丙酮氰醇与 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑的反应研究

房观念 由君* 喻艳超 荆军凯 刘波 武文菊*

(哈尔滨理工大学化学与环境工程学院 黑龙江省绿色化工技术重点实验室 哈尔滨 150040)

摘要 氰基化合物是一类具有重要价值的有机物。研究了以丙酮氰醇为反应试剂,以取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑为底物时发生在不同位点的两种反应。研究结果表明,芳香取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑为底物时,使用不同的碱性催化剂会发生两种不同类型的反应: MgBu_2 存在时体系发生 Michael 加成反应,产物收率最高可达 95%; 在四甲基胍(TMG)存在时体系发生酰胺的醇解反应,生成 β -取代苯基丙烯酸氰醇酯,收率最高达 84%。脂肪取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑与丙酮氰醇在 MgBu_2 或 TMG 存在下均发生 Michael 加成反应,产率最高为 99%。讨论了使用不同碱性催化剂时的反应机理。

关键词 丙酮氰醇; 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑; Michael 加成反应; β -取代苯基丙烯酸氰醇酯

Study on the Reaction of Acetone Cyanohydrin with 3,5-Dimethyl-*N*- α,β -unsaturated Acyl Pyrazole

Fang, Guannian You, Jun* Yu, Yanchao Jing, Junkai Liu, Bo Wu, Wenju*

(Key Laboratory of Green Chemical Engineering and Technology of Heilongjiang Province, College of Chemical and Environmental Engineering, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150040)

Abstract Cyano compounds are a class of organic compounds with great value. Two different kinds of reactions have been reported using acetone cyanohydrin as reagent and substituted 3,5-dimethyl-*N*- α,β -unsaturated acyl pyrazole as substrate. The reaction pathway depends on the basic catalysts used when aromatic substituted 3,5-dimethyl-*N*- α,β -unsaturated acyl pyrazole was used as the substrate. Michael addition reaction occurred in the presence of MgBu_2 with the product yield up to 95%, while alcoholysis reaction of amide occurred in the presence of 1,1,3,3-tetramethylguanidine (TMG), producing β -substituted phenyl cyanoacrylates with 84% yield. However, fatty substituted 3,5-dimethyl-*N*- α,β -unsaturated acyl pyrazole and acetone cyanohydrin underwent Michael addition reaction in the presence of MgBu_2 or TMG, the product yield was up to 99%. The possible reaction mechanism when using different basic catalysts was discussed.

Keywords acetone cyanohydrin; 3,5-dimethyl-*N*- α,β -unsaturated acyl pyrazole; Michael addition; β -substituted phenyl cyanoacrylate

氰基化合物因其功能的独特性一直在医药、农药、新材料等领域具有重要的应用^[1-3],例如近年美国食品及药物管理局(FDA)批准的结构中带有氰基的小分子新药就有 11 种^[4],在所有农药品种中含氰基的化合物达 10%以上^[5]。除此之外,由于氰基官能团能方便地转化为醛、酮、羧酸、酰胺及杂环等多种官能团,所以有机氰化物是构筑新物质的重要有机合成中间体。因此,寻找适当方法在有机小分子中引入氰基,一直是有机合成方法学的研究热点之一^[6]。

氰化试剂在各种氰化反应中都发挥着至关重要的作用,随着人们对氰化反应的深入研究,氰化试剂也在不断地优化和改善。早期的氰化试剂主要是剧毒易挥发的氰化氢^[7]和同样剧毒的氰化钠、氰化钾等金属氰化物^[8-9],这些氰化试剂反应活性强,适用于各种氰化反应,已经成为目前工业化应用的主要氰化试剂。但它们的剧毒性也给它们的应用带来巨大的风险及限制。

为了减少氰化试剂的毒性,人们开发了低毒金属氰化物,如 CuCN , Zn(CN)_2 , $\text{K}_3[\text{Fe(CN)}_6]$ 等,但这类物质一

* Corresponding authors. E-mail: youjunjun@126.com; wuwenju1017@163.com

Received March 19, 2020; revised May 22, 2020; published online June 19, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21908034), and the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. LH2019B010).

国家自然科学基金(No. 21908034)、黑龙江省自然科学基金(No. LH2019B010)资助项目。

般反应活性较弱,仅适用于部分氰化反应.后来又开发出活性较大的三甲基硅烷等氰化试剂,但因价格比较昂贵,使用条件相对苛刻,也很难大规模用于工业化应用^[10-11].

丙酮氰醇是甲基丙烯酸生产的副产物,来源广泛而且价格低廉.和剧毒的氰化试剂相比,丙酮氰醇的毒性较低,它可以和水及多数有机溶剂互溶,反应后唯一的副产物是丙酮.更为重要的是丙酮氰醇在合适催化剂存在下具有较高的反应活性,是目前最有希望取代剧毒氰化试剂得到工业化应用的氰化试剂之一^[12].因此,研究以丙酮氰醇为氰化试剂的氰化反应具有较大的理论意义和应用价值.

N- α,β -不饱和酰基吡唑是一类重要的有机合成中间体,在 Michael 加成、1,3-偶极环加成及不对称氢化等多种反应中被广泛使用^[13-17],但该化合物与丙酮氰醇发生的 Michael 加成反应目前鲜有报道.本文报道了丙酮氰醇与 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑的氰化反应的研究结果,提供了一条以丙酮氰醇为氰化试剂构建 C—CN 键的新方法.

1 结果与讨论

众所周知,丙酮氰醇在碱性催化剂作用下能与不同底物发生氰化反应.为筛选适用于芳香基取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑氰化反应的碱性催化剂,选用了四甲基胍(TMG)、MgBu₂ 等有机碱为催化剂,考察了它们对丙酮氰醇与芳香基取代 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑反应的影响.结果发现,不同的催化剂使反应以两种完全不同的路径进行,具体结果如表 1 所示.

设计本反应的初衷是要得到 Michael 加成反应产物,在 MgBu₂ 存在下,3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑与丙酮氰醇反应得到了 Michael 加成产物,产物的选择性为 100% (Entries 1~4).但有趣的是,当以 TMG, *n*-BuLi, 2,2,6,6-四甲基哌啶(TEMP)和四甲基乙二胺(TMEDA)等有机碱作催化剂时,反应主要是丙酮氰醇负离子进攻 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑的酰胺键得到了 β -苯基丙烯酸氰醇酯,产物的选择性也是 100% (Entries 5~9).

一般而言,丙酮氰醇在碱性条件下首先生成相应的丙酮氰醇盐,然后释放出氰根负离子作为亲核试剂进攻相应的底物生成氰化物.然而,丙酮氰醇盐同样也是一种良好的亲核试剂,如果底物合适,它也可以作为亲核试剂发生相应的亲核反应.显然,3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑是一种比较容易与丙酮氰醇盐发生酰胺醇解反应的底物,在供试的有机碱中,有 4 种碱选择性地生成 β -苯基丙烯酸氰醇酯(Entries 5~9).

表 1 丙酮氰醇为氰化试剂的 1a 的氰化反应催化剂筛选^a

Table 1 Screening of catalyst for cyanation of 1a with acetone cyanohydrin as cyanation reagent

Entry	Cat	Amount/ mol%	Time/h	Product	Yield ^b /%
1	MgBu ₂	100	5	2a	62
2	MgBu ₂	50	7	2a	85
3	MgBu ₂	20	7	2a	85
4	MgBu ₂	10	12	2a	48
5	<i>n</i> -BuLi	100	8	3a	32
6	TMG	100	10	3a	74
7	TMG	20	24	3a	65
8	TEMP	100	24	3a	65
9	TMEDA	100	21	3a	45
10	CH ₃ CH ₂ ONa	100	24	—	—
11	CH ₃ OLi	100	24	—	—
12	(<i>i</i> PrO) ₃ Al	100	24	—	—
13	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ Mg	100	24	—	—

^aReaction conditions: 20 °C, 1a (1 mmol) and acetone cyanohydrin (3 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). ^bIsolated yields.

按照上面的推论,在合适有机碱的存在下,3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑与丙酮氰醇反应只能生成 β -苯基丙烯酸氰醇酯,但是当 MgBu₂ 为催化剂时,反应专一性地生成 Michael 加成反应产物,这样的结果显然与催化剂的结构有关,推测的反应机理如 Scheme 1 所示.

如 Scheme 1 所示,丙酮氰醇与 MgBu₂ 反应首先生成丁基丙酮氰醇镁(I),它才是本反应的真正的催化剂.丁基丙酮氰醇镁中的镁与 *N*- α,β -不饱和酰基吡唑中的羰基氧配位生成的配合物中间体 II,使丙酮氰醇中的氰基恰好处于双键附近,而且由于羰基氧原子与镁原子配位削弱了丙酮氰醇中氧与镁的结合,促使其向生成丙酮放出氰根负离子方向转化,完成了氰基与 C=C 双键的 Michael 加成的第一步,得到了烯醇基镁中间产物 III. III 再与另一分子丙酮氰醇发生氢-镁交换反应,经烯醇互变得到目标产物 2a 和一分子新的催化剂丁基丙酮氰醇镁(I)完成循环反应.

进一步的条件实验表明,20~50 mol% 的 MgBu₂ 具有最好的催化效果(Entries 2, 3),Michael 加成产物收率可达 85%.增加或减少催化剂的用量都使反应收率降低(Entries 1, 4).实验过程中发现,如果使用 100 mol% 的

图式1 MgBu_2 催化 N - α,β -不饱和酰基吡唑与丙酮氰醇反应机理

Scheme 1 Reaction mechanism of N - α,β -unsaturated acyl pyrazole with acetone cyanohydrin under MgBu_2 as the catalyst

MgBu_2 时, 24 h 后 Michael 加成产物全部转化成副产物, 这是因为过量的 MgBu_2 会继续与 Michael 加成产物反应, 最终生成吡唑基被丁基取代的产物, 导致 Michael 加成产物收率降低. 这个现象也从另一角度证明了催化剂循环的反应机理. 而催化剂量减少会导致生成中间体 II 的量减少, 从而使得收率下降.

为拓展适用于该反应的含金属碱性催化剂, 我们考察了异丙醇铝以及乙醇镁为催化剂的反应情况. 奇怪的是它们对另两种反应均无催化作用(Entries 12, 13), 产生这个结果的原因不详.

在其他有机碱参与的氰化反应中(Entries 5~9), 由于这些有机碱缺少与底物羰基氧原子配位的金属原子, 此时有机碱的作用就是生成丙酮氰醇氧负离子, 丙酮氰醇氧负离子直接亲核进攻底物中的羰基碳原子, 与底物发生加成-消除反应生成丙酮氰醇酯. 减少碱的用量将导致反应收率降低(Entry 7), 所以严格地说, 这里的有机碱可以称为缚酸剂.

文献[18]报道, 以 CH_3OLi 作催化剂时, HCN 与烷基或者芳基取代的 3,5-二甲基吡唑烯炔反应, 可以得到 99% 的 Michael 加成产物, 为考察该文献方法是否也适用于本文的反应体系, 我们考察了 4 种碱金属作催化剂时的反应活性. 研究表明, 以甲醇锂、乙醇钠这类醇金属作催化剂时, 反应底物几乎不发生改变(Entries 10, 11).

为进一步研究 MgBu_2 催化下的 Michael 加成反应的普适性, 本工作采用改变 β -苯基丙烯酰基吡唑中苯环上取代基的方式, 选用了 12 种底物考察其反应收率, 结果

如表 2 所示.

表 2 MgBu_2 催化 **1a~1l** 发生 Michael 加成反应的研究^a
Table 2 MgBu_2 catalyzes the Michael addition of **1a~1l**

Entry	R	Temp./°C	Time/h	Product	Yield ^b /%
1	H	r.t.	7	2a	85
2	4-Cl	r.t.	8	2b	95
3	4-Br	r.t.	8	2c	72
4	4-F	r.t.	8	2d	72
5	4-CF ₃	r.t.	6	2e	35
6	4-NO ₂	r.t.	24	—	—
7	4-CH ₃	r.t.	7	2g	80
8	4-CH ₃ O	r.t.	8	2h	84
9	2-Cl	r.t.	7	2i	62
10	3-Cl	r.t.	24	2j	48
11	2-CH ₃	r.t.	8	2k	76
12	3-CH ₃	r.t.	12	2l	45

^a Reaction conditions: **1a~1l** (1 mmol), MgBu_2 (0.2 mmol), acetone cyanohydrin (3 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) and 4A molecular sieve (50 mg). ^b Isolated yields.

表 2 数据表明, β -苯基丙烯酰基吡唑中苯环上取代基对 Michael 加成反应有一定的影响. 卤素的 4-位取代底物以氯代苯基的收率最高, 可达到 95% (Entry 2), 溴代苯基和氟代苯基的底物收率相同, 低于没有取代的苯基底物, 为 72% (Entries 3, 4). 4-位取代基吸电子效应加强, 反应收率明显降低; 4-CF₃ 取代苯基底物的反应收率只有 35% (Entry 5); 而 4-位是硝基时, 几乎不发生反应 (Entry 6). 给电子的甲基和甲氧基在 4-位取代时, 反应收率略低于没有取代的苯基, 分别为 80% (Entry 7) 和 84% (Entry 8). 从上述的实验结果可以看出, 4-位取代基的电子效应较弱时, 对反应收率的影响也较弱, 总体趋势是使反应收率降低. 而较强的吸电子基存在时 (Entries 5, 6), 反应收率明显降低, 其原因可能是由于强吸电子效应使吡唑烯炔的羰基氧原子的电子密度明显降低, 进而导致其与镁原子的配位能力减弱, 不能形成反应的关键中间体 II.

相同取代基处于苯环不同位置时, 对反应收率影响较大. 当取代基分别是 Cl 和 CH₃ 时, 其中以取代基处于 4-位时收率最高 (Entry 2, 95%; Entry 7, 80%), 取代基处于 3-位时收率最低 (Entry 10, 48%; Entry 12, 45%), 而取代基处于 2-位时收率在二者之间 (Entry 9, 62%; Entry 11,

76%).

丙酮氰醇酯是一种医药化工中间体, 已有文献报道其合成方法^[19-21], 但使用 TMG 作缚酸剂, 丙酮氰醇与 *N*- α,β -不饱和酰基吡唑一步合成丙酮氰醇酯的方法未见报道. 为进一步考察碱性条件下由芳香基取代 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑与丙酮氰醇发生酰胺的醇解反应合成 β -取代苯基丙烯酸氰醇酯的普适性, 使用与上述 Michael 加成反应相同的 12 种反应底物, 选用等物质的量的 TMG 为缚酸剂与丙酮氰醇反应, 具体数据如表 3 所示.

表 3 β -取代苯基丙烯酸氰醇酯合成反应^a

Table 3 β -substituted phenyl cyanoacrylate synthesis reaction

Entry	R	Temp./°C	Time/h	Product	Yield ^b /%
1	H	r.t.	10	3a	74
2	4-Cl	r.t.	10	3b	82
3	4-Br	r.t.	10	3c	76
4	4-F	r.t.	10	3d	75
5	4-CF ₃	r.t.	12	3e	84
6	4-NO ₂	r.t.	12	3f	80
7	4-CH ₃	r.t.	8	3g	78
8	4-CH ₃ O	r.t.	12	3h	80
9	2-Cl	r.t.	10	3i	76
10	3-Cl	r.t.	16	3j	55
11	2-CH ₃	r.t.	8	3k	75
12	3-CH ₃	r.t.	16	3l	50

^a Reaction conditions: **1a~1l** (1 mmol), TMG (1 mmol) and acetone cyanohydrin (3 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). ^b Isolated yields.

反应结果表明, 在缚酸剂 TMG 存在下, 不同芳香基取代 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑与丙酮氰醇反应, 都能以良好收率得到相应的醇解产物 β -取代苯基丙烯酸氰醇酯. 其中吸电子基和供电子基的影响基本相同, 例如吸电子效应最强的 4-硝基底物(Entry 6)与供电子效应最强的 4-甲氧基底物(Entry 8)收率相同, 均为 80%. 除 3-位取代基底物(Entry 10, 55%; Entry 12, 50%)外, 其余的取代苯基底物, 无论取代基是供电子基团还是吸电子基团, 反应收率均在 75%以上, 高于无取代苯基底物的 74% (Entry 1). 理论上讲, 影响共轭体系发生 1,2-加成还是 1,4-加成的因素主要由电子效应和空间效应两方面决定. 从反应结果看, 苯环上的给电子基和吸电子基对收率影响不大, 显然, 底物的空间效应才是影

响反应的关键因素. 由于 C=C 双键直接与位阻较大的苯环相连, 导致双键反应活性降低, 使反应向 1,2-加成方向进行. 而反常的是 3-位取代基对反应有较大影响(时间长, 收率低), 目前这种反常现象还不能给出合理的解释.

为进一步拓展反应底物的范围, 选用 3 种烷基取代或无取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑, 分别使用 TMG 和 MgBu₂ 为缚酸剂或催化剂, 与丙酮氰醇反应, 其结果如表 4 所示.

表 4 MgBu₂ 和 TMG 催化 **4a~4c** 的氰化反应研究^a

Table 4 Study on MgBu₂ and TMG catalyzed cyanidation of **4a~4c**

Entry	R ¹	R ²	Cat.	Amount/ mol%	Temp./ °C	Time/ h	Product	Yield ^b /%
1	H	H	TMG	100	0	8	5a	99
2	H	H	MgBu ₂	20	0	10	5a	99
3	CH ₃	H	TMG	100	r.t.	10	5b	99
4	CH ₃	H	MgBu ₂	20	r.t.	12	5b	99
5	CH ₃	CH ₃	TMG	100	r.t.	24	5c	8
6	CH ₃	CH ₃	MgBu ₂	20	r.t.	15	5c	78

^a Reaction conditions: **4a~4c** (1 mmol) and acetone cyanohydrin (3 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). ^b Isolated yields.

研究结果表明, 烷基取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑与丙酮氰醇反应, 在 TMG 或者 MgBu₂ 存在下, 反应都专一地得到相同 Michael 加成产物. 显然, 烷基的给电子特征使 C=O 碳原子的缺电特征减弱, 即 C=O 的亲核加成-消除反应活性明显降低, 同时该反应也进一步验证了底物的空间位阻是影响反应活性的关键因素, C=C 的空间位阻变小, 导致 1,4-加成反应的活性明显提高: 位阻最小的 **4a** 为底物时, 反应活性最高, 100 mol% TMG 0 °C 反应 8 h, 产物收率达到 99% (Entry 1); 而 20 mol% 的 MgBu₂ 0 °C 反应 10 h, 收率也达到 99% (Entry 2). 位阻稍大的 **4b** 反应活性较 **4a** 活性稍小, 表现在反应时间较长. TMG 存在时, 室温反应时间为 10 h (Entry 3); 而 MgBu₂ 存在时, 室温反应时间为 12 h (Entry 4), 反应收率均为 99%. 位阻更大的 **4c** 的反应活性大大下降, TMG 存在时, 室温反应 24 h, 产物收率只有 8%, 且没有 1,2-加成-消除产物生成; 而 MgBu₂ 存在时, 室温反应 15 h, 收率为 78%.

在 TMG 作为缚酸剂时, 烷基取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑与芳香取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡唑反应位点不同, 主要原因是由于芳香基取代底物中的共轭效应和空阻效应降低了双键的反应

活性, 进而导致丙酮氰醇盐首先进攻羰基碳而发生酯化反应。而在烷基取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡啶为底物时, 双键的活性增加, 导致底物中酰胺醇解反应的活性小于双键的 Michael 加成反应活性, 丙酮氰醇盐就进一步转化成丙酮和氰根负离子, 发生 Michael 加成反应得到产物。

MgBu₂ 为催化剂时, 反应仍然是按与芳香取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡啶相同的反应机理进行, 此时由于苯环共轭效应的消失, 使位阻小的底物的反应活性及反应收率较芳香取代的吡啶烯明显提高。

2 结论

芳香取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡啶与丙酮氰醇在不同的有机碱存在时反应方向是不同的, TMG 等有机碱作为缚酸剂参加反应时, 由于芳香取代底物中的共轭效应和空间位阻效应降低了底物发生 Michael 加成反应的活性, 生成的丙酮氰醇盐直接进攻底物中的羰基碳, 发生酰胺醇解反应生成芳香取代的丙烯酸氰醇酯。MgBu₂ 为催化剂时, 它与丙酮氰醇反应生成丁基丙酮氰醇基镁作为有效催化剂, 进而以 Scheme 1 所示的循环机理与芳香取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡啶反应生成 Michael 加成产物。

在芳香取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡啶与丙酮氰醇的反应中, 苯环上的取代基种类和位置对反应活性影响较小, 只有在 Michael 加成反应中, 强吸电子取代基对反应活性有较大的降低。另外, 3-位取代的底物反应活性也明显低于 4-位和 2-位取代的底物。

脂肪取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡啶与丙酮氰醇在不同的有机碱存在时, 均得到了 Michael 加成反应产物。TMG 是作为缚酸剂参与反应的, 而 MgBu₂ 则是作为催化剂, 按与芳香取代的 3,5-二甲基-*N*- α,β -不饱和酰基吡啶为底物时相同的循环反应机理进行的。C=C 的空间位阻效应对反应活性有较大影响, 取代基体积较大时, 底物使用 TMG 为缚酸剂几乎得不到 1,4-加成产物, 以 MgBu₂ 为催化剂时, 反应收率也有所降低。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 用 Bruker AVANCE-300 MHz 核磁共振谱仪测定, 溶剂为 CDCl₃, 红外光谱用 Avatar370FT-IR 型红外光谱仪(KBr 压片)测得, 高分辨质谱用 Waters Micromass GCT Premier 质谱仪或 Bruker APEX^{III} 7.0 Tesla FT-MS 质谱仪检测, 所用的药品和试剂均为市售的分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 1a~1l 的合成

20 mL 二氯甲烷溶解 18.5 mmol 肉桂酸衍生物于 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 19.4 mmol 3,5-二甲基吡啶, 22.2 mmol 二环己基碳二亚胺(DCC), 1.85 mmol 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 室温下搅拌 12 h[反应由薄层色谱(TLC)监控]后加 10 mL 水淬灭, 二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 旋干后湿法柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚, *V*:*V*=1:10)得到化合物 1a~1l。

N-4-硝基肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶(1f): 4.46 g 黄色固体, 产率 89%. m.p. 74.2~74.9 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.27 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=21.1, 12.3 Hz, 3H), 6.05 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.5, 152.5, 148.6, 144.6, 142.7, 140.8, 130.1, 129.2, 124.1, 123.4, 122.3, 111.9, 14.6, 13.9; IR (KBr) ν : 3113, 2929, 1700, 1625, 1602, 1520, 1341, 1106, 985, 846, 752, 710, 551 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₄H₁₄N₃O₃ [M+H]⁺ 272.0957, found 272.0958.

N-2-氯肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶(1i): 4.04 g 白色固体, 产率 84%. m.p. 55.4~56.2 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (dd, *J*=7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.35~7.28 (m, 2H), 6.03 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 2.63 (d, *J*=1.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.0, 152.1, 144.5, 141.7, 135.5, 133.0, 131.3, 130.2, 128.2, 127.0, 120.4, 111.6, 14.7, 13.9; IR (KBr) ν : 3105, 2921, 1699, 1623, 1583, 1473, 1372, 1351, 1273, 1012, 833, 759, 686, 587 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₄H₁₄ClN₂O [M+H]⁺ 261.0716, found 261.0728.

N-3-氯肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶(1j): 3.75 g 棕色固体, 产率 78%. m.p. 84.3~84.9 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.29 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (dt, *J*=6.1, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=4.5 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.96 (d, *J*=0.9 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.0, 152.2, 144.4, 136.6, 134.9, 130.4, 130.1, 128.2, 127.0, 119.4, 111.6, 14.7; IR (KBr) ν : 3427, 2921, 2843, 1699, 1624, 1580, 1437, 1379, 1355, 1237, 1012, 962, 849, 781, 665, 575 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₄H₁₄ClN₂O [M+H]⁺ 261.0716, found 261.0728.

N-4-氟肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶(1d)的结构数据见参考文献[22]; *N*-肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶(1a), *N*-4-氯肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶(1b), *N*-4-溴肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶(1c), *N*-4-三氟甲基肉桂酰基-3,5-二甲基吡啶

(**1e**), *N*-4-甲基肉桂酰基-3,5-二甲基吡唑(**1g**), *N*-4-甲氧基肉桂酰基-3,5-二甲基吡唑(**1h**), *N*-2-甲基肉桂酰基-3,5-二甲基吡唑(**1k**), *N*-3-甲基肉桂酰基-3,5-二甲基吡唑(**1l**)的结构数据见参考文献[23].

3.2.2 化合物 **4a~4c** 的合成

20.8 mmol 的 3,5-二甲基吡唑溶于 20 mL 四氢呋喃(THF)与 100 mL 的圆底烧瓶中, 冰水浴中加入 22.9 mmol 的 NaH (60%). 冰水浴下搅拌 30 min 后分批加入 22.9 mmol 不饱和酰氯, 再搅拌 10 min 后撤去冰水浴, 室温搅拌 8 h 后加水淬灭, 旋干溶剂后用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相后旋干, 使用湿法柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚=1:5)得到产物 **4a~4c**.

N-丙烯酰基-3,5-二甲基吡唑(**4a**)的结构数据见参考文献[23], *N*-丁烯酰基-3,5-二甲基吡唑(**4b**), *N*-3-甲基巴豆酰基-3,5-二甲基吡唑(**4c**)的结构数据见参考文献[25].

3.2.3 化合物 **2a~2e**, **2g~2l**, **5a~5c** 的合成

将 50 mg 的 4 Å 分子筛置入 25 mL 的圆底烧瓶中, 依次注入 2 mL 二氯甲烷, 3 mmol 丙酮氰醇, 0.2 mmol 二丁基镁, 1 mmol (**1a~1e**, **1g~1l**, **4b~4c**)室温下搅拌(底物为 **4a** 时改为冰水浴下搅拌)直到产物不再增加加入 5 mL 蒸馏水淬灭(反应由 TLC 监控), 加 3 mL×10 二氯甲烷萃取, 合并有机相旋干使用湿法柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚, *V*:*V*=1:5)得到化合物 **2a~2e**, **2g~2l**, **5a~5c**.

N- α -氰基-4-氟苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2d**): 195 mg 白色固体, 产率 72%. m.p. 98.1~98.9 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.41 (dd, *J*=8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.08 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.46 (dd, *J*=8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J*=17.9, 8.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J*=17.9, 6.3 Hz, 1H), 2.53 (d, *J*=0.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 164.2, 161.0, 153.0, 144.4, 130.6 (d, *J*=3.8 Hz), 129.4 (d, *J*=8.3 Hz), 120.1, 116.2 (d, *J*=21.8 Hz), 111.7, 41.3, 31.8, 14.3, 13.8; IR (KBr) ν : 3420, 2924, 2852, 2240, 1723, 1587, 1513, 1389, 1327, 1228, 962, 826, 732, 583, 513 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₅H₁₅FN₃O [M+H]⁺ 272.1121, found 272.1131.

N- α -氰基-2-氯苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2i**): 178 mg 白色固体, 产率 62%. m.p. 126.5~127.3 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.68 (dd, *J*=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.46~7.27 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.87 (dd, *J*=10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J*=18.2, 10.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*=18.2, 4.4 Hz, 1H), 2.57 (d, *J*=0.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 153.0, 144.5, 132.7, 132.3, 130.0, 129.4, 127.8, 119.6, 111.6, 39.5, 31.6, 30.3, 22.7, 14.2, 13.7; IR (KBr) ν : 3429, 2927, 2852, 2247,

1724, 1585, 1470, 1386, 1313, 1171, 1050, 883, 825, 742, 620 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₅H₁₅ClN₃O [M+H]⁺ 288.0825, found 288.0834.

N- α -氰基-3-氯苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2j**): 138 mg 白色固体, 产率 48%. m.p. 81.2~82.1 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.47~7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 5.98 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J*=8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J*=17.9, 8.5 Hz, 1H), 3.69~3.57 (m, 1H), 2.53 (d, *J*=1.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.8, 153.1, 144.4, 136.6, 135.1, 130.5, 128.8, 127.8, 125.8, 119.7, 111.7, 41.1, 32.2, 14.3, 13.8; IR (KBr) ν : 3427, 2917, 2242, 1724, 1573, 1386, 1313, 983, 959, 876, 752, 684, 604 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₅H₁₄ClN₃ONa [M+Na]⁺ 310.0825, found 310.0828.

N- α -氰基丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**5a**): 175 mg 白色固体, 产率 99%. m.p. 85.7~86.5 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.98 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 3.49 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.54 (d, *J*=1.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.1, 152.9, 144.3, 111.6, 77.6, 76.8, 76.6, 31.4, 29.7, 14.2, 13.8, 12.4; IR (KBr) ν : 3426, 3105, 2924, 2251, 1728, 1583, 1395 1334, 1069, 963, 836, 769, 738 cm⁻¹. HRMS calcd for C₉H₁₂N₃O [M+H]⁺ 178.0902, found 178.0914.

N- α -氰基-3-甲基巴豆基-3,5-二甲基吡唑(**5c**): 160 mg 无色油状物, 产率 78%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.98 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.56 (d, *J*=0.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.2, 152.4, 144.4, 124.3, 111.5, 44.5, 29.7, 27.0, 14.5, 13.8; IR (KBr) ν : 3432, 3120, 2997, 2926, 2885, 2244, 1727, 1584, 1399, 1314, 1255, 1132, 966, 833, 750, 710, 547 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₁H₁₅N₃ONa [M+Na]⁺ 228.1215, found 228.1224.

N- α -氰基苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2a**), *N*- α -氰基-4-氯苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2b**), *N*- α -氰基-4-溴苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2c**), *N*- α -氰基-4-三氟甲基苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2e**), *N*- α -氰基-4-甲氧基苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2g**), *N*- α -氰基-4-甲氧基苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2h**), *N*- α -氰基-2-甲基苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2k**), *N*- α -氰基-3-甲基苯丙酰基-3,5-二甲基吡唑(**2l**), *N*- α -氰基丁酰基-3,5-二甲基吡唑(**5b**)的结构数据见参考文献[23].

3.2.4 化合物 **3a~3l** 的合成

于 25 mL 的圆底烧瓶中依次注入 2 mL 二氯甲烷, 3 mmol 丙酮氰醇, 1 mmol 四甲基胍. 室温搅拌 5 min 后加入 1 mmol **1a~1l**, 室温下搅拌直到产物不再增加(反应

由TLC监控),加入5 mL蒸馏水淬灭,二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3),合并有机相旋干使用湿法柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚, $V:V=1:5$)得到产物 **3a~3l**。

(*E*)-3-苯基丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3a**)的结构数据见参考文献[19]。

(*E*)-3-(4-氯苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3b**): 204 mg 白色固体, 产率 82%. m.p. 57.1~58.0 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.85 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.5, 145.2, 136.8, 132.4, 129.4, 119.3, 117.3, 77.7, 76.8, 76.6, 68.5, 29.7, 27.0; IR (KBr) ν : 3419, 2917, 2851, 2234, 1899, 1718, 1639, 1591, 1421, 1319, 1225, 1137, 992, 833, 792, 506 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.0557, found 250.0559.

(*E*)-3-(4-溴苯基)丙烯酸-2-甲基乙酯(**3c**): 223 mg 白色固体, 产率 76%. m.p. 74.4~75.1 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.42~7.33 (m, 2H), 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.83 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.5, 145.3, 132.8, 132.3, 129.6, 125.2, 119.4, 117.4, 68.5, 27.0; IR (KBr) ν : 3432, 2921, 2847, 2234, 1730, 1630, 1580, 1482, 1307, 1129, 1069, 984, 808 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.0051, found 294.0054.

(*E*)-3-(4-氟苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3d**): 175 mg 白色固体, 产率 75%. m.p. 86.5~87.3 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.82 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.9, 164.7, 162.5, 145.3, 130.2 (d, $J=9.0$ Hz), 119.4, 116.5 (d, $J=2.3$ Hz), 116.2 (d, $J=21.8$ Hz), 68.4, 27.0; IR (KBr) ν : 3419, 2917, 2843, 2242, 1903, 1718, 1639, 1597, 1508, 1413, 1318, 1224, 1138, 994, 833, 792, 502 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.0852, found 234.0867.

(*E*)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3e**): 238 mg 白色固体, 产率 84%. m.p. 58.4~59.3 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.47 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.2, 144.8, 134.7, 131.3 (m), 129.6, 127.2 (q, $J=3.8$ Hz), 124.7 (q, $J=3.8$ Hz), 119.3, 118.8, 68.7, 27.0; IR (KBr) ν : 3427, 2929, 2851, 2242, 1716, 1641, 1440, 1338, 1284, 1128, 991, 857, 800, 689, 653, 604 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.0820, found

284.0817.

(*E*)-3-(4-(硝基)苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3f**): 208 mg 白色固体, 产率 80%. m.p. 79.3~80.0 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.81~7.66 (m, 3H), 6.52 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.85 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 148.8, 143.6, 139.9, 129.2, 128.9, 124.2, 121.0, 69.0, 26.9; IR (KBr) ν : 2923, 2853, 2238, 1719, 1642, 1593, 1521, 1460, 1344, 1136, 988, 845, 755, 702 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.0797, found 261.0798.

(*E*)-3-((4-甲基)苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3g**): 179 mg 白色固体, 产率 78%. m.p. 29.2~30.1 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.82 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.0, 146.7, 141.4, 131.2, 129.7, 128.2, 119.5, 115.6, 68.3, 27.0, 21.5; IR (KBr) ν : 3423, 2929, 2843, 2242, 1911, 1721, 1634, 1605, 1466, 1314, 1140, 994, 817, 501 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1103, found 230.1113.

(*E*)-3-(4-(甲氧基)苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3h**): 196 mg 白色固体, 产率 80%. m.p. 83.4~84.3 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.82 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.1, 161.8, 146.4, 130.0, 126.7, 119.6, 114.4, 114.1, 68.2, 55.4, 27.1; IR (KBr) ν : 3411, 3064, 2970, 2839, 2234, 1895, 1712, 1633, 1605, 1515, 1466, 1421, 1259, 1149, 993, 827, 780, 735, 519 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.1052, found 246.1057.

(*E*)-3-(2-氯苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3i**): 189 mg 白色固体, 产率 76%. m.p. 82.4~83.2 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=4.1, 3.4$ Hz, 1H), 7.36~7.27 (m, 2H), 6.39 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 142.4, 135.2, 132.2, 131.6, 130.3, 127.7, 127.2, 119.3, 68.6, 27.0; IR (KBr) ν : 3419, 2929, 2855, 2242, 1726, 1638, 1470, 1442, 1372, 1320, 1132, 974, 861, 753, 579 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.0557, found 250.0559.

(*E*)-3-(3-氯苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3j**): 137 mg 白色固体, 产率 55%. m.p. 55.3~55.9 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.46~7.30 (m, 3H), 6.40 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.83 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.4,

145.0, 135.7, 135.1, 130.7, 130.3, 127.9, 126.5, 119.3, 118.2, 68.6, 27.0; IR (KBr) ν : 3423, 2986, 2925, 2234, 1723, 1635, 1572, 1478, 1372, 1316, 1203, 1134, 996, 857, 787, 669 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.0557, found 250.0559.

(*E*)-3-(2-(甲基)苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3k**): 172 mg 白色固体, 产率 75%. m.p. 47.4~48.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.60~7.45 (m, 1H), 7.35~7.13 (m, 3H), 6.32 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.9, 144.4, 138.0, 132.8, 131.0, 130.6, 126.5, 119.5, 117.5, 68.4, 27.0, 19.8; IR (KBr) ν : 2921, 2855, 2242, 1723, 1630, 1593, 1458, 1317, 1276, 1135, 984, 764, 583 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1103, found 230.1113.

(*E*)-3-(3-(甲基)苯基)丙烯酸-2-氰基-2-甲基乙酯(**3l**): 115 mg 白色固体, 产率 50%. m.p. 55.1~55.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=5.0, 3.0$ Hz, 2H), 7.25~7.17 (m, 2H), 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.81 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.9, 146.9, 138.7, 133.9, 131.7, 128.9, 125.5, 119.5, 116.5, 68.3, 27.0, 21.3; IR (KBr) ν : 2929, 2843, 2234, 1728, 1636, 1585, 1462, 1369, 1311, 1237, 1125, 985, 971, 854, 784, 679, 479, 522 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1103, found 230.1113.

辅助材料(Supporting Information) 所有合成产物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 以及 HRMS 等谱图数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Veum, L.; Hanefeld, U. *Chem. Commun.* **2006**, 825.
- [2] Gregory, Robert, J. H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649.
- [3] Zhang, W. J.; Huo, F. J.; Yin, C. X. *Mater. Chem.* **2018**, 6, 6919.
- [4] Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1643 (in Chinese). (王江, 柳红, 有机化学, **2012**, 32, 1643.)
- [5] Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F. *Pestic. Sci.* **1978**, 9, 112.
- [6] Ping, Y. Y.; Ding, Q. P.; Peng, Y. Y. *J. ACS. Catal.* **2016**, 6, 5989.
- [7] Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1903**, 995.
- [8] Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 7, 19.
- [9] Zanon, J.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2890.
- [10] Dong, L. C.; Crowe, M.; West, J.; Ammann, J. R. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, 45, 2731.
- [11] Belokon, Y. N.; Blacker, A. J.; Clutterbuck, L. A.; Hogg, D.; North, M.; Reeve, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4609.
- [12] Sakai, Y.; Mitote, J.; Matsumoto, K. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5787.
- [13] Meninno, S.; Naddeo, S.; Varricchio, L. *Org. Chem. Front.* **2018**, 10, 1039.
- [14] Liu, X. S.; Li, M.-M.; You, J.; Liu, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 86 (in Chinese). (刘迅坤, 李美美, 由君, 刘波, 有机化学, **2017**, 37, 86.)
- [15] Li, P.; Hu, X.; Dong, X. Q.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11677.
- [16] Huo, H.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6936.
- [17] Lin, X.; Tang, Y.; Yang, W.; Tan, F.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3299.
- [18] Sakaguchi, Y.; Kurono, N.; Yamauchi, K.; Ohkuma, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 808.
- [19] Wet-Osot, S.; Pattarawarapan, M.; Phakhodee, W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 7172.
- [20] Zhang, W.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1671.
- [21] Chen, H.; Chen, D. H.; Huang, P. Q. *Sci. China Chem.* **2020**, 63, 370.
- [22] Zheng, Y. Q.; Yao, Y. Q.; Ye, L.; Shi, Z. C.; Li, X. F.; Zhao, Z. G.; Li, X. Y. *Tetrahedron* **2015**, 72, 973.
- [23] Zhang, J. L.; Liu, X. H.; Wang, R. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 4911.
- [24] Flammang, R.; Abdelouahab, F. B. B.; Munkengeshayi, K. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, 101, 215.
- [25] Kashima, C.; Harada, H.; Kita, I.; Fukuchi, I.; Hosomi, A. *Synthesis* **1994**, 1, 61.

(Li, L.; Fan, Y.)