

涉及碳-碳键断裂的克莱森-施密特缩合反应

杨永青* 朱孟楠 陆征* 陈立婷 苏静
(江苏大学药学院 镇江 212013)

摘要 研究了 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 促进的 β -二酮与芳香醛的克莱森-施密特反应, 反应产物可能为单烯烃或双烯烃化合物. 单烯烃的生成涉及碳-碳键的断裂, 双烯烃产物是姜黄素的三元环类似物.

关键词 克莱森-施密特缩合; 姜黄素; 碳-碳键断裂

Claisen-Schmidt Condensation Involved with C—C Bond Cleavage

Yang, Yong-Qing* Zhu, Meng-Nan Lu, Zheng* Chen, Li-Ting Su, Jing
(School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013)

Abstract Claisen-Schmidt condensation of β -diketone and aryl aldehyde is studied. The reaction product could be mono- or di-alkene. C—C bond cleavage is involved in the production of monoalkene. While the dialkene products are three-membered ring analogues of curcumin.

Keywords Claisen-Schmidt condensation; curcumin; C—C bond cleavage

α,β -不饱和酮是一类引起有机化学家广泛兴趣的化合物. 它们具有广泛的化学反应性质^[1]和生理活性^[2]. 合成这类化合物的方法研究一直是有机化学的热点. 目前已经有多种高效合成这类化合物的方法——叶立德反应^[3]、缩合反应^[4]以及金属参与的反应^[5]等. 叶立德反应可以高效地生成多种不饱和羰基化合物, 不过反应中产生大量含磷副产物影响了这类反应的广泛应用. 金属参与的反应拓展了不饱和酮的合成方法, 但由于反应中使用催化剂或是底物不易制备, 故其应用受到限制. 醛酮的缩合反应是制备 α,β -不饱和酮的重要手段, 克莱森-施密特反应虽然早在 19 世纪就已被发现^[6], 但是至今仍然有着广泛的用途^[7]. 姜黄素(1)是一种对多种生物靶点具有活性的化合物^[8], Li 等^[9]发现它的类似物 FLLL32 (2)也具有相当吸引人的生物活性.

我们尝试发展一种路线简洁、操作简便的合成姜黄素类化合物的方法(Scheme 1), 在其中关键的克莱森-施密特反应一步中, 我们没有得到预期的结果, 却意外发现了通过克莱森-施密特反应和碳-碳键断裂一锅法生成 α,β -不饱和酮的方法.

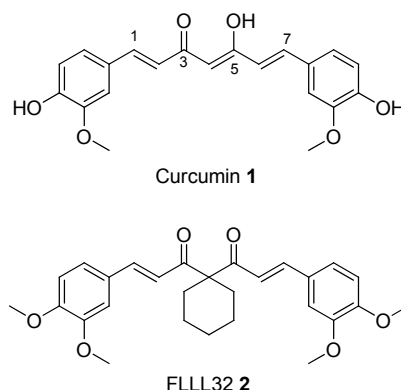


图 1 姜黄素(1)与 FLLL32 (2)的结构
Figure 1 The structures for curcumin (1) and FLLL32 (2)

1 结果与讨论

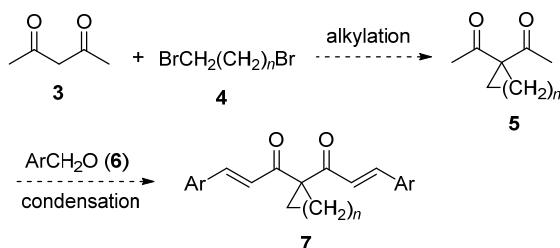
虽然没有在文献中见到 3,3-多亚甲基-2,4-戊二酮与芳香醛的缩合反应, 不过 3,3-二甲基-2,4-戊二酮与芳香醛的缩合反应已有报道^[10]. 我们希望 3,3-多亚甲基-2,4-戊二酮(5)可以在相同的条件下发生反应, 产生对称的双烯烃化合物 7. 我们首先尝试的底物是 3,3-五亚甲

* E-mail: yqy@ujs.edu.cn

Received September 29; revised November 9, 2015; published online January 4, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21572118), the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD) and the Jiangsu University Startup Funding for Talented Researcher (Nos. 10JDG042, 14JDG018).

国家自然科学基金(No. 21572118)、江苏高校优势学科建设工程(PAPD)和江苏大学高层次人才启动基金(Nos. 10JDG042, 14JDG018)资助项目.



图式 1 计划的姜黄素类化合物的合成路线

Scheme 1 Planned synthetic route to curcumin and its analogues

基-2,4-戊二酮(**5a**)和 3,4-二甲氧基苯甲醛(**6a**), 如果反应如我们所期望的发生, 得到的产物就是 FLLL32.

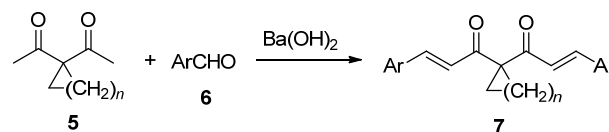
令人失望的是, 这个条件下并没有生成 FLLL32 (表 1, Entry 1). 除了回收的二甲氧基苯甲醛(**6a**), 还得到了一种只有一个羰基的化合物. 使用苯甲醛(**6b**)作为亲电试剂(表 1, Entry 2)也没有得到期待的产物. 使用含有较少亚甲基的二酮化合物作为反应底物与苯甲醛反应, 只有三元环化合物在和苯甲醛反应时得到了预期的双烯烃产物(表 1, Entry 6). 有较大环的二酮都没能生成我们期待的产物(表 1, Entries 2~4). 为了研究苯甲醛上取代基对反应的影响, 用 3,3-双亚甲基-3,5-戊二酮(**5d**)和各种取代苯甲醛进行反应(表 1, Entries 5, 7~9). 虽然反应产率不一, 但是反应都能顺利发生. 各种取代苯甲醛的反应产率(32%~78%)都低于苯甲醛(90%). 供电子基(4-MeO, Entry 7)比其它取代基好一些, 强吸电子取代基(4-NO₂, Entry 9)和弱吸电子取代基(4-Br, Entry 8)的收率更低. 在苯甲醛上引入第二个供电子取代基(Entry 5)会导致反应收率的进一步下降.

因为我们使用的底物 **5** 没有裸露的活性亚甲基, 反应无需保护, 通过我们的缩合反应可以由简单操作合成 3,5-二氧化-1,7-二芳基-4,4-二亚甲基-1,6-庚二烯类化合物 **7db**, 收率(90%)高于通过复杂反应得到 3,5-二氧化-1,7-二芳基-1,6-庚二烯类化合物的反应(1,7-二苯基-5-羟基-1,4,6-庚三烯-3-酮, 50%)^[11]. 我们从乙酰丙酮合成化合物 **7da** 的总收率为 40%, 文献中得来 FLLL32 的收率为 28%^[9b,11], 两种方法都能适用, 但我们的方法更有优势(比较我们使用的缩合反应和文献中的 Pabon 缩合反应收率).

化合物 **5d** 在氢氧化钡作用下和芳香醛的反应与含有大一些环的化合物(**5a**~**5c**)完全不同, 这引起我们很大的兴趣. 在化合物 **5a** 与化合物 **6a** 的反应中, 虽然未能得到预期的双烯烃化合物, 但是分离到一个产物, 通过氢谱、碳谱、红外和质谱鉴定该化合物是 1-环己基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酮(**8aa**)(<5%)(表 2, Entry 1). 在筛选条件时发现改变加料顺序, 即从把醛加入二酮

表 1 多亚甲基戊二酮与芳香醛缩合生成双烯烃^a

Table 1 Condensation of polymethyleneacetoacetone with arylaldehyde to prepare dialkene

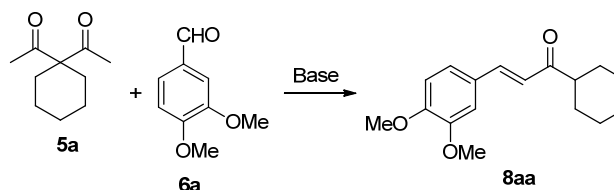


Entry	<i>n</i> (5)	Ar (6)	Yield ^b /%(7)
1	4 (5a)	3,4-diMeOC ₆ H ₃ (6a)	0
2	4 (5a)	Ph (6b)	0
3	3 (5b)	Ph (6b)	0
4	2 (5c)	Ph (6b)	0
5	1 (5d)	3,4-diMeOC ₆ H ₃ (6a)	57 (7da)
6	1 (5d)	Ph (6b)	90 (7db)
7	1 (5d)	4-MeOC ₆ H ₄ (6c)	78 (7dc)
8	1 (5d)	4-BrC ₆ H ₄ (6d)	32 (7dd) ^c
9	1 (5d)	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6e)	47 (7de) ^d

^a Diketone was added into suspension of barium hydroxide octahydrate in methanol. Aldehyde was added 10 min later. ^b Isolated yield. ^c Compound **5** (25%) is recovered after acidic work-up. ^d Compound **5** (15%) is recovered after acidic work-up.

表 2 多亚甲基戊二酮与芳香醛缩合生成单烯烃的条件筛选

Table 2 Condition screening for condensation of polymethyleneacetoacetone with arylaldehyde to prepare monoalkene



Entry	Base	Concentration/(mol·L ⁻¹)	Yield ^d /%
1	Ba(OH) ₂ ^b	0.05	<5
2	Ba(OH) ₂ ^c	0.05	65
3	Ba(OH) ₂ ^d	0.05	35
4	Ba(OH) ₂	0.5	86
5	NaOH	0.5	39
6	DBU	0.5	72 ^e
7	TEA	0.5	0 ^f

^a Isolated yield; ^b Diketone was added into suspension of barium hydroxide octahydrate in methanol. 2.2 equiv. of aldehyde were added 10 min. later; ^c Base was added into mixture of substrates; ^d Only 1.2 equiv. of aldehyde were used in the order in method b; ^e The reaction course was 53 d; ^f No product was detected in 4 d.

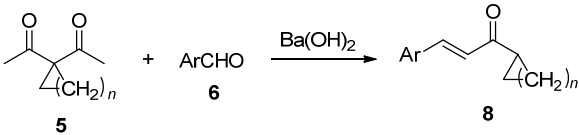
与碱的混合液中改成把碱加入醛和二酮的混合物中, 化合物 **8aa** 的收率提高到了 65% (Entry 2), 如果提高反应液浓度则反应产率进一步提高到 86% (Entry 4). 因为反应产物中只有一个苯基, 所以我们尝试降低醛的用量(从 2.2 equiv. 降到 1.2 equiv., Entry 3 vs. Entry 2), 结果反应收率降低到 35%. 我们也对反应中使用的碱作了筛选, 使用氢氧化钠作碱, 反应速度有所提升(10 h vs. 13 h, Entry 5 & Entry 4), 但反应收率降低到 39%. 使用有机碱则导致反应速度大幅降低, 以 DBU 为碱时反应 53

d 后原料 **5a** 消失, 得到了产物 **8aa** (产率 72%, Entry 6), 而以三乙胺作碱反应 **4d** 没有观察到反应的发生(Entry 7).

得到这些结果以后, 我们就开始研究反应的底物适用性, 结果在表 3 中列出.

表 3 多亚甲基戊二酮与芳香醛缩合生成单烯烃

Table 3 Condensation of polymethyleneacetoacetone with arylaldehyde to prepare monoalkene



Entry ^a	n (5)	Ar (6)	Yield ^b /%
1	4 (5a)	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (6a)	86 (8aa)
2	4 (5a)	Ph (6b)	94 (8ab)
3	4 (5a)	4-BrC ₆ H ₄ (6d)	96 (8ad)
4	4 (5a)	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6e)	81 (8ae)
5	4 (5a)	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ (6f)	42 (8af) ^c
6	3 (5b)	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (6a)	80 (8ba)
7	3 (5b)	Ph (6b)	40 (8bb) ^c
8	3 (5b)	4-BrC ₆ H ₄ (6d)	78 (8bd)
9 ^d	2 (5c)	Ph (6b)	40 (9) ^c
10 ^e	1 (5d)	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (6a)	12 (8da)
11	1 (5d)	Ph (6b)	83 (8db)
12 ^f	1 (5d)	4-MeOC ₆ H ₄ (6c)	26 (8dc)
13	1 (5d)	4-BrC ₆ H ₄ (6d)	70 (8dd)
14	1 (5d)	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6e)	64 (8de)
15	1 (5d)	4-Pyridyl (6g)	75 (8dg)

^a To a mixture of diketone (1.0 mmol) and benzaldehyde (2.2 mmol) in methanol (2 mL) was added barium hydroxide octahydrate (2.2 mmol) at r.t. The reaction was monitored by TLC until diketone was consumed. ^b Isolated yield.

^c The only isolated product from complex mixture. ^d 3,3-Trimethylene-6-phenyl-2,4-hexadione-5-ene (**9**) was isolated as the product. ^e Compound **7da** was isolated (yield 11%) too. ^f Compound **7dc** was isolated (yield 20%) too.

化合物 **5a** 对所有使用的醛来说都是好的反应底物, 它与苯甲醛以及对溴苯甲醛反应都得到了优秀的产率(表 3, Entry 2, 94%; Entry 3, 96%). 使用对二甲氨基苯甲醛时, 反应收率 42% (Entry 5), 说明二甲氨基导致醛的反应活性降低. 化合物 **5c** 和苯甲醛的反应没有生成脱酰基的化合物 **8**, 而是 3,3-三甲基-6-苯基-2,4-己二酮-5-烯(**9**). 化合物 **5d** 可以和许多醛反应, 不过与供电子醛反应时产率很低(Entries 10, 12), 显示供电子醛与这个底物的反应性能不匹配.

在若干反应(表 3, Entries 3, 10, 12, 13)中, 除了化合物 **8** 以外, 还分离了对应的肉桂酸(**10**)^[12]. 我们分别将化合物 **5d** 与二烯烃化合物 **7dd** 置于甲醇-氢氧化钡溶液中搅拌 1 d, 以高于 90% 的收率回收这些化合物, 显示化合物 **5d** 和 **7dd** 在反应条件下都很稳定. 基于这些发现, 我们认为这个反应的机理可能是这样的: β -二酮化

合物 **5d** 和氢氧化钡反应, 生成单烯醇盐 **M1**, 它可以进一步和氢氧化钡反应生成双烯醇盐 **M2**, 随后与醛反应两次, 经过单烯烃-烯醇中间体 **M3** 得到双烯烃产物 **7**. 单烯烃-烯醇中间体 **M3** 也可以异构化成为中间体 **M4**, **M4** 的烯酮羰基接受氢氧根的亲核进攻生成中间体 **M5**, 该中间体可发生 C—C 键的断裂反应生成中间体 **M6**, **M6** 和醛反应可以得到单烯烃 **8**, 过程中还会生成肉桂酸化合物 **10**.

生成双烯烃产物 **7** 的途径是两次克莱森-施密特缩合, 生成单烯烃的途径中则多了 C—C 键的断裂. 因为分离到了化合物 **9**, 我们认为很可能存在中间体 **M4**. C—C 键断裂时中间体 **M4** 的两个羰基都可能接受进攻, 成为断裂的那部分. 虽然文献报道的逆克莱森反应断裂的基团都是简单的羧酸^[13], 不过检测时都发现了超过产物 **8** 产率一半的肉桂酸产物 **10**, 我们认为羟基进攻烯酮羰基, 生成中间体 **M6** 后再次发生缩合得到化合物 **8** 是生成化合物 **8** 的主要途径.

对生成化合物 **7** 和 **8** 的选择问题, 我们认为三元环底物 **5d** 与氢氧化钡反应一段时间后可以形成双烯醇盐 **M2**, 这个中间体可以与两分子醛反应生成产物 **7**, 而向底物混合物中加入碱时, 生成烯醇盐即受到芳香醛猝灭而后脱酰生成化合物 **8**, 生成双烯醇盐 **M2** 的可能性较低, 因而不易生成化合物 **7**. 不过也有反应同时生成化合物 **7** 和 **8**(表 3, Entries 10, 12), 表明两种可能都是存在的. 二酮底物 **5a**, **5b** 和 **5c** 可能是因为酸性较低, 不能形成双烯醇盐, 因而无法得到双烯烃化合物 **7**.

2 结论

氢氧化钡可以促进 3,3-多亚甲基-2,4-戊二酮与芳香醛的反应, 生成双烯烃或单烯烃产物. 碱与底物加入反应体系的顺序可能导致不同产物的生成, 这种现象迄今尚未见诸文献报道. 分析反应中得到的各种化合物, 我们提出了这种调控反应可能的机理. 除了生成的两类烯酮化合物以外, 这个反应也可能提供一种在温和条件下生成肉桂酸类化合物的办法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定使用上海精密科学仪器有限公司 WRS-1B 数字熔点仪; 红外使用 Thermo Nicolet Avatar 370 DTGS 红外谱仪; 核磁共振使用 Bruker AV500 或 DRX 400; 质谱使用 Thermo LXQ 线型离子阱质谱仪. 化合物 **5a**, **5b**^[14], **5c**, **5d**^[15] 依照文献方法以乙酰丙酮和二溴烷烃在碱性条件下合成, 产率分别为 60%, 63%, 73% 和 70%.

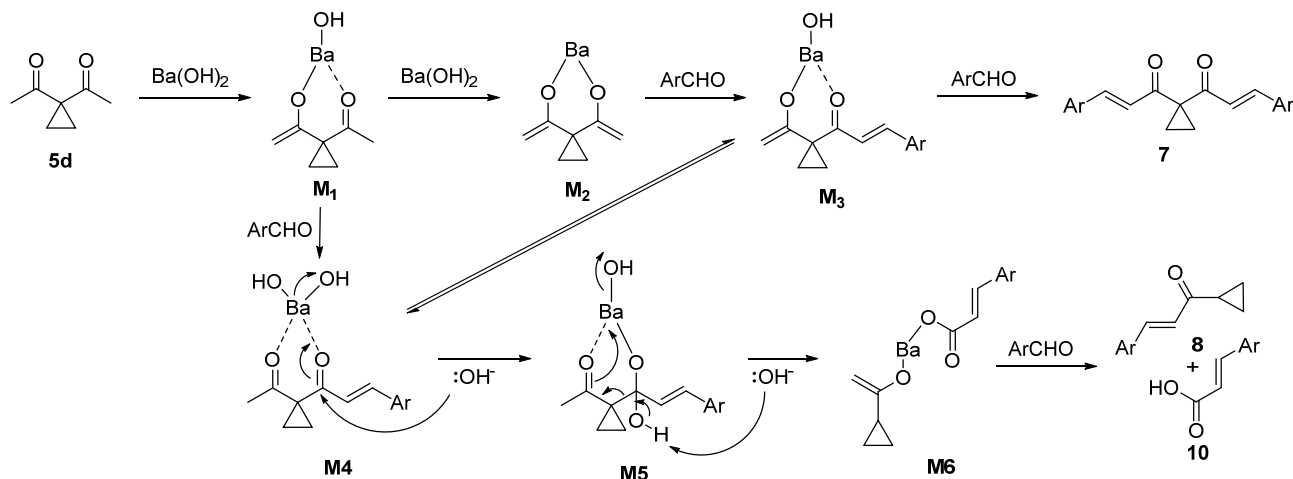


图4 可能的反应机理

Figure 4 Possible reaction mechanism

3.2 实验方法

3.2.1 缩合反应制备双烯烃化合物

在敞口圆底烧瓶中加入八水合氢氧化钡(979 mg, 3.10 mmol)和甲醇(13 mL), 在搅拌下向烧瓶中加入 3,3-二亚甲基-2,4-戊二酮(175 mg, 1.39 mmol)的甲醇(5 mL)溶液。该混合物在室温下搅拌 10 min 后成为澄清溶液, 随后加入苯甲醛(325 mg, 3.07 mmol)的甲醇(10 mL)溶液。室温搅拌直到薄层色谱(TLC)显示二酮底物消耗。反应混合物以水(20 mL)稀释后二氯甲烷萃取(20 mL×3)。有机相分别依次以水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤。硫酸钠干燥后浓缩至干, 硅胶柱层析[*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:5]得到 3,5-二氧代-4,4-二亚甲基-1,7-二苯基-1,6-庚二烯(7db) 379 mg, 收率 90%, 无色油状液体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.60 (s, 4H), 6.92 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 7.35~7.38 (m, 6H), 7.51~7.53 (m, 4H), 7.68 (d, *J*=16.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.5, 42.6, 124.4, 128.6, 129.0, 130.9, 134.4, 144.1, 195.4; FT-IR (film) ν: 3060, 1671, 1597 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₂₁H₁₉O₂⁺ ([M+H]⁺): 303.1380, found 303.1377.

3,5-二氧代-1,7-二(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二亚甲基-1,6-庚二烯(7da): 收率 57%。黄色固体, m.p. 117.8~118.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.57 (s, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 6.79 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=16.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 17.2, 42.4, 55.9, 56.0, 110.0, 111.1, 122.6, 123.4, 127.2, 144.0, 149.2, 151.6, 195.2; FT-IR (KBr) ν: 2933, 1660, 1593 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₂₂H₂₆NaO₆ ([M+Na]⁺): 445.1622, found 445.1631.

3,5-二氧代-1,7-二(4-甲氧基苯基)-4,4-二亚甲基-1,6-庚二烯(7dc): 黄色油状物, 收率 78%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (s, 4H), 3.82 (s, 6H), 6.78 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.63 (d, *J*=16.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.2, 42.4, 55.4, 114.4, 122.3, 127.0, 130.4, 143.7, 161.9, 195.4; FT-IR (film) ν: 2933, 1663, 1595 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₂₃H₂₂NaO₄ ([M+Na]⁺): 385.1410, found 385.1414.

3,5-二氧代-1,7-二(4-溴苯基)-4,4-二亚甲基-1,6-庚二烯(7dd): 黄色固体, 收率 32%。m.p. 104.4~104.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.60 (s, 4H), 6.86 (d, *J*=15.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.59 (d, *J*=15.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.5, 42.5, 124.5, 125.2, 129.8, 132.2, 133.1, 142.7, 194.9; FT-IR (KBr) ν: 3050, 1667, 1563 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₂₁H₁₇Br₂O₂ ([M+H]⁺): 458.9590, found 458.9584.

3,5-二氧代-1,7-二(4-硝基苯基)-4,4-二亚甲基-1,6-庚二烯(7de): 黄色固体, 收率 47%。m.p. 181.0~181.4 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.71 (s, 4H), 7.26 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 9.01 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 16.2, 42.7, 123.9, 127.0, 129.7, 139.7, 140.8, 148.1, 195.1; FT-IR (KBr) ν: 3076, 1674, 1611 cm⁻¹; EI-HRMS calcd for C₂₁H₁₆N₂O₂ ([M]⁺): 392.1005, found 392.1010.

3.2.2 缩合反应制备单烯烃化合物

向盛有 3,3-五亚甲基-2,4-戊二酮(124 mg, 0.74 mmol)和 3,4-二甲氧基苯甲醛(267 mg, 1.61 mmol)的甲醇(1.5 mL)溶液的反应瓶中加入八水合氢氧化钡(514

mg, 1.63 mmol). 室温下搅拌直到 TLC 显示二酮底物消失. 以盐酸(5%, 10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(15 mL×3)萃取. 有机相依次以水(15 mL)、碳酸氢钠饱和溶液(15 mL)和饱和食盐水(15 mL)洗, 硫酸钠干燥后浓缩至干. 残余物以硅胶柱层析[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:5]得到 1-环己基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酮(**8aa**), 黄色油状液体 176 mg, 产率 86%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.14~1.43 (m, 5H), 1.66 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.76~1.86 (m, 4H), 2.62 (tt, *J*=11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.64 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=16.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 25.8, 25.9, 28.8, 49.1, 55.8, 55.9, 109.6, 111.0, 122.7, 123.0, 127.6, 142.3, 149.1, 151.1, 203.2; FT-IR (film) *v*: 21, 1670, 1592 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₁₇H₂₃O₃ ([M+H]⁺): 275.1642, found 275.1642.

1-环己基-3-苯基丙烯酮(**8ab**)^[16]: 黄色油状液体, 收率 94%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22~1.45 (m, 5H), 1.71 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.81~1.92 (m, 4H), 2.66 (tt, *J*=11.2, 3.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.37~7.39 (m, 3H), 7.55~7.61 (m, 3H); FT-IR (film) *v*: 2927, 1685, 1609 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 241 (M⁺), 131 (100).

1-环己基-3-(4-溴苯基)丙烯酮(**8ad**): 灰白色固体, 收率 96%. m.p. 83.8~84.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22~1.47 (m, 5H), 1.70~1.73 (m, 1H), 1.88~1.91 (m, 4H), 2.63 (tt, *J*=12.0, 4.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.50~7.54 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 26.0, 28.8, 49.7, 124.6, 125.3, 129.7, 132.2, 133.8, 140.9, 203.0; FT-IR (KBr) *v*: 2924, 1684, 1613 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₁₅H₁₈OBr ([M+H]⁺): 293.0536, found 293.0532.

1-环己基-3-(4-硝基苯基)丙烯酮(**8ae**): 浅黄色固体, 收率 81%. m.p. 133.0~133.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.24~1.49 (m, 5H), 1.71~1.74 (m, 1H), 1.83~1.94 (m, 4H), 2.66 (tt, *J*=11.2, 3.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 25.8, 25.9, 28.6, 49.9, 124.2, 128.2, 128.9, 139.2, 141.1, 148.5, 202.5; FT-IR (KBr) *v*: 2928, 1683, 1612 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₁₅H₁₈NO₃ ([M+H]⁺): 260.1281, found 260.1282.

1-环己基-3-(4-二甲氨基苯基)丙烯酮(**8af**): 浅黄色固体, 收率 42%. m.p. 109.7~110.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22~1.48 (m, 5H), 1.68~1.72 (m, 1H), 1.80~1.89 (m, 4H), 2.64 (tt, *J*=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.01 (s,

6H), 6.61 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=16.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 26.0, 26.1, 29.1, 40.2, 49.2, 111.9, 119.9, 122.4, 130.1, 143.1, 151.9, 203.4; FT-IR (KBr) *v*: 2927, 1673, 1584 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₁₇H₂₄NO ([M+H]⁺): 258.1852, found 258.1852.

环戊基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酮(**8ba**): 浅黄色油状液体, 收率 80%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.63~1.72 (m, 4H), 1.84~1.89 (m, 4H), 3.17~3.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.67 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=16.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 26.3, 29.6, 49.6, 56.0, 56.1, 109.8, 111.1, 123.0, 124.0, 127.8, 142.4, 149.3, 151.2, 202.7; FT-IR (film) *v*: 2954, 1687, 1659, 1611 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₁₆H₂₁NO₃ ([M+H]⁺): 261.1485, found 261.1486.

1-环戊基-3-苯基丙烯酮(**8bb**)^[17]: 浅黄色油状液体, 收率 40%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.61~1.73 (m, 4H), 1.84~1.91 (m, 4H), 3.20 (quint, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 7.37~7.40 (m, 3H), 7.55~7.61 (m, 3H); FT-IR (film) *v*: 2954, 1687, 1659, 1611 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 200 (M⁺), 131 (100).

1-环戊基-3-(4-硝基苯基)丙烯酮(**8be**): 灰白色固体, 收率 78%. m.p. 82.6~83.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.61~1.72 (m, 4H), 1.82~1.90 (m, 4H), 3.17 (quint, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.49~7.53 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 26.3, 29.3, 50.0, 124.6, 126.2, 129.7, 132.2, 133.7, 140.9, 202.3; FT-IR (KBr) *v*: 2954, 1687, 1611 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₁₄H₁₆OBr ([M+H]⁺): 279.0379, found 279.0375.

3,3-三亚甲基-6-苯基-2,4-二氧代-5-己烯(**9**): 无色油状液体, 收率 40%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.92 (quint, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.48 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.08 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.37~7.38 (m, 3H), 7.55~7.60 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.2, 22.0, 22.4, 66.8, 111.1, 125.6, 128.2, 129.0, 130.0, 135.5, 141.6, 164.2, 192.0; FT-IR (film) *v*: 2923, 1662, 1609 cm⁻¹; EI-HRMS calcd for C₁₅H₁₆O₂ ([M]⁺): 228.1145, found 228.1148.

1-环丙基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酮(**8da**): 浅黄色油状液体, 收率 12%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48~1.52 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 6.76 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=16.0 Hz,

1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 17.2, 28.7, 56.06, 56.11, 110.0, 111.2, 122.2, 123.5, 127.2, 144.5, 149.4, 151.7, 204.5; FT-IR (film) ν : 2921, 1685, 1592, 1511 cm^{-1} ; EI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$): 232.1094, found 232.1095.

3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酸(**10a**)^[18]: 浅黄色固体, 收率 10%. m.p. 183.3~183.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.44 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 12.20 (brs, 1H); FT-IR (KBr) ν : 2939, 2841, 1681, 1625, 1596 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 209.1 ($\text{M}+1$)⁺.

1-环丙基-3-苯基丙烯酸(**8db**)^[19]: 浅黄色油状液体, 收率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (td, $J=7.6, 4.0$ Hz, 2H), 1.16 (quint, $J=3.8$ Hz, 2H), 2.24 (tt, $J=16.0, 4.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 7.37~7.38 (m, 3H), 7.54~7.56 (m, 2H), 7.61 (d, $J=16.4$ Hz, 1H); FT-IR (film) ν : 3008, 1678, 1645, 1611 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 172 (M^+), 171 (100).

1-环丙基-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸(**8dc**)^[20]: 白色固体, 收率 26%. m.p. 63.1~63.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (td, $J=7.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.14 (quint, $J=3.8$ Hz, 2H), 2.33 (tt, $J=7.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.77 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); FT-IR (KBr) ν : 2922, 1671, 1599 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 202 (M^+), 161 (100).

3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸(**10c**)^[21]: 浅黄色固体, 收率 20%. m.p. 172.5~174.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.83 (s, 3H), 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); FT-IR (KBr) ν : 2936, 2842, 2560, 1676, 1622, 1598 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 179.1 ($\text{M}+1$)⁺.

1-环丙基-3-(4-溴苯基)丙烯酸(**8dd**)^[20]: 灰白色固体, 收率 70%. m.p. 72.1~72.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ : 0.97 (td, $J=7.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.15 (quint, $J=3.6$ Hz, 2H), 2.18~2.25 (m, 1H), 6.85 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50~7.54 (m, 3H); FT-IR (KBr) ν : 2924, 1671, 1642, 1602 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 252 ($\text{M}+2$), 250 (M^+), 211, 209, 171 (100).

3-(4-溴苯基)丙烯酸(**10d**)^[22]: 白色固体, 收率 42%. m.p. 254.0~256.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.57 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 12.48 (s, 1H); FT-IR (KBr) ν : 2833, 1685, 1626, 1585 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 228 ($\text{M}+2$)⁺, 226 (M^+ , 100), 227 ($\text{M}+1$)⁺, 225 ($\text{M}-1$)⁺.

1-环丙基-3-(4-硝基苯基)丙烯酸(**8de**): 浅黄色固体, 收率 64%. m.p. 109.3~109.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02~1.07 (m, 2H), 1.19~1.23 (m, 2H), 2.24~2.30 (m, 1H), 6.99 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); FT-IR (KBr) ν : 2926, 1676, 1616, 1515 cm^{-1} ; EI-HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ($[\text{M}]^+$): 260.1281, found 217.0734.

1-环丙基-3-(4-吡啶基)丙烯酸(**8dg**): 浅黄色油状液体, 收率 75%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99~1.04 (m, 2H), 1.18 (quint, $J=3.8$ Hz, 2H), 2.24 (tt, $J=7.8, 4.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.1, 20.2, 122.1, 130.3, 138.8, 142.3, 150.5, 199.7; FT-IR (film) ν : 2924, 1682, 1595 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 174.0913, found 174.0912.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 7, 8, 9, 10 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 MS 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Vollhardt, P.; Schore, N. *Organic Chemistry-Structure and Function*, W. H. Freeman and Company, New York, **2009**, p. 856.
(b) Albuquerque, H. M. T.; Santos, C. M. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, A. M. S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *18*, 2750.
- [2] (a) Mahapatra, D. K.; Asati, V.; Bharti, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 839.
(b) Avupati, V. R.; Yejella, R. P. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2014**, *3*, 1713.
- [3] (a) Umezawa, T.; Seino, T.; Matsuda, F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4206.
(b) El-Batta, A.; Jiang, C.; Zhao, W.; Anness, R.; Cooksy, A. L.; Bergdahl, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5244.
- [4] Ma, X.-T.; Wang, Y.; Dai, R.-H.; Liu, C.-R.; Tian, S.-K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11071.
(b) Kwon, M. S.; Kim, N.; Seo, S. H.; Park, I. S.; Cheedra, R. K.; Park, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *42*, 6913.
(c) Rhee, J. U.; Krishe, M. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 2493.
- [5] (a) Wang, Z.; Yin, G.; Qin, J.; Gao, M.; Cao, L.; Wu, A. *Synthesis* **2008**, 3565.
(b) Qiu, R.; Qiu, Y.; Meng, Z.; Song, X.; Jia, Z.; Yu, K.; Yin, S. *Adv. Mater. Phys. Chem.* **2012**, *2*, 142.
(c) Erkkilä, A.; Pinko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538.
(d) Rueping, M.; Bootwicha, T.; Baars, H.; Sugiono, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1680.
(e) Li, Y.; Chen, D. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2086.
(f) Yanagisawa, A.; Goudou, R.; Arai, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4281.
(g) Zhang, X.; Feng, X.; Liu, H.; Qin, Y.; Dai, Y. *Chin. J. Catal.* **2012**, *33*, 523.
- [6] (a) Claisen, L.; Claparède, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2460.
(b) Schmidt, J. G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1459.

- [7] (a) Manojveer, S.; Balamurugan, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3600.
(b) Passalacqua, T. G.; Dutra, L. A.; de Almeida, L.; Velasquez, A. M. A.; Torres, F. A. E.; Yamasaki, P. R.; dos Santos, M. B.; Regasini, L. O.; Michels, P. A. M.; Bolzani, V. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3342.
(c) Rayar, A.; Veitía, M. S.-I.; Ferroud, C. *SpringerPlus* **2015**, *4*, 221.
(d) Amin, K. M.; Abou-Seri, S. M.; Awadallah, F. M.; Eissa, A. A. M.; Hassan, G. S.; Abdulla, M. M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 221.
- [8] Shoji, M.; Nakagawa, K.; Watanabe, A.; Tsuduki, T.; Yamada, T.; Kuwahara, S.; Kimura, F.; Myazawa, T. *Food Chem.* **2014**, *151*, 126.
(b) Vnallinou, N. G.; Evagelopoulou, A.; Schizas, N.; Kazazis, C. *Anticancer Res.* **2015**, *35*, 645.
(c) Hasima, N.; Aggarwal, B. B. *Curr. Med. Chem.* **2014**, *21*, 1583.
- [9] (a) Lin, L.; Hutzen, B.; Zuo, M.; Ball, S.; Deangelis, S.; Foust, E.; Pandit, B.; Ihnat, M. A.; Shenoy, S. S.; Kulp, S.; Li, P.-K.; Li, C.; Fuchs, J.; Lin, J. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 2445.
(b) Li, P.-K.; Li, C.; Lin, J.; Fuchs, J. R. *WO 2010/121007*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 546757].
(c) Bill, M. A.; Nicholas, C.; Mace, T. A.; Etter, J. P.; Li, C.; Schwartz, E. B.; Fuchs, J. R.; Young, G. S.; Lin, L.; Lin, J.; He, L.; Phelps, M.; Li, P.-K.; Lesinski, G. B. *PLoS One* **2012**, *7*, e40724.
- [10] Mai, A.; Cheng, D.; Bedford, M. T.; Vlaente, S.; Nebbioso, A.; Perrone, A.; Brosch, G.; Sbardella, G.; De Bellis, F.; Miceli, M.; Altucci, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2279.
- [11] Leow, P.-C.; Bahety, P.; Boon, C. P.; Lee, C. Y.; Tan, K. L.; Yang, T.; Ee, P.-L. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 67.
- [12] The general work up procedure is: Ethyl acetate extract after acidification with dilute hydrochloride followed with water, sodium bicarbonate, and brine wash. The combined organic phase was dried and then concentrated to afford a residue for flash chromatography. In this procedure, acidic material would be removed by sodium bicarbonate wash. In these entries, the sodium bicarbonate wash step was skipped. The residue was dissolved in dichloromethane (2 mL), and then solid insoluble was washed with dichloromethane (0.5 mL $\times$ 2). The solid was characterized as cinnamic acids **10a**, **10c** and **10d**.
- [13] (a) Ameen, D.; Snape, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1816.
(b) Zheng, W.; Wang, Y.; Bai, C.; Wen, J.; Wang, N. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 401.
(c) Peshkov, A. A.; Peshkov, V. A.; Li, Z.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6390.
(d) Xie, F.; Yan, F.; Chen, M.; Zheng, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 29502.
(e) Maji, T.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5072.
(f) Roudier, M.; Constantieux, T.; Quintard, A.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2802.
(g) Maji, T.; Ramakumar, K. Tunge, J. A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14045.
(h) Zhou, Y.; Yang, D.; Luo, G.; Luo, Y.; Xue, N.; Qu, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4668.
(i) Yang, D.; Zhou, Y.; Xue, N.; Qau, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4171.
- [14] Ojima, F.; Osa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3187.
- [15] (a) Muthusamy, S.; Gnanaprakasam, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 635.
(b) Gerken, J. B.; Wang, S. C.; Preciado, A. B.; Park, Y. S.; Nishiguchi, G.; Tantillo, D. J.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4598.
- [16] Inaba, S.-I.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1373.
- [17] Coveney, D. J.; Patel, V. F.; Pattenden, G.; Thompson, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2721.
- [18] Brittelli, D. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2514.
- [19] Wang, D.; Zhang, Y.; Harris, A.; Gautam, L. N. S.; Chen, Y.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2584.
- [20] Basaif, S. A.; Sobahi, T. R. *J. King Abdulaziz Univ.: Sci.* **2005**, *17*, 107.
- [21] Suresh; Kumar, D.; Sandhu, J. S. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1915.
- [22] Ghorai, P.; Kraus, A.; Keller, M.; Götte, C.; Igel, P.; Schneider, E.; Schnell, D.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Zabel, M.; Elz, S.; Seifert, R.; Bushauer, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7193.

(Li, L.; Fan, Y.)