氮杂环卡宾(NHC)/银(I)共催化合成 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯

成 立 王文蓉 孙玉倩 李团结* 于晨侠 姚昌盛*

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

摘要 在氮杂环卡宾(NHC)/银(I)的共催化下,以芳醛和(溴乙炔)苯及其衍生物为原料实现了 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯高效合成.该方法具有底物范围广、原料简单易得、操作简便等优点,为 α -酰氧基羰基衍生物的简捷合成提供了新思路.

关键词 氮杂环卡宾(*N*-heterocyclic carbene, NHC); 银(I); 共催化; α -酰氧基酮

N-Heterocyclic Carbene (NHC)/Ag(I) Co-catalyzed Synthesis of 2-Oxo-2-arylethyl Aryl Formates

Cheng, Li Wang, Wenrong Sun, Yuqian Li, Tuanjie*
Yu, Chenxia Yao, Changsheng*

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

Abstract An N-heterocyclic carbene (NHC)/Ag(I) co-catalyzed efficient synthesis of 2-oxo-2-arylethyl aryl formates was realized by the reaction of aryl aldehydes with (bromoethynyl)benzenes. This method features broad substrate scope, ready availability of starting materials and operational simplicity, which gives an alternative access to α -acyloxycarbonyl derivatives.

Keywords N-heterocyclic carbene (NHC); Ag(I); co-catalysis; α -acyloxycarbonyl derivatives

α -酰氧基酮是多种天然产物和药物分子的关键结构单元,其中 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯作为一类重要 α -酰氧基酮衍生物,在抗真菌^[1]、抗细菌^[2]、抗病毒^[3]和抑制生物酶等方面表现出很好的活性.另外,该类化合物在合成噁唑和异香豆素等杂环化合物^[5]、茚酮衍生物^[6]、细胞外因子抑制剂^[7]、抗癌试剂^[8]等功能有机分子中被用作重要合成中间体.近年来,化学家们开发了一些合成 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯及其类似物的方法^[9].其中利用卤代芳基乙酮和芳基甲酸反应是合成 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯传统方法之一^[10],此外还有铵盐催化的芳基乙烯和苯乙酮的反应^[11],铵盐催化苯乙烯的直接转化^[12],金配合物催化的芳基乙炔和芳酸的反应^[13],金属催化的羰基化合物分别与硫叶立德^[14]、烯胺酮^[15]、端炔^[16]的反应,单质碘与过氧叔丁醇复合催化体系介导的碘代苯乙酮和甲苯分子间氧化偶联^[17]、苯乙酮分子间

的自氧化偶联等^[18].但上述合成方法在产物生成效率、使用过量氧化剂和产物多样性等方面仍然存在一些不足,继续寻找更加有效合成 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯的方法是有有机合成研究领域的重要内容之一.氮杂环卡宾(*N*-Heterocyclic Carbene, NHC)作为一类重要的有机小分子催化试剂,能够用于催化芳醛参与多种合成反应,实现了许多重要有机分子的合成^[19].2013 年, Sudalai 课题组^[20]首次用 NHC 催化的芳醛与苯乙烯反应,合成了 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯(Scheme 1a).该方法需要 1 equiv. *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和 101 kPa O₂作为外加氧化剂.随后,该课题组借助环氧乙烷的开环,进一步开发了 NHC 催化芳醛与环氧苯乙烯反应,合成了 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯,反应中需要 1 equiv.的 NBS 作为外加氧化剂(Scheme 1b)^[21].2014 年, Forte 等^[22]利用电还原原位生成的 NHC 在 BMIm•BF₄ 离子液体中

* Corresponding authors. E-mail: csyao@jsnu.edu.cn; ltj2008@jsnu.edu.cn.

Received August 20, 2020; revised October 13, 2020; published online December 24, 2020.

Project supported by the National Science Foundation of China (Nos. 2177020721, 21871113) and the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institution (No. 17KJA150003).

国家自然科学基金(Nos. 2177020721, 21871113)及江苏高等学校自然科学基金(No. 17KJA150003)资助项目.

催化芳醛与 2 equiv. 有机溴代物反应合成 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯(Scheme 1c). 研究表明, NHC 与过渡金属组成的共催化体系能够结合不同催化试剂的作用有效降低反应物之间的能垒, 提高反应效率^[23]. 自 2006 年 Hamada 课题组^[24]开发钯与氮杂环卡宾双催化体系实现二氢喹啉酮合成以来, Cu/NHC^[25]和 Ru/NHC^[26]的共催化体系也得到一定的发展. 易于从末端炔烃制备的炔基溴是一类高反应活性的卤代烃. 文献报道表明, 炔基溴在 Ag(I) 的作用下转变为 α -溴代酮^[27]. 因此, 我们推测, 在 Ag(I)/NHC 共催化下, 炔基溴与醛经过多步转化可得到 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯. 为了继续本课题组在金属/NHC 共催化体系催化合成反应方面的研究^[28], 我们报道 NHC/Ag(I) 共催化下以芳醛和取代(溴乙炔基)苯为原料进行 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯的合成(Scheme 1d).

图式 1 NHC 催化下 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯的合成
Scheme 1 NHC-catalyzed synthesis of 2-oxo-2-arylethyl aryl formates

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

首先, 以 4-氯苯甲醛和(溴乙炔基)苯的反应为模型进行反应条件的优化. 以 0.1 mmol 4-氯苯甲醛(**1a**)和 0.12 mmol (溴乙炔基)苯(**2a**)为原料, K_2CO_3 (2.0 equiv.) 为碱, **4** (20 mol%) 为 NHC 催化剂前体, 二氯甲烷(DCM) (1.0 mL) 为溶剂, 在 80 °C 下寻找合适的银催化剂, 结果显示 $AgOAc$ 、 Ag_2CO_3 和 Ag_2O 对该反应是无效的, 只有 $AgTFA$ (1.0 equiv.) 能够有效催化该反应, 并通过柱层析分离获得 10% 收率的预期产物 **3a**(表 1, Entry 1), 其结构通过 1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 等确证. 接下来对不同的氮杂环卡宾催化剂前体进行筛选, 结果表明使用 NHC 催化前体 **5** 和 **6** 时, 目标产物的产率分别为 0% 和 45%(表 1, Entries 2, 3), 而 NHC 前体 **7** 能够给出 60% 收率(表 1, Entry 4). 在确定催化体系的组合为 **7** 和 $AgTFA$ 之后, 对反应的溶剂和碱分别进行了优化. 结果表明,

与 1,2-二氯乙烷(DCE), N,N -二甲基甲酰胺(DMF), 四氢呋喃(THF)和 CH_3CN 相比, 反应以 DCM 为溶剂时给出目标产物的产率最高. 在 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU), K_3PO_4 , 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO) 和 K_2CO_3 等碱中, K_2CO_3 给出的产率最高(表 1, Entry 4). 最后, 探究了温度对反应的影响, 发现在 70 °C 时收率最佳, 达到 70%(表 1, Entry 17). 最终, 确定最佳条件为催化剂 **7** (20 mol%), $AgTFA$ (1.0 equiv.), K_2CO_3 (2.0 equiv.), DCM (1.0 mL) 为溶剂, 反应温度为 70 °C.

表 1 合成 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯的反应条件优化^a
Table 1 Reaction optimization for the synthesis of 2-oxo-2-arylethyl aryl formates

Entry	NHC	Base	Solvent	$T/^\circ C$	Yield ^b /%
1	4	K_2CO_3	DCM	80	10
2	5	K_2CO_3	DCM	80	0
3	6	K_2CO_3	DCM	80	45
4	7	K_2CO_3	DCM	80	60
5	7	K_2CO_3	K_2CO_3	80	52
6	7	K_2CO_3	K_2CO_3	80	15
7	7	K_2CO_3	K_2CO_3	80	14
8	7	K_2CO_3	K_2CO_3	80	8
9	7	K_3PO_4	DCM	80	52
10	7	DBU	DCM	80	0
11	7	DABCO	DCM	80	0
12	7	Cs_2CO_3	DCM	80	10
13	7	K_2CO_3	DCM	30	0
14	7	K_2CO_3	DCM	40	10
15	7	K_2CO_3	DCM	50	47
16	7	K_2CO_3	DCM	60	59
17	7	K_2CO_3	DCM	70	70

^a Reactions were performed with **1a** (0.10 mmol), **2a** (0.12 mmol), $AgTFA$ (0.1 mmol), base (0.2 mmol) and NHC (20 mol%) in DCM (1.0 mL) at T °C, 12 h.

^b Isolated yield.

在最佳反应条件下, 对该反应的底物适用范围进行了探究, 结果列于表 2. 首先以不同的芳醛代替模型反

应中的 4-氯苯甲醛,发现这些反应都能顺利进行. 研究表明,具有吸电子基团,如 F, Cl, Br, NO₂ 的芳醛都能以较高的收率(58%~75%)得到目标产物 **3a**~**3f** (Entries 1~6); 而具有给电子基团,如 4-MeO 的芳醛只能给出产率为 48%的目标产物 **3g** (Entry 7). 此外, 2-噻吩醛也可以参与该反应,并且以 58%收率给出目标产物 **3h** (Entry 8). 以上结果说明不同种类的芳醛都能较好适用于该反应.

表 2 NHC/Ag(I)催化下 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯的合成^a
Table 2 NHC/Ag(I)-catalyzed syntheses of 2-oxo-2-arylethyl aryl formates

Entry	R	Ar	Time/h	Product	Yield/%
1	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	12	3a	70
2	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	12	3b	68
3	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	12	3c	58
4	3-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	12	3d	65
5	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	12	3e	75
6	4-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	12	3f	74
7	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	24	3g	48
8	Thiophene-2-yl	C ₆ H ₅	12	3h	58
9	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-ClC ₆ H ₄	12	3i	73
10	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	12	3j	68
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	12	3k	76
12	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	24	3l	50
13	Thiophene-2-yl	4-ClC ₆ H ₄	12	3m	62
14	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	12	3n	70
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	24	3o	45
16	Thiophene-2-yl	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	12	3p	60

^a Reactions were performed with **1** (0.10 mmol), **2** (0.12 mmol), AgTFA (0.1 mmol), K₂CO₃ (0.2 mmol), **7** (0.2 mmol) in DCM (1.0 mL) at 70 °C;

^b Isolated yield.

接下来分别以(溴乙炔基)-4-氯苯和(溴乙炔基)-4-乙基苯替代(溴乙炔基)苯进行反应,该反应也能顺利进行并以较好产率(45%~76%)得到目标产物 **3i**~**3p** (Entries 9~16). 研究表明,对于芳醛和(溴乙炔基)苯的苯环上同时有吸电子基团时,反应能以较高产率得到目标产物 **3i**~**3k** (68%~76%) (Entries 9~11). 而当芳醛和(溴乙炔基)苯的苯环上同时有给电子基团时,得到目标产物 **3o** 的产率只有 45% (Entry 15). 2-噻吩醛与(溴乙炔基)-4-氯苯和(溴乙炔基)-4-乙基苯都能顺利反应,分别以 62%和 60%的产率得到 **3m** 和 **3p** (Entries 13 和 16). 尽管芳醛和(溴乙炔基)苯的苯环上的电子效应对反应结果都能产生一定的影响,但芳醛上取代基的电子效应对目标产物的产率影响更为显著. 推测产生这个差别的主要原因可能是,具有吸电子基的芳醛与 NHC 易于形成关

键的 Breslow 中间体,从而利于反应的进行.

根据产物的结构和文献调研^[29],推测了该反应的可能机理(Scheme 2). 首先在碱的作用下, NHC 前体 **7** 脱去质子产生氮杂环卡宾 **A**,然后 **A** 与芳醛反应形成 Breslow 中间体 **B**. 中间体 **B** 在空气中的 O₂ 氧化下得到中间体 **C**. 它与 **B** 发生氧转移得到中间体 **F**. **F** 释放催化剂,完成催化循环并给出中间体 **D**. **D** 与原料 **2** 在 Ag(I) 作用下产生的 α -溴代芳基酮 **E** 发生取代反应得到目标产物 **3**. 对提出的可能机理进行了初步的实验验证(Scheme 3). 当在模型反应的标准反应条件中不添加 AgTFA 时,只有微量的产物 **3a** 生成(Scheme 3a),说明催化剂 AgTFA 是必须的. 为了验证反应过程中是否经历中间体 **E**,在控制实验以 α -溴代苯乙酮替代(溴乙炔基)苯进行反应,结果以 65%的收率得到目标产物 **3a** (Scheme 3b). 最后,在 N₂ 氛围下进行模型反应(Scheme 3c),在 N₂ 保护下模型反应只能给出微量的 **3a**,说明该反应中需要 O₂ 参与. 为了验证反应先经历醛被氧化成羧酸的过程,进行了控制实验(Scheme 3d),反应体系经 GC-MS 质谱检测发现了羧酸中间体 **D**. 此外,以羧酸和(溴乙炔基)苯为原料控制实验,反应能够顺利进行并以 82%的收率得到目标产物(Scheme 3e).

图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Possible mechanism

2 结论

本文介绍了一种由 Ag(I)和 NHC 组合的共催化体系催化(溴乙炔基)苯及其衍生物和芳醛反应,合成了一系列 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯的方法,为 α -酰氧基羰基类化合物的合成提供了新合成思路. 该反应具有起始原料简单易得、底物范围广和产率良好等优点.

图式 3 控制实验

Scheme 3 Control experiments

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 $^\circ\text{C}$ 馏分, 使用 100~200 目硅胶。 ^1H NMR 采用 Bruker DPX 400 MHz 核磁共振仪, ^{13}C NMR 彩用 Bruker DPX 100 MHz 核磁共振仪, 以 CDCl_3 为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)为内标。HRMS 谱由 micrOTOF-QII 高分辨质谱仪测定, GC-MS 在安捷伦 6890N-5973N 上测定。熔点使用 XT-5 型显微熔点测定仪。底物 **2** 的合成请查阅参考文献[30], 芳醛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。

3.1 实验方法

向干燥的放有磁力搅拌棒的 10 mL LH-20 Schlenk 反应管中加入反应物 **1** (0.10 mmol)、**2** (0.12 mmol)、噻唑催化剂前体 **7** (0.02 mmol, 7.4 mg)、 K_2CO_3 (0.20 mmol, 27.6 mg)、AgTFA (0.1 mmol, 22.1 mg)和二氯甲烷(DCM) (1.0 mL), 封管。将混合物在 70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 12 h。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: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=8:1$], 得到化合物 **3**。

2-氧代-2-苯乙基-4-氯苯甲酸酯(**3a**)^[21]: 白色固体, 产率 70%。m.p. 88~90 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.64 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.58 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.8, 165.2, 139.8, 134.1, 134.0, 131.4, 128.9, 128.8, 127.8, 66.6; IR (KBr) ν : 1724, 1697, 1596, 1275, 1228, 1108, 1090, 1014, 688 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClNaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 297.0294, found 297.0293.

2-氧代-2-苯基乙基-4-溴苯甲酸酯(**3b**)^[21]: 白色固体, 产率 68%。m.p. 84~85 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02~7.95 (m, 4H, ArH), 7.65~7.60 (m, 3H, ArH), 7.52 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 5.58 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.8, 165.3, 134.1, 134.0, 131.8, 131.5, 128.9, 128.6, 128.3, 127.8, 66.6; IR (KBr) ν : 1726, 1700, 1596, 1449, 1289, 1227, 1117, 1034, 1001, 686 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrNaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 340.9789, found 340.9786.

2-氧代-2-苯基乙基-4-氟苯甲酸酯(**3c**)^[17]: 白色固体, 产率 58%。m.p. 106~107 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18~8.15 (m, 2H, ArH), 7.97 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 5.58 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.0, 166.0 ($J_{\text{C-F}}=253.0$ Hz), 165.1, 134.2, 134.0, 132.6 ($J_{\text{C-F}}=9.5$ Hz), 128.9, 127.8, 125.7 ($J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 115.7 ($J_{\text{C-F}}=22.1$ Hz), 66.5; IR (KBr) ν : 1727, 1699, 1595, 1508, 1427, 1369, 1286, 1230, 1158, 1127, 1095, 1075, 958, 861, 687 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FNaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 281.0590, found 281.0598.

2-氧代-2-苯基乙基-3-溴苯甲酸酯(**3d**): 白色固体, 产率 65%。m.p. 110~111 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (t, $J=1.7$ Hz, 1H, ArH), 8.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.00~7.94 (m, 2H, ArH), 7.75~7.70 (m, 1H, ArH), 7.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, ArH), 5.62 (s, 2H, CH_2);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.6, 164.7, 136.3, 134.1, 134.0, 132.9, 131.3, 130.0, 128.9, 128.6, 127.8, 122.5, 66.7; IR (KBr) ν : 1731, 1689, 1653, 1647, 1595, 1568, 1559, 1450, 1419, 1372, 1295, 1228, 1123, 1105, 1083, 1069, 1034, 998, 959, 808, 722, 685, 673, 666, 564 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrNaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 340.9789, found 340.9778.

2-氧代-2-苯基乙基-3,4-二氯苯甲酸酯(**3e**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 103~105 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.99~7.93 (m, 3H, ArH), 7.66~7.62 (m, 1H, ArH), 7.57~7.50 (m, 3H, ArH), 5.59 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.5, 164.2, 138.1, 134.1, 134.0, 133.0, 131.9, 130.6, 129.2, 129.01, 128.96, 127.8, 66.8; IR (KBr) ν : 1596, 1449, 1370, 1277, 1228, 1145, 1116, 1033, 1000, 959, 906, 847, 668 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 330.9905, found 330.9900.

2-氧代-2-苯基乙基-4-硝基苯甲酸酯(**3f**)^[21]: 白色固体, 产率 74%. m.p. 124~125 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35~8.30 (m, 4H, ArH), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH), 5.65 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.2, 164.2, 150.8, 134.8, 134.2, 134.0, 131.1, 129.0, 127.8, 123.6, 67.0; IR (KBr) ν : 1728, 1697, 1592, 1525, 1349, 1285, 1270, 1127, 1108, 1012, 959, 717, 688 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NNaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 308.0535, found 308.0540.

2-氧代-2-苯基乙基-4-甲氧基苯甲酸酯(**3g**)^[30]: 白色固体, 产率 48%. m.p. 134~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14~8.07 (m, 2H, ArH), 8.01~7.94 (m, 2H, ArH), 7.64~7.60 (m, 1H, ArH), 7.53~7.49 (m, 2H, ArH), 6.99~6.91 (m, 2H, ArH), 5.55 (s, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.4, 165.7, 163.7, 134.4, 133.8, 132.1, 128.9, 127.8, 121.8, 113.7, 66.2, 55.5; IR (KBr) ν : 1715, 1694, 1653, 1605, 1558, 1507, 1232, 1173, 1126, 668 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 293.0790, found 293.0816.

2-氧代-2-苯基乙基噻吩-2-羧酸酯(**3h**): 白色固体, 产率 58%. m.p. 73~74 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98~7.94 (m, 2H, ArH), 7.92 (dd, $J=3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.67~7.59 (m, 2H, ArH), 7.51 (t, $J=7.7, 2\text{H}$, ArH), 7.15 (dd, $J=4.9, 3.8$ Hz, 1H, ArH), 5.55 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.9, 161.6, 134.3, 134.2, 133.9, 133.1, 132.6, 128.9, 127.9, 127.8, 66.4; IR (KBr) ν : 1720, 1720, 1597, 1522, 1449, 1417, 1368, 1287, 1265,

1229, 1121, 1010, 1000, 946, 860, 731, 689 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 269.0248, found 269.0255.

2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基-3,4-二氯苯甲酸酯(**3i**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 110~112 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.96 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.55 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.4, 164.2, 140.6, 138.2, 133.1, 132.3, 131.9, 131.3, 130.7, 129.3, 129.2, 129.04, 129.00, 128.9, 66.6; IR (KBr) ν : 1715, 1696, 1390, 1303, 1232 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 364.9515, found 364.9531.

2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基-4-氯苯甲酸酯(**3j**)^[22]: 白色固体, 产率 68%. m.p. 123~124 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.91 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 5.53 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.8, 165.1, 140.6, 140.0, 132.4, 131.3, 129.3, 129.2, 128.9, 127.7, 66.4; IR (KBr) ν : 1722, 1704, 1587, 1486, 1289, 1221, 1130, 1087, 1011, 969, 758, 684 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 330.9905, found 330.9899.

2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基-4-硝基苯甲酸酯(**3k**): 白色固体, 产率 76%. m.p. 134~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35~8.29 (m, 4H, ArH), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.60 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.2, 164.2, 150.8, 140.8, 134.6, 132.2, 131.1, 129.4, 129.2, 123.6, 66.8; IR (KBr) ν : 1727, 1698, 1525, 1228, 668 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 342.0145, found 342.0138.

2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基-4-甲氧基苯甲酸酯(**3l**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 134~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.91 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH), 5.50 (s, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.4, 165.7, 163.7, 140.3, 132.6, 132.1, 129.25, 129.23, 121.5, 113.7, 66.1, 55.5; IR (KBr) ν : 1722, 1698, 1604, 1587, 1511, 1422, 1286, 1249, 1225, 1177, 1171, 1117, 1106, 1088, 1026, 1008, 962, 813 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 327.0400, found 327.0383.

2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基噻吩-2-羧酸酯(**3m**): 白色

固体, 产率 62%. m.p. 105~106 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92~7.89 (m, 3H, ArH), 7.63 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.15 (t, $J=4.0$ Hz, 1H, ArH), 5.50 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.9, 161.5, 140.5, 134.4, 133.2, 132.5, 132.4, 129.3, 129.2, 127.9, 66.3; IR (KBr) ν : 1717, 1701, 1590, 1523, 1427, 1416, 1367, 1290, 1266, 1225, 1123, 1094, 1007, 996, 837, 815, 740 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd For $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClNaO}_3\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 302.9859, found 302.9848.

2-(4-乙基苯基)-2-氧代乙基-3,4-二氯苯甲酸酯(3n): 白色固体, 产率 70%. m.p. 56~57 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (dd, $J=8.4$, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 5.57 (s, 2H, CH_2), 2.73 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.9, 164.3, 151.2, 138.0, 133.0, 131.9, 131.7, 130.6, 129.3, 129.0, 128.4, 128.0, 66.7, 29.0, 15.1; IR (KBr) ν : 1725, 1696, 1604, 1286, 1228, 1119, 1032, 966, 829 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NaO}_3 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.0218, found 359.0244.

2-(4-乙基苯基)-2-氧代乙基-4-甲氧基苯甲酸酯(3o): 淡黄色固体, 产率 45%. m.p. 109~111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.53 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.72 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.0, 165.8, 163.6, 150.9, 132.0, 128.3, 128.0, 121.8, 113.7, 66.2, 55.4, 29.0, 15.1; IR (KBr) ν : 1722, 1698, 1604, 1587, 1511, 1422, 1286, 1249, 1225, 1177, 1171, 1117, 1106, 1088, 1026, 1008, 962, 813 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_4 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.1103, found 321.1128.

2-(4-乙基苯基)-2-氧代乙基噻吩-2-羧酸酯(3p): 白色固体, 产率 60%. m.p. 79~80 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=3.7$ Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.15~7.13 (m, 1H, ArH), 5.50 (s, 2H, CH_2), 2.73 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.4, 161.6, 151.0, 134.3, 133.0, 132.7, 131.9, 128.4, 128.0, 127.8, 66.4, 29.0, 15.1; IR (KBr) ν : 1722, 1695, 1605, 1418, 1367, 1283, 1270, 1232, 1175, 1113, 1015, 963, 826 cm^{-1} . HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NaO}_3\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 297.0561, found 297.0587.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 3a~3p 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] Lin, L.; Mulholland, N.; Wu, Q.-Y.; Beattie, D.; Huang, S.-W.; Irwin, D.; Clough, J.; Gu, Y.-C.; Yang, G.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 4480.
- [2] Wang, X.; Sena Filho, J. G.; Hoover, A. R.; King, J. B.; Ellis, T. K.; Powell, D. R.; Cichewicz, R. H. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 942.
- [3] Wang, H.; Wang, Y.; Wang, W.; Fu, P.; Liu, P.; Zhu, W. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2014.
- [4] (a) Sabbah, D. A.; Saada, M.; Khalaf, R. A.; Bardaweel, S.; Sweidan, K.; Al-Qirim, T.; Al-Zughier, A.; Halim, H. A.; Sheikh, G. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3120.
(b) Che, Y.; Wen, D.; Huang, Z.; Huang, M.; Luo, Y.; Liu, B.; Lu, H.; Wu, Y.; Peng, Y.; Zhang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6867.
- [5] Dai, L.; Yu, S.; Xiong, W.; Chen, Z.; Xu, T.; Shao, Y.; Chen, J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1893.
- [6] Kim, S. H.; Jang, M.; Moon, D. Y.; Park, B. S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4245.
- [7] Arai, M. A.; Kofuji, Y.; Tanaka, Y.; Yanase, N.; Yamaku, K.; Fuentes, R. G.; Karmakar, U. K.; Ishibashi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3061.
- [8] (a) Funk, P.; Motyka, K.; Džubák, P.; Znojek, P.; Gurská, S.; Kusz, J.; McMaster, C.; Hajdúch, M.; Soural, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48861.
(b) Kadrić, J.; Motyka, K.; Džubák, P.; Hajdúch, M.; Soural, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3592.
- [9] (a) Prasad, P. K.; Reddi, R. N.; Arumugam, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9334.
(b) Zhou, X.; Ma, H.; Cao, J.; Liu, X.; Huang, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10070.
(c) Zhu, Y.; Zheng, Y.; Song, W.; Wei, B.; Xuan, L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 368.
(d) Zhu, M.; Wei, W.; Yang, D.; Cui, H.; Sun, X.; Wang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10998.
- [10] (a) Kreibich, M.; Gemander, M.; Peter, D.; Yadav, D.; Koning, C.; Fernandes, M.; Green, I.; van Otterlo, W.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *19*, 2929.
(b) Liu, L.; Feng, S.; Li, C. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 6754.
(c) Hu, Y.; Chen, J.; Le, Z. G.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 903.
(d) Wang, X.; Li, G.; Yang, Y.; Jiang, J.; Feng, Z.; Zhang, P. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 711.
- [11] Mondal, B.; Sahoo, S. C.; Pan, S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *14*, 3135.
- [12] Wang, J.-L.; Wang, J.-Q.; He, L.-N.; Dou, X.-Y.; Wu, F. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1218.
- [13] Ji, K.; Zhao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6508.
- [14] Mu, Y.; Chen, Y.; Gao, Y.; Sun, J.; Iqbal, Z.; Wan, Y.; Yang, M.; Yang, Z.; Tang, D. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 1705.
- [15] Tian, L.; Guo, Y.; Wei, L.; Wan, J.-P.; Sheng, S. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1484.
- [16] Li, J.; Yang, Z.; Yang, T.; Yi, J.; Zhou, C. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 1581.
- [17] Chen, C.; Liu, W.; Zhou, P.; Liu, H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 20394.
- [18] Tan, L.; Chen, C.; Liu, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1079.
- [19] (a) Flanagan, D. M.; Romanov-Michaillidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
(b) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
(c) Wang, Z.; Li, R.; Qian, H.; Yao, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2075 (in Chinese).

- (王占林, 李如一, 钱辉旻, 姚昌盛, 有机化学, **2019**, 39, 2075.)
(d) Yao, C.; Xiao, Z.; Liu, R.; Li, T.; Jiao, W.; Yu, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 456.
(e) Li, S.; Yang, W.; Luo, X.; Yao, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1404 (in Chinese).
(李莎, 杨雯涵, 罗鲜, 姚昌盛, 有机化学, **2019**, 39, 1404.)
(f) Li, S.; Xu J.; Luo, X.; Yang, W.; Yao, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 470 (in Chinese).
(李莎, 徐嘉煜, 罗鲜, 杨雯涵, 姚昌盛, 有机化学, **2020**, 40, 470.)
(g) Zhang, Y.; Xing, F.; Feng, Z.; Du, G.; Gu, C.; He, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1608 (in Chinese).
(张阳, 邢芬, 冯泽男, 杜广芬, 顾承志, 何林, 有机化学, **2020**, 40, 1608.)
(h) 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.)
(i) Qu, M.; He, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1388 (in Chinese).
(屈孟男, 何金梅, 有机化学, **2011**, 31, 1388.)
[20] Reddi, R. N.; Malekar, P. V.; Sudalai, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6477.
[21] Reddi, R. N.; Gontala, A.; Prasad, P. K.; Sudalai, A. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 48.
[22] Forte, G.; Chiarotto, I.; Inesi, A.; Loreto, M. A.; Feroci, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1773.
[23] Lu, H.; Liu, J.-Y.; Li, H.-Y.; Xu, P.-F. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 831 (in Chinese).
(鲁鸿, 刘金宇, 李红玉, 许鹏飞, 化学学报, **2018**, 76, 831.)
[24] Nemoto, T.; Fukuda, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4365.
[25] (a) Namitharan, K.; Zhu, T.; Cheng, J.; Zheng, P.; Li, X.; Yang, S.; Song, B.-A.; Chi, Y. R. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 3982.
(b) Chen, J.; Yuan, P.; Wang, L.; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7045.
[26] DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8094.
[27] Chen, Z.-W.; Ye, D.-N.; Ye, M.; Zhou, Z.-G.; Li, S.-H.; Liu, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1373.
[28] Jia, Y.; Li, T.; Yu, C.; Jiang, B.; Yao, C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 1982.
[29] (a) Liu, Y. K.; Li, R.; Yue, L.; Li, B. J.; Chen, Y. C.; Wu, Y.; Ding, L. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1521.
(b) Xia, Z.-H.; Dai, L.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1525.
(c) Gao, Z.-H.; Xia, Z.-H.; Dai, L.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1819.
[30] Liao, L.; Zhang, H.; Zhao, X. *ACS Catal.* **2018**, 8, 6745.
[31] Hu, Y.; Chen, J.; Le, Z. G.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, 16, 903.

(Li, L.; Fan, Y.)