攻.对于底物**1l**而言,由于羧基邻位为季碳,负电荷无法转移到此位点,因此羧基的亲电性能不会发生变化,其与叠氮基团进行反应的能力得以保证.此外,对于底物**1a**和**1m**而言,因为其生成类似共振结构的概率很低,因此其反应效率受此影响不大.

图式5 底物**1c**与**1l**反应活性差异的可能原因
Scheme 5 Possible mechanism of the different reactivities with substrates **1c** and **1l**

2 结论

本文提供了一种简单高效地构建芳并吡咯里西啶骨架结构的新方法.该方法以芳并叠氮羧酸为原料,通过酰氯Schmidt反应得到芳并吡咯里西啶骨架化合物,该反应一步实现双环骨架的构建,底物适用范围较广,对含氮杂环骨架的构建具有重要意义.

图2 芳并吡咯里西啶产物 2 的结构

Figure 2 Structure of aryl fused pyrrolizines 2

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker 400 MHz 核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂); Spectrum Two 红外光谱仪; SGW X-4B 显微熔点仪; IKA RCT 基本型磁力搅拌器; Buchi R20 旋转蒸发仪; 青岛海洋薄层层析板; 青岛海洋硅胶. 正丁基锂(Acros); 叠氮钠(Acros); 草酰氯(Acros); 三氟甲磺酸(Acros); 二甲基亚砜(Acros); 其他试剂均为国产试剂(分析纯), 溶剂在实验前均以常规方法除水处理后使用.

3.2 底物 1 的制备

化合物 3 的代表性制备过程, 以 3a 为例: 0 °C 下向 *i*-Pr₂NH (1.518 g, 2.1 mL, 15 mmol) 的四氢呋喃(THF) (5 mL) 溶液中加入 *n*-BuLi (8.0 mL, 1.6 mol/L in hexane, 13 mmol). 该体系在 0 °C 反应 30 min 后降至 -78 °C, 缓慢滴加苯乙酸乙酯(5a) (1.642 g, 10 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液. 反应 1 h 后, 向该体系中加入化合物 6 (2.249 g, 1.2 mL, 11 mmol), 随后反应体系缓慢恢复至室温并过夜. 以饱和 NH₄Cl 溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤(10 mL × 2)、无水 Na₂SO₄ 干燥、浓缩后柱层析分离纯化[V(乙酸乙酯)/V(石油醚)=1/100]得产物淡黄色液体 2-苯基-5-氯戊酸乙酯(3a)(2.234 g, 收率 93%). *R*_f 0.50 [V(乙酸乙酯)/V(石油醚)=1/15]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.20 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.69~1.77 (m, 2H), 1.91~1.97 (m, 1H), 2.16~2.21 (m, 1H), 3.49~3.56 (m, 3H), 4.06~

4.17 (m, 2H), 7.24~7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 14.2, 30.6, 30.8, 44.6, 51.1, 60.9, 127.5, 128.0 (2), 128.8 (2), 138.8, 173.7.

化合物 4 的代表性制备过程, 以 4a 为例: 将化合物 3a (0.481 g, 2 mmol) 溶解于 DMF (4 mL) 中, 加入叠氮钠 (0.390 g, 6 mmol), 加热反应体系至 80 °C. TLC 监控反应完成后, 将反应体系缓慢恢复至室温, 然后加入 H₂O (5 mL) 淬灭反应. 反应体系通过乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取, 合并有机相, 然后依次经 H₂O (5 mL × 6)、饱和 NaCl 溶液(10 mL × 2)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥、浓缩经柱层析分离纯化[V(乙酸乙酯)/V(石油醚)=1/50]得产物无色液体 2-苯基-5-叠氮戊酸乙酯(4a) (0.413 g, 收率 83%). *R*_f 0.38 [V(乙酸乙酯)/V(石油醚)=1/15]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.21 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.49~1.62 (m, 2H), 1.81~1.90 (m, 1H), 2.09~2.18 (m, 1H), 3.27 (td, *J*=7.0, 1.2 Hz, 2H), 3.53 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.05~4.20 (m, 2H), 7.25~7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 14.1, 26.9, 30.6, 51.1, 51.3, 60.9, 127.4, 127.9 (2), 128.7 (2), 138.7, 173.6.

化合物 1 的制备, 以 1a 为例: 室温下, 向 4a (0.766 g, 3.1 mmol) 溶于 THF/H₂O (*V*:*V*=1:1, 14 mL) 的体系中加入 LiOH (0.792 g, 33.0 mmol), 升温至 70 °C 回流 5 h 反应完成. 自然恢复至室温加 2 mol/L HCl 将体系调至酸性, 乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相先后 H₂O (10 mL × 3)、饱和 NaCl 溶液(10 mL × 2)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥、浓缩经柱层析分离纯化[V(乙酸乙酯)/V(石

油醚)=1/15]得到产物无色液体 **1a** (0.565 g, 83%收率). 室温下, 向 **4a** (0.766 g, 3.1 mmol)溶于 THF/H₂O (*V*: *V*=1:1, 14 mL)的体系中加入 LiOH (0.792 g, 33.0 mmol), 升温至 70 °C回流 5 h 反应完成. 自然恢复至室温加 2 mol/L HCl 将体系调至酸性, 乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取, 合并有机相先后 H₂O (10 mL×3)、饱和 NaCl 溶液(10 mL×2)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥、浓缩经柱层析分 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/5]得到产物无色液体 2-苯基-5-叠氮戊酸(**1a**) (0.565 g, 收率 83%). *R*_f 0.36 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/5]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.47~1.66 (m, 2H), 1.84~1.94 (m, 1H), 2.09~2.20 (m, 1H), 3.25~3.31 (m, 2H), 3.58 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.28~7.38 (m, 5H), 10.0 (bs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 26.9, 30.1, 51.2, 127.8, 128.1 (2), 128.9 (2), 137.9, 180.0; IR (film) *v*: 2097, 1706 cm⁻¹.

3.3 Schmidt 重排反应实验操作

以 **1a** 向 **2a** 转化的实验操作为例: 室温下, 向 **1a** (0.102 g, 0.46 mmol)溶于 DCM (10 mL)的体系中加入草酰氯(COCl)₂ (0.234 g, 0.16 mL, 1.84 mmol). 反应 1 h 后加入 TfOH (0.276 g, 0.16 mL, 1.84 mmol), 升温至 50 °C回流反应 4 h, 自然恢复至室温, 50% KOH 溶液淬灭反应. 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相先后经 H₂O (10 mL×2)、饱和 NaCl 溶液(10 mL×2)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥、浓缩经柱层析分离纯化 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/5]得到产物白色固体芳并内酰胺 **2a** (62 mg). 产率 78%, 黄色固体. m.p. 48~49 °C; *R*_f 0.35 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/1]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.08~1.24 (m, 1H), 2.24~2.37 (m, 3H), 3.36~3.45 (m, 1H), 3.64~3.71 (m, 1H), 4.64 (dd, *J*=10.8, 5.2 Hz, 1H), 7.39~7.51 (m, 3H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 29.3, 29.9, 42.0, 64.8, 122.8, 124.0, 128.4, 131.7, 133.7, 146.5, 171.7; IR (film) *v*: 1691 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂NO (M⁺+H) 174.0915, found 174.0913.

芳并内酰胺 **2b**: 产率 61%, 白色固体. m.p. 82~83 °C; *R*_f 0.37 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/1]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.10~1.22 (m, 1H), 2.21~2.35 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.34~3.40 (m, 1H), 3.62~3.69 (m, 1H), 4.60 (dd, *J*=10.8, 5.2 Hz, 1H), 7.26~7.55 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 21.4, 29.3, 30.0, 41.9, 64.6, 122.5, 124.2, 132.6, 133.8, 138.4, 143.8, 171.9; IR (film) *v*: 1689 cm⁻¹.

芳并内酰胺 **2c**: 产率 13%, 无色液体; *R*_f 0.17 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/1]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.17~1.22 (m, 1H), 2.25~2.39 (m, 3H), 3.39~3.45 (m,

1H), 3.65~3.79 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.62 (dd, *J*=10.4, 5.2 Hz, 1H), 7.06~7.09 (m, 1H), 7.26~7.32 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 29.4, 30.2, 42.1, 55.8, 64.5, 106.8, 120.1, 123.7, 135.2, 138.9, 160.3, 171.8; IR (film) *v*: 1690 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄NO₂ (M⁺+H) 204.1021, found 204.1019.

芳并内酰胺 **2d**: 产率 49%, 白色固体. m.p. 84~86 °C; *R*_f 0.37 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/1]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.09~1.36 (m, 1H), 2.22~2.41 (m, 3H), 3.35~3.43 (m, 1H), 3.66~3.73 (m, 1H), 4.61 (dd, *J*=10.4, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.60~7.63 (m, 1H), 7.84~7.94 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 29.3, 29.8, 42.1, 64.5, 122.5, 124.4, 127.2, 134.6, 135.8, 145.1, 170.0; IR (film) *v*: 1697 cm⁻¹.

萘并内酰胺 **2e**: 产率 75%, 白色固体. m.p. 122~124 °C; *R*_f 0.55 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=1/1]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.11~1.34 (m, 1H), 2.27~2.40 (m, 3H), 3.71~3.80 (m, 1H), 3.42~3.48 (m, 1H), 4.69 (dd, *J*=10.4, 5.2 Hz, 1H), 7.46~7.66 (m, 3H), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 9.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 29.6, 29.9, 42.3, 64.6, 120.1, 124.0, 126.5, 127.2, 128.0, 128.1, 129.6, 132.7, 133.3, 147.4, 173.4; IR (film) *v*: 1677 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄NO (M⁺+H) 224.1072, found 224.1070.

化合物 **2f** 与 **2f'** 的总收率为 68%, 其比例为 1:0.3.

芳并内酰胺 **2f**: 黄色固体. m.p. 108~110 °C; *R*_f 0.14 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=2/1]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.21~1.26 (m, 1H), 2.23~2.35 (m, 3H), 3.35~3.41 (m, 1H), 3.64~3.71 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.61 (dd, *J*=10.4, 5.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 29.2, 30.0, 42.2, 55.7, 64.5, 107.8, 114.9, 125.4, 126.2, 148.9, 163.0, 172.0; IR (film) *v*: 1683 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄NO₂ (M⁺+H) 204.1022, found 204.1019 (mixture of isomers).

芳并内酰胺 **2f'**: 白色固体. m.p. 142~143 °C; *R*_f 0.23 [*V*(乙酸乙酯)/*V*(石油醚)=2/1]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.19~1.25 (m, 1H), 2.23~2.34 (m, 3H), 3.35~3.40 (m, 1H), 3.65~3.73 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.59 (dd, *J*=10.4, 5.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=7.6, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 29.1, 30.2, 42.5, 56.0, 64.1, 110.5, 115.0, 120.6, 133.6, 149.5, 157.5, 171.2; IR (film) *v*: 1690 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄NO₂ (M⁺+H) 204.1022, found 204.1019 (mixture of isomers).

化合物 **2g** 与 **2g'** 的总产率为 48%, 其比例为 1 : 0.6.

芳并内酰胺 **2g**: 白色固体. m.p. 117~119 °C; R_f 0.36 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21~1.29 (m, 1H), 2.27~2.41 (m, 3H), 3.39~3.45 (m, 1H), 3.69~3.76 (m, 1H), 4.65 (dd, J =10.4, 5.8 Hz, 1H), 7.42~7.44 (m, 2H), 7.71 (d, J =8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 29.2, 29.8, 42.2, 64.4, 123.4, 125.4, 129.1, 132.3, 138.1, 148.0, 170.7; IR (film) ν : 1694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 208.0526, found 208.0524 (mixture of isomers).

芳并内酰胺 **2g'**: 黄色固体. m.p. 78~79 °C; R_f 0.48 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21~1.30 (m, 1H), 2.25~2.39 (m, 3H), 3.38~3.44 (m, 1H), 3.72~3.79 (m, 1H), 4.62 (dd, J =10.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.29~7.45 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 29.0, 30.1, 42.5, 63.6, 121.4, 129.8, 130.1, 131.6, 132.6, 149.0, 169.5; IR (film) ν : 1697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 208.0526, found 208.0524 (mixture of isomers).

萘并内酰胺 **2h**: 产率 75%, 棕色固体. m.p. 123~125 °C; R_f 0.31 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.92~2.18 (m, 3H), 2.68~2.73 (m, 1H), 3.70~3.75 (m, 1H), 3.92~3.99 (m, 1H), 4.95~5.05 (m, 1H), 7.34 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J =8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J =7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 22.0, 32.9, 44.9, 60.3, 122.5, 125.9, 126.0, 126.28, 126.33, 126.6, 128.4, 131.4, 132.5 (2), 161.9; IR (film) ν : 1647 cm^{-1} .

化合物 **2i** 与 **2i'** 的总产率为 37%, 其比例为 1 : 0.8.

芳并内酰胺 **2i**: 白色固体. m.p. 118~120 °C; R_f 0.36 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21~1.32 (m, 1H), 2.27~2.48 (m, 3H), 3.38~3.44 (m, 1H), 3.69~3.76 (m, 1H), 4.65 (dd, J =10.4, 5.6 Hz, 1H), 7.58~7.66 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 29.2, 29.8, 42.2, 64.3, 125.6, 126.3, 126.5, 132.0, 132.8, 148.2, 170.7; IR (film) ν : 1697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrNO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 252.0019, found 252.0022 (mixture of isomers).

芳并内酰胺 **2i'**: 白色固体. m.p. 78~80 °C; R_f 0.46 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.15~1.26 (m, 1H), 2.21~2.34 (m, 3H), 3.34~3.40 (m, 1H), 3.69~3.76 (m, 1H), 4.57 (dd, J =10.4, 5.2 Hz, 1H), 7.30~7.36 (m, 2H), 7.55 (d, J =7.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 28.9, 30.1, 42.5, 63.3, 119.0,

122.0, 131.2, 132.6, 133.3, 149.1, 169.6; IR (film) ν : 1699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrNO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 252.0019, found 252.0022 (mixture of isomers).

芳并内酰胺 **2j**: 产率 43%, 白色固体. m.p. 72~74 °C; R_f 0.36 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.14~1.25 (m, 1H), 2.25~2.41 (m, 3H), 3.37~3.43 (m, 1H), 3.65~3.72 (m, 1H), 4.62 (dd, J =10.4, 5.2 Hz, 1H), 7.17~7.22 (m, 1H), 7.36~7.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 29.3, 30.0, 42.1, 64.4, 110.7 (F-C-C, J =24.0 Hz), 119.1 (F-C-C, J =24.0 Hz), 124.3 (F-C-C-C, J =9.0 Hz), 135.9 (F-C-C-C, J =8.0 Hz), 141.9, 163.0 (F-C, J =245.0 Hz), 170.4; IR (film) ν : 1694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 192.0821, found 192.0819.

芳并内酰胺 **2k**: 产率 71%, 黄色固体. m.p. 149~150 °C; R_f 0.11 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.10~1.20 (m, 1H), 2.17~2.33 (m, 3H), 3.30~3.35 (m, 1H), 3.56~3.63 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.53 (dd, J =10.4, 5.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.17 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 29.3, 30.0, 42.1, 56.2 (2), 64.4, 104.9, 105.4, 125.6, 140.5, 149.7, 152.6, 172.4; IR (film) ν : 1685 cm^{-1} .

芳并内酰胺 **2l**: 产率 68%, 无色液体. R_f 0.43 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.54~0.58 (m, 3H), 1.43~1.46 (m, 1H), 1.80~2.00 (m, 3H), 2.25~2.33 (m, 2H), 3.25~3.27 (m, 1H), 3.76~3.84 (m, 4H), 7.02~7.05 (m, 1H), 7.18~7.21 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 8.0, 28.5, 28.7, 34.4, 40.9, 55.7, 73.4, 106.6, 120.0, 122.5, 134.5, 142.4, 160.0, 171.6; IR (film) ν : 1691 cm^{-1} .

芳并内酰胺 **2m**: 产率 77%, 黄色液体. R_f 0.49 [V (乙酸乙酯)/ V (石油醚)=1/1]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.55 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.44~1.50 (m, 1H), 1.84~2.02 (m, 3H), 2.26~2.31 (m, 2H), 3.23~3.29 (m, 1H), 3.81~3.84 (m, 1H), 7.31 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.38 (td, J =7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (td, J =7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J =7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 8.0, 28.3, 28.7, 34.2, 40.9, 73.7, 121.6, 123.9, 128.2, 131.8, 133.1, 150.0, 171.7; IR (film) ν : 1694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 202.1228, found 202.1226.

辅助材料(Supporting Information) 反应底物的制备过程以及相关化合物的波谱学数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Satish, C.-J.; Madhumati, P. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 5154.
(b) Kazuhito, O.; Miyagi, Y.; Higa, M.; *Phytochemistry* **1997**, *44*, 545.
(c) Smith, L.-W.; Culven, C. C. J. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 129.
(d) Robins, D.-J. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 613.
- [2] (a) Ma, D.-W.; Zhang, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, *12*, 1703.
(b) Andrea, G.; Martina, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1367.
(c) Christopher, W. G. A.; Robert, J. N.; Stephen, G. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 713.
- (d) Liddell, J.-R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 187.
(e) Liddell, J.-R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 653.
- [3] Wang, B.-J.; Xue, P.; Gu, P. M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2277.
- [4] (a) Schmeller, T.; El-Shazly, A.; Wink, M. *J. Chem. Ecol.* **1997**, *23*, 399.
(b) El-Shazly, A.; Sarg, T. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 225.
(c) Kempf, M.; Schreier, P. *J. Verbraucherschutz Lebensm. Mittelsicherh.* **2010**, *5*, 393.
- [5] Gu, P.-M.; Kang, X. Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5796.
- [6] Li, X.-J.; Qiao, J. B.; Gu, P. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2865.
- [7] Pankaj, D.; Klaas, S.; Jeffrey A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7226.

(Li, L.; Lu, Z.)