由 γ -硝基腈合成 4,5-二氢吡咯衍生物

文 婷 康 梦 陈战国*

(陕西师范大学化学化工学院 陕西省大分子科学重点实验室 西安 710119)

摘要 建立了由 γ -硝基腈合成 4,5-二氢吡咯衍生物的新方法. 用还原铁粉和浓盐酸混合体系作为还原剂, 以甲醇为溶剂, γ -硝基腈在 30 °C 下其硝基被还原成氨基, 该氨基与分子内的氰基自发地发生亲核加成反应和重排反应, 形成一系列 4,5-二氢吡咯杂环化合物. 在优化条件下, 不同结构的 γ -硝基腈均能以满意的收率转变成 4,5-二氢吡咯衍生物, 说明该反应具有较好的普适性. 根据实验结果, 提出了可能的反应机理.

关键词 4,5-二氢吡咯衍生物; γ -硝基腈; 丙二腈; 氰基乙酸乙酯

Synthesis of 4,5-Dihydropyrrole from γ -Nitro-nitrile

Wen, Ting Kang, Meng Chen, Zhanguo*

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

Abstract A new method for the synthesis of 4,5-dihydropyrrole derivatives from γ -nitro-nitriles is described. In this procedure, the nitro groups of nitro-nitriles were reduced into amines under Fe+HCl system in methanol at 30 °C firstly. And then the amino-groups reacted with cyano groups to form target compounds via intramolecular nucleophilic addition reaction and rearrangement reaction. Under the optimized conditions, all γ -nitro-nitriles can be easily converted into 4,5-dihydropyrrole derivatives in satisfactory yield. It shows that the reaction has better universality. Based on the experimental results, the possible reaction mechanism was proposed.

Keywords 4,5-dihydropyrrole derivative; γ -nitro-nitrile; malonitrile; ethyl cyanoacetate

二氢吡咯是一类重要的五元含氮杂环化合物, 它们在许多医药试剂和天然产物的核心功能结构^[1]. 除此之外, 它们也是合成许多含氮杂环化合物和生物分子的重要合成前体^[2], 文献已报道了很多合成二氢吡咯类化合物的有效方法^[3]. 所报道的方法中, 多数是 2,5-和 2,3-二氢吡咯的合成策略, 虽然已有 4,5-二氢吡咯合成方法的报道^[4], 但 4,5-二氢吡咯的合成方法依然相对较少. 基于 4,5-二氢吡咯在天然产物合成^[1a,1c,2a]及自旋捕获实验^[5]的广泛应用, 不断发展新的 4,5-二氢吡咯有效合成方法显得非常重要.

β -硝基苯乙烯是一类反应活性很高的缺电子烯烃, 被广泛用作迈克尔加成反应的受体^[6]. 近年来我们研究小组对该反应进行了进一步的研究, 发现以这种加成方式可以给碳碳双键上同时引入氨基和卤素, 形成一系列氨卤加成产物^[7]. 在此基础上, 我们设想在 β -硝基苯乙

烯碳碳双键上以迈克尔加成的方式引入含有氰基的活性亚甲基化合物, 形成一类 γ -硝基腈, 再将 γ -硝基腈的硝基还原成氨基, 新形成的氨基立即发生分子内的关环反应和重排反应, 形成 4,5-二氢吡咯. 实验证明, 这种研究策略可行, 多数能得到很好的收率, 并且该反应对由活性亚甲基化合物如丙二腈和 α -氰基乙酸乙酯与 β -硝基苯乙烯衍生物形成的 γ -硝基腈均有很好的容忍性.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

为了建立由 γ -硝基腈一步合成 4,5-二氢吡咯衍生物的新方法, 本研究重点探索了 **3a** 和 **3b** 中的硝基经过还原之后发生分子内关环反应和重排反应形成产物 **4a** 和 **4b** 的情况(Scheme 1), 其中 γ -硝基腈 **3a** 和 **3b** 分别按照文献^[6d]和文献^[8]合成. 在此, 首先对产物 4,5-二氢吡

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

Received May 14, 2019; revised June 28, 2019; published online July 17, 2019.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shaanxi Province (No. 2009JM2011).

陕西省自然科学基金(No. 2009JM2011)资助项目.

咯衍生物 **4a** 和 **4b** 的合成反应条件进行了优化.

图式 1 由 β -硝基苯乙烯与丙二腈或氰基乙酸乙酯合成 4,5-二氢吡咯衍生物

Scheme 1 Synthesis of 4,5-dihydropyrrole derivatives via β -nitrostyrene derivatives with malonitrile or ethyl cyanoacetate

用 β -硝基苯乙烯(**1-1**)和丙二腈(**2a**)的加成产物 γ -硝基腈(**3a-1**)作为反应原料, 在还原铁粉和浓盐酸的存在下, 甲醇为溶剂, 30 $^{\circ}\text{C}$ 下建立一个反应模型. 对于该反应体系, 为了保证硝基迅速完全被还原成氨基, 还原 Fe 粉和浓 HCl 应过量, 本体系设定的物料比为 $n(\text{3a-1}) : n(\text{还原 Fe 粉}) : n(\text{浓 HCl}) = 1 : 10 : 10$.

在还原铁粉和浓盐酸的存在下, 首先对常用溶剂进行了考察, 结果见表 1. 由表 1 (Entries 1~9)可知, 该反应在甲醇溶剂中的产率最高(59%). 在乙醇、丙酮、四氢呋喃(THF)和二氯甲烷中的产率均处于中等偏下的程度, 而在二甲基亚砜(DMSO)和 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)中仅得到痕量产物, 当分别选用甲苯和水为溶剂时该反应均不能进行. 为了消除溶剂的溶解性对反应收率的影响, 在醇中混入四氢呋喃, 即用混合溶剂进行反应 [$V(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) : V(\text{THF}) = 1 : 1$] (表 1, Entry 11), 发现产率仅为 55%, 仍没有甲醇时的产率高. 为了获得最佳反应条件, 在上述条件下对反应温度也进行了筛选, 结果见表 1. 由表 1 (Entries 1, 12~14)可知, 温度过低或过高都会影响反应产率. 当温度为 0 $^{\circ}\text{C}$ 时, 反应 24 h 时, 产率只能达到 36%, 而将温度升高到 80 $^{\circ}\text{C}$ 时, 产率又下降到 16%, 由此可见, 温度对反应的影响也较大. 综合上述考察条件, 确定了该反应的最佳反应条件为: 在甲醇中, 30 $^{\circ}\text{C}$ 下反应, $n(\gamma\text{-硝基腈}) : n(\text{还原 Fe 粉}) : n(\text{浓 HCl}) = 1 : 10 : 10$.

表 1 溶剂、温度对反应的影响^a

Table 1 Effect of solvent and temperature to the reaction

Entry	$T/^{\circ}\text{C}$	Solvent	t/h	Yield ^b /%
1	30	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	3	49
2	30	CH_3OH	3	59
3	30	CH_3COCH_3	2	37
4	30	THF	1.5	30
5	30	DMSO	24	Trace
6	30	DMF	2	Trace
7	30	CH_2Cl_2	12	20
8	30	Toluene	12	NR ^c
9	30	H_2O	24	NR ^c
10	80	H_2O	24	26
11	30	$V(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}) : V(\text{THF}) = 1 : 1$	24	55
12	0	CH_3OH	24	36
13	50	CH_3OH	24	42
14	80	CH_3OH	24	16

^a Reaction conditions: **3a-1** (1 mmol), Fe (10 mmol), HCl (10 mmol), solvent (5 mL), 30 $^{\circ}\text{C}$. ^b Isolated yield. ^c No reaction.

1.2 γ -硝基腈结构对反应的影响

为了探索反应的普适性, 在上述最佳反应条件下, 对由各种 β -硝基苯乙烯与不同结构的活泼亚甲基化合物形成的加成产物, 即 γ -硝基腈, 通过还原反应和关环反应形成 4,5-二氢吡咯衍生物进行了考察, 结果见表 2. 由表 2 可知, 在最佳反应条件下, 不同结构的 γ -硝基腈通过上述反应均能顺利生成 4,5-二氢吡咯衍生物, 但 γ -硝基腈结构不同, 其反应活性也表现出差异.

当活泼亚甲基化合物为丙二腈(**2a**)时, 所形成的各种不同结构的 γ -硝基腈均能通过还原-关环-异构化顺利转变成相应的目标产物(表 2, Entries 1~10), 大部分产率都在 50%以上, 最高产率可达 71% (表 2, Entry 7). 从 γ -硝基腈的结构来看, 当苯环上连有吸电子基时(如 Cl, Br, F), 得到的目标产物产率较高(表 2, Entries 7~9, 65%~71%), 但当苯环上连有给电子基时(如 OCH_3 和 CH_3), 得到的目标产物产率相对较低(表 2, Entries 2~6, 46%~63%), 而当 γ -硝基腈结构中的芳环为稠环(萘环)时, 仍能得到 45%的目标产物(表 2, Entry 10). 但芳基为呋喃基时, 没有得到合环后的目标产物.

当活泼亚甲基化合物为氰基乙酸乙酯(**2b**)时, 所形成的各种不同结构的 γ -硝基腈也能通过还原-关环-重排, 顺利转变成相应的目标产物, 反应情况表现出与上述反应相似的规律性(表 2, Entries 11~22), 大部分产率都在 60%以上. 当 γ -硝基腈的芳基为萘环时, 也能得到

表 2 γ -硝基腈结构对反应的影响^a
Table 2 Effect of γ -nitro-nitrile structure to the reaction

Entry	Ar	Product	Yield ^b /%
1	C ₆ H ₅	4a-1	59
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4a-2	63
3	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	4a-3	53
4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4a-4	51
5	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	4a-5	52
6	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	4a-6	46
7	4-FC ₆ H ₄	4a-7	71
8	4-ClC ₆ H ₄	4a-8	66
9	4-BrC ₆ H ₄	4a-9	65
10	2-Naphthyl	4a-10	45
11	C ₆ H ₅	4b-1	62
12	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4b-2	65
13	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	4b-3	53
14	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4b-4	65
15	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	4b-5	66
16	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	4b-6	48
17	4-FC ₆ H ₄	4b-7	65
18	4-ClC ₆ H ₄	4b-8	66
19	4-BrC ₆ H ₄	4b-9	64
20	2-Naphthyl	4b-10	45
21	2-Furyl	4b-11	47
22	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	4b-12	58

^a Reaction conditions: **3a** or **3b** (1 mmol), Fe (10 mmol), HCl (10 mmol), solvent (5 mL), 30 °C. ^b Isolated yield.

45%的目标产物(表 2, Entry 18). 比较有趣的是当 γ -硝基腈的芳基为呋喃环时, 仍能得到 47%的目标产物(表 2, Entry 21). 值得一提的是, 当活泼亚甲基化合物为氰基乙酸乙酯(**2b**)时, 得到的 4,5-二氢吡咯衍生物是一个环中氮原子上连有羟基的产物, 我们认为可能是硝基在没有完全还原成氨基时就进行了关环反应所致, 即在还原反应中, 当 NO₂ 形成 NHOH 官能团时, 亲核加成反应就开始了. 为了使 NO₂ 还原成 NH₂, 实验中加大了还原剂的用量(正常用量的 2 倍), 同时将反应温度提高到 80 °C, 其产物结构中 4,5-二氢吡咯环中氮原子仍然连有羟基, 说明底物结构不同, 产物结构也有所不同.

为了进一步扩大反应试剂的适应范围, 用活泼亚甲基化合物戊二酮(**2c**)、丙二酸二乙酯(**2d**)分别与 β -硝基苯乙烯(**1-1**)反应, 先形成相应的 γ -硝基化合物, 再在优化条件下进行还原关环, 同样得到了相应的产物 (Scheme 2), 说明该反应对活泼亚甲基化合物有广泛的

适应性. 所不同的是, 前者得到的是吡咯衍生物 **4c**, 后者得到的是四氢吡咯酮衍生物 **4d**.

图式 2 由 β -硝基苯乙烯与戊二酮及丙二酸二乙酯合成 4,5-二氢吡咯

Scheme 2 Synthesis of 4,5-dihydropyrrole derivatives via β -nitrostyrene derivatives with pentanedione and diethyl malonate

1.3 可能的反应机理

根据上述实验结果, 当 γ -硝基腈的硝基被还原后, 一步完成了合环及重排反应形成目标产物 4,5-二氢吡咯衍生物. 在此, 提出了可能的反应机理: γ -硝基腈(**3a**)的硝基在还原铁粉和浓盐酸的存在下被还原成氨基, 形成中间产物 **3aA**, **3aA** 氨基上的氮原子有孤电子对, 是一个很好的亲核试剂, 而 **3aA** 分子内的氰基由于自然极化使碳原子具有接受亲核试剂的能力. 因此, 氨基能够自发地进攻氰基碳原子发生分子内的亲核加成反应, 得到一个中间产物亚胺 **3aB**, 再经重排形成 4,5-二氢吡咯衍生物 **4a** (Scheme 3). 而产物 **4b** 最终生成 *N*-羟基-4,5-二氢吡咯可能是因为硝基在没有完全还原成氨基时, 即在还原反应中, 当 NO₂ 形成 NHOH 官能团时, 亲核加成反应就开始了, 反应机理如 Scheme 4.

图式 3 形成 **4a** 的可能反应机理
Scheme 3 Possible reaction mechanism of forming compound **4a**

图式 4 形成 **4b** 的可能反应机理Scheme 4 Possible reaction mechanism of forming compounds **4b**

2 结论

以 γ -硝基腈为原料, 在还原铁粉和浓盐酸的存在下, 甲醇作溶剂, 30 °C 下建立了合成 4,5-二氢吡咯衍生物的新方法. 该法操作简单, 收率满意, 对底物和反应试剂的容忍性强, 原料和还原剂廉价易得, 为合成 4,5-二氢吡咯衍生物提供了一个有效途径.

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), BSA124S 电子天平(德国赛多利斯集团), IKAHB-10 旋转蒸发器(德国 IKA 集团), MAXIS 高分辨液质联用 LC-MS(瑞士 Bruker 公司), XT5A 显微熔点测定仪(微电脑控制型, 北京市科仪光电仪器厂制造, 熔点未经校正).

芳醛、硝基甲烷、丙二腈、氰基乙酸乙酯、戊二酮、丙二酸二乙酯、还原铁粉、浓盐酸、甲醇、碳酸氢钠、二氯甲烷、乙醇、丙酮、THF、DMF、DMSO- d_6 、甲苯、石油醚、乙酸乙酯等, 以上所用试剂为分析纯, 使用前未经纯化处理.

β -硝基苯乙烯衍生物 **1** 的合成按照参考文献[9]方法进行, γ -硝基腈(**3a**)按照参考文献[6d]的方法合成, γ -硝基腈(**3b**)按照参考文献[8]合成, 以 β -硝基苯乙烯衍生物(**1**)与氰基乙酸乙酯(**2b**)为原料合成.

3.2 4,5-二氢吡咯衍生物的合成

以 **4a-1** 化合物的合成为例. 将 1 mmol γ -硝基腈(**3a-1**), 5 mL 甲醇, 0.30 mL 浓盐酸, 10 mmol 还原铁粉置于反应瓶中, 30 °C 下搅拌 4 h, 反应液由无色透明变为墨绿色浑浊液, 用薄层色谱跟踪反应. 待反应结束后, 向反应瓶中加入少量饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7~8,

再将反应液过滤, 除去固体残渣. 将滤液用乙酸乙酯萃取分离, 有机相经干燥、减压蒸馏后, 粗产物经硅胶薄层色谱分离, 展开剂为二氯甲烷和甲醇混合液 [$V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{CH}_3\text{OH}) = 30 : 1$], 得到 2-氨基-3-氰基-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡咯(**4a-1**), 白色固体, 产率 59%. m.p. 144~145 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.33~7.30 (m, 2H), 7.26~7.19 (m, 3H), 6.24 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.08~4.05 (m, 1H), 3.71~3.61 (m, 1H), 3.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.7, 145.3, 128.4, 127.1, 126.44, 122.8, 53.17, 52.92, 46.05; IR (KBr) ν : 2965, 2762, 2164, 1705, 1553, 1445, 1263, 1015, 897, 696, 480 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 186.1025, found 186.1029.

2-氨基-3-氰基-4-(4-甲基苯基)-4,5-二氢-1H-吡咯(**4a-2**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 134~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.13~7.12 (m, 4H), 6.22 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.6, 142.2, 135.4, 128.9, 127.0, 122.7, 53.24, 53.03, 45.74, 20.61; IR (KBr) ν : 3002, 2776, 2158, 1699, 1549, 1464, 1263, 1015, 897, 669, 482 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 200.1182, found 200.1193.

2-氨基-3-氰基-4-(3,4-二甲基苯基)-4,5-二氢-1H-吡咯(**4a-3**): 白色固体, 产率 53%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.08~6.94 (m, 3H), 6.21 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.6, 142.6, 135.9, 134.1, 129.4, 128.2, 124.5, 122.7, 53.25, 53.10, 45.74, 19.47, 18.93; IR (KBr) ν : 3396, 3217, 2924, 2152, 1583, 1468, 1304, 1018, 818, 698, 446 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 214.1338, found 214.1339.

2-氨基-3-氰基-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯(**4a-4**): 白色固体, 产率 51%. m.p. 138~139 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.16 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.01 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.6, 157.9, 137.2, 128.1, 122.8, 113.8, 55.00, 53.39, 53.12, 45.33; IR (KBr) ν: 3119, 2926, 2850, 2154, 1705, 1512, 1261, 1065, 951, 656, 513 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₄N₃O [M+H]⁺ 216.1131, found 216.1132.

2-氨基-3-氰基-4-(3-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯(**4a-5**): 白色固体, 产率 52%. m.p. 122~124 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.23~7.21 (m, 1H), 6.85~6.80 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.08 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.8, 159.4, 147.0, 129.5, 122.8, 119.4, 112.9, 111.7, 54.95, 53.12, 52.52, 46.05; IR (KBr) ν: 3383, 3082, 2937, 2154, 1587, 1464, 1281, 1138, 1065, 951, 787, 700, 615, 513 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₄N₃O [M+H]⁺ 216.1131, found 216.1127.

2-氨基-3-氰基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯(**4a-6**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 152~153 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.57 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.07 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.8, 152.9, 140.9, 136.1, 122.8, 104.3, 59.95, 55.78, 53.26, 52.47, 46.50; IR (KBr) ν: 3225, 2964, 2852, 2164, 1994, 1508, 1421, 1323, 1124, 1003, 895, 656, 480 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₇N₃O₃Na [M+Na]⁺ 298.1162, found 298.1164.

2-氨基-3-氰基-4-(4-氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯(**4a-7**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 130~131 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.27~7.12 (m, 4H), 6.31 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.04 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.8, 161.1 (¹*J*=240.0 Hz), 141.5, 128.9 (³*J*=8.0 Hz), 122.8, 115.1 (²*J*=21.0 Hz), 53.21, 52.88, 45.29; IR (KBr) ν: 3327, 2910, 2189, 1688, 1605, 1512, 1394, 1231, 1016, 910, 829 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₁H₁₁FN₃ [M+H]⁺ 204.0931, found 204.0930.

2-氨基-3-氰基-4-(4-氯苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯(**4a-8**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 142~143 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.37~7.35 (m, 2H), 7.28~7.26 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.07 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz,

DMSO-*d*₆) δ: 164.6, 144.2, 131.0, 128.9, 128.3, 122.5, 52.99, 52.52, 45.33; IR (KBr) ν: 3441, 3346, 2880, 2154, 1514, 1315, 1013, 895, 696, 484 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₁H₁₁ClN₃ [M+H]⁺ 220.0636, found 220.0637.

2-氨基-3-氰基-4-(4-溴苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯(**4a-9**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 159~161 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.50~7.48 (m, 2H), 7.21~7.19 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.70~3.66 (m, 1H), 3.04 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.8, 144.8, 131.3, 129.3, 122.6, 119.4, 52.89, 52.54, 45.39; IR (KBr) ν: 3247, 3030, 2827, 1736, 1406, 1319, 1011, 914, 812, 698, 480 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₁H₁₁BrN₃ [M+H]⁺ 264.0130, found 264.0145.

2-氨基-3-氰基-4-(2-萘基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯(**4a-10**): 白色固体, 产率 45%. m.p. 151~153 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.12~8.10 (m, 1H), 7.94~7.92 (m, 1H), 7.81~7.79 (m, 1H), 7.52~7.50 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.02~3.97 (m, 1H), 3.04 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.9, 140.4, 133.7, 131.1, 128.6, 126.9, 126.0, 125.6, 125.5, 123.8, 123.4, 123.0, 52.38, 50.22, 41.97; IR (KBr) ν: 3030, 2957, 2762, 2156, 1701, 1560, 1267, 1015, 895, 746, 476 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₄N₃ [M+H]⁺ 236.1182, found 236.1177.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-苯基-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-1**): 无色油状物, 产率 62%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38~7.35 (m, 2H), 7.32~7.27 (m, 3H), 5.84 (s, 2H), 4.27~4.22 (m, 2H), 4.02~3.94 (m, 2H), 3.83~3.79 (m, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.4, 143.6, 140.5, 129.5, 128.2, 127.6, 62.85, 62.70, 53.85, 39.23, 14.42. IR (KBr) ν: 3736, 3126, 2185, 1735, 1088 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 249.1233, found 249.1225.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(4-甲基苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-2**): 无色油状物, 产率 65%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (s, 4H), 4.26~4.21 (m, 2H), 3.97~3.89 (m, 2H), 3.81~3.80 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.5, 143.6, 137.9, 137.4, 130.2, 127.5, 62.83, 62.78, 53.92, 38.90, 21.36, 14.45; IR (KBr) ν: 3850, 3431, 2353, 2170, 1706, 1138 cm⁻¹; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 263.1390, found 263.1385.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(3,4-二甲苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-3**): 无色油状物, 产率 53%. ¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.26~4.21 (m, 2H), 3.92~3.91 (m, 2H), 3.81~3.79 (m, 1H), 2.25~2.24 (m, 6H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 143.4, 138.0, 137.80, 136.6, 130.6, 128.8, 124.9, 62.90, 62.77, 53.98, 38.76, 20.12, 19.69, 14.44; IR (KBr) ν : 3440, 2922, 2355, 2170, 1738, 1074 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.1366, found 299.1366.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-4**): 无色油状物, 产率 58%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.24~4.22 (m, 2H), 3.94~3.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 159.4, 143.9, 132.3, 128.7, 114.8, 62.72, 62.65, 55.62, 54.03, 38.67, 14.40; IR (KBr) ν : 3692, 3308, 3053, 2181, 1745, 1248 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.1339, found 279.1339.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(3-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-5**): 无色油状物, 产率 66%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26~7.24 (m, 1H), 6.85~6.80 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 4.26~4.21 (m, 2H), 3.95~3.92 (m, 2H), 3.84~3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.4, 160.4, 143.9, 141.9, 130.6, 119.7, 113.5, 113.3, 62.84, 62.46, 55.61, 53.71, 39.27, 14.41; IR (KBr) ν : 3690, 3304, 3157, 2839, 2181, 1751 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.1339, found 279.1333.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-6**): 无色油状物, 产率 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.48 (s, 2H), 4.28~4.23 (m, 2H), 3.98~3.91 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 154.0, 143.7, 137.9, 136.0, 104.6, 62.91, 62.52, 61.14, 56.57, 53.96, 39.47, 14.44; IR (KBr) ν : 3639, 3312, 2961, 2837, 1736, 1512, 1327 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.1370, found 361.1364.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(4-氟苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-7**): 无色油状物, 产率 65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26~7.23 (m, 2H), 7.06~7.02 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.27~4.22 (m, 2H), 3.99~3.93 (m, 1H), 3.91~3.87 (m, 1H), 3.78~3.77 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 162.6

($^1J=245.5$ Hz), 143.7, 136.1 ($^4J=3.0$ Hz), 129.1 ($^3J=8.1$ Hz), 116.4 ($^2J=21.4$ Hz), 62.95, 62.60, 53.91, 38.65, 14.43; IR (KBr) ν : 3688, 3134, 2185, 1736, 1603, 1512, 1099 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1139, found 267.1138.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(4-氯苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-8**): 无色油状物, 产率 66%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.28~4.22 (m, 2H), 3.98~3.87 (m, 2H), 3.78~3.76 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 143.3, 138.9, 134.2, 129.7, 129.0, 63.04, 62.55, 53.73, 38.65, 14.47; IR (KBr) ν : 3693, 3306, 2162, 1705, 1596, 1493, 1213 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.0843, found 283.0840.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(4-溴苯基)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-9**): 无色油状物, 产率 64%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.25~4.23 (m, 2H), 3.94~3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 1.28 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 143.8, 139.3, 132.6, 129.4, 122.1, 63.00, 62.32, 53.64, 38.82, 14.43; IR (KBr) ν : 3690, 3306, 3066, 2928, 2498, 1734, 1553 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.0338, found 327.0338.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(2-萘)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-10**): 无色油状物, 产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 7.85~7.80 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.50~7.48 (m, 2H), 7.37~7.35 (m, 1H), 4.25~4.20 (m, 2H), 4.13~4.07 (m, 1H), 4.00~3.95 (m, 1H), 3.93~3.92 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.4, 143.9, 137.5, 133.7, 133.1, 129.6, 128.1, 128.1, 127.0, 126.9, 126.7, 125.0, 62.93, 62.55, 53.77, 39.41, 14.44; IR (KBr) ν : 3850, 3418, 2963, 2355, 2170, 1735, 1076 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1390, found 299.1386.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(2-呋喃)-4,5-二氢-1-羟基-吡咯(**4b-11**): 无色油状物, 产率 47%. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 7.39 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.28~4.23 (m, 2H), 4.09~4.08 (m, 2H), 3.95~3.94 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 152.0, 143.2, 142.9, 110.9, 107.4, 62.98, 59.58, 50.79, 32.84, 14.45; IR (KBr) ν : 3653, 3325, 2963, 1738, 1589, 1259, 1018 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1026, found 239.1023.

2-氨基-3-乙氧甲酰基-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4,5-二

氢-1-羟基-吡咯(**4b-12**): 无色油状物, 产率 61%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.28~4.23 (m, 2H), 3.98~3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81~3.79 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.4, 149.7, 148.9, 143.7, 132.7, 119.8, 111.9, 110.6, 62.77, 62.59, 56.31, 56.24, 53.97, 38.97, 14.39; IR (KBr) ν : 3724, 3314, 2966, 2185, 1736, 1518, 1261 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 331.1264, found 331.1265.

辅助材料(Supporting Information) β -硝基苯乙烯衍生物 **1** 的合成、 γ -硝基腈 **3a** 和 **3b** 的合成及所有目标产物的核磁氢谱、碳谱、高分辨质谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**.
(b) Castellano, S.; Fiji, H. D. G.; Kinderman, S. S.; Watanabe, M.; deLeon, P.; Tamanoi, F.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843.
(c) Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2087.
(d) Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505.
- [2] (a) Katz, J. D.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9559.
(b) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2774.
(c) Bergner, I.; Wiebe, C.; Meyer, N.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8243.
(d) Ritthiwigrom, T.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 815.
(e) Evans, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1830.
(f) Pichon, N.; Harrison-Marchand, A.; Mailliet, P.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7220.
(g) Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342.
(h) Donohoe, T. J.; Rigby, C. L.; Thomas, R. E.; Nieuwenhuys, W. F.; Bhatti, F. L.; Cowley, A. R.; Bhalay, G.; Linney, I. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6298.
- [3] (a) Shi, F.; Luo, S.-W.; Tao, Z.-L.; He, L.; Yu, J.; Tu, S.-J.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4680.
(b) Sun, W.; Ma, X.; Hong, L.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7826.
(c) Sawadjoon, S.; Samec, J. S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2548.
(d) Ishikawa, S.; Noguchi, F.; Kamimura, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3578.
(e) Zhang, Y.; Raines, A. J.; Flowers, R. A. II *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6267.
(f) Flogel, O.; Amombo, M. G. O.; Reissig, H.-U.; Zahan, G.; Brudgam, I.; Hartl, H. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 1405.
(g) Verniest, G.; Claessens, S.; Bombeke, F.; Van Thienen, T.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2879.
- [4] (a) Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Shevchenko, M. V.; Kostikov, R. R.; Vidovic, D. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1496.
(b) Chen, M.-J.; Chang, S.-T.; Liu, R.-S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5029.
(c) Ghorai, M. K.; Tiwari, D. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2617.
- [5] Alberti, A.; Carloni, P.; Eberson, L.; Greci, L.; Stipa, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 887.
- [6] (a) Guo, S. H.; Mi, X. L. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2881.
(b) Ashokkumar, V.; Siva, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10216.
(c) Azad, C. S.; Khan, I. A.; Narula, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11454.
(d) Dong, W. K.; Xu, D. C.; Xie, J. W. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1771.
(e) Kotrusz, P.; Toma, S.; Schmalz, H.-G.; Adler, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *7*, 1577.
- [7] (a) Liu, Y.-L.; Liu, D.-E.; Du, M.-F.; Cao, C.-X.; Chen, Z.-G. *Chem. J. Chin. Univ.* **2015**, *36*, 1117 (in Chinese).
(刘亚丽, 刘德娥, 杜曼飞, 曹晨茜, 陈战国, 高等学校化学学报, **2015**, *36*, 1117.)
(b) Chen, Z.-G.; Zhao, P.-F.; Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5887.
(c) 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.)
(d) Chen, Z.-G.; Wang, Y.; Wei, J.-F.; Zhao, P.-F.; Shi, X.-Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2085.
(e) Du, M. F.; Hou, D.; Hui, W. P.; Chen, Z.-G. *Chem. J. Chin. Univ.* **2016**, *37*, 902 (in Chinese).
(杜曼飞, 侯瑶丹, 惠文萍, 陈战国, 高等学校化学学报, **2016**, *37*, 902.)
- [8] Halimehjani, A. Z.; Karimi, N.; Saidi, M. R. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 744.
- [9] Shibatomi, K.; Zhang, Y.; Yamamoto, H. *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 1581.

(Cheng, F.)