

α -氰基肉桂酸乙酯/酰胺/*N*-溴代丁二酰亚胺三组分合成 2-噁唑啉

陈战国* 侯 丹 刘德娥 惠文萍

(陕西师范大学化学化工学院 陕西省大分子科学实验室 西安 710119)

摘要 以 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物、酰胺和 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)为原料, 在无水碳酸钠促进下, 以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 室温下建立了三组分合成 2-噁唑啉的新体系. 在优化条件下, 丙酰胺、丙烯酰胺、异丁酰胺和戊酰胺均能与不同结构的 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物反应, 高收率地生成相应的 2-噁唑啉(最高收率可达 94%), 说明该反应具有广泛的适应性. 合成了 39 个新化合物, 其结构均由核磁共振氢谱、碳谱和高分辨质谱确证. 根据实验结果, 提出了该反应的可能机理, 该机理有力地支持了形成 2-噁唑啉时的区域选择性.

关键词 2-噁唑啉; α -氰基肉桂酸乙酯; 酰胺; *N*-溴代丁二酰亚胺

Three-Component Synthesis of 2-Oxazolines from Ethyl α -Cyanocinnamate Derivatives with Amides and *N*-Bromosuccinimide

Chen, Zhanguo* Hou, Dan Liu, De'e Hui, Wenping

(Key Laboratory of Macromolecular Science of Shaanxi Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119)

Abstract An easy and efficient new method for the three-component synthesis of 2-oxazolines from ethyl α -cyanocinnamate derivatives with amide and *N*-bromosuccinimide has been developed. A series of ethyl α -cyanocinnamate derivatives can be smoothly converted into corresponding 2-oxazoline derivatives promoted by Na_2CO_3 in *N,N*-dimethylformamide (DMF) at room temperature in high yield (up to 94%). The reactions of 11 structurally different substrates with propionamide, acrylamide, isobutyramide and pentanamide were investigated, respectively. The results indicated that the protocol has applicability in a large scope of ethyl α -cyanocinnamate derivatives and amides. A possible mechanism was proposed and it can explain well the full regioselectivity of the reaction. 39 new compounds were achieved via the three-component synthesis reaction and all the products structures were confirmed by their ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS analysis.

Keywords 2-oxazoline; ethyl α -cyanocinnamate; amide; *N*-bromosuccinimide

2-噁唑啉是一类重要的杂环化合物, 通过其区域选择性和立体选择性开环反应可形成多种功能化衍生物, 因而在有机合成中是一类非常重要的合成中间体^[1]. 事实上很多人工合成的化合物和天然产物中都含有 2-噁唑啉结构单元, 并且由于此种结构单元的存在而表现出强烈的生物活性^[2]. 此外作为配体, 手性的 2-噁唑啉已被广泛地应用于催化的不对称合成中^[3]. 由于 2-噁唑啉已在诸多领域表现出重要的应用价值, 它的合成方法一直为有机化学家和生物化学家所关注^[1-4]. 在过去的几十年里, 已有很多文献报道了 2-噁唑啉的合成方法, 这些方法大部分由邻位氨基醇分别与羧酸^[5]、酯^[6]、腈^[7]、

醛^[8]以及 Vilsmeier 试剂^[9]进行缩合, 先得到 β -羟基酰胺, 再由 β -羟基酰胺进行分子内脱水得到相应的 2-噁唑啉. 然而, 以上方法不同程度存在着不足, 有的反应条件苛刻、有的反应时间太长、有的反应对环境污染较大等. 因此, 研究由易得的反应底物出发, 在温和反应条件下, 高效合成具有多功能基团 2-噁唑啉显得尤为必要.

虽然 2-噁唑啉也可以由烯烃直接合成, 但能用于合成 2-噁唑啉的烯烃范围往往受到限制, 仅有由简单烯烃合成 2-噁唑啉的文献报道^[10]. 如果用功能化的缺电子烯烃与 4-TsNCl₂ 或 2-NsNCl₂ 反应, 往往只能得到相应的咪唑啉化合物^[11]. 作为具有多官能团的缺电子烯烃, α -

* E-mail: chzhg@snnu.edu.cn

Received March 18, 2016; revised April 22, 2016; published online May 6, 2016

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20572066), the Natural Science Foundation of Shaanxi Province (No. 2009JM2001) and the Innovation Foundation of Postgraduate Cultivation of Shaanxi Normal University (No. 2008CXB009).

国家自然科学基金(No. 20572066)、陕西省自然科学基金(No. 2009JM2001)、陕西师范大学研究生创新基金(No. 2008CXB009)资助项目.

氰基肉桂酸乙酯在有机合成中被认为是一个很有用的反应底物之一^[12]。我们课题组在研究缺电子烯烃的氨卤加成反应中^[13],发现 α -氰基肉桂酸乙酯、乙酰胺、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)在磷酸钾促进下,丙酮作溶剂可一锅法形成相应的 2-噁唑啉^[14]。为了使 2-噁唑啉官能团多样化,也为了考查不同结构的酰胺在同一反应条件下能否顺利形成相应 2-噁唑啉,本文对不同结构的酰胺(图 1)、NBS 与 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物合成 2-噁唑啉的反应进行了系统研究,建立了 α -氰基肉桂酸乙酯/酰胺/NBS 三组分合成 2-噁唑啉的新方法。在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中,在无水碳酸钠的促进下, α -氰基肉桂酸乙酯衍生物与各种酰胺和 NBS 室温搅拌,可顺利得到相应的 2-噁唑啉,最高收率可达 94%。

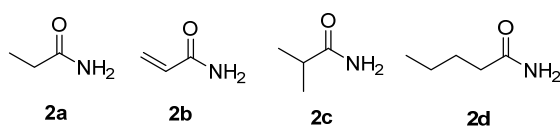
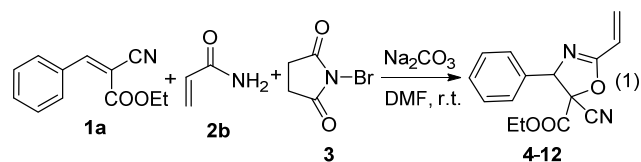


图 1 酰胺 2a~2d 结构
Figure 1 Structures of amides 2a~2d

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

在以往的研究中,我们意识到酰胺与 NBS 能够形成 *N*-溴代酰胺。如果把 α -氰基肉桂酸乙酯、酰胺和 NBS 混合搅拌,原位生成的 *N*-溴代酰胺在碱的作用下,应该能与 α -氰基肉桂酸乙酯发生氨溴加成反应,其加成产物再在碱的促进下发生分子内的亲核取代反应便可形成 2-噁唑啉,实验结果支持了我们的推测。为了优化反应条件,本研究选用 α -氰基肉桂酸乙酯(1a)、丙烯酰胺(2b)和 NBS (3)作为三组分体系,在无水 Na_2CO_3 的存在下建立一个模型反应(Eq. 1)。在 DMF 溶剂中,首先对反应的物料比进行了优化,结果见表 1。由表 1 可知,其最佳物料比为 $n(1a) : n(2b) : n(3) : n(\text{无水 } \text{Na}_2\text{CO}_3) = 1 : 2 : 2 : 1.1$ 。



在 Na_2CO_3 促进下,对常用溶剂也进行了考察,结果见表 2。由表 2 可知,在丙酮、甲苯、乙腈、DMF、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃(THF)中反应情况各不相同(表 2, Entries 1~7)。该反应在丙酮、乙腈、DMF、二氯甲烷和氯仿中均能发生反应,并以中等产率得到目标产物,其中 DMF 为最好,反应只需要 3.5 h 就可以达到 78% 收率(表 2, Entry 2)。当选用甲苯为溶剂时,反应 24

表 1 不同物料比对反应收率的影响^a

Table 1 Effect of molar ratio of materials on the reaction

1a : 2b : 3 : Na_2CO_3	<i>t</i> /h	Yield ^b /%
1 : 1 : 1 : 1.1	24	38
1 : 1.5 : 1.5 : 1.1	3.5	52
1 : 2.0 : 2.0 : 1.1	3.5	78
1 : 2.0 : 2.0 : 1.5	3.0	75

^a Reaction conditions: DMF (10 mL), Na_2CO_3 was as an accelerator, room temperature. ^b Isolated yield.

h 仅得到了痕量的产物(表 2, Entry 5), THF 却不能使该反应发生(表 2, Entry 7)。

表 2 溶剂、碱对反应的影响^a

Table 2 Effect of solvent and base on the reaction

Entry	Base (mol%)	Solvent	<i>t</i> /h	Yield ^b /%
1	Na_2CO_3 (110)	Acetone	24	62
2	Na_2CO_3 (110)	DMF	3.5	78
3	Na_2CO_3 (110)	Chloroform	24	20
4	Na_2CO_3 (110)	Dichloromethane	24	52
5	Na_2CO_3 (110)	Toluene	24	Trace
6	Na_2CO_3 (110)	CH_3CN	24	38
7	Na_2CO_3 (110)	THF	24	NR ^c
8	KOH (110)	DMF	2.5	76
9	NaOH (110)	DMF	3.0	71
10	K_3PO_4 (110)	DMF	3.5	74
11	CH_3COONa (110)	DMF	3.5	73
12	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ (110)	DMF	3.5	67
13	CH_3ONa (110)	DMF	24	72
14	Na_2CO_3 (150)	DMF	3.0	75
15	Na_2CO_3 (110)	DMF	3.5	78
16	Na_2CO_3 (50)	DMF	12	45
17	Na_2CO_3 (10)	DMF	24	30
18	—	DMF	24	NR ^c
19	NH_2CONH_2 (110)	DMF	24	NR ^c
20	Diethylamine (110)	DMF	24	NR ^c
21	Triethylamine (110)	DMF	24	NR ^c

^a Reaction conditions: ethyl α -cyanocinnamate (2.0 mmol), acrylamide (4.0 mmol), NBS (4.0 mmol), solvent (10 mL), room temperature. ^b Isolated yield.

^c No reaction.

为了获得最佳反应条件,我们仍然选用 α -氰基肉桂酸乙酯(1a)、丙烯酰胺(2b)和 NBS (3)作为三组分体系,在 DMF 溶剂中建立模型反应,对常用碱的种类和碱的用量进行了筛选,结果列于表 2。可知,无机强碱和弱碱都能促进该反应(表 2, Entries 8~17),相比而言,无水 Na_2CO_3 是该反应的有效促进剂,其最佳用量为 α -氰基肉桂酸乙酯的 1.1 倍(物质的量比,表 2, Entries 14~17)。而有机碱却对该反应不起作用(表 2, Entries 19~21)。对比实验证明,不加碱该反应不能发生(表 2, Entry 18),说明碱对该反应有举足轻重的作用。

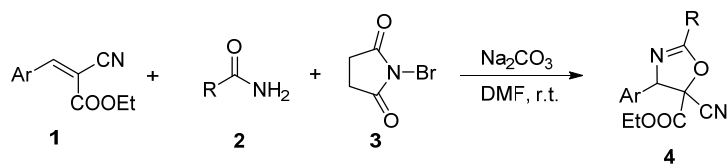
1.2 底物结构和酰胺结构对反应的影响

为了探索该反应的适应性,在上述优化反应条件下,对各种 α -氰基肉桂酸乙酯与不同结构酰胺及 NBS

的三组分反应情况进行了考察, 结果列于表 3.

表 3 底物结构和酰胺结构对反应的影响^a

Table 3 Effect of substrate structure and amide structure to the reactive activity



Entry	Product	Ar	R	Time/h	Yield ^b /%
1	4-1	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	3	83
2	4-2	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	2	85
3	4-3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	3	92
4	4-4	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₃	3	94
5	4-5	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₃	3	82
6	4-6	4-Br-3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₃	3.5	41
7	4-7	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	4	84
8	4-8	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	24	20
9	4-9	2-Furfuryl	CH ₂ CH ₃	5	70
10	4-10	1-Naphthalenyl	CH ₂ CH ₃	3	81
11	4-11	Styryl	CH ₂ CH ₃	8	62
12	4-12	C ₆ H ₅	CH=CH ₂	3.5	78
13	4-13	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH=CH ₂	3	88
14	4-14	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH=CH ₂	3	79
15	4-15	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	CH=CH ₂	3	90
16	4-16	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH=CH ₂	3.5	88
17	4-17	4-Br-3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	CH=CH ₂	3.5	34
18	4-18	4-ClC ₆ H ₄	CH=CH ₂	5	68
19	4-19	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CH=CH ₂	24	trace
20	4-20	1-Naphthalenyl	CH=CH ₂	3	81
21	4-21	2-Furfuryl	CH=CH ₂	5	66
22	4-22	Styryl	CH=CH ₂	8	52
23	4-23	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2.5	86
24	4-24	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	3	81
25	4-25	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	3	74
26	4-26	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	CH(CH ₃) ₂	2	90
27	4-27	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH(CH ₃) ₂	3.5	53
28	4-28	3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH(CH ₃) ₂	3.5	80
29	4-29	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	2.5	60
30	4-30	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	4	82
31	4-31	2-Furfuryl	CH(CH ₃) ₂	24	Trace
32	4-32	1-Naphthalenyl	CH(CH ₃) ₂	24	26
33	4-33	Styryl	CH(CH ₃) ₂	24	31
34	4-34	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.5	77
35	4-35	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	3	83
36	4-36	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	92
37	4-37	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	3.5	85
38	4-38	3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	24	0
39	4-39	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.5	63
40	4-40	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4	84
41	4-41	2-Furfuryl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	24	Trace
42	4-42	1-Naphthalenyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	24	43
43	4-43	Styryl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	24	40

^a Reaction conditions: ethyl α -cyanoacrylate derivative **1** (2.0 mmol), amide **2** (4.0 mmol), NBS **3** (4.0 mmol), Na₂CO₃ (2.2 mmol), DMF (10 mL), room temperature. ^b Isolated yield.

由表 3 可知, 各种不同结构的 α -氰基肉桂酸乙酯均能与不同结构的酰胺和 NBS 三组分形成相应的 2-噁唑啉, 但对于不同的 α -氰基肉桂酸乙酯和不同的酰胺来说反应有所不同. 当酰胺为丙酰胺(**2a**)时, 在 NBS 存在下, 各种不同结构的 α -氰基肉桂酸乙酯均能顺利转变成相应的目标产物(表 3, Entries 1~11), 大部分收率都在 60%以上, 最高收率可达 94%(表 3, Entry 4). 从 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物(底物)的结构来看, 该反应受底物双键上的电子密度影响较大. 当底物双键电子密度大时, 即与双键相连苯环的对位有强供电子基时(如 OCH_3), 反应的收率就高(表 3, Entries 3, 4, 收率分别为 92%和 94%), 当与双键相连苯环上有吸电子基时(如 NO_2), 相应的收率有所降低(表 3, Entry 8, 收率 20%). 值得一提的是, 当与底物双键相连的芳基为萘环时, 也能得到 81%的目标产物(表 3, Entry 10, 收率 81%). 当酰胺为丙烯酰胺(**2b**)时, 反应情况表现出与上述相似的规律性(表 3, Entries 12~22), 大部分收率也在 60%以上, 最高可达 90%(表 3, Entry 15). 当芳基为萘环时, 也能得到 81%的目标产物(表 3, Entry 20), 并且当芳基为杂环咪唑基时, 亦然得到 66%的收率(表 3, Entry 21). 但当芳基为对硝基苯基时, 只能得到痕量的产物(表 3, Entry 19). 当酰胺为异丁酰胺(**2c**)时, 反应的收率也能表现出上述规律性(表 3, Entries 23~33), 但当底物的芳基为对硝基苯基时, 却反常地得到 82%的收率(表 3, Entry 30), 并且咪唑型和萘型的产物收率大大降低(表 3, Entries 31~32), 说明酰胺的结构对反应也有影响, 可能与酰胺中烷基的支链有关(空间效应). 当酰胺中烷基链继续延长时, 如戊酰胺(**2d**)参与的反应, 其表现出的规律性也与上述情况相似, 也能获得较高收率的产物(表 3, Entries 34~43). 综上所述, 三组分一锅法合成 2-噁唑啉, 其反应的活性

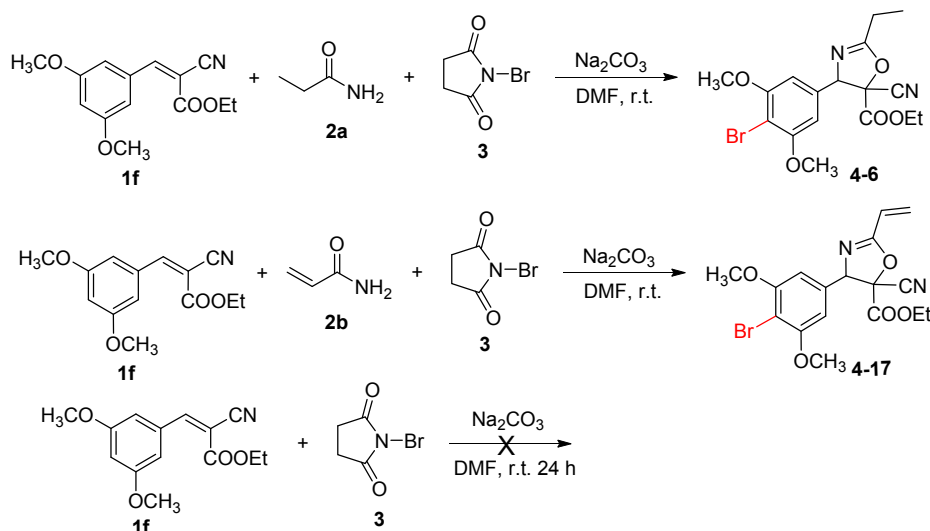
即受底物结构的影响, 也受酰胺结构的影响, 但底物结构对反应活性的影响较大, 尤其是底物双键中的电子密度的高低对反应活性的影响最为强烈, 即底物双键上电子密度越高, 反应的活性越强.

有趣的是底物为 α -氰基-3,5-二甲氧基肉桂乙酯(**1f**)时, 丙酰胺(**2a**)和丙烯酰胺(**2b**)参与的反应, 其结果不仅在肉桂酸(**1f**)的双键处形成噁唑啉环, 而且在相应的苯环 4-位还发生了亲电取代反应, 得到了苯环 4-位溴代的产物 **4-6** 和 **4-17**(表 3, Entries 6, 17), 苯环上发生了溴代, 说明反应中产生了 Br^+ (Scheme 1). 为了阐明这个 Br^+ 的来源, 本文进行了验证实验, 即只用 α -氰基-3,5-二甲氧基肉桂乙酯和 NBS 作为反应原料, 在相同的反应条件室温下搅拌 24 h 也不反应, 既没有双键处的噁唑啉环的形成, 也没有苯环上的溴代产物生成, 推测 Br^+ 不是直接来源于 NBS, 有可能来源于原位生成的 *N*-溴代丙酰胺和 *N*-溴代丙烯酰胺, 酰胺与 NBS 可生成 *N*-溴代的酰胺, 已被我们之前的工作所证实^[13b,13j].

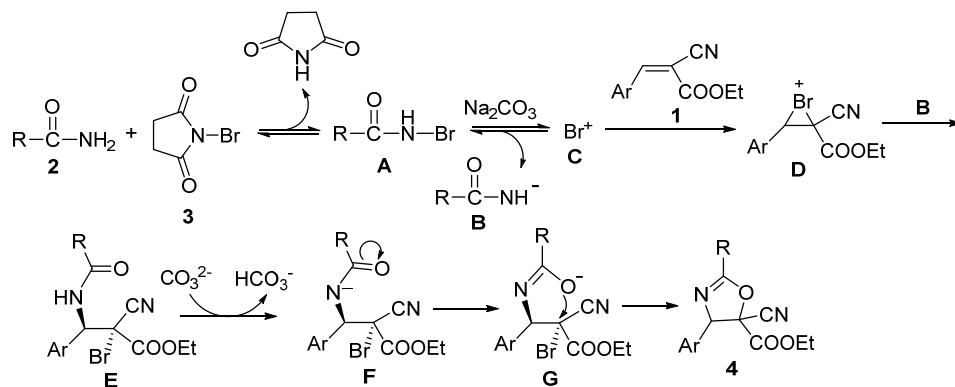
1.3 可能的反应机理

根据上述反应结果, 虽然不同的酰胺在 NBS 存在下与 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物均能顺利得到相应的 2-噁唑啉, 但由于酰胺结构不同, 主要是立体位阻不同导致形成产物的收率有差异, 但这种差异远不及 α -氰基肉桂酸乙酯中双键电子密度不同所导致的收率差异明显, 即底物双键上电子密度越高, 反应的活性越强. 这一事实证明, 该反应在 *N*-溴代酰胺(反应中间产物)与双键的加成一步可能存在一个亲电加成. 为此本文提出该反应的可能机理为亲电加成/分子内亲核取代机理(Scheme 2).

首先酰胺 **2** 与 NBS 反应形成 *N*-溴代酰胺 **A**, 在碱



图式 1 苯环上的溴代反应
Scheme 1 Bromination on the benzene



图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 The plausible reaction mechanism

的作用下, 化合物 **A** 异裂形成氮负离子 **B** 和溴正离子 **C**, 溴正离子 **C** 与底物 **1** 发生亲电加成反应得到中间体溴鎓离子 **D**, 芳环的存在导致溴鎓离子 **D** 中正电荷的分布不均匀, 苄基位正电荷较多, 因此当氮负离子 **B** 进攻溴鎓离子时, 首先进攻苄基碳, 得到加成产物 **E**. 这一过程与文献[15]相似. 在碳酸钠的作用下, 化合物 **E** 中氨基失去一个 H 质子, 形成氨基负离子 **F**, 之后 **F** 发生互变异构得到氧负离子 **G**, 氧负离子作为亲核基团与邻位溴发生分子内亲核取代反应得到最终产物 **4**.

2 结论

本文以 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物、酰胺和 NBS 为原料, 在无水碳酸钠促进下, 以 DMF 为溶剂, 室温下建立了三组分一锅法合成 2-噁唑啉的新体系. 实验结果证明, 在优化条件下, 各种不同结构的酰胺均能与不同结构的 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物反应, 高收率地形成相应的 2-噁唑啉, 说明该反应不论对 α -氰基肉桂酸乙酯还是对酰胺均具有广泛的适应性. 根据实验结果, 提出了该反应的可能机理, 即亲电加成/分子内亲核取代机理, 该机理支持了形成 2-噁唑啉时的区域选择性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

AVANCE 400 MHz 超导傅立叶数字化核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); GC-MSQPZ2010 型质谱仪 (日本岛津公司); BS224S 电子天平 (德国赛多利斯集团); RE-52AA 旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); XT5A 显微熔点测定仪 (微电脑控制型, 熔点未经校正, 北京市科仪电光仪器厂制造).

芳醛、氰基乙酸乙酯、酰胺和 *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 均购自国药集团化学试剂有限公司, 分析纯, 使用前未经纯化处理.

3.2 实验方法

3.2.1 α -氰基肉桂酸乙酯衍生物的合成

α -氰基肉桂酸乙酯衍生物按照参考文献[16]合成. 以 α -氰基肉桂酸乙酯为例, 苯甲醛 (50 mmol)、氰基乙酸乙酯 (50 mmol)、尿素 (5 mmol) 于 250 mL 三口烧瓶中, 组成回流装置, 在 100 °C 下搅拌. 反应中混合物颜色逐渐变深, 薄层色谱 (TLC) 跟踪检测 (30 min 检测 1 次). 反应 2 h 停止反应. 将液体倒入 100 mL 烧杯中, 加入少量冰, 搅拌, 冷却. 油状液体最后凝固为白色固体. 抽滤, 用水洗去尿素, 得到白色固体. 晾干产物, 用石油醚和乙酸乙酯重结晶, 得到白色针状晶体 **1a**, 收率 88%, m.p. 49~50 °C (lit.^[17] m.p. 49~50 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (s, 1H, =CH), 7.99 (d, *J*=6.9 Hz, 2H, Ar), 7.48~7.59 (m, 3H, Ar), 4.40 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃).

苯环含有不同取代基的其它底物 **1b**~**1k** 用相同的方法合成. **1a**~**1k** 的结构、性状、熔点、收率见辅助材料.

3.2.2 2-噁唑啉的合成

以 2-乙基-4-苯基-5-氰基-5-乙氧甲酰基-4,5-二氢噁唑 (**4-1**) 的合成为例. 在一个 25 mL 干燥的圆底烧瓶中, 依次加入 α -氰基肉桂酸乙酯 **1a** (2.0 mmol), 丙酰胺 **2a** (4.0 mmol), NBS **3** (4.0 mmol), Na₂CO₃ (2.2 mmol), DMF 10.0 mL, 室温搅拌, 薄层色谱 (TLC) 跟踪反应, 直到 α -氰基肉桂酸乙酯完全消失或产物不再增加为止 (约 3 h). 反应完成后, 向反应液中加入 20 mL 乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤 (10 mL $\times$ 3), 再用水洗涤 (10 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸掉有机溶剂, 混合物用柱色谱分离 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=3:1] 得到无色油状物 **4-1**, 收率 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36~7.29 (m, 3H), 7.19 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.4, 165.0, 135.9, 129.5, 128.9, 127.0, 113.2, 82.05, 79.77, 64.26, 21.17, 13.97, 10.14. HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 295.1053, found 295.1059.

产物 **4-2**~**4-43** 的合成方法与 **4-1** 相同, 合成过程及化合物的氢谱、碳谱、高分辨率质谱数据和谱图见辅助材料。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4-2**~**4-43** 的合成过程及化合物的氢谱、碳谱、高分辨率质谱数据和谱图, 化合物 **1a**~**1k** 的结构、性状、熔点、收率数据。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Taube, P. S.; Paixão, M. W.; Silveira, C. C.; Singh, D.; Vargas, F. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3563.
(b) Lee, S.-H.; Bok, J.; Qi, X.; Kim, S. K.; Leed, Y.-S.; Yoon, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7309.
(c) Yang, D.; Yip, Y. C.; Wang, X. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7083.
(d) Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.
- [2] (a) Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2760.
(b) Kobayashi, S.; Fujikawa, S.-I.; Ohmae, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14357.
(c) Sone, H.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8149.
(d) Kingston, D. G. I.; Chaudhary, A. G.; Gunatilaka, A. A. L.; Middleton, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4483.
- [3] (a) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505.
(b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- [4] Frump, J. A. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483.
- [5] (a) Kangani, C. O.; Day, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5332.
(b) Kangani, C. O.; Kelley, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8917.
(c) Crosignani, S.; Swinnen, D. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 688.
(d) Wipf, P.; Wang, X. D. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 656.
- [6] (a) Zhou, P. W.; Blubaum, J. E.; Bums, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7019.
(b) Hölderle, M.; Bar, G.; Mlhaupt, R. *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 2539.
(c) Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2006**, 2711.
- [7] (a) Mei, L.; Hai, Z. J.; Jie, S.; Ming, S.; Hao, Y.; Liang, H. K. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 220.
(b) Baltork, I. M.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1153.
(c) Baltork, I. M.; Khosropour, A. R.; Hojati, S. F. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2000.
(d) Jnaneshwara, G. K.; Deshpande, V. H.; Lalithambika, M.; Ravindranathan, T.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 459.
- [8] (a) Chaudhry, P.; Schoenen, F.; Neuenswander, B. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 473.
(b) Schwekendiek, K.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 2996.
(c) Badiang, J. G.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2484.
- [9] Wuts, P. G. M.; Northuis, J. M.; Kwan, T. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9223.
- [10] (a) Hajra, S.; Bar, S.; Sinha, D.; Maji, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4320.
(b) Minakata, S.; Morino, Y.; Ide, T. *Chem. Commun.* **2007**, 3279.
(c) Yeung, Y. Y.; Gao, X.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9644.
(d) Nishimura, M.; Minakata, S.; Takahashi, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2101.
(e) Minakata, S.; Nishimura, M.; Takahashi, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9019.
- [11] (a) Pei, W.; Timmons, C.; Xu, X.; Wei, H.-X.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2919.
(b) Wei, H.-X.; Kim, S. H.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4777.
(c) Chen, D.-J.; Timmons, C.; Wei, H.-X.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5742.
(d) Pei, W.; Wei, H.-X.; Chen, D.-J.; Headley, A. D.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8404.
- [12] (a) Liu, X.-G.; Wei, Y.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1977.
(b) Anabha, E.; Raveendran, R. R.; Paul, E. S.; Vijay, N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 901.
(c) Kawai, D.; Kawasumi, K.; Miyahara, T.; Hirashita, T.; Araki, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10390.
(d) Nair, V.; Babu, B. P.; Varghese, V.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Anabha, E. R.; Suresh, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3716.
- [13] (a) Chen, Z. G.; Wang, Y.; Wei, J. F.; Zhao, P. F.; Shi, X. Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2085.
(b) Chen, Z. G.; Zhou, J. M.; Wang, Y.; Li, W. L. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2851 (in Chinese).
(陈战国, 周继梅, 王芸, 李文丽, 化学学报, **2011**, *69*, 2851.)
(c) Chen, Z. G.; Zhao, P. F.; Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5887.
(d) Li, W. L.; Chen, Z. G.; Zhou, J. M.; Hu, J. L.; Xia, W. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 830.
(e) Wen, H.; Wang, Y. J.; Liu, D. E.; Liu, Y. L.; Ge, M.; Chen, Z. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 916 (in Chinese).
(闻化, 王英杰, 刘德娥, 刘亚丽, 葛淼, 陈战国, 有机化学, **2014**, *34*, 916.)
(f) Wei, J. F.; Chen, Z. G.; Gao, Y. N.; Zhang, P.; Wang, C. N.; Zhao, P. F.; Wang, Y.; Shi, X. Y. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 391.
(g) Chen, Z. G.; Wei, J. F.; Li, R. T.; Shi, X. Y.; Zhao, P. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1371.
(h) Chen, Z. G.; Zhou, L. Y.; Li, W. L.; Zhou, J. M.; Wang, C. N. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 1093 (in Chinese).
(陈战国, 周利燕, 李文丽, 周继梅, 王传宁, 化学学报, **2011**, *69*, 1093.)
(i) Chen, Z. G.; Wang, D.; Li, Y. N.; Wang, Y. J.; Hu, J. L.; Xia, W. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 2236 (in Chinese).
(陈战国, 王丹, 李亚男, 王英杰, 胡均利, 夏伟, 化学学报, **2012**, *70*, 2236.)
(j) Chen, Z. G.; Wei, J. F.; Wang, M. Z.; Zhou, L. Y.; Zhang, C. J.; Shi, X. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2358.
- [14] Chen, Z. G.; Xia, W.; Wen, H.; Wang, D.; Li, Y. N.; Hu, J. L. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2013**, *29*, 699.
- [15] Li, W. L.; Chen, Z. G.; Zhou, J. M.; Hu, J. L.; Xia, W. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 830.
- [16] Sun, Q.; Shi, L. X.; Ge, Z. M.; Cheng, T. M.; Li, R. T. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 745.
- [17] Rao, P. S.; Venkataratnam, R. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5821.

(Li, L.; Lu, Z.)