

三氯异氰尿酸作为氯源实现 α -氰基酮和 1,3-二羰基类化合物的氯化

苏瀛鹏* 石 娅 常兵兵 吴丽丽 种思颖 张为钢
黄丹凤 王克虎 胡雨来
(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 报道了以三氯异氰尿酸作为氯源, 在室温条件下高效实现了 α -氰基酮类化合物和 1,3-二羰基类化合物氯化反应的研究. 该反应过程条件温和, 无需额外添加氧化剂或碱.

关键词 三氯异氰尿酸; 氯化反应; α -氰基酮

Chlorination of α -Cyanoketones and 1,3-Dicarbonyl Compounds by Using Trichloroisocyanuric Acid as Chlorine Source

Su, Yingpeng* Shi, Ya Chang, Bingbing Wu, Lili Chong, Siying
Zhang, Weigang Huang, Danfeng Wang, Kehu Hu, Yulai
(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract The α -chlorination of α -substituted- α -cyano ketone compounds and 1,3-dicarbonyl compounds is described. Using 0.34 equiv. trichloroisocyanuric acid as chlorine source, the chlorination can efficiently access at room temperature in a mild condition without additional oxidant or base. The chloride products can be obtained in a higher yield.

Keywords trichloroisocyanuric acid; chlorination reaction; α -cyanoketone

在现代有机合成化学中, 向 1,3-二羰基化合物的 α -位中引入卤原子取代基是一个重要的研究课题. 这是由于在有机合成及活性药物分子合成中, α -卤代的 1,3-二羰基化合物是一类重要的多官能团合成砌块^[1,2]. 在此背景之下, 多种卤化试剂或卤化方法被相继开发, 以此实现 1,3-二羰基化合物 α -位的卤化. 常用来实现该卤代反应的卤化试剂有 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)^[3]等. 然而绝大多数此类卤化反应需要强酸、强碱, 亦或强氧化剂等添加剂的参与. 有些卤化反应时间长, 操作繁琐. 因此开发操作简便、卤化高效的方法仍然很有必要. 另一方面, 作为 1,3-二羰基化合物的等效物, α -氰基酮类化合物在有机合成化学中起着至关重要的作用^[4-6], 但其卤化反应却报道较少^[7,8]. 因此, 开发适宜的条件来实现 α -氰基酮类化合物的卤化仍具有一定的现实意义.

在众多已知的氯化试剂中, 三氯异氰尿酸(TCCA)作为一个固体氯源及氧化剂, 以其廉价、安全、高效、氯

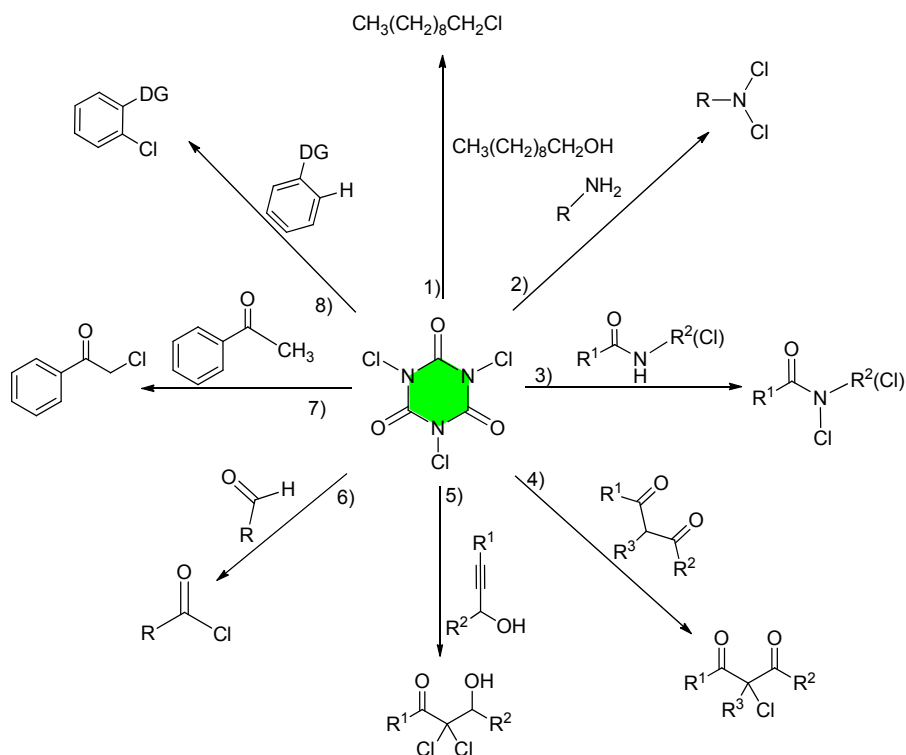
化反应操作简便, 氧化性能强, 环境友好等特点, 已受到广大化学工作者的关注, 并被应用于诸多反应^[9] (Scheme 1). 例如, 在氧化反应方面, 2001 年时 TCCA 就被用来简便高效地氧化醇成醛^[10]. 它也可作为自由基引发剂实现其他的官能团转化^[11-13]. 另一方面作为一个高效的氯化试剂, TCCA 可以与胺或酰胺形成氯化胺或氯化酰胺^[13-15]. 它也可以实现其它化合物中杂原子^[16]或碳原子的氯化^[17,18]. TCCA 既能实现不饱和碳原子的氯化^[17], 也能实现饱和碳原子氯化^[18]. 由此可见 TCCA 可以作为一个理想的氧化剂, 同时也是优异的氯源, 因而它也被用于实现 1,3-二羰基化合物的 α -氯代反应^[19]. 基于 TCCA 上述的反应优点及我们对卤代反应的研究^[20], 在此我们报道利用 TCCA 作为廉价、高效、安全的固体氯源, 实现 α -氰基酮及 1,3-二羰基类化合物 α -位氯化的反应研究.

* Corresponding author. E-mail: suyp51@nwnu.edu.cn

Received December 28, 2017; revised February 23, 2018; published online February 28, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21362033, 21502154) and the Gansu Provincial Science and Technology Program (No. 17JR5RA073).

国家自然科学基金(Nos. 21362033, 21502154)和甘肃省科技计划(No. 17JR5RA073)资助项目.



图式 1 TCCA 参与下的氯化反应
Scheme 1 TCCA-mediated chlorinations

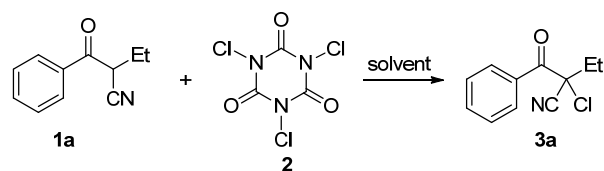
1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

基于对氯化反应的研究^[20], 我们首先选用苯甲酰丁腈(α -乙基- α -氰基苯乙酮) (**1a**)作为模板底物, 利用 TCCA (**2**)作为氯源, 对该反应的溶剂、物料比、温度等反应条件进行了优化(表 1)。首先选用乙腈作为溶剂, 在 20 °C 条件下, 尝试 **1a** (1.0 equiv.)与 **2** (0.34 equiv., 等效氯含量为 1.0 equiv.)反应。经过 14 h 反应后, 以 92% 的分离收率得到了氯化产物(表 1, Entry 1)。尽管该反应收率理想, 但是反应时间仍然过长。为了进一步提高反应的效率, 对溶剂进行了筛选(表 1, Entries 2~4)。通过筛查发现, 在四氢呋喃(THF)中, 反应效率得到了较大提高(表 1, Entry 3), 然而反应收率却有所下降。甲醇或二氯甲烷作为溶剂时, 反应效率不但没有提高, 反而致使收率下降(表 1, Entries 2 和 4)。随后, 我们仍然选用乙腈作为溶剂, 对反应中氯化试剂 TCCA (**2**)的物料比以及反应温度同时进行筛查(表 1, Entries 5~8)。通过实验发现, 改变 TCCA 用量后, 反应速度得到了极大的提高, 但是对产率影响微小(表 1, Entries 5 和 6)。然而令我们高兴的是, 当仍使用 0.34 equiv. 的 TCCA, 只是提高反应温度至 30 °C 时, 反应在 3 h 内就能完成, 并且收率可达到 93%(表 1, Entry 7)。进一步提高反应温度后, 该反应的效率和产率都没有明显改观(表 1, Entry 8)。为了防

止后期底物扩展时, 发生底物的过度氯化及氧化, 因此, 该氯化过程使用 0.34 equiv. 的 TCCA 作为氯源。

表 1 氯化反应条件优化^{a,b}
Table 1 Optimization of α -chlorination of **1a** with TCCA



Entry	Molar ratio of 1a / 2	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield/%
1	1.0/0.34	CH ₃ CN	20	15	92
2	1.0/0.34	CH ₃ OH	20	>24	54
3	1.0/0.34	THF	20	8	88
4	1.0/0.34	CH ₂ Cl ₂	20	14	83
5	1.0/0.68	CH ₃ CN	20	9	88
6	1.0/1.0	CH ₃ CN	20	2	91
7	1.0/0.34	CH ₃ CN	30	3	93
8	1.0/0.34	CH ₃ CN	40	3	91

^a All reactions were carried out by using 0.30 mmol of **1a**, 2 mL of solvent;

^b Isolated yield.

至此, 确定了该氯化反应的最佳条件为: 苯甲酰丁腈(**1a**) 1.0 equiv., TCCA (**2**) 0.34 equiv., 溶剂为乙腈, 反应温度为 30 °C。

1.2 反应底物拓展

在上述最佳反应条件下,我们对反应的底物进行了拓展研究,实验结果见表 2. 首先对 α -氰基苯乙酮苯环上的取代基及其取代位置进行了考察. 实验结果显示,虽然苯环上不同位置、不同取代基取代的底物在该氯化反应条件下都能以中等到优秀的产率得到氯化产物(表 2, 45%~93%),但是产物产率受到底物影响较为严重. 例如,当苯环上引入甲基取代基时,邻位与间位甲基取代的底物 **1b** 和 **1c** 均能以较高产率实现氯化(表 2, **3b** 和 **3c**). 而对位甲基取代的底物只能以 53% 的收率转化为氯化产物(表 2, **3d**). 为了提高产率,我们曾尝试改变反应时间、改变 TCCA 的用量等,但是都不能提高该产物的产率. 该结果与苯环对位甲氧基取代的底物 **1e** 的氯化结果相似. 它也只能以 64% 的产率制备得到相应的氯化产物(表 2, **3e**). 当底物苯环上有氯取代时,对氯取代的底物 **1h** 在优化的氯化条件下能够以 93% 的产率分离得到相应的氯化物(表 2, **3h**),而间氯取代和邻氯取代的氰基酮底物的氯化产率分别为 71% 和 34%(表 2, **3g** 和 **3f**). 意外的是对氟取代的底物 **1i** 在此氯化条件下反应时,原料会有大量剩余,而氯化产率也只有 45%(表 2, **3i**). 随后对其它 α -氰基芳基乙酮类化合物的氯化进行了拓展. 实验结果显示无论是萘环取代还是噻吩环或呋喃环取代的底物(**1j**、**1k** 和 **1l**),都能以很好的收率得到相应的氯化结果(表 2, **3j**、**3k** 和 **3l**).

继而,我们又对 α -氰基苯乙酮 α -位不同取代基对氯化反应的影响进行了研究,结果见表 3. 研究表明,当在 α -氰基苯乙酮 α -位上引入甲基、烯丙基或者苄基时(表 3, **1m**~**1o**),这些化合物与 **1a** 氯化结果相当. 在该氯化条件下它们都能以较高产率得到相应的氯化物(表 3, **3m**~**3o**, 产率 85%~92%). 尤其值得一提的是,底物 **1o** 中的烯丙基在该氯化反应中并未受到影响. 而 α -氰基 α -苄基苯乙酮(**1p**)只得到无法分离确定的混合物. 我们又尝试了在该条件下其它 α -氰基酮或者酯的氯化(表 3, **1q**~**1r**). 2-氰基-1-环己基-1-丁酮(**1q**)通过氯化反应可以 50% 的收率得到相应的氯化产物 **3q**. 对于羰基 α -位只有氰基取代的底物我们也做了初步的探索. 最为简单的氰基乙酸乙酯在最优的氯化条件下,尽管能生成氯化产物,但也会伴随形成二氯化产物,同时有大量的原料未反应. 这一结果说明比酮羰基亲电性能差的酯羰基在该氯化过程中形成烯醇更为困难,不利于该氯化反应的进行. 于是将 TCCA 的用量提高到了 1.0 equiv., 经过 24 h 的反应后,得到了可分离的少量单取代产物 **3r** (6%)及绝大多数二氯产物 **3r'** (62%).

基于前期实现的 1,3-二羰基化合物的氯化反应研究^[20],我们也对不同的 1,3-二羰基类化合物的氯化情况

表 2 α -氰基酮类化合物氯化反应底物拓展^{a,b}

Table 2 Scope of cyano ketone compounds for chlorinated substrate

 Yield: 93%; 3 h	 Yield: 90%; 6 h	 Yield: 88%; 6 h
 Yield: 53%; 8 h	 Yield: 64%; 2 h	 Yield: 34%; 2 h
 Yield: 71%; 3 h	 Yield: 93%; 1 h	 Yield: 45%; 2 h
 Yield: 91%; 2 h	 Yield: 83%; 24 h	 Yield: 82%; 24 h

^a All reactions were carried out by using 0.30 mmol of **1**, 0.34 equiv. TCCA **2**, 2 mL of CH₃CN as solvent; ^b Isolated yield.

表 3 α -氰基酮类化合物氯化反应底物拓展^{a,b}

Table 3 Scope of chlorination of various of cyano ketone compounds

 Yield: 92%; 4 h	 Yield: 89%; 4 h	 Yield: 85%; 4 h
 complex	 Yield: 50%; 6 h	 3r R = H, Yield: 6%; 24 h with 3r' R = Cl, Yield: 62%; 24 h ^c

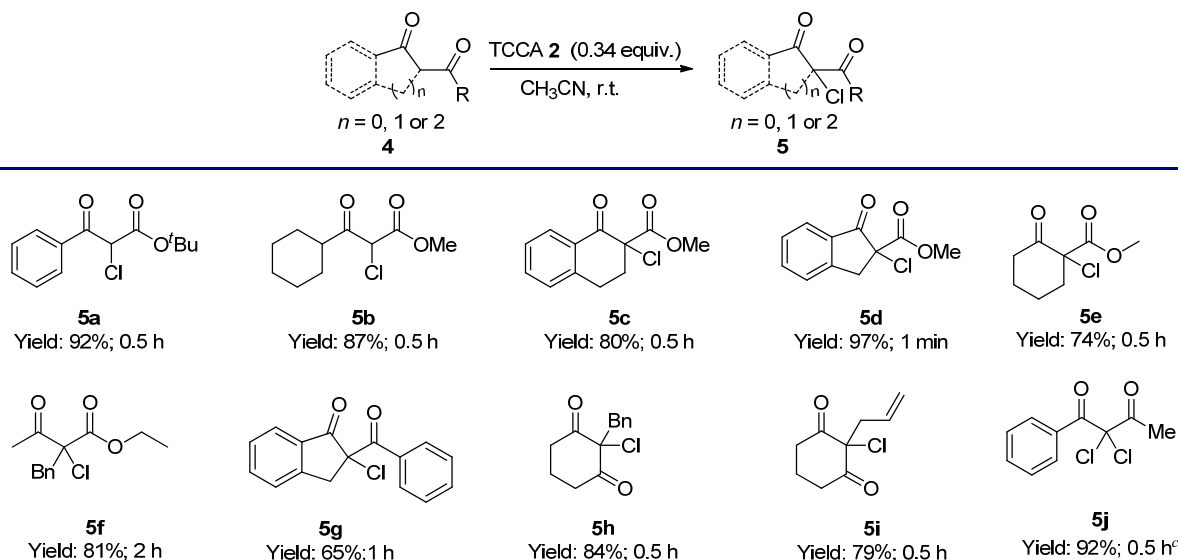
^a All reactions were carried out by using 0.30 mmol of **1**, 0.34 equiv. of TCCA **2**, 2 mL of solvent; ^b Isolated yield; ^c TCCA **2** was used in 1.0 equiv.

进行了考察(表 4). 通过实验结果可知, 对于 β -酮酸酯, 无论其 α -位是无取代的活性亚甲基亦或是单取代的活性次甲基, 在优化氯化条件下它们都能高效、快速地得到相应的氯化产物(表 4, **5a**~**5f**). 例如, 活性亚甲基无取代的 β -酮酸酯 **4a** 与 **4b** 在优化的氯化条件下能够分别以 92% 与 87% 的分离收率得到相应的氯代产物(表 4, **5a** 和 **5b**). 而且, 将 TCCA 用量提高至 0.68 equiv. 时, 通过 TLC 监测, 只观察到了单氯取代的产物 **5a** 或 **5b** 的生成, 而未观察到多氯取代的产物. 单取代的 β -酮酸酯 **4c**~**4f** 也能以理想的产率得到相应的氯化产物(表 4, **5c**~**5f**). 值得一提的是, 亚甲基苄基取代的乙酰乙酸乙酯化合物 **4f**, 在此氯化条件下不仅高效地得到了氯化结果(表 4, **5f**), 而且未发现苯环氯化或苄基氯化的情况. 同时, 我们也对亚甲基单取代的 1,3-二羰基酮类化合物进行了氯化研究(表 4, **5g**~**5j**). 底物 **4g**~**4i** 都以很好的产率转化

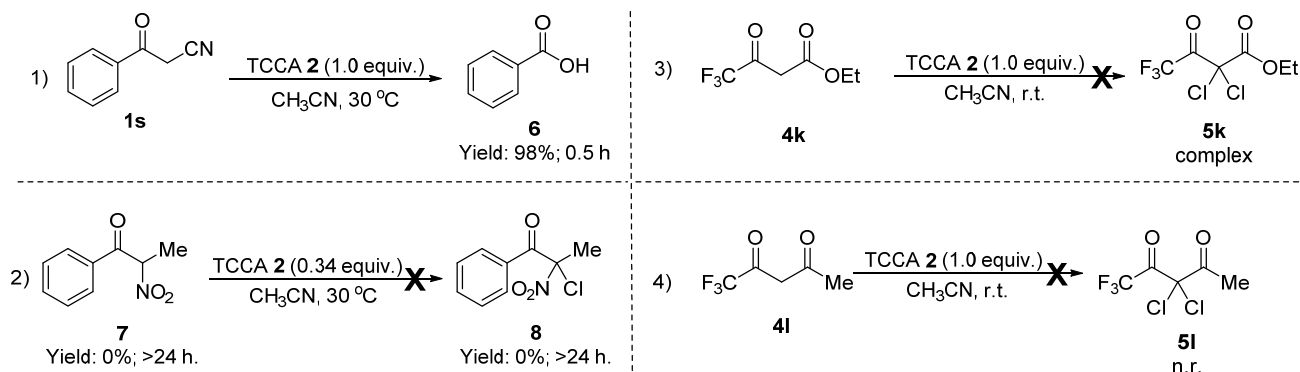
得到了相应的氯化产物(表 4, **5g**~**5i**). 尤其是 1,3-环己二酮衍生的两个底物氯化结果更为高效(表 4, **5h** 和 **5i**). 当选择苯甲酰丙酮尝试氯化时, 用薄层色谱(TLC)监测时发现该底物能够很好地实现单氯化. 然而该氯化产物也不稳定, 无法分离得到. 这一结果与我们以前研究结果相同. 当这种 1,3-二羰基酮有位阻较小的甲基取代基时, 底物的单氯化能够实现, 但是单氯化产物很不稳定, 无法分离得到. 于是我们也将 TCCA 的用量提高到了 1.0 equiv., 在此条件下以 92% 的产率高效地得到了二氯取代的产物 **5j**.

在进行底物扩展的过程中, 我们发现以下底物在 TCCA 参与下无法顺利实现氯化反应(Scheme 2). 如 Scheme 2 所示, 我们曾尝试 α -氰基苯乙酮 **1s** 的氯化反应. 通过实验研究发现, 在优化的氯化反应条件下, 能够通过 TLC 监测观察到单氯产物的生成. 然而, 正如我

表 4 TCCA 参与下 1,3-二羰基化合物氯化反应^{a,b}
Table 4 Chlorination of 1,3-dicarbonyl compounds with TCCA



^a All reactions were carried out by using 0.30 mmol of **1**, 0.34 equiv. of TCCA **2**, 2 mL of CH₃CN; ^b Isolated yield; ^c TCCA **2** was used in 1.0 equiv.



图式 2 TCCA 参与下未实现的氯化反应
Scheme 2 Unsuccessful chlorination with TCCA

们预期的那样, 该单氯产物不稳定, 无法分离得到. 于是将 TCCA 用量也提高至 1.0 equiv., 期望能够实现该底物的双氯化, 从而得到稳定的产物. 但是, 在该过程中并未得到双氯产物, 而是以 98% 的产率得到苯甲酸 **6** (Scheme 2). 其次, 我们也制备了 α -硝基苯乙酮化合物 **7**, 以考察氯化反应. 通过实验发现该化合物在 0.34 equiv. 或 1.0 equiv. TCCA 存在下都无法发生预期的氯化反应, 只回收得到原料 (Scheme 2). 对于此结果, 我们认为可能是由于硝基极强的拉电子诱导效应使得化合物 **7** 形成的烯醇中间体电子云密度过低, 亲核能力太弱, 故而未发生期望的氯化反应. 在对 1,3-二羰基类化合物进行氯化研究的过程中, 我们也选取了三氟乙酰乙酸乙酯 (**4k**) 及三氟乙酰丙酮 (**4l**) 作为底物, 尝试对它们进行氯化 (Scheme 2, **4k** 和 **4l**). 然而, 在 1.0 equiv. TCCA 的存在下, **4k** 反应成为无法分离的复杂混合物, 而 **4l** 却并未发生反应. 我们认为该结果可能是由于三氟甲基取代基特殊的诱导效应所致.

1.3 反应机理探讨

基于文献报道^[18~20]及实验结果, 我们认为 TCCA 参与下 α -氰基酮和 1,3-二羰基类化合物的氯化反应可能经历了一个自由基对烯醇类化合物的加成过程 (Scheme 3, 以苯甲酰丁腈为例说明). 首先, TCCA (**2**) 裂解产生氯自由基 **9** 及自由基中间体 **10**. 与此同时, 苯甲酰丁腈 **1a** 形成烯醇互变异构体 **11**. 随后, 烯醇中间体 **11** 与氯自由基 **9** 加成得到自由基中间体 **12**. 该自由基中间体接着与另一自由基中间体 **10** 作用, 失去羟基上的氢后形成目标氯化产物 **3a**, 同时中间体 **10** 转化为二氯异氰脲酸 **13**. 生成的二氯异氰脲酸 **13** 可以在随后的反应中继续参与类似过程, 而最终释放出全部的氯原子后生成以沉淀形式析出的三聚氰酸 **14**.

2 结论

综上所述, 本文以廉价、安全、高效的 TCCA 作为

固体氯源, 实现了 α -氰基酮和 1,3-二羰基化合物的氯化反应. 利用该方法, 我们能够高效、便捷、温和地向 α -氰基酮和 1,3-二羰基化合物中引入氯取代基.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振谱用 Varian Mercury 400 plus 或 Agilent DD₂ 600 型核磁共振仪测定, 以氘代氯仿作为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱用 Thermo LTQ-Orbitrap Elite-ETD 或 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL 测定, ESI 源; 质谱用 Thermo Trace-DSQ 气相色谱质谱联用仪测定, EI 源; 熔点测定用显微熔点测定仪测定, 温度未校正.

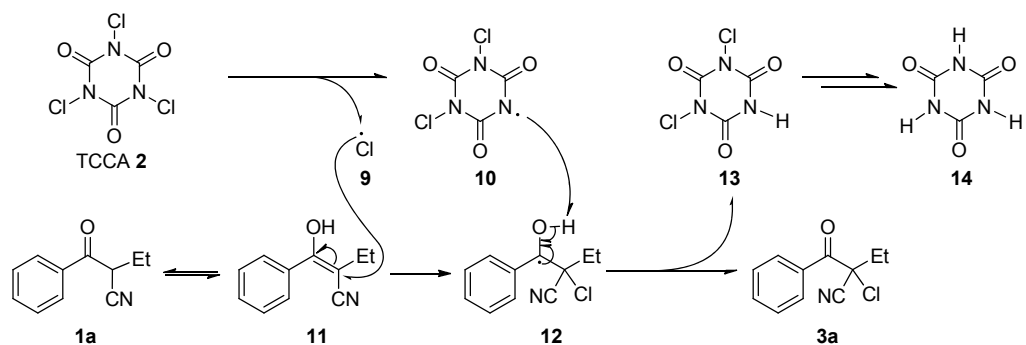
实验中所用起始原料除 **4j**, **4k**, **4l** 是商业获得外, 其余原料是根据文献自制^[21,22]. 所用试剂均为国产分析纯级试剂.

3.2 实验方法

在 10 mL 圆底烧瓶中, 加入 α -氰基酮 **1a** (0.29 mmol, 50 mg, 1.0 equiv.). 将其溶于 2 mL 乙腈后, 整个反应体系加热至 30 °C. 然后在搅拌条件下, 将 TCCA (0.098 mmol, 23 mg, 0.34 equiv.) 加入至反应体系中, 并在该温度下继续搅拌反应. TLC 监测反应完全后, 向体系中加入水淬灭反应. 随后, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3). 合并有机相后, 用饱和氯化钠洗涤. 最后, 该有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤、减压除去溶剂. 残留物进行柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1] 分离得产物 **3a**. 化合物 **3b**~**3q** 制备方法同 **3a**. 制备 **3r**, **3r'**, **5j**, **6** 时 TCCA **2** 的用量为 1.0 equiv., 其余操作与制备 **3a** 方法相同. 制备化合物 **5a**~**5j** 是在室温下进行, 其余操作与制备 **3a** 方法相同.

3.3 化合物的光谱数据

2-苯甲酰基-2-氯代丁腈 (**3a**): 淡黄色油状液体, 58



图式 3 可能的反应机理
Scheme 3 Proposed mechanism

mg, 产率 93%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.23 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.53~2.47 (m, 1H), 2.42~2.36 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 185.7, 134.5, 131.8, 130.2, 128.7, 116.7, 60.1, 32.7, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 230.0343, found 230.0358.

2-氯-2-(2-甲苯)丁腈(**3b**): 淡黄色油状液体, 62 mg, 产率 93%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46~7.44 (m, 1H), 7.32~7.30 (m, 2H), 2.53~2.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38~2.31 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 190.0, 138.6, 133.7, 132.3, 131.9, 128.0, 125.4, 116.5, 61.9, 32.9, 20.7, 9.43; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 244.0500, found 244.0508.

2-氯-2-(3-甲苯)丁腈(**3c**): 淡黄色油状液体, 58 mg, 产率 88%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.52~2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41~2.35 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 185.9, 138.7, 135.3, 131.9, 130.6, 128.5, 127.3, 116.7, 60.1, 32.8, 21.4, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 222.0680, found 222.0675.

2-氯-2-(4-甲苯)丁腈(**3d**): 淡黄色油状液体, 35 mg, 产率 53%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.51~2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40~2.34 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 185.1, 145.8, 130.3, 129.4, 129.1, 116.8, 60.0, 32.7, 21.8, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 244.0500, found 244.0510.

2-氯-2-(4-甲氧基苯)丁腈(**3e**): 无色油状液体, 46 mg, 产率 64%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.24 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.50~2.45 (m, 1H), 2.38~2.34 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 183.9, 164.6, 132.8, 124.3, 117.0, 114.0, 60.0, 55.6, 32.8, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 260.0449, found 260.0453.

2-氯-2-(2-氯苯)丁腈(**3f**): 无色油状液体, 25 mg, 产率 34%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.67~7.66 (m, 1H), 7.51~7.47 (m, 2H), 7.41~7.38 (m, 1H), 2.54~2.48 (m, 1H), 2.37~2.30 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 189.6, 135.0, 132.5, 131.4, 130.5, 128.3, 126.6, 115.7, 62.8, 32.5, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 263.9953, found

263.9953.

2-氯-2-(3-氯苯)丁腈(**3g**): 淡黄色油状液体, 52 mg, 产率 71%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.16~8.14 (m, 2H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.51~2.45 (m, 1H), 2.41~2.35 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 184.6, 135.2, 134.5, 133.3, 130.1, 130.0, 128.1, 116.3, 59.9, 32.6, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 263.9953, found 263.9953.

2-氯-2-(4-氯苯)丁腈(**3h**): 淡黄色油状液体, 68 mg, 产率 93%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.51~2.45 (m, 1H), 2.40~2.34 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 183.5, 140.3, 130.6, 129.0, 128.1, 115.4, 58.8, 31.6, 8.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 263.9953, found 263.9947.

2-氯-2-(4-氟苯)丁腈(**3i**): 无色油状液体, 30 mg, 产率 45%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.30~8.29 (m, 2H), 7.22~7.18 (m, 2H), 2.51~2.44 (m, 1H), 2.40~2.34 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 184.0, 166.3 (d, $J=257.3$ Hz), 133.1 (d, $J=9.75$ Hz), 128.0 (d, $J=3.0$ Hz), 59.8, 32.6, 9.24; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClFNONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 248.0249, found 248.0258.

2-(2-萘)-2-氯代丁腈(**3j**): 淡黄色油状液体, 70 mg, 产率 91%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.58~2.52 (m, 1H), 2.47~2.42 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 185.6, 136.0, 132.6, 132.0, 130.1, 130.0, 129.6, 129.0, 128.6, 127.8, 127.2, 124.9, 116.8, 60.2, 32.9, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 258.0580, found 258.0572.

2-氯-2-(噻吩-2-羰基)丁腈(**3k**): 黄色油状液体, 53 mg, 产率 83%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.87 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.20 (q, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.14~2.06 (m, 1H), 1.18 (t, $J=7.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 183.3, 140.9, 136.0, 133.5, 128.6, 117.1, 42.4, 24.1, 11.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 231.03534, found 231.03568.

2-氯-2-(呋喃-2-羰基)丁腈(**3l**): 黄色油状液体, 49 mg, 产率 82%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.65 (q, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.54~2.44 (m, 1H), 2.42~2.32 (m, 1H), 1.25 (t,

$J=11.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 174.1, 148.4, 147.8, 122.7, 115.9, 113.0, 60.7, 32.4, 9.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 220.0136, found 220.0132.

2-氯-2-甲基-3-氧代-3-苯基丙腈(**3m**): 无色液体, 53 mg, 产率 92%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 185.3, 134.7, 131.2, 130.3, 128.7, 117.7, 53.5, 27.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 216.0187, found 216.0190.

2-苄基-2-氯-3-氧代-3-苯基丙腈(**3n**): 白色固体, 72 mg, 产率 89%. m.p. 58~60 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.19~8.17 (m, 2H), 7.66~7.63 (m, 1H), 7.52~7.50 (m, 2H), 7.41~7.39 (m, 2H), 7.37~7.34 (m, 3H), 3.79 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 185.8, 134.6, 132.2, 132.0, 131.1, 130.2, 128.7, 128.6, 128.4, 116.5, 58.9, 44.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.06802, found 270.06787.

2-苯甲酰基-2-氯-4-烯腈(**3o**): 无色液体, 56 mg, 产率 85%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.96~5.89 (m, 1H), 5.39 (d, $J=14.4$, 2H), 3.20 (dd, $J=14.4$, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=14.4$, 7.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 185.2, 134.6, 131.7, 130.2, 129.0, 128.7, 122.9, 116.4, 57.8, 43.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 242.0343, found 242.0353.

2-氯-2-(环己基)丁腈(**3q**): 无色液体, 32 mg, 产率 50%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 3.11~3.06 (m, 1H), 2.28~2.22 (m, 1H), 2.19~2.13 (m, 1H), 1.97~1.95 (m, 1H), 1.91~1.88 (m, 1H), 1.85~1.81 (m, 2H), 1.74~1.71 (m, 1H), 1.59~1.52 (m, 1H), 1.47~1.41 (m, 1H), 1.39~1.32 (m, 2H), 1.30~1.25 (m, 1H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 198.8, 116.0, 62.8, 46.7, 31.6, 30.2, 29.9, 25.3, 25.2, 25.1, 9.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 236.0813, found 236.0806.

2-氯-2-氰基乙酸乙酯(**3r**): 无色液体, 3 mg, 产率 6%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 4.99 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 161.0, 112.5, 64.8, 40.8, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 165.04253, found 165.04344.

2,2-二氯-2-氰基乙酸乙酯(**3r'**): 无色液体, 34 mg, 产率 62%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 4.47 (q, $J=7.2$

Hz, 2H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 159.7, 112.5, 66.3, 62.2, 13.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 203.9590, found 203.9594.

2-氯-3-氧代-3-苯基丙酸叔丁酯(**5a**): 白色固体, 70 mg, 产率 92%. m.p. 114~116 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 189.6, 172.2, 133.3, 128.5, 127.8, 125.2, 57.1, 51.3, 27.4; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 178 (12, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$), 101 (13, $[\text{tBuOCO}]^+$), 91 (100, $[\text{Bn}]^+$).

2-氯-3-环己基-3-氧代丙酸甲酯(**5b**): 无色液体, 57 mg, 产率 87%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 3.90 (s, 3H), 3.04~2.99 (m, 1H), 1.95~1.91 (m, 2H), 1.83~1.80 (m, 2H), 1.73~1.70 (m, 2H), 1.57~1.50 (m, 2H), 1.36~1.24 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 196.9, 164.1, 81.9, 54.8, 45.6, 30.8, 25.4, 25.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241.0602, found 241.0598.

2-氯-1-氧代-1,2,3,4-四氢化萘-2-羧酸甲酯(**5c**): 无色液体, 57 mg, 产率 80%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31~3.26 (m, 1H), 3.04~2.97 (m, 2H), 2.56~2.51 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 187.4, 167.9, 142.5, 134.4, 129.4, 128.9, 128.7, 127.2, 70.7, 53.7, 35.0, 25.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.0469, found 239.0470.

2-氯-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯(**5d**): 无色液体, 65 mg, 产率 97%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49~7.46 (m, 2H), 4.11 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (d, $J=17.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 194.9, 167.6, 150.5, 136.5, 132.4, 128.6, 126.3, 125.9, 54.0, 43.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 242.0578, found 242.0575.

1-氯-2-氧代环己烷羧酸甲酯(**5e**): 无色液体, 42 mg, 产率 74%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 3.85 (s, 3H), 2.90~2.86 (m, 1H), 2.81~2.77 (m, 1H), 2.46~2.41 (m, 1H), 2.19~2.15 (m, 1H), 2.01~1.94 (m, 1H), 1.92~1.88 (m, 2H), 1.79~1.74 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 199.6, 167.8, 73.3, 53.6, 39.5, 38.6, 26.6, 21.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 213.0289, found 213.0285.

2-苄基-2-氯-3-氧代丁酸乙酯(**5f**): 无色液体, 62 mg,

产率 81%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.30~7.26 (m, 3H), 7.22~7.21 (m, 2H), 4.24~4.21 (m, 2H), 3.53 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 198.8, 167.0, 134.0, 130.6, 128.2, 127.5, 75.3, 63.0, 42.2, 26.5, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 277.0602, found 277.0611.

2-苯甲酰基-2-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(**5g**): 无色液体, 53 mg, 产率 65%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.12~8.11 (m, 2H), 7.86 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.58~7.55 (m, 1H), 7.51~7.43 (m, 4H), 4.35 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=17.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 196.0, 191.9, 150.3, 136.4, 133.4, 130.3, 128.6, 128.2, 126.2, 125.8, 73.6, 43.4; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 193 (5, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$), 91 (11, $[\text{Bn}]^+$).

2-苄基-2-氯环己烷-1,3-二酮(**5h**): 无色液体, 60 mg, 产率 84%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.25~7.17 (m, 5H), 3.57 (s, 1H), 2.96~2.90 (m, 2H), 2.40~2.35 (m, 2H), 2.05~1.98 (m, 1H), 1.63~1.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 201.2, 134.1, 131.2, 128.3, 127.2, 71.1, 39.6, 37.6, 16.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 259.0496, found 259.0505.

2-烯丙基-2-氯环己烷-1,3-二酮(**5i**): 无色液体, 44 mg, 产率 79%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 5.73~5.66 (m, 1H), 5.20~5.13 (m, 2H), 3.13~3.08 (m, 2H), 2.93~2.91 (m, 2H), 2.60~2.56 (m, 2H), 2.18~2.11 (m, 1H), 1.84~1.76 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 200.3, 131.2, 120.7, 37.2, 36.8, 17.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 209.0340, found 209.0343.

2,2-二氯-1-苯基丁烷-1,3-二酮(**5j**): 无色液体, 64 mg, 产率 92%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.07 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.65~7.62 (m, 1H), 7.51~7.48 (m, 2H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 192.2, 185.9, 134.4, 130.9, 130.6, 128.6, 86.5, 24.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 252.9794, found 252.9802.

苯甲酸(**6**): 白色固体, 54 mg, 产率 98%. m.p. 120~121 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[23] 122~123 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 12.12 (s, 1H), 8.14~8.12 (m, 2H), 7.63~7.60 (m, 1H), 7.49~7.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 172.5, 133.8, 130.2, 129.3, 128.5; GC-MS (EI 70

eV) m/z (%): 122 (100, $[\text{M}]^+$), 105 (100, $[\text{M}-\text{OH}]^+$), 77 (100, $[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}]^+$).

辅助材料(Supporting Information) 所合成产物的 ^1H NMR, ^{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] Roman, B. I.; Kimpe, N. D.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5914.
- [2] Dickenson, E. V.; Summers, R. S.; Croue, J.-P.; Gallard, H. *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 3226.
- [3] (a) Yang, D.; Yan, Y.-L.; Liu, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7429.
(b) Liu, Z.; Rong, G. *Chin. J. Org. Chem.* **1986**, *6*, 363 (in Chinese). (刘铸晋, 荣国斌, *有机化学*, **1986**, *6*, 363.)
- [4] Glória, P. M. C.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7355.
- [5] Surmont, R.; Verniest, G.; Kimpe, N. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4648.
- [6] Shi, M.; Zhan, G.; Zhou, S.; Du, W.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6480.
- [7] Tang, L.; Negreterie, D. Z.; Du, Y.; Zhao, K. *Synthesis* **2014**, *46*, 1621.
- [8] Umland, K.-D.; Mayer, C.; Kirsch, S. F. *Synlett* **2014**, *25*, 813.
- [9] Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384.
- [10] Luca, L. D.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041.
- [11] Ashtekar, K. D.; Marzjarani, N. S.; Jaganathan, A.; Holmes, D.; Jackson, J. E.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13355.
- [12] Zhang, W.; Su, Y.; Wang, K.-H.; Wu, L.; Chang, B.; Shi, Y.; Huang, D.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 376.
- [13] Luca, L. D.; Giacomelli, G. *Synlett* **2004**, 2180.
- [14] Luca, L. D.; Giacomelli, G.; Nieddu, G. *Synlett* **2005**, 223.
- [15] Vo, T. T.; Zhang, J.; Parrish, D. A.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11787.
- [16] (a) Acharya, J.; Gupta, A. K.; Shaky, P. D.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5293.
(b) Varaprath, S.; Stutts, D. H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1892.
- [17] (a) Oyley, J. M. D.; Aliev, A. E.; Sheppard, T. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10747.
(b) Mishra, A. K.; Nagarajaiah, H.; Moorthy, J. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2733.
(c) Lied, F.; Lerchen, A.; Knecht, T.; Mück-Lichtenfeld, C.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7839.
- [18] Combe, S. H.; Hosseini, A.; Parra, A.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2407.
- [19] Mendonça, G. F.; Sindra, H. C.; Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 473.
- [20] Chong, S.; Su, Y.; Wu, L.; Zhang, W.; Ma, J.; Chen, X.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Hu, Y. *Synthesis* **2016**, 1359.
- [21] Yu, W.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2956.
- [22] Smallridge, A. J.; Ten, A.; Trehella, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5121.
- [23] (a) Grill, J. M.; Ogle, J. W.; Miller, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9291.
(b) Kim, S. H.; Kim, K. H.; Hong, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 771.

(Zhao, X.)