氨甲酰基硅烷与 α -羰基酯反应合成 α -硅氧基- α -烷氧羰基酰胺衍生物

李伟东^a 韩生华^b 刘艳红^a 陈建新^{*,a}

(^a 山西师范大学化学与材料科学学院 临汾 041004)

(^b 山西大同大学化学与工程学院 大同 037009)

摘要 *N,N*-二甲基氨甲酰基三甲基硅烷与一系列 α -羰基酯在无水无氧、60 °C、甲苯作溶剂的条件下反应, 合成了 α -三甲基硅氧基- α -烷氧羰基酰胺衍生物, 收率 70%~99%。当 α -羰基酯的酯基是含有手性碳的 *L*-薄荷醇酯基时, 发现反应具有一定的立体选择性。通过研究反应的影响因素发现, 芳环上取代基的性质影响反应的速率和产物的产率。反应所得产物的结构用元素分析、¹H NMR、¹³C NMR 和 IR 等方法进行了表征。提出了可能的反应机理。该反应具有条件温和、副产物少、产物得率高和后处理简单等优点, 是有效合成 α -烷氧羰基- α -羟基酰胺的新方法。

关键词 氨甲酰基硅烷; α -羰基酯; α -硅氧基- α -烷氧羰基酰胺; 亲核加成; 合成方法

Synthesis of α -Alkoxycarbonyl- α -siloxyamides by the Reaction of a Carbamoylsilane with α -Ketoesters

Li, Weidong^a Han, Shenghua^b Lui, Yanhong^a Chen, Jianxin^{*,a}

(^a College of Chemistry and Material Science, Shanxi Normal University, Linfen 041004)

(^b College of Chemistry and Engineering, Shanxi Datong University, Datong 037009)

Abstract *N,N*-Dimethylcarbamoyl(trimethyl)silane reacted with a series of α -ketoesters in anhydrous toluene at 60 °C to afford α -alkoxycarbonyl- α -siloxy amide derivatives in good yields (70%~99%). When the alkyl of α -ketoesters was *L*-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl, the reactions possess stereo selectivity. The experimental results showed that the electronic property of the substituted group on the aryl ring affected both the reaction ratio and the yields of products. The structures of the products were characterized by element analysis, ¹H NMR, ¹³C NMR and IR spectra. A reaction mechanism is proposed. The mild and no catalyst conditions, simple procedure, less byproducts and good yields provide an effective method for the preparation of α -alkoxycarbonyl- α -hydroxy amides.

Keywords carbamoylsilane; α -ketoesters; α -alkoxycarbonyl- α -hydroxyamides; nucleophilic addition; synthetic methods

α -羟基- α -烷氧羰基酰胺被广泛用作天然产物和药物的合成中间体, 如维生素 B6、奥美沙坦、二氢咪唑并喹啉和纤维蛋白溶解抑制剂等^[1~6], 其结构单元在生物抗体中经常被发现^[7~9]。由于结构中含有一个不同基团的四取代碳原子中心, 具有强的缺电子性, 使其也是各种官能团转化的最基本结构单元^[10~14], 因此对于它们的合成备受关注。其普遍使用的合成方法是, 用各种氧化剂或氧气在过渡金属催化剂的条件下对 α -烷氧羰基酰胺的直接氧化, 实现目标产物的合成^[15~20]。然而此方法具有自身的缺陷, 如氧化剂或氧气的使用不仅会影响分子中其它基团, 而且会使产物 α -羟基- α -烷氧羰基酰

胺发生进一步氧化, 导致反应产率的降低和副产物的增加; 过渡金属催化剂多数具有毒性, 需要分离并且会对环境污染; 反应原料范围也有局限性。因此, 发展具有通用性和实用性的合成 α -羟基- α -烷氧羰基酰胺的方法, 无疑是具有重要理论意义和实用价值的一个研究课题。近年来, 有机硅试剂作为碳基源合成羰基化合物的反应研究有了较快进展, 如用 α -三甲基硅基乙酸酯与醛的加成反应制备 β -羟基酯的研究^[21], 用脒基三甲基硅与 α,β 不饱和酮反应合成 β -脒基酮的研究^[22~24]等。本课题组开展了用氨甲酰基硅烷在底物分子中引入氨酰基的反应研究, 实现了氨酰基直接引入到亚胺^[25~27]、醛和

* Corresponding author. E-mail: jjxxcc2002@yahoo.com

Received March 8, 2017; revised April 17, 2017; published online May 17, 2017.

Project supported by the Shanxi Province Foundation for Returnees Overseas Scientists (No. 0713), the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 2012011046-9), and the Foundation of the Modern College of Arts and Science, Shanxi Normal University (No. WL2016CXCXY-YJ-30).

山西省留学回国人员基金(No. 0713)、山西省自然科学基金(No. 2012011046-9)和山西师范大学文理学院基金(No. WL2016CXCXY-YJ-30)资助项目。

酮^[28,29]、芳烃和酰卤^[30,31]的分子中,一步合成了 α -氨基酰胺、 α -羟基酰胺、酰胺和 α -羰基酰胺,于是我们想探索用氨甲酰基硅烷来合成 α -羟基- α -烷氧羰基酰胺的方法.研究发现用 α -羰基酯作起始原料,通过与氨甲酰基硅烷的加成反应,能方便高效地合成 α -羟基- α -烷氧羰基酰胺,部分结果已以快报形式报道^[32],本文将全文详细介绍这一研究工作,同时报道立体选择性合成 α -羟基- α -烷氧羰基酰胺的尝试结果.在这方面的研究中,我们使 α -羰基酯的酯基变成含有手性碳的 *L*-薄荷醇酯基,作为手性辅助基团,来实现立体选择性合成(Scheme 1).研究发现反应具有一定的对映选择性,进一步的研究仍在进行中.

图式 1 氨甲酰基硅烷 **1** 与 α -羰基酯反应合成 α -三甲硅氧基- α -烷氧羰基酰胺衍生物

Scheme 1 Synthesis of α -alkoxycarbonyl- α -siloxy amide derivatives from a carbamoylsilane and α -ketoesters

1 结果与讨论

1.1 α -三甲硅氧基- α -烷氧羰基酰胺衍生物的合成

N,N-二甲基氨甲酰基三甲硅烷(**1**)与 α -羰基酯在无水无氧、60 °C、甲苯作溶剂的条件下反应,在 α -羰基的碳氧双键上能够发生亲核加成,把氨酰基和三甲硅基直接引入到底物分子中,一步生成了 α -三甲硅氧基- α -烷氧羰基酰胺衍生物,收率 70%~99%(表 1).实验表明氨甲酰基硅烷 **1** 亲核性较弱,只能进攻位阻小正电性强的羰基,不如氨酰基锂试剂那样活性高,各种羰基都可进攻,这就使氨甲酰基硅烷 **1** 具有了与羰基反应的选择性.由于反应一步可完成,并且羟基带有保护基,有利于简化多步合成反应过程中对羟基的保护步骤.为了了解反应的适用范围,首先选择脂肪族 α -羰基酯与氨甲酰基硅烷 **1** 反应,如丙酮酸乙酯(Entry 1),发现反应对氨甲酰基硅烷 **1** 有较多的消耗,当过量加入时才能得到较高产率的产物,这可能是由 α -羰基酯含有的 β -活泼氢的氢解竞争反应引起的.我们过去在亚胺盐与氨甲酰

基硅烷 **1** 的反应中,也观察到这种竞争的氢解反应,氨甲酰基硅烷 **1** 被转变成二甲基甲酰胺^[33].

其次选择了不含 β -活泼氢的芳香性 α -羰基酯与氨甲酰基硅烷 **1** 反应,考查芳基上取代基的电子效应对反应的影响(Entries 2~7).实验发现,在苯基 α -羰基酯的苯环上取代基的性质既影响反应的速率,又影响反应产物的产率.在苯基的羰基对位上连有给电子作用基团甲基或甲氧基时,反应时间较长,产物的产率较低;连有吸电子作用基团时,如氟、氯或溴,反应时间较短,得到较高产率的产物(分别为 97%, 95%, 91%),特别是连有氟时,由于其电负性强表现的优为明显.苯基 α -羰基酯 **2h** 在羰基的邻位和间位分别连接有甲基和异丙基,考查空间位阻对反应的影响,反应发现得到产物的产率与对位甲基的 α -羰基酯 **2c** 相似,说明空间位阻对反应的影响较小(Entry 8). α -羰基酯 **2i** 和 **2j** 连有芳香性杂环呋喃和噻吩基,反应得到较高产率的产物(95%, 87%),说明本反应也适合除苯环以外的其它芳香基 α -羰基酯. α -羰基酯 **2k** 含有不饱和双键,用来考查反应发生的是 1,2 加成还是 1,4 加成,结果发现反应给出的是唯一的 1,2 加成产物,并且反应速度比其它底物都快,产率较高.

在这一合成方法的基础上,探索立体选择性地合成 α -羟基- α -烷氧羰基酰胺衍生物的方法更具有实用价值.我们采用含有手性碳的 *L*-薄荷醇酯基作为手性辅助基团,来实现合成反应的对映选择性.选择连有氟、氯或溴三种取代基的苯基乙酮酸薄荷醇酯,作为代表性底物与氨甲酰基硅烷 **1** 反应(Entries 12~14),发现反应具有一定的对映选择性,最大选择性的 *dr* 值为 1:2.8,不是很强,可能是薄荷醇酯基距 α -羰基较远的原因.三种底物反应结果中两异构体的含量对比发现,随着取代基吸电子能力的降低,对映选择性下降.这三种底物与 **2e**、**2f** 和 **2g** 比较,反应的速率有所加快,反应产物的产率略有提高.为了提高对映选择性,我们需探索有效的立体选择性催化剂,以改善这类合成反应.因此,在这一方向上有待我们进一步研究.

1.2 反应机理探讨

根据反应过程和产物的结构,同时结合文献报道^[34],我们推测加成反应的可能机理如 Scheme 2 所示. *N,N*-二甲基氨甲酰基三甲硅烷(**1**)在羰基诱导下,可重排成亲核卡宾 **A** 的形式,它的一对孤对电子进攻 α -羰基酯的 α -羰基碳原子,使碳氧双键打开生成中间体 **B**,而中间体 **B** 是带有正负电荷的内盐结构,很不稳定,易发生三甲硅基团从一个氧原子向另一个氧负离子进行 1,4 转移,使分子不带电荷,产生稳定的羰基,生成产物 α -三甲硅氧基- α -烷氧羰基酰胺 **3** 或 **5**.

表 1 α -三甲基硅氧基- α -烷氧羰基酰胺衍生物 **3** 和 **5** 的合成
 Table 1 Synthesis of α -alkoxycarbonyl- α -siloxy amide derivatives **3** and **5**

Entry	α -Ketoester	Product	Time ^a /h	Yield ^{b,c} /%
1 ^d			20	70
2 ^d			23	84
3			26	80
4			40	75
5			7.5	97
6			27	95
7			30	91
8			18	79
9			10	95

续表

Entry	α -Ketoesters	Product	Time ^a /h	Yield ^{b,c} /%
10			14	87
11			4	97
12			10	99 (dr: 1 : 2.8)
13			12	98 (dr: 1 : 2.1)
14			14	92 (dr: 1 : 1.5)

^a To complete consumption of carbamoylsilane **1** at 60 °C in toluene; ^b isolated yield based on α -ketoesters; ^c 1 : 1.2 molar ratio of α -ketoesters and carbamoylsilane.

图式 2 氨基酰基硅烷与 α -羰基酯反应的可能机理

Scheme 2 Plausible mechanism for the reaction of carbamoylsilane and α -ketoesters

2 结论

发现了 *N,N*-二甲氨基酰基三甲硅烷 **1** 与 α -羰基酯发生亲核加成的新反应, 提出了高效合成 α -羟基- α -烷氧羰基酰胺衍生物的新方法. 在本方法中, 用 *N,N*-二

甲基氨基酰基三甲硅烷(**1**)与 α -羰基酯在中性条件下一步完成反应, 反应温和, 操作简单, 原料稳定, 不使用催化剂, 并具有较高的产率, 可操作性较强, 故该方法具有重要的合成应用价值. 在该方法的基础上, 通过引入手性辅助基团 *L*-薄荷醇酯基, 探索了立体选择性地合成 α -羟基- α -烷氧羰基酰胺衍生物的方法, 实验发现反应具有对映选择性, 但不强, 有待进一步研究. 同时该方法有待扩展到合成仲酰胺和伯酰胺, 使应用范围更广, 后续的研究工作正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AR600 核磁共振波谱仪(TMS 为内标); IMPACT-410 傅利叶红外光谱仪(KBr 压片或液膜); EA-1108 四元素分析仪; 熔点测定仪(北京第三光学仪器厂), 温度未经校正.

氨基酰基硅烷参照文献[35]报道方法制备, α -羰基

酯参照文献[36~38]报道方法制备. 三甲基氯硅烷、二异丙胺、正丁基锂、*N,N*-二甲基甲酰胺等试剂均为分析纯. 三甲基氯硅烷重蒸后使用; 甲苯及其它芳烃需加钠后加热回流, 直到二苯甲酮变蓝即可使用. 反应过程由薄层色谱(TLC)硅胶预制板跟踪检查, 柱色谱用硅胶为200~300目, 展开剂用60~90℃的石油醚和乙酸乙酯的混合物. 两异构体的含量, 通过核磁共振氢谱和分离产物的质量确定.

3.2 实验方法

在无水无氧、0℃和氩气保护的条件下, 向25 mL Schlenk管中加入 α -羰基酯(1 mmol)和1 mL 无水甲苯, 搅拌约20 min, 缓慢滴加*N,N*-二甲基氨基三甲基硅烷(**1**) (1.2 mmol), 继续搅拌15 min后去冰浴回温30 min, 然后加热到60℃恒温反应, 薄层色谱(TLC)跟踪检测, 待氨基三甲基硅烷完全消失, 反应结束. 去溶剂浓缩后, 柱层析分离(乙酸乙酯和石油醚混合展开剂)得 α -三甲基硅氧基- α -烷氧羰基酰胺衍生物**3**或**5**.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基丙酰胺(**3a**): 无色粘稠液体, 产率70.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.15 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 172.6, 169.3, 79.2, 61.6, 37.1, 36.7, 25.2, 14.1, 1.7; IR (KBr) ν : 1747, 1662, 1394, 1253, 1170, 844 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Si}$: C 50.55, H 8.87, N 5.36; found C 50.54, H 8.61, N 5.34.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基苯乙酰胺(**3b**): 淡黄色粘稠液体, 产率84.3%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.47~7.17 (m, 5H), 4.26~4.23, 4.16~4.14 (mm, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.27, 0.26 (ss, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.4, 170.1, 139.3, 128.0, 127.8, 125.9, 85.4, 62.1, 37.8, 36.6, 13.9, 1.8; IR (KBr) ν : 1745, 1650, 1492, 1393, 1250, 890 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$: C 59.41, H 7.79, N 4.33; found C 59.51, H 7.60, N 4.31.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(4-甲基)苯乙酰胺(**3c**): 淡黄色粘稠液体, 产率80.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.35~7.15 (m, 4H), 4.25, 4.15 (qq, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.26, 0.25 (ss, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.6, 170.2, 137.5, 136.3, 128.7, 125.8, 85.3, 62.1, 37.9, 36.6, 21.1, 13.9, 1.8; IR (KBr) ν : 1745, 1650, 1448, 1392, 1249, 846 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}$: C 60.50, H 8.06, N 4.15; found C 60.35, H 7.98, N 4.23.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(4-甲氧基)苯

乙酰胺(**3d**): 无色固体, 产率74.9%. m.p. 45.5~47.0℃; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.39~6.88 (m, 4H), 4.25, 4.16 (qq, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.26, 0.25 (ss, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.7, 170.2, 159.2, 131.4, 127.1, 113.3, 85.1, 62.0, 55.2, 37.8, 36.6, 13.9, 1.8; IR (KBr) ν : 1743, 1648, 1512, 1251, 1029, 842 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Si}$: C 57.76, H 7.70, N 3.96; found C 57.52, H 7.51, N 4.10.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(4-氟)苯乙酰胺(**3e**): 淡黄色粘稠液体, 产率98.8%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.45~7.01 (m, 4H), 4.24~4.14 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.2, 169.8, 163.2, 161.5, 135.0, 127.7, 114.9, 85.0, 62.1, 37.7, 36.6, 13.9, 1.7; IR (KBr) ν : 1746, 1650, 1394, 1251, 1143, 844 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNO}_4\text{Si}$: C 56.28, H 7.08, N 4.10; found C 56.46, H 7.23, N 4.16.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(4-氯)苯乙酰胺(**3f**): 无色固体, 产率95.4%. m.p. 40.0~41.0℃; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.42~7.28 (m, 4H), 4.25, 4.16 (qq, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.0, 169.7, 137.8, 133.8, 128.2, 127.4, 85.0, 62.3, 37.8, 36.6, 13.9, 1.7; IR (KBr) ν : 1747, 1650, 1490, 1250, 1143, 844 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{Si}$: C 53.69, H 6.76, N 3.91; found C 53.45, H 6.52, N 3.81.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(4-溴)苯乙酰胺(**3g**): 淡黄色粘稠液体, 产率91.3%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.49~7.28 (m, 4H), 4.26, 4.16 (qq, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 169.9, 169.6, 138.4, 131.1, 127.7, 122.0, 85.1, 62.3, 37.8, 36.6, 13.9, 1.7; IR (KBr) ν : 1747, 1650, 1486, 1249, 1143, 845 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{Si}$: C 47.76, H 6.01, N 3.48, found C 47.51, H 5.81, N 3.23.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(2-甲基-5-异丙基)苯乙酰胺(**3h**): 淡黄色粘稠液体, 产率79.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.10~6.98 (m, 3H), 4.28~4.22, 4.19~4.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.87~2.84 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.24~1.19 (m, 9H), 0.23 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 171.3, 170.5, 148.3, 136.2, 134.8, 130.2, 126.7, 123.5, 86.3, 65.0, 38.7, 36.4, 33.5, 23.9, 20.9, 13.9, 1.8; IR (KBr) ν : 1744, 1650, 1490, 1392, 1248, 1133, 844 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$: C

63.29, H 8.76, N 3.69; found C 63.46, H 8.71, N 3.41.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(2-)-呋喃乙酰胺(**3i**): 淡黄色粘稠液体, 产率 95.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.42 (m, 1H), 6.44 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.39~6.38 (m, 1H), 4.29 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 169.2, 167.7, 151.1, 142.2, 110.5, 109.0, 81.0, 62.3, 37.4, 36.9, 14.0, 1.1; IR (KBr) ν : 1750, 1656, 1497, 1395, 1251, 1135, 846 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Si}$: C 53.65, H 7.40, N 4.47; found C 53.74, H 7.42, N 4.28.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(2-)-噻吩乙酰胺(**3j**): 淡黄色粘稠液体, 产率 87.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.31~6.97 (m, 3H), 4.30~4.23 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 169.8, 168.9, 143.0, 126.5, 126.0, 125.9, 82.8, 62.4, 37.6, 37.0, 14.0, 1.5; IR (KBr) ν : 1750, 1656, 1497, 1395, 1251, 1135, 846 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SSi}$: C 50.95, H 7.02, N 4.24; found C 51.07, H 7.13, N 4.23.

2-三甲硅氧基-2-乙氧羰基-*N,N*-二甲基(4-苯基)-3-丁烯酰胺(**3k**): 淡黄色粘稠液体, 产率 97.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.44~7.26 (m, 5H), 6.81 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.32~4.24 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.23 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.4, 168.9, 136.1, 131.0, 128.7, 128.1, 127.6, 126.8, 82.7, 62.0, 37.3, 36.9, 14.2, 1.8; IR (KBr) ν : 1748, 1652, 1494, 1394, 1251, 1206, 846 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}$: C 61.86, H 7.79, N 4.01; found C 61.74, H 7.65, N 4.12.

2-三甲硅氧基-2-(*L*-)薄荷醇酯基-*N,N*-二甲基(4-氟)苯乙酰胺(**5a**): 产率 99.1%. 主要异构体: 淡黄色固体, m.p. 76.0~77.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.43~7.02 (m, 4H), 4.72~4.68 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.06~0.73 (m, 18H), 0.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.0, 169.3, 163.1, 161.5, 135.8, 128.0, 114.6, 114.7, 84.1, 46.7, 40.1, 38.0, 36.8, 34.1, 31.4, 25.5, 22.9, 21.9, 20.1, 15.1, 1.8; IR (KBr) ν : 1739, 1652, 1508, 1394, 1251, 1141, 885. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{FNO}_4\text{Si}$: C 63.82, H 8.48, N 3.10; found C 63.87, H 8.49, N 3.03. 次要异构体: 淡黄色固体, m.p. 73.0~74.0 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.42~7.01 (m, 4H), 4.57~4.53 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.27~0.41 (m, 18H), 0.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 167.9, 166.8, 161.2, 161.6, 135.6, 127.5, 114.8, 114.6, 84.9, 46.8,

39.9, 38.0, 36.6, 34.2, 31.4, 25.4, 23.1, 22.0, 20.4, 15.7, 1.9; IR (KBr) ν : 1741, 1652, 1508, 1396, 1252, 1140, 885. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{FNO}_4\text{Si}$: C 63.82, H 8.48, N 3.10; found C 63.90, H 8.36, N 3.15.

2-三甲硅氧基-2-(*L*-)薄荷醇酯基-*N,N*-二甲基(4-氯)苯乙酰胺(**5b**): 产率 97.8% (*dr*: 1 : 2.1). 主要异构体: 淡黄色固体, m.p. 83.0~85.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.38~7.29 (m, 4H), 4.56~4.52 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.26~0.58 (m, 18H), 0.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 169.7, 169.6, 138.4, 133.7, 128.0, 127.2, 85.0, 46.8, 39.9, 38.1, 36.5, 34.2, 31.4, 25.4, 23.0, 22.0, 20.4, 15.7, 1.8; IR (KBr) ν : 1740, 1654, 1488, 1398, 1245, 1151, 1024, 887. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{ClNO}_4\text{Si}$: C 61.58, H 8.18, N 2.99; found C 61.67, H 8.05, N 2.89. 次要异构体: 淡黄色粘稠液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.39~7.31 (m, 4H), 4.72~4.67 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.05~0.79 (m, 18H), 0.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 169.8, 169.2, 138.5, 133.6, 128.0, 127.6, 85.0, 77.3, 46.7, 40.1, 38.0, 36.8, 34.1, 31.4, 25.5, 22.9, 22.0, 20.9, 15.9, 1.8; IR (KBr) ν : 1741, 1654, 1490, 1398, 1251, 1141, 1018, 884. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{ClNO}_4\text{Si}$: C 61.58, H 8.18, N 2.99; found C 61.62, H 8.09, N 3.02.

2-三甲硅氧基-2-(*L*-)薄荷醇酯基-*N,N*-二甲基(4-溴)苯乙酰胺(**5c**): 产率 91.8%. 主要异构体: 淡黄色固体, m.p. 101.0~103.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.48~7.30 (m, 4H), 4.54~4.51 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.26~0.41 (m, 18H), 0.22 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 169.7, 169.5, 138.9, 131.0, 127.5, 121.8, 85.1, 46.8, 39.9, 38.1, 36.5, 34.2, 31.4, 25.4, 23.0, 22.0, 20.5, 15.7, 1.8; IR (KBr) ν : 1740, 1654, 1484, 1399, 1246, 1150, 888. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{BrNO}_4\text{Si}$: C 56.24, H 7.47, N 2.73; found C 56.34, H 7.50, N 2.65. 次要异构体: 淡黄色粘稠液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.48~7.31 (m, 4H), 4.72~4.67 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.05~0.79 (m, 18H), 0.22 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 169.7, 169.1, 139.1, 131.0, 128.0, 121.9, 85.1, 46.7, 40.1, 38.0, 36.8, 34.1, 31.4, 25.5, 22.9, 22.0, 20.9, 15.9, 1.8; IR (KBr) ν : 1740, 1654, 1488, 1391, 1250, 1143, 1018, 883. Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{BrNO}_4\text{Si}$: C 56.24, H 7.47, N 2.73; found C 56.35, H 7.52, N 2.68.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C 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] Miao, C.-B.; Wang, Y.-H.; Xing, M.-L.; Lu, X.-W.; Sun, X.-Q.; Yang, H.-T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11584.
- [2] Park, J.-H.; Chang, J.-S.; El-Gamal, M. I.; Choi, W.-K.; Lee, W. S.; Chung, H. J.; Kim, H.-I.; Cho, Y.-J.; Lee, B.-S.; Jeon, H. R.; Lee, Y. S.; Choi, Y. W.; Lee, J.; Oh, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5895.
- [3] Pritchard, D. R.; Wilden, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1819.
- [4] Siliphaivanh, P.; Harrington, P.; Witter, D.; Ott, K.; Tempest, P.; Kattar, S.; Kral, A. M.; Fleming, J. C.; Deshmukh, S. V.; Harsch, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4619.
- [5] Amada, H.; Matsuda, D.; Bohno, A. *WO 2011034215*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 385279].
- [6] Yang, K.; Huang, J.; Eisele, F. *WO 2013163889*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, *159*, 699243].
- [7] Zhu, J.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2787.
- [8] Christoffers, J.; Werner, T.; Frey, W.; Baro, A. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 1042.
- [9] Wellington, K. D.; Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Bergquist, P. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79.
- [10] Racv, L. D.; Frey, W.; Ivanov, I. C. *Synlett* **2004**, 1584.
- [11] Christoffers, J.; Baro, A.; Werner, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 143.
- [12] Zhang, J.; Sarma, K. D.; Curran, T. T.; Belmont, D. T.; Davidson, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5890.
- [13] Li, S.; Wang, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1875.
- [14] Wang, J.-W.; Yuan, Y.-C.; Xiong, R.; Zhang, D.; Du, Y.-F.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2210.
- [15] Li, Z.; Lian, M.; Yang, F.; Meng, Q.; Gao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3491.
- [16] Zou, L.; Wang, B.; Mu, H.; Zhang, H.; Song, Y.; Qu, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3106.
- [17] Li, D.-M.; Schroder, K.; Bitterlich, B.; Tse, M. K.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5976.
- [18] Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 548.
- [19] Yu, J.; Cui, J.-A.; Zhang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7020.
- [20] Asahara, H.; Nishiwaki, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11735.
- [21] Li, F.; Zhou, W.; Zheng, L.-S.; Li, L.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2861.
- [22] Dong, C.; Song, T.; Bei, X.-F.; Cui, Y.-M.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 4755.
- [23] Xing, P.; Zang, W.; Huang, Z.-G.; Zhan, Y.-X.; Zhu, C.-J.; Jing, B. *Synlett* **2012**, 2269.
- [24] Wei, Y.-L.; Huang, W.-S.; Cui, Y.-M.; Yang, K.-F.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3098.
- [25] Tong, W.-T.; Liu, H.; Chen, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1335.
- [26] Liu, H.; Guo, Q.-L.; Chen, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5747.
- [27] Guo, Q.-L.; Wen, X.-P.; Chen, J.-X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8117.
- [28] Yao, Y.; Li, W.-T.; Chen, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2124 (in Chinese).
(姚远, 李伟东, 陈建新, 有机化学, **2014**, *34*, 2124.)
- [29] Yao, Y.; Li, W.-T.; Tong, W.-T.; Chen, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 223 (in Chinese).
(姚远, 李伟东, 仝文婷, 陈建新, 有机化学, **2015**, *35*, 223.)
- [30] Liu, Y.-H.; Cao, P.; Chen, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 937.
- [31] Ma, F.; Liu, H.; Chen, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5246.
- [32] Li, W.-D.; Liu, Y.-H.; Chen, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4328.
- [33] Chen, J.-X.; Cunico, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8595.
- [34] Cunico, R. F.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9048.
- [35] Cunico, R. F.; Chen, J.-X. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1963.
- [36] Xiang, J.-M.; Chen, J.-C.; Li, B.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 392 (in Chinese).
(向纪明, 陈久存, 李宝林, 有机化学, **2009**, *29*, 392.)
- [37] Meng, Q.-H.; Zhu, L.-F.; Zhang, Z.-G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7209.
- [38] Xiang, J.-M.; Li, B.-L. *Chem. J. Chin. Univ.* **2010**, *31*, 68 (in Chinese).
(向纪明, 李宝林, 高等学校化学学报, **2010**, *31*, 68.)

(Zhao, X.)