氮杂环卡宾(NHC)催化下多取代环戊烯的串联合成

李 莎 杨雯涵 罗 鲜 姚昌盛*

(江苏省功能材料绿色合成重点实验室 江苏师范大学化学与材料科学学院 徐州 221116)

摘要 在氮杂环卡宾(N-heterocyclic carbene, NHC)催化下, α,β -不饱和羧酸经过原位活化后与 2-(2-氧代-2-芳乙基)丙二腈发生 Michael 加成、羟醛缩合、脱羧等反应, 一锅法合成了多取代环戊烯类化合物. 该方法具有底物范围广、原料易得、反应条件温和、产率高、操作简便等优点, 为多官能化环戊烯类化合物的高效合成提供了新思路.

关键词 氮杂环卡宾(NHC); α,β -不饱和羧酸; 2-(2-氧代芳乙基)丙二腈; 多取代环戊烯; 串联反应

An Efficient N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Catalyzed Synthesis of Polysubstituted Cyclopentene

Li, Sha Yang, Wenhan Luo, Xian Yao, Changsheng*

(Jiangsu Key Laboratory of Green Synthetic Chemistry for Functional Materials, School of Chemistry and Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116)

Abstract An one-pot, cascade assembly of polysubstituted cyclopentene was realized via the N-heterocyclic carbene (NHC)-catalyzed annulation of the *in situ* activated α,β -unsaturated carboxylic acid with 2-(2-oxo-2-arylethyl)malononitrile through the sequence of Michael addition, aldol condensation and decarboxylation. This method could serve as a new attractive strategy for the practical syntheses of multi-functionalized cyclopentene derivatives with broad substrate scope, readily availability of starting materials, mild reaction conditions, excellent yields and operational simplicity.

Keywords N-heterocyclic carbene (NHC); α,β -unsaturated carboxylic acid; 2-(2-oxo-2-arylethyl)malononitrile; polysubstituted cyclopentene; cascade reaction

多取代环戊烯骨架广泛存在于具有生物活性的天然产物中. 如图 1 所示, 天然产物 Laurokamurene A 是从海洋生物体中分离出的重排芳香倍半萜烯, 其核心骨架就是多取代环戊烯^[1]; 又如螺环戊烯衍生物 Sequosempervirin A 是一种存在于红杉枝叶中的天然产物^[2]. 此外, 一些氰基化合物也显示多种生物活性, 因此对环戊烯进行氰基化更是在药物研发中占据着不可或缺的地位. 例如: 从加拉帕戈斯群岛的藤本植物毛西番莲中分离出的四磷酸甘油酯 A (Tetraphyllin A), 是一种具有抗癌活性的天然分子, 在药理学研究领域占有重要地位^[3]. 除了在药学领域应用广泛, 氰基取代环戊烯在农用化学品研发中也倍受关注. 如 5-硝基-2,4-二苯基环戊-2-烯-1,1-二腈及其衍生物具有较好的杀菌、杀虫作用^[4]. 因此寻找一种环境友好, 底物稳定且廉价易得, 反应条件温和, 产率高的方法来合成氰基环戊烯类分

图 1 含有官能化环戊烯的天然产物或生物活性分子
Figure 1 Functionalized cyclopentene natural products or biologically relevant compounds

* Corresponding author. E-mail: csyao@jsnu.edu.cn

Received December 19, 2018; revised January 9, 2019; published online January 18, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871113, 21372101).

国家自然科学基金(Nos. 21871113, 21372101)资助项目.

子, 已成为越来越多科研工作者的研究方向之一。

近几年, 化学家们发展了多种合成多取代环戊烯的途径. 2018 年, Marinetti 课题组^[5]报道了利用叔膦催化 2-亚苄基丙二腈与联烯酸酯发生[3+2]环化反应, 高对映选择性地构建环戊烯骨架的方法(Scheme 1a). 随后 Han 课题组^[6]报道了利用碱催化硝基烯与含氰基亲核试剂进行[3+2]成环反应合成环戊烯的策略(Scheme 1b). 几乎与此同时, Robiette^[7]报道了一个通过两步反应合成环戊烯的步骤(Scheme 1c). 这些方法底物范围广, 但是操作繁琐、底物难以合成及稳定性差, 这些缺点限制了它们的应用范围. 因此发展一种底物稳定易得、条件温和、便捷高效的途径来合成该类化合物是值得研究的.

图式 1 官能化环戊烯的合成

Scheme 1 Syntheses of functionalized cyclopentenenes

近几十年来, 有机小分子催化在有机合成领域中异军突起. 其中氮杂环卡宾(*N*-heterocyclic carbene, NHC)作为具有代表性的有机小分子催化剂之一, 因其底物范围广、催化模式多变、反应条件温和等优点而受到越来越多的研究人员的关注^[8]. NHC 可以活化 α,β -不饱和烯醛^[9]、酸^[10]、酯^[11]、酰卤^[12]、 α,β -不饱和溴代烯醛^[13]和炔醛^[14]等底物形成活泼 α,β -不饱和酰基唑阳离子中间体(图 2). 该中间体可作为 Michael 受体与亲核试剂发生一系列环化反应^[15]. 此外, 将化学性质稳定的羧酸高效转化为高附加值的有机化学品也得到了化学工作者的广泛关注. 例如, 2014 年, Ye 课题组^[16]首次在特戊酰氯存在下将不饱和羧酸原位转化为相应的羧酸酯, 在

NHC 的催化下生成 α,β -不饱和酰基唑阳离子中间体, 为该中间体的产生提供了新途径. 随后, 我们课题组报道了采用原位活化羧酸的策略构建二氢吡喃酮^[17]、 δ -内酰胺^[18]、二氢香豆素^[19]和异喹啉^[20]等系列骨架的反应. 鉴于环戊烯衍生物在医药以及农业领域的重要性, 在本课题组之前的 NHC 催化杂环串联构建的研究基础上, 我们推测, 由稳定的 α,β -不饱和羧酸经过原位活化转变得的 α,β -不饱和酰基唑阳离子和 2-(2-氧代-2-芳乙基)丙二腈, 经过 Michael 加成、羟醛缩合、脱羧等过程, 可以串联构建多官能化的环戊烯骨架(Scheme 1d).

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以肉桂酸(**1a**)与 2-(2-氧代-2-苯乙基)丙二腈(**2a**)为底物对合成环戊烯类化合物的构想进行了探究. 实验结果如表 1 所示. 首先, 以不同骨架衍生的氮杂环卡宾催化剂对反应的效果进行了测试(表 1, Entries 1~5), 发现三唑类催化剂 **A** 仅能以 17% 产率得到目标产物, 另外两种三唑类催化剂 **B** 和 **C** 只产生痕量目标产物. 使用咪唑和噻唑类催化剂时均未检测到目标产物生成. 在确定催化剂 **A** 具有催化活性的前提下, 尝试观察更换缩合剂对反应是否具有促进作用. 结果表明, 除 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)之外, 其他缩合剂对反应均无作用(表 1, Entries 6~7). 接下来, 对反应体系的碱和溶剂进行了筛选(表 1, Entries 8~18), 发现当溶剂为乙腈, 碱为碳酸铯时产物的产率达到 86%(表 1, Entry 16). 最后, 在对反应的最佳温度进行探究时, 发现与室温下的反应相比, 体系的温度升高或降低对产率均产生一些负面影响(表 1, Entries 19~20). 基于以上结果, 确定体系的最佳反应条件为: 三唑骨架卡宾前体盐 **A** 为催化剂, HATU 为缩合剂, 碳酸铯和乙腈分别为碱和溶剂, 反应温度设定在 25 °C.

在最佳反应条件下, 对反应的底物适用范围进行了探究. 首先, 对含有不同取代基的 α,β -不饱和羧酸进行测试, 发现不管其苯环上连有吸电子取代基(2-Cl, 2-Br, 3-F, 4-Cl, 4-NO₂, 3,5-Cl₂)还是供电子取代基(2-Me, 4-MeO), 都能以理想的产率得到目标产物(表 2, **3a**~**3i**). 随后, 对底物 **2** 的适用范围探究表明, 其苯环上不管连有吸电子取代基还是供电子取代基, 均能以较优的产率得到相应的环戊烯衍生物(表 2, **3j**~**3o**). 此外, 将底物 **1** 中的苯环改变为甲基、噻吩和萘环时, 该方法同样适用, 并以较高的产率给出相应的目标产物(表 2, **3p**~**3r**). 这些结果凸显了该方法具有广泛的底物范围.

图2 不同底物产生 α,β -不饱和酰基唑阳离子的途径Figure 2 α,β -Unsaturated acyl azolium generated from different substrates表1 合成多官能化环戊烯类化合物的反应条件优化^a

Table 1 Reaction optimization for the synthesis of multi-functionalized cyclopentene

Entry	Cat.	Base	Solvent	PCR ^b	Yield ^c / % of 3a
1	A	K ₂ CO ₃	DCM	HATU	17
2	B	K ₂ CO ₃	DCM	HATU	Trace
3	C	K ₂ CO ₃	DCM	HATU	Trace
4	D	K ₂ CO ₃	DCM	HATU	n.d. ^d
5	E	K ₂ CO ₃	DCM	HATU	n.d.
6	A	K ₂ CO ₃	DCM	CDI	n.d.
7	A	K ₂ CO ₃	DCM	DCC/HOBt	n.d.
8	A	CS ₂ CO ₃	DCM	HATU	46
9	A	^t BuONa	DCM	HATU	27
10	A	KOAc	DCM	HATU	21
11	A	DABCO	DCM	HATU	n.d.
12	A	Et ₃ N	DCM	HATU	n.d.
13	A	CS ₂ CO ₃	THF	HATU	30
14	A	CS ₂ CO ₃	DCE	HATU	62
15	A	CS ₂ CO ₃	Toluene	HATU	54
16	A	CS ₂ CO ₃	MeCN	HATU	86
17	A	CS ₂ CO ₃	Dioxane	HATU	37
18	A	CS ₂ CO ₃	DME	HATU	72
19 ^e	A	CS ₂ CO ₃	MeCN	HATU	70
20 ^f	A	CS ₂ CO ₃	MeCN	HATU	62

^a Conditions: $n(\mathbf{1a}) : n(\mathbf{2a}) = 1 : 1.2$, 0.20 mmol of **1a** was used in 2 mL of solvent at 25 °C. ^b HATU = 2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- N,N,N,N -tetramethyluronium hexafluorophosphate, DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane; triethylenediamine, CDI = N,N' -Carbonyldiimidazole, DCC = Dicyclohexylcarbodiimide, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazole, ^c Isolated yield by column chromatography. ^d n.d. = No reaction was detected by TLC. ^e Reaction performed at 15 °C. ^f Reaction performed at 35 °C.

此外, 对多取代环戊烯的不对称合成也进行了初步的探索. 结果表明, 在三氟甲磺酸铯和 HATU 存在下, 碳酸钾作为碱, 乙腈作为溶剂, 手性三唑催化剂前体盐 **F** 可以促进该反应进行, 并以 52% 的产率和 38% 的 *ee*

值得到目标产物(Scheme 2), 为该类化合物的不对称合成奠定了基础.

推测该反应的可能机理见图 3. 以化合物 **3a** 的合成为例, 首先在碱的作用下三唑卡宾前体盐 **A** 脱去

表 2 NHC 催化下多取代环戊烯的合成^a

Table 2 NHC-catalyzed Syntheses of multi-functionalized cyclopentenes

Entry	Product	R ¹	R ²	Yield ^b /%
1	3a	Ph	H	86
2	3b	2-ClC ₆ H ₄	H	82
3	3c	2-BrC ₆ H ₄	H	91
4	3d	3-FC ₆ H ₄	H	84
5	3e	4-BrC ₆ H ₄	H	80
6	3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	74
7	3g	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	89
8	3h	2-MeC ₆ H ₄	H	76
9	3i	4-MeOC ₆ H ₄	H	85
10	3j	2-ClC ₆ H ₄	4-Cl	72
11	3k	4-ClC ₆ H ₄	4-Cl	78
12	3l	4-ClC ₆ H ₄	4-Me	85
13	3m	4-ClC ₆ H ₄	4-MeO	84
14	3n	Ph	4-Me	82
15	3o	Ph	4-MeO	79
16	3p	Me	H	65
17	3q	2-Thienyl	H	62
18	3r	1-Naphthyl	H	87

^a Conditions: $n(1) : n(2) = 1 : 1.2$, 0.20 mmol of **1** was used in 2 mL of solvent at 25 °C. ^b Isolated yield by column chromatography.

图式 2 官能化环戊烯的不对称合成

Scheme 2 Asymmetric syntheses of functionalized cyclopentene

质子形成自由卡宾. 与此同时, α,β -不饱和羧酸 **1a** 与 HATU 生成 α,β -不饱和羧酸酯 **1a'**. 自由卡宾的孤对电子进攻 **1a'** 的羰基碳形成 α,β -不饱和酰基唑阳离子中间体 **I**. 底物 **2a** 经去质子化得到的 **2a'** 与中间体 **I** 发生 Michael 加成, 得到加成中间体 **II**, 接着互变异构为中间体 **II'**. 随后经分子内 Aldol 缩合得到环化中间体 **III**, 一步内酯化 **IV** 脱去自由卡宾得到不稳定的环戊烷并丁内酯 **V**, 完成催化循环. 最后 **V** 脱去 CO₂ 得到目标产物 **3a**.

2 结论

本文报道了利用氮杂环卡宾催化原位活化的 α,β -不饱和羧酸和 2-(2-氧代-2-芳乙基)丙二腈经过 Michael 加成、羟醛缩合、脱羧等串联步骤合成多取代环戊烯高效方法. 该方法为环戊烯骨架的多官能化修饰提供了新途

图 3 可能的反应机理

Figure 3 Possible mechanism

径, 具有反应条件温和、底物适用范围广且廉价易得、产率高和操作简洁等优点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所需溶剂均已做无水处理。柱层析所用石油醚需蒸馏并收集 60~90 °C 馏分, 使用 100~200 目硅胶。核磁共振仪: ^1H NMR 测试频率 Bruker DPX 400 MHz, ^{13}C NMR 测试频率 Bruker DPX 100 MHz, 并以 CDCl_3 为溶剂, 以四甲基硅烷 (TMS) 为内标。HRMS 谱由 micrOTOF-Q II 高分辨质谱仪测定。熔点测定使用 XT-5 型显微熔点测定仪。底物 **2** 的合成请查阅参考文献[6], α,β -不饱和羧酸及其他实验药品在安耐吉、北京伊诺凯科技有限公司、网化商城等公司购买。

3.2 化合物 3 的合成

向干燥的 10 mL Schlenk 反应管中加入反应物 **1** (0.2 mmol), **2** (0.24 mmol), 三唑催化剂前体 **A** (0.04 mmol, 10.9 mg), Cs_2CO_3 (0.50 mmol, 162.9 mg) 和 HATU (0.24 mmol, 91.2 mg) 的混合物, 通入氮气置换空气, 随后使用注射器将 2.0 mL 干燥乙腈注入 Schlenk 管。将反应体系置于 25 °C, 搅拌反应。薄层色谱 (TLC) 检测反应结束后, 减压蒸馏除去溶剂, 柱色谱分离产物 [洗脱剂: $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 10 : 1$], 得到白色或淡黄色固体 **3**。

2,4-二苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3a**): 白色固体, 产率 86%。m.p. 138~139 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51~7.37 (m, 10H, ArH), 6.29 (q, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 4.76 (q, $J=2.1$ Hz, 1H, CH), 3.71~3.59 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.0, 135.2, 133.0, 129.4, 129.2, 128.9, 128.3, 125.9, 124.5, 116.5, 114.4, 61.0, 44.9, 40.9; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 293.1049, found 293.1044.

2-(2-氯苯基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3b**): 白色固体, 产率 82%。m.p. 168~169 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59~7.23 (m, 9H, ArH), 6.27~6.08 (m, 1H, CH), 5.36 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, CH), 3.68 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.4, 135.1, 133.3, 132.7, 130.6, 130.3, 129.3, 129.2, 129.0, 127.4, 125.9, 123.6, 116.7, 114.1, 57.1, 45.4, 38.7; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 327.0659, found 327.0647.

2-(2-溴苯基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3c**): 白色固体, 产率 91%。m.p. 148~149 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 7.50~7.39 (m, 5H, ArH), 7.34 (td, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (dd, $J=7.7, 1.9$ Hz, 1H, ArH), 7.25~7.22 (m, 1H, ArH),

6.19~6.18 (m, 1H, CH), 5.36 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 3.73~3.62 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 141.4, 135.0, 133.7, 132.7, 130.8, 129.4, 129.3, 129.0, 128.0, 125.9, 123.8, 116.8, 114.1, 59.7, 45.3, 38.6; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 371.0154, found 371.0149.

2-(3-氟苯基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3d**): 白色固体, 产率 84%。m.p. 127~128 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51~7.35 (m, 6H, ArH), 7.22~7.03 (m, 3H, ArH), 6.26 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, CH), 4.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, CH), 3.73~3.59 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3 ($J=248.1$ Hz), 141.6, 137.7 ($J=7.1$ Hz), 132.7, 130.9 ($J=8.3$ Hz), 129.4, 129.0, 125.9, 124.1 ($J=3.0$ Hz), 123.6, 116.5 ($J=21.1$ Hz), 116.2, 115.3 ($J=22.2$ Hz), 114.1, 76.7, 60.5 ($J=1.6$ Hz), 44.9, 40.7; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 311.0955, found 311.0942.

2-(4-溴苯基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3e**): 白色固体, 产率 80%。m.p. 139~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59~7.56 (m, 2H, ArH), 7.48~7.39 (m, 5H, ArH), 7.27~7.25 (m, 2H, ArH), 6.24 (q, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 4.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 3.71~3.60 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.5, 134.2, 132.7, 132.4, 130.0, 129.4, 129.0, 125.9, 123.8, 123.7, 116.2, 114.3, 60.4, 44.8, 40.8; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 371.0154, found 371.0158.

2-(4-硝基苯基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3f**): 淡黄色固体, 产率 74%。m.p. 132~133 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38~8.28 (m, 2H, ArH), 7.63~7.56 (m, 2H, ArH), 7.52~7.40 (m, 5H, ArH), 6.28 (q, $J=1.9$ Hz, 1H, CH), 4.88 (q, $J=2.1$ Hz, 1H, CH), 3.79~3.64 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 148.6, 142.5, 142.4, 132.4, 129.7, 129.5, 129.1, 126.0, 124.4, 122.7, 115.7, 114.0, 60.3, 45.0, 40.7; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 338.0900, found 338.0885.

2-(3,5-二氯苯基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3g**): 白色固体, 产率 89%。m.p. 188~189 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.42 (m, 6H, ArH), 7.26 (d, $J=1.9$ Hz, 2H, ArH), 6.21 (q, $J=1.9$ Hz, 1H, CH), 4.70 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, CH), 3.75~3.62 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.3, 138.6, 135.9, 132.4, 129.8, 129.6, 129.0, 126.9, 126.0, 122.7, 115.9, 113.9, 60.1, 45.0, 40.5; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 339.0451, found 339.0433.

4-苯基-2-(邻甲苯基)环戊-3-烯-1,1-二腈(**3h**): 白色

固体, 产率 76%. m.p. 159~160 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.37 (m, 5H, ArH), 7.33~7.27 (m, 2H, ArH), 7.25~7.18 (m, 2H, ArH), 6.21~6.20 (m, 1H, CH), 5.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, CH), 3.66 (d, $J=1.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 140.5, 137.1, 133.6, 133.0, 131.4, 129.2, 129.1, 128.9, 127.7, 126.7, 125.9, 125.1, 117.3, 114.3, 57.1, 45.1, 39.1, 20.0; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1386, found 285.1378.

2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3i**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 107~108 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58~7.41 (m, 5H, ArH), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.32 (q, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 4.79 (q, $J=2.1$ Hz, 1H, CH), 3.89 (s, 3H, CH_3), 3.77~3.60 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.3, 140.6, 133.0, 129.5, 129.2, 128.9, 127.1, 125.9, 124.9, 116.6, 114.5, 60.5, 55.3, 44.7, 41.1; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.1155, found 323.1150.

2-(2-氯苯基)-4-(4-氯苯基)环戊-3-烯-1,1-二腈(**3j**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 162~163 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (dd, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 7.41 (s, 4H, ArH), 7.36 (td, $J=7.7, 1.9$ Hz, 1H, ArH), 7.31~7.35 (m, 1H, ArH), 7.23 (dd, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 6.17 (dt, $J=2.7, 1.8$ Hz, 1H, CH), 5.36 (q, $J=1.9$ Hz, 1H, CH), 3.65 (q, $J=1.7$ Hz, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 140.3, 135.3, 135.1, 133.1, 131.2, 130.7, 130.4, 129.2, 129.1, 127.4, 127.2, 124.4, 116.6, 114.0, 57.2, 45.4, 38.8; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.0451, found 339.0444.

2,4-双(4-氯苯基)环戊-3-烯-1,1-二腈(**3k**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 131~132 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.37 (d, $J=6.5$ Hz, 6H, ArH), 7.31 (d, $J=8.3, 2\text{H}$, ArH), 6.23 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, CH), 4.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 3.78~3.46 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 140.4, 135.6, 135.3, 133.5, 131.2, 129.6, 129.5, 129.2, 127.1, 124.5, 116.0, 114.1, 60.3, 44.8, 40.9; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.0451, found 339.0442.

2-(4-氯苯基)-4-(对甲苯基)环戊-3-烯-1,1-二腈(**3l**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 162~163 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.19 (m, 8H, ArH), 6.17 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 4.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, CH), 3.70~3.55 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.3, 139.5, 135.4, 133.9, 129.9, 129.7, 129.6, 129.4,

125.8, 122.8, 116.3, 114.3, 60.3, 44.8, 40.8, 21.3; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 341.0816, found 341.0811.

2-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)环戊-3-烯-1,1-二腈(**3m**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 167~168 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.25 (m, 6H, ArH), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, CH), 4.71 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, CH_3), 3.66~3.55 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.4, 140.9, 135.3, 134.0, 129.7, 129.4, 127.3, 125.4, 121.5, 116.3, 114.4, 114.3, 60.3, 55.4, 44.9, 40.8; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.0765, found 357.0754.

4-(4-甲基苯基)-2-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3n**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 160~161 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.34 (m, 7H, ArH), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH), 6.21 (q, $J=2.0$ Hz, 1H, CH), 4.73 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, CH), 3.66~3.55 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 140.8, 139.3, 135.4, 130.1, 129.5, 129.3, 129.1, 128.3, 125.8, 123.4, 116.5, 114.4, 60.9, 44.8, 40.9, 21.2; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 307.1205, found 307.1194.

4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3o**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 151~152 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48~7.31 (m, 7H, ArH), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, CH), 4.73 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, CH_3), 3.66~3.55 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.3, 140.4, 135.5, 129.3, 129.1, 128.3, 127.2, 125.6, 122.1, 116.6, 114.5, 114.2, 61.0, 55.4, 44.9, 40.9; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.1155, found 323.1154.

2-甲基-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3p**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 67~68 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.33 (m, 5H, ArH), 6.06 (q, $J=1.9$ Hz, 1H, CH), 3.63~3.46 (m, 3H, CH, CH_2), 1.47 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 138.5, 133.1, 128.9, 128.8, 126.9, 125.7, 116.5, 114.8, 50.2, 44.5, 38.8, 16.5; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 231.0892, found 231.0881.

4-苯基-2-(噻吩-2-基)环戊-3-烯-1,1-二腈(**3q**): 淡黄色固体, 产率 62%. m.p. 99~100 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.35 (m, 6H, ArH, CH), 7.17 (dt, $J=3.6, 1.0$ Hz, 1H, CH), 7.10 (dd, $J=5.1, 3.6$ Hz, 1H, CH), 6.31 (dt, $J=2.6, 1.8$ Hz, 1H, CH), 5.03 (q, $J=1.9$ Hz, 1H, CH), 3.74~3.57 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 140.9, 137.7, 132.7, 129.4, 129.0, 127.9,

127.6, 126.8, 126.0, 124.3, 116.4, 114.0, 56.0, 44.1, 41.0; HRMS calcd for $C_{17}H_{12}N_2SNa [M+Na]^+$ 299.0613, found 299.0602.

2-(蔡-1-基)-4-苯基环戊-3-烯-1,1-二腈(**3r**): 白色固体, 产率 87%, m.p. 171~172 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.93~7.84 (m, 4H, ArH), 7.54~7.39 (m, 8H, ArH), 6.37 (q, $J=1.9$ Hz, 1H, CH), 4.93 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, CH), 3.77~3.64 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 141.1, 133.6, 133.3, 133.0, 132.7, 129.2, 129.2, 129.0, 128.1, 127.8, 127.7, 126.8, 126.7, 125.9, 125.6, 124.5, 116.6, 114.4, 61.1, 45.0, 40.9; HRMS calcd for $C_{23}H_{17}N_2 [M+H]^+$ 321.1386, found 321.1375.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3r** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Mao, S.-C.; Guo, Y.-W. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1209.
(b) Yu, X.-Q.; He, W.-F.; Liu, D.-Q.; Feng, M.-T.; Fang, Y.; Wang, B.; Feng, L.-H.; Guo, Y.-W.; Mao, S.-C. *Phytochemistry* **2014**, *103*, 162.
(c) Li, X.-L.; He, W.-F.; Li, J.; Lan, L.-F.; Li, X.-W.; Guo, Y.-W. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 1146.
(d) Wang, Y.; Wei, D.; Wang, Y.; Zhang, W.; Tang, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 279.
- [2] (a) Zhang, Y.-M.; Tan, N.-H.; He, M.; Lu, Y.; Shang, S.-Q.; Zheng, Q.-T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4319.
(b) Ito, Y.; Takahashi, K.; Nagase, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4640.
- [3] (a) Jaroszewski, J. W.; Ramussen, A. B.; Rasmussen, H. B.; Olsen, C. E.; Joergensen, L. B. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 649.
(b) Andersen, L.; Adersen, A.; Jaroszewski, J. W. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1049.
(c) Bylov, T.; Franzyk, H.; Jaroszewski, J. W. *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 695.
- [4] Xie, J.; Shang, H.; Luo, L. *CN 101851177*, **2010**.
- [5] Aillard, P.; Gicquel, M.; Yavari, K.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5853.
- [6] Alishetty, S.; Shih, H. P.; Han, C. C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2513.
- [7] Clergue, S.; Rousseau, O.; Delaunay, T.; Dequierez, G.; Tran, T. V.; El Aakchioui, S.; Barozzino-Consiglio, G.; Robiette, R. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 11417.
- [8] (a) Sun X.; Wu J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 745.
(b) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
(c) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336.
(d) Qu, M.; He J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1388.
(e) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.
(f) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 314.
(g) De Sarkar, S.; Biswas, A.; Samanta, R. C.; Studer, A. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 4664.
(h) Sun, L.; Liang, Z.; Ye, S. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 841.
(i) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
(j) Flanagan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
- (k) Yu, F.; Lu, Y.; Yuan, B.; Xie, C.; Yu, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2223 (in Chinese).
(于凤丽, 鲁玉倩, 袁冰, 解从霞, 于世涛, 有机化学, **2015**, *35*, 2223.)
- (l) Candish, L.; Gillard, R. M.; Fernando, J. E. M.; Levens, A.; Lupton, D. W. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 522.
- (m) Wang, A.; Xiao, Y.; Zhou, Y.; Xu, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2590 (in Chinese).
(王翱, 肖永龙, 周宇, 徐进宜, 柳红, 有机化学, **2017**, *37*, 2590.)
- (n) Ye, M.; Shen, P.; Duan, W.; Song, C.; Ma, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2919 (in Chinese).
(叶梦, 申盼盼, 段文增, 宋淳, 马玉道, 有机化学, **2017**, *37*, 2919.)
- (o) Zhang, J.; Du, G.; Gu, C.; Dai, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 914 (in Chinese).
(张洁, 杜广芬, 顾承志, 代斌, 有机化学, **2017**, *37*, 914.)
- (p) Wang, N.; Xu, J.; Lee, J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6852.
- (q) Wang, Y.; Wei, D.; Zhang, W. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 338.
- (r) Ju, L.; Ma, C.; Tang, M.; Wang, Y.; Yu, X.; Ma, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3056 (in Chinese).
(巨磊, 马春梅, 唐蜜, 王妍卉, 虞心红, 马红梅, 有机化学, **2018**, *38*, 3056.)
- [9] (a) Rong, Z.-Q.; Jia, M.-Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4080.
(b) Mahatthananchai, J.; Kaebamrung, J.; Bode, J. W. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 494.
(c) Lu, H.; Liu, J.-Y.; Li, C.-G.; Lin, J.-B.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4473.
- [10] Xu, J.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5028.
- [11] Cheng, J.; Huang, Z.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8592.
- [12] (a) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176.
(b) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4694.
(c) Candish, L.; Lupton, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 58.
- [13] (a) Sun, F.-G.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134.
(b) Yao, C.; Wang, D.; Lu, J.; Li, T.; Jiao, W.; Yu, C. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 1914.
(c) Yetra, S. R.; Bhunia, A.; Patra, A.; Mane, M. V.; Vanka, K.; Biju, A. T. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1089.
(d) Mondal, S.; Yetra, S. R.; Patra, A.; Kunte, S. S.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14539.
(e) Xie, Y.; Que, Y.; Li, T.; Zhu, L.; Yu, C.; Yao, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1829.
(f) Qiao, Y.; Wei, D.; Chang, J. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 8619.
(g) Wang, Y.; Wu, B.; Zheng, L.; Wei, D.; Tang, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 190.
(h) Yu, C.; Shen, S.; Jiang, L.; Li, J.; Lu, Y.; Li, T.; Yao, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9149.
- [14] (a) Kaebamrung, J.; Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810.
(b) Zhu, Z.-Q.; Zheng, X.-L.; Jiang, N.-F.; Wan, X.; Xiao, J.-C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8670.
- [15] Mahatthananchai, J.; Bode, J. W. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696.
- [16] Chen, X.-Y.; Gao, Z.-H.; Song, C.-Y.; Zhang, C.-L.; Wang, Z.-X.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11611.
- [17] (a) Que, Y.; Li, T.; Yu, C.; Wang, X.-S.; Yao, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3289.
(b) Que, Y.; Lu, Y.; Wang, W.; Wang, Y.; Wang, H.; Yu, C.; Li, T.; Wang, X.-S.; Shen, S.; Yao, C. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 678.
- [18] Que, Y.; Xie, Y.; Li, T.; Yu, C.; Tu, S.; Yao, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6234.
- [19] Wang, Y.; Pan, J.; Dong, J.; Yu, C.; Li, T.; Wang, X.-S.; Shen, S.; Yao, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1790.
- [20] Hu, Y.; Pan, D.; Cong, L.; Yao, Y.; Yu, C.; Li, T.; Yao, C. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 1708.

(Zhao, X.)