三乙胺促进的环丙烯酮和 α -卤代异羟肟酸酯的环化反应 合成多取代 6*H*-1,3-噁嗪-6-酮

刘思展^a 崔明月^a 王博文^a 胡春梅^b 郑莹莹^b
李 晶^a 徐学涛^{*,b} 王 震^a 王少华^{*,a}

(^a 兰州大学药学院 兰州 730000)

(^b 五邑大学生物科技与大健康学院 广东江门 529020)

摘要 利用环丙烯酮同时具有亲核性、亲电性以及易发生开环反应的特点, 实现了三乙胺促进的环丙烯酮和 α -卤代异羟肟酸酯类化合物的[3+3]环加成反应, 快速构筑了 6*H*-1,3-噁嗪-6-酮骨架, 为噁嗪酮类化合物的合成提供了新的思路. 该反应在无金属和温和条件下显示出良好的收率和官能团耐受性, 同时适合克级规模制备.

关键词 环丙烯酮; α -卤代异羟肟酸酯; 环化反应; 噁嗪酮

Triethyl Amine-Promoted Cyclization Reaction between Cyclopropenone and α -Halogenated Hydroxamate for the Synthesis of Polysubstituted 6*H*-1,3-Oxazin-6-one

Liu, Sizhan^a Cui, Mingyue^a Wang, Bowen^a Hu, Chunmei^b Zheng, Yingying^b
Li, Jing^a Xu, Xuetao^{*,b} Wang, Zhen^a Wang, Shaohua^{*,a}

(^a School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

(^b School of Biotechnology and Health Sciences, Wuyi University, Jiangmen, Guangdong 529020)

Abstract A triethyl amine-promoted cyclization reaction between cyclopropenone and α -halohydroxamate has been developed to give an alternative synthetic strategy for the construction of 6*H*-1,3-oxazin-6-one skeleton. The reaction shows good yield and functional group tolerance under metal-free and mild conditions, and it is suitable for gram-scale preparation.

Keywords cyclopropenone; α -halogenated hydroxamate; cyclization reaction; oxazinone

6*H*-1,3-噁嗪-6-酮是一种重要的杂环骨架结构, 广泛存在于药物和生物活性分子中, 其代表性的分子如图 1 所示. 其中, cetilistat 是一种上市药物, 可用于治疗人类肥胖症^[1]; AX-9657 是一种有效且选择性高的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂^[2]. 其他结构也具有例如抑制 C1r 丝氨酸蛋白酶活性^[3]、调节高密度脂蛋白升降^[4]及 HSV-1 蛋白酶抑制^[5]等其他生物活性.

因此, 在过去的几年中, 如何高效地合成噁嗪酮类化合物受到化学家的广泛关注^[6]. 在 2013 年, 关正辉课题组^[7]完成了钨催化的酰胺的氧化羰基化反应, 用

Cu(OAc)₂ 作为氧化剂来构建 6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(Scheme 1, a). 2015 年, 刘瑞雄课题组^[8]成功实现了金催化的丙酸叔丁酯与脒的环加成反应(Scheme 1, b). 2017 年, Davies 课题组^[9]开发了两种将异噁唑-5-酮转化为 2,3-二氢-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮的方法(Scheme 1, c). 第一个涉及铈催化的芳基重氮乙酸酯和异噁唑-5-酮的串联环化反应. 第二种方法涉及将芳基重氮乙酸酯转化为相应的甲苯磺酸酯, 然后在无金属的一锅法中与异噁唑-5-酮反应合成相应的噁嗪酮骨架. 2019 年, 汪舰课题组^[10]发展了一种卡宾催化的串联异构化/环化策略, 同样可以快速

* Corresponding authors. E-mail: wangshh@lzu.edu.cn; wyuchemxxt@126.com

Received October 30, 2020; revised December 10, 2020; published online October 23, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21472077, 21772071) and the Department of Education of Guangdong Province (Nos. 2017KTSCX185, 2017KSYS010, 2019KZDXM035).

国家自然科学基金(Nos. 21472077, 21772071)和广东省教育厅(Nos. 2017KTSCX185, 2017KSYS010, 2019KZDXM035)资助项目.

图1 生物活性分子

Figure 1 Biologically active molecules

地合成苯并噁嗪酮骨架结构(Scheme 1, d). 尽管上述这些方法的发展为噁嗪酮类化合物的合成提供了更多新思路, 但是这些步骤中常伴随使用过渡金属催化剂和相对复杂甚至较为危险的起始原料等不足. 因此, 探索一种用于合成 6H-1,3-噁嗪-6-酮的简单和高效的合成方法仍然是非常有意义的.

二苯基环丙烯酮作为一类特殊的活化偶合体, 自 1959 年首次被报道以来^[11], 其相关化学反应已被有机化学家们进行了广泛的研究^[12]. 该类化合物是一种具有两亲性的高反应性分子, 与部分亲核试剂或亲电试剂发生反应. 其反应模式大致有三种: (a) C=C 双键环加成的[2+m]反应^[13]; (b) [2+m]的羰基环加成反应^[14]; (c) C—C 单键裂解的[3+m]环加成反应. 其中[3+m]的开环反应模式大致有三种类型(Scheme 2): (1) β -碳消除

Previous work

This work

图式1 前人工作和本文工作

Scheme 1 Previous work and this work

的金属催化开环过程^[15]; (2) 低价金属配合物的 C—C 键氧化加成^[16]; (3) 亲核加成裂解 C—C 单键的开环反应^[17]. 由于其三元环张力较大, 在反应中更倾向于生成开环产物, 所以其开环反应模式在构筑杂环的反应中常常起到重要及独特的作用. 基于对二苯基环丙烯酮性质的了解, 我们设想, 在碱的促进作用下, α -卤代异羟肟酸酯^[18]是否能与二苯基环丙烯酮反应从而快速地构筑 6H-1,3-噁嗪-6-酮骨架. 如果该设想可行, 那么将为 6H-1,3-噁嗪-6-酮类化合物的合成提供一种更加高效快捷的方法(Scheme 1, e).

图式2 环丙烯酮[3+m]反应模式

Scheme 2 [3+m] reaction mode of cyclopropanone

1 结果与讨论

根据我们最初的假设, 首先使用二苯基环丙烯酮 (**1a**)与 *N*-(苄氧基)-2-溴丙酰胺(**2a**)作为模型底物尝试了这种转化的可能性, 该反应以 33% 的收率得到了预期的产物 **3a**(表 1, Entry 1). 基于该结果, 对该反应的条件进行了优化. 首先, 对反应所需溶剂进行了筛选, 在对各种溶剂进行筛选后发现乙腈、二氯甲烷和四氢呋喃均可以获得 50% 左右的收率(表 1, Entries 2~10), 其中二氯甲烷可以得到相对较好的收率(表 1, Entry 6, 58%). 在此基础上, 进一步对碱的类型进行了筛选, 筛选的过程

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	DBU	DMF	33
2	DBU	Acetonitrile	57
3	DBU	Ether	31
4	DBU	DMSO	Trace
5	DBU	<i>n</i> -Heptane	n.d. ^c
6	DBU	DCM	59
7	DBU	THF	58
8	DBU	Toluene	53
9	DBU	DCE	Trace
10	DBU	Dioxane	n.d. ^c
11	DMAP	DCM	n.d. ^c
12	Et ₃ N	DCM	59%
13	TEA	DCM	n.d. ^c
14	DIPEA	DCM	35
15	K ₂ CO ₃	DCM	49
16	DABCO	DCM	Trace
17	CS ₂ CO ₃	DCM	32
18	NaH	DCM	45
19	Et ₃ N ^d	DCM	44
20	Et ₃ N ^e	DCM	Trace
21 ^f	Et ₃ N ^g	DCM	70
22 ^f	Et ₃ N ^h	DCM	75
23 ^f	Et ₃ N ⁱ	DCM	67

^a Reaction conditions: 2,3-diphenylcycloprop-2-en-1-one (**1a**, 0.15 mmol, 1.5 equiv.), *N*-(benzyloxy)-2-bromopropanamide (**2a**, 0.1 mmol, 1 equiv.), base (0.19 mmol, 1.9 equiv.), solvent (1 mL), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undecen-5-ene (DBU), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), triethylamine (TEA), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), *N,N*-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), dichloromethane (DCM), 1,2-dichloroethane (DCE). ^b Isolated yield. ^c n.d.=not detected. ^d Et₃N (0.3 mmol, 3 equiv.) was used. ^e Et₃N (0.5 mmol, 5 equiv.) was used. ^f Reaction conditions: 2,3-diphenylcycloprop-2-en-1-one (**1a**, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), *N*-(benzyloxy)-2-bromopropanamide (**2a**, 0.3 mmol, 3 equiv.), DCM (1 mL). ^g Et₃N (0.15 mmol, 1.5 equiv.) was used. ^h Et₃N (0.225 mmol, 2.25 equiv.) was used. ⁱ Et₃N (0.3 mmol, 3 equiv.) was used.

分有机碱和无机碱两类进行. 经过实验, 发现不同种类的碱对反应均有一定的促进作用, 但收率基本都在 30%~60%左右(表 1, Entries 11~18). 其中, 三乙胺相对较好, 可以使反应收率达到 59%(表 1, Entry 12). 为了进一步提高反应收率, 调整了碱的用量. 当提高碱的用量至 3~5 equiv.时(表 1, Entries 19~20), 反应收率反而大幅度降低. 我们猜想是否由于碱的过量存在使产物分解, 碱的使用量过少又不能使底物完全参与反应, 所以我们改变了两种底物的用量比例, 使环丙烯酮完全参与反应. 最终发现在 **2a** 用量为 3 equiv., 三乙胺为 2.25 equiv.时收率最高(表 1, Entry 22), 再次增加底物的使用量并不能使收率明显变化. 综合反应成本和收率, 最终选用 **2a** (3 equiv.), 三乙胺 (2.25 equiv.)为反应的底物和碱的优化用量.

综上, 通过筛选溶剂、碱、温度以及碱和底物的比例等, 最终确定以二氯甲烷(DCM)为溶剂, 2.25 equiv. Et₃N 为碱, 室温(25 °C)为最优反应条件, 用于后续的底物拓展工作.

根据获得的最优反应条件, 接下来对底物的普适性进行了考察(表 2). 首先考察了 α -卤代异羟肟酸酯 **R**¹ 的改变对反应的影响. 当 **R**¹ 为不同长度的链状烷基取代基时, 均能发生预期的反应, 得到目标产物 **3b**~**3e**, 收率最高可以达到 92%. 同时, 当 **R**¹ 为卤素取代时也能发生对应的化学转化, 以 66% 的收率得到了化合物 **3g**. 之后, 使用氯代的酰胺 **2f** 进行尝试, 同样以 85% 的良好收率得到了目标化合物 **3f**. 接下来, 还通过改变 **R**³ 的结构对反应进行考察, 相应的, 底物 **2h**、**2i** 均能反应获得目标产物 **3h**、**3i**, 且收率相近, 但均低于 **3a** 收率, 推测可能氧苄基在该反应中更易于离去, 因此收率较好.

此外, 还考察了环丙烯酮的芳环上不同取代基对于反应的影响(**3j**~**3q**), 以期进一步丰富该化学转化的底物适用范围. 实验结果表明, 环丙烯酮芳环上的取代基表现出了非常明显的位阻效应, 当环丙烯酮芳基邻位具有取代基时, 无论是吸电子基还是给电子基团均无法进行反应, 但是, 对位和间位取代的芳基环丙烯酮却能很好地发生反应. 最后, 还尝试了噻吩和呋喃取代的环丙烯酮作为底物, 分别以 43% 和 51% 收率得到了目标化合物 **3p** 和 **3q**.

基于以上底物普适性考察以及通过柱色谱分离反应体系可以获得苯甲醇的实验结果, 我们对于反应的机理进行了推测(Scheme 3). 以化合物 **2a** 为例, 首先在三乙胺的作用下 **2a** 可以与化合物 **1a** 发生亲核加成反应生成中间体 **A**, **A** 可以发生三元环的开环反应脱除苄氧基得到中间体 **B**, 中间体 **B** 经分子内的环化反应可生成最终产物 **3a**.

表 2 底物的适用范围^a
Table 2 Substrate scope of the reaction

^a Reaction conditions: cyclopropanone **1** (0.1 mmol, 1 equiv.), α-halogenated hydroxamate **2** (0.3 mmol, 3 equiv.), Et₃N (0.225 mmol, 2.25 equiv.), DCM (1.0 mL) in a reaction tube. ^b 1 g of **1a** was used. ^c **2h** was used. ^d **2h'** was used.

图式 3 可能的反应机理
Scheme 3 Plausible reaction mechanism

2 结论

综上,发展了一种三乙胺促进的环丙酮和 α-卤代异羟肟酸酯类化合物的[3+3]环化反应,合成了 6H-1,3-噁嗪-6-酮类化合物。该反应在较宽的底物范围内获得了良好的收率,并且在无金属和温和条件下具有良好的官能团耐受性。该方法可以为 6H-1,3-噁嗪-6-酮类化合物的合成提供新的选择,其潜在利用价值和拓展范围仍在研究中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 以 TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂, 用 Bruker-DMX 400 型核磁共振仪测试; 高分辨率质谱

分析数据(HRMS)通过 ESI 离子化技术在 Bruker Apex II 上进行获取。标准条件下的所有反应均在氩气, 干燥氮气下进行, 并通过薄层色谱法(TLC)进行监测。化学试剂购买于试剂商。使用前, 所有反应溶剂均按照标准方法进行蒸馏。所有产品均通过硅胶(200~300)目或中性氧化铝柱色谱纯化, 以石油醚(b.p. 60~90 °C)/乙酸乙酯为洗脱剂。

3.2 实验方法

3.2.1 二苯基环丙酮 **1a**、**1i**、**1j**、**1k**、**1l**、**1m**、**1n**、**1o** 的制备

以 **1i** 为例, 在氩气条件下, 将对甲基苯乙酸(5 g, 33 mmol)溶解于二氯甲烷(100 mL)中, 依次加入 *N,N'*-二环己基碳二酰亚胺(DCC, 7.49 g, 36.3 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP, 1.2 g, 9.9 mmol)。室温下搅拌直至反应结

束(TLC 监测). 反应结束后, 将体系通过硅藻土过滤, 合并有机相, 真空浓缩, 以石油醚/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶柱上快速柱层析得到二芳基酮. 在室温下将二芳基酮(2.15 g, 9 mmol)溶解于乙酸(13 mL)中, 并使用恒压滴液漏斗逐滴滴加液溴(0.95 mL, 18.5 mmol)的乙酸(6 mL)溶液. TLC 监测反应结束后, 将体系倒入饱和硫代硫酸钠溶液中, 通过过滤收集二溴酮粗产物. 将二溴酮(3.2 g, 8.1 mmol)溶解于二氯甲烷(12 mL), 将该溶液滴加到 Et₃N (2.9 mL, 20.86 mmol)的二氯甲烷(6 mL)溶液中, 在室温下搅拌直至反应结束(TLC 监测). 反应结束后, 反应混合物用 1 mol/L 的盐酸洗涤, 再用二氯甲烷萃取反应液(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗. 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 以石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=5:1)作为洗脱剂, 在硅胶柱上快速柱层析, 即可得到产物 **1j** (1 g, 14.8%). 表征数据与文献^[15]一致. 操作过程与文献报道基本一致.

2,3-二苯基环丙-2-烯-1-酮(**1a**): 淡红色固体, m.p. 114~116 °C (m.p.^[11] 115~116 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00~7.98 (m, 2H), 7.60~7.57 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.79, 148.29, 132.69, 131.46, 129.34, 123.98.

2,3-二-对甲基苯基环丙-2-烯-1-酮(**1i**): 淡红色固体, m.p. 179~180 °C (m.p.^[17a] 176~177 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.70, 146.64, 143.40, 131.45, 129.98, 121.40, 21.84.

2,3-双(4-氟苯基)环丙-2-烯-1-酮(**1j**): 白色固体, m.p. 187~189 °C (m.p.^[17a] 184~185 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.99~7.96 (m, 5H), 7.30~7.25 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.97 (d, *J*=255.0 Hz), 154.75, 146.16, 133.77 (d, *J*=10.0 Hz), 120.36 (d, *J*=3.0 Hz), 116.81 (d, *J*=22.0 Hz).

2,3-双(3-氟苯基)环丙-2-烯-1-酮(**1k**): 白色固体, m.p. 155~157 °C (m.p.^[15] 155~158 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.77~7.75 (m, 2H), 7.64~7.57 (m, 4H), 7.36~7.31 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.77 (d, *J*=249.0 Hz), 154.71, 148.63, 131.24 (d, *J*=8.0 Hz), 127.28 (d, *J*=3.0 Hz), 125.27 (d, *J*=8.0 Hz), 120.12 (d, *J*=21.0 Hz), 117.87 (d, *J*=22.0 Hz).

2,3-双(4-氯苯基)环丙-2-烯-1-酮(**1l**): 淡红色固体, m.p. 213~215 °C (m.p.^[17a] 214~215 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90~7.87 (m, 4H), 7.85~7.82 (m, 2H), 7.60~7.53 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.03, 151.95, 147.40, 142.97, 139.41, 133.89, 132.72, 130.01, 122.32.

2,3-双(3-氯苯基)环丙-2-烯-1-酮(**1m**):^[15] 淡黄色固体, m.p. 186~188 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91~7.90 (m, 2H), 7.85~7.82 (m, 2H), 7.60~7.53 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 154.75, 148.46, 135.48, 132.96, 131.13, 130.75, 129.35, 125.04.

2,3-双(4-(叔丁基)苯基)环丙-2-烯-1-酮(**1n**): 白色固体, m.p. 156~159 °C (m.p.^[17a] 155~156 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94~7.91 (m, 4H), 7.60~7.58 (m, 4H), 1.38 (s, 18H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.41, 155.73, 146.91, 131.36, 126.29, 121.46, 35.86, 31.05.

2,3-双(4-(三氟甲基)苯基)环丙-2-烯-1-酮(**1o**):^[15] 淡黄色固体, m.p. 209~210 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 154.69, 149.83, 134.39 (q, *J*=33.4 Hz), 131.60, 126.56 (q, *J*=3.3 Hz), 123.26 (q, *J*=271.3 Hz).

3.2.2 化合物 **1p** 和 **1q** 的制备

在氩气环境下, 将 AlCl₃ (821 mg, 6.2 mmol)与二氯甲烷(5 mL)制成悬浊液, 0 °C 下加入全氯环丙-1-烯(690 μL, 5.6 mmol), 搅拌 15 min 后将噻吩(992 μL, 12.3 mmol)的二氯甲烷(19 mL)溶液滴加入体系中. 保持 0 °C 至反应完全(TLC 监测)后缓慢加水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取反应体系(5 mL×3). 合并有机相, 用饱和食盐水洗. 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 以二氯甲烷作为洗脱剂, 在中性氧化铝柱上快速柱层析, 即可得到产物 **1q** (1.1 g, 90%). 表征数据与文献^[19]一致.

2,3-二(2-噻吩)环丙-2-烯-1-酮(**1p**):^[19] 绿色油状液体. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.28~7.26 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 149.16, 135.31, 133.83, 133.42, 128.88, 125.29.

2,3-二(2-呋喃)环丙-2-烯-1-酮(**1q**):^[19] 橙色固体, m.p. 84~87 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (d, *J*=0.9 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J*=3.4, 1.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 147.47, 145.69, 140.52, 128.45, 121.22, 113.02; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₆O₃ [M+H]⁺ 187.0317, found 187.0388.

3.2.3 化合物 **2a**、**2b**、**2f**、**2g**、**2h**、**2h'** 的制备

以 **2a** 为例, 在 0 °C 下将 2-溴丙酰基溴(1 mL, 9.5 mmol)和苄氧基胺盐酸盐(1.5 g, 9.5 mmol)溶解于二氯甲烷(20 mL)中, 逐滴加入 Et₃N (1.33 mL, 9.5 mmol). 在该温度下搅拌反应混合物直至原料消耗完毕(TLC 监测). 将体系恢复至室温, 并用水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取反应体系(10 mL×3). 合并有机相, 用饱和食盐水洗.

有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 以石油醚/乙酸乙酯($V:V=5:1$)作为洗脱剂, 在硅胶柱上快速柱层析, 即可得到产物 **2a** (980 mg, 40%). 表征数据与文献^[20]一致.

N-(苄氧基)-2-溴丙烷酰胺(**2a**): 白色固体, m.p. 76~78 °C (m.p.^[20] 75.3~77.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.27 (s, 1H), 7.41~7.36 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.28 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.17, 134.66, 129.38, 128.89, 128.59, 78.16, 40.55, 22.16.

N-(苄氧基)-2-溴丁酰胺(**2b**): 白色固体, m.p. 89~92 °C (m.p.^[20] 99.3~101.6 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.44, 7.41~7.36 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.13 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.12~1.95 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.57, 134.66, 129.37, 128.85, 128.55, 78.18, 48.36, 28.61, 11.63.

N-(苄氧基)-2-氯丙酰胺(**2f**): 白色固体, m.p. 70~71 °C (m.p.^[20] 70.1~72.8 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.66 (s, 1H), 7.39~7.34 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.32 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.13, 134.54, 129.25, 128.78, 128.47, 78.14, 52.43, 21.79.

N-(苄氧基)-2,2-二氯乙酰胺(**2g**):^[20] 白色固体, m.p. 64~66 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.18 (s, 1H), 7.39~7.35 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 4.91 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.10, 134.01, 129.43, 129.06, 128.59, 78.43, 64.16.

2-溴-*N*-甲氧基丙酰胺(**2h**):^[20] 室温下为无色透明液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.83 (s, 1H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.86 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.77, 63.86, 39.85, 21.75.

N-(烯丙氧基)-2-溴丙酰胺(**2h'**):^[20] 无色油状液体, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.40 (s, 1H), 6.05~5.95 (m, 1H), 5.04~5.32 (m, 2H), 4.50~4.44 (m, 3H), 1.84 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.75, 131.54, 121.03, 77.11, 40.04, 21.88.

3.2.4 化合物 **2c**、**2d**、**2e** 制备

以 **2c** 为例, 在 0 °C 下向丁醛(2.47 mL, 28 mmol)和丙二腈(1.78 mL, 28 mmol)混合物中加入中性氧化铝(12.7 g, 126 mmol), 搅拌 3 min 后, 加入 NaOCl 水溶液(14 mL, 大于 10%有效氯), 反应结束后(TLC 监测), 用二氯甲烷萃取反应(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗. 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 以石油醚/乙酸乙酯($V:V=10:1$)作为洗脱剂, 在硅胶柱上快速柱层析, 得到环氧粗产物.

将环氧产物(3.8 g, 28 mmol)与苄基羟胺盐酸盐(4.5 g, 28 mmol)在乙腈中的悬浮液加热回流, TLC 监测反应结束后将混合物浓缩至 10 mL, 使用乙酸乙酯萃取反应体系(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗. 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 以石油醚/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶柱上快速柱层析, 即可得到产物 **2c** (1.8 g, 27%). 表征数据与文献^[21]一致.

N-(苄氧基)-2-氯戊酰胺(**2c**):^[21] 白色固体, m.p. 57~65 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.35 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.24 (q, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.01~1.82 (m, 2H), 1.45~1.41 (m, 2H), 0.91 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.55, 134.59, 129.28, 128.82, 128.50, 78.19, 57.54, 36.94, 18.96, 13.18; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 242.0942, found 242.0952.

N-(苄氧基)-2-氯-3-甲基丁酰胺(**2d**):^[21] 白色固体, m.p. 80~84 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.48 (s, 1H), 7.41~7.35 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.46~2.42 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.07, 134.61, 129.23, 128.79, 128.50, 78.26, 64.82, 32.13, 19.48, 17.16; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 242.0942, found 242.0951.

N-(苄氧基)-2-氯-4-甲基戊酰胺(**2e**):^[21] 白色固体, m.p. 40~51 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.22 (s, 1H), 7.40~7.32 (m, 5H), 4.89 (s, 2H), 4.30 (q, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.83~1.73 (m, 3H), 0.91 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.07, 134.59, 129.22, 128.64, 128.36, 77.99, 55.40, 43.42, 24.90, 22.44, 21.19; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.1099, found 256.1106.

3.2.5 6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3**)的制备

以 **3a** 为例, 在氩气环境下, 向反应管中依次加入二苄基环丙烯酮(**1a**, 25 mg, 0.12 mmol), *N*-(苄氧基)-2-溴丙烷酰胺(**2a**, 93.9 mg, 0.36 mmol)和溶剂二氯甲烷(1 mL), 完全溶解后加入 Et_3N (38 μL , 0.27 mmol). 体系在常温反应 10 h, TLC 监测化合物 **1a** 完全反应后, 真空浓缩, 以石油醚/乙酸乙酯($V:V=30:1$)作为洗脱剂, 在硅胶柱上快速柱层析, 即可得到产物 **3a** (32 mg, 75%).

2-(1-溴乙基)-4,5-二苄基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3a**): 白色固体, 32.1 mg, 收率为 75%. m.p. 136~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.37 (m, 2H), 7.31~7.19 (m, 8H), 4.86 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.84, 159.64, 157.65, 135.28, 131.91, 130.32, 130.17, 130.02, 128.50,

128.48, 127.95, 119.25, 41.28, 21.70; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}BrNO_2 [M+H]^+$ 378.0110, found 378.0100.

2-(1-溴丙基)-4,5-二苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3b**): 白色固体, 34.5 mg, 收率为 78%. m.p. 117~123 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39~7.37 (m, 2H), 7.32~7.20 (m, 8H), 4.62 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.41~2.23 (m, 2H), 1.15 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.47, 159.760, 157.758, 135.35, 131.95, 130.39, 130.20, 130.06, 128.53, 128.00, 119.24, 48.87, 28.41, 12.28; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{17}BrNO_2 [M+H]^+$ 392.0249, found 392.0257.

2-(1-氯丁基)-4,5-二苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3c**): 白色固体, 22.5 mg, 收率为 55%. m.p. 80~84 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39~7.37 (m, 2H), 7.33~7.21 (m, 8H), 4.69 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.28~2.12 (m, 2H), 1.70~1.48 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.25, 159.73, 157.66, 135.24, 131.92, 130.37, 130.22, 130.06, 128.55, 128.03, 119.41, 57.90, 36.72, 19.59, 13.35; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{18}ClNNaO_2 [M+Na]^+$ 362.0915, found 362.0918.

2-(1-氯-2-甲基丙基)-4,5-二苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3d**): 白色固体, 37.9 mg, 收率为 93%. m.p. 111~114 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39~7.37 (m, 2H), 7.32~7.19 (m, 8H), 4.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.56~2.49 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.10, 159.65, 157.58, 135.37, 131.94, 130.40, 130.18, 130.06, 128.50, 127.98, 119.21, 64.74, 32.93, 19.85, 19.07; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{18}ClNNaO_2 [M+Na]^+$ 362.0905, found 362.0918.

2-(1-氯-3-甲基丁基)-4,5-二苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3e**): 白色固体, 35.1 mg, 收率为 83%. m.p. 124~133 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39~7.37 (m, 2H), 7.31~7.19 (m, 8H), 4.77~4.73 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.17~1.97 (m, 2H), 1.95~1.87 (m, 1H), 1.02 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=4.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.31, 159.59, 157.61, 135.32, 131.91, 130.34, 130.15, 130.01, 128.49, 128.46, 127.95, 119.38, 56.74, 43.25, 25.23, 22.53, 21.44; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{20}ClNNaO_2 [M+Na]^+$ 376.1066, found 376.1075.

2-(1-氯乙基)-4,5-二苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3f**): 白色固体, 32.0 mg, 收率为 86%. m.p. 152~158 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40~7.38 (m, 2H), 7.33~7.21 (m, 8H), 4.85 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.40, 159.65,

157.57, 135.30, 131.91, 130.35, 130.23, 130.05, 128.57, 128.54, 128.01, 119.48, 53.33, 21.40; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{14}ClNNaO_2 [M+Na]^+$ 334.0612, found 334.0605.

2-(二氯甲基)-4,5-二苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3g**): 白色固体, 26.5 mg, 收率为 66%. m.p. 130~134 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40~7.37 (m, 2H), 7.35~7.29 (m, 7H), 7.28~7.22 (m, 1H), 6.42 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.62, 158.46, 157.12, 134.74, 131.47, 130.54, 130.30, 130.06, 128.89, 128.65, 128.14, 120.33, 65.27; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{11}ClNO_2 [M+H]^+$ 332.0240, found 332.0254.

2-(1-溴乙基)-4,5-二苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3h**): 白色固体, 26.5 mg, 收率为 62% (**2h** 为底物), 70% (**2h'** 为底物). m.p. 136~148 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.41~7.38 (m, 2H), 7.33~7.20 (m, 8H), 4.87 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.91, 159.70, 157.70, 135.32, 131.94, 130.36, 130.22, 130.06, 128.54, 128.00, 119.30, 41.30, 21.74; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{14}BrNNaO_2 [M+Na]^+$ 378.0098, found 378.0100.

2-(1-溴乙基)-4,5-二对甲苯基-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3i**): 白色固体, 22.6 mg, 收率为 49%. m.p. 132~135 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00 (q, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.85 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.44, 160.01, 157.30, 140.64, 138.40, 132.62, 130.16, 130.10, 129.33, 129.21, 128.75, 118.64, 41.40, 21.79, 21.36; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{18}BrNNaO_2 [M+Na]^+$ 406.0420, found 406.0413.

2-(1-溴乙基)-4,5-双(4-氟苯基)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3j**): 白色固体, 31.1 mg, 收率为 66%. m.p. 122~130 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.42~7.37 (m, 2H), 7.26~7.22 (m, 2H), 7.06~7.01 (m, 2H), 6.97~6.91 (m, 2H), 4.85 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.60, 161.66 (d, $J=248.0$ Hz), 162.28 (d, $J=246.0$ Hz), 159.02, 156.77, 137.11 (d, $J=7.0$ Hz), 133.58 (d, $J=8.0$ Hz), 130.32 (d, $J=9.0$ Hz), 129.72 (d, $J=8.0$ Hz), 126.16 (d, $J=3.0$ Hz), 125.83 (d, $J=3.0$ Hz), 118.74, 117.64 (d, $J=14.0$ Hz), 117.39 (d, $J=16.0$ Hz), 116.95 (d, $J=24.0$ Hz), 116 (d, $J=21.0$ Hz), 40.96, 21.67; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{13}BrF_2NO_2 [M+H]^+$ 392.0092, found 392.0111.

2-(1-溴乙基)-4,5-双(3-氟苯基)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮(**3k**): 白色固体, 32.0 mg, 收率为 68%. m.p. 146~

150 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.28 (m, 1H), 7.22~7.16 (m, 2H), 7.11~7.00 (m, 5H), 4.86 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.60, 162.66 (d, $J=246.0$ Hz), 162.28 (d, $J=245.8$ Hz), 159.02, 156.77, 137.10 (d, $J=7.7$ Hz), 133.58 (d, $J=8.1$ Hz), 130.32 (d, $J=8.4$ Hz), 129.72 (d, $J=8.1$ Hz), 126.16 (d, $J=2.9$ Hz), 125.82 (d, $J=2.6$ Hz), 118.74, 119.54 (d, $J=14.2$ Hz), 117.39 (d, $J=15.5$ Hz), 116.95 (d, $J=23.5$ Hz), 116.00 (d, $J=20.8$ Hz), 40.96, 21.67; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413.9918, found 413.9912.

3-(1-溴乙基)-4,5-双(4-氯苯基)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮 (**3l**): 白色固体, 37.4 mg, 收率为 73%. m.p. 116~128 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35~7.30 (m, 4H), 7.24~7.18 (m, 4H), 4.84 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.36, 159.16, 156.76, 136.77, 134.91, 133.48, 131.74, 131.41, 130.14, 129.02, 128.52, 118.29, 41.01, 21.67; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 445.9338, found 445.9321.

2-(1-溴乙基)-4,5-双(3-氯苯基)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮 (**3m**): 绿色液体, 35.7 mg, 收率为 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51~7.50 (m, 1H), 7.35~7.24 (m, 4H), 7.15~7.01 (m, 3H), 4.86 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.74, 158.94, 156.77, 136.68, 134.60, 134.43, 133.29, 130.61, 130.33, 130.02, 129.94, 129.31, 129.12, 128.60, 128.21, 118.69, 40.95, 21.68; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.9501, found 423.9524.

2-(1-溴乙基)-4,5-双(4-(叔丁基)苯基)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮 (**3n**): 绿色液体, 25.0 mg, 收率为 44%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.33 (m, 4H), 7.25~7.19 (m, 4H), 4.85 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.36, 160.06, 157.17, 153.73, 151.56, 132.55, 129.97, 129.93, 129.17, 125.51, 124.93, 118.65, 41.41, 34.79, 34.66, 31.24, 31.05, 21.80; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 490.1336, found 490.1352.

2-(1-溴乙基)-4,5-双(4-(三氟甲基)苯基)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮 (**3o**): 白色固体, 21.9 mg, 收率为 37%. m.p. 104~112 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.50 (q, $J=8.6$ Hz, 4H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.87 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.18, 158.81, 157.10, 138.37, 135.14, 132.28 (q, $J=32.7$ Hz), 131.21, 130.91,

130.40, 125.72 (q, $J=3.7$ Hz), 125.27 (q, $J=3.7$ Hz), 123.73 (q, $J=270.0$ Hz), 123.51 (q, $J=271.0$ Hz), 119.25, 40.80, 21.64; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BrF}_6\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.9852, Found 513.9848.

2-(1-溴乙基)-4,5-二(2-噁吩)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮 (**3p**): 绿色液体, 19 mg, 收率为 43%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=4.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.18~7.16 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=3.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.99~6.97 (m, 1H), 4.83 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.03, 159.00, 153.12, 138.83, 133.67, 133.43, 131.94, 129.69, 128.85, 128.19, 127.99, 108.24, 40.93, 21.61; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 391.9208, found 391.9218.

2-(1-溴乙基)-4,5-二(2-呋喃)-6*H*-1,3-噁嗪-6-酮 (**3q**): 绿色固体, 17 mg, 收率为 51%. m.p. 95~99 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (dd, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.58~6.53 (m, 2H), 4.84 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.04, 158.26, 149.66, 146.98, 144.05, 143.06, 118.92, 113.69, 112.67, 111.79, 104.83, 41.11, 21.65; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.9793, found 335.9867.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1a**、**1i**~**1q**、**2a**~**2h'**、**3a**~**3q** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和化合物 **1q**、**2c**~**2e**、**3a**~**3q** 的 HRMS 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) Kopelman, P.; Bryson, A.; Hickling, R.; Rissanen, A.; Rossner, S.; Toubro, S.; Valensi, P. *Int. J. Obes.* **2007**, *31*, 494.
(b) Yamada, Y.; Kato, T.; Ogino, H.; Ashina, S.; Kato, K. *Horm. Metab. Res.* **2008**, *40*, 539.
- [2] Stein, R. L.; Strimpler, A. M.; Viscarello, B. R.; Wildonger, R. A.; Mauger, R. C.; Trainor, D. A. *Biochemistry* **1987**, *26*, 4126.
- [3] Hays, S. J.; Caprathe, B. W.; Gilmore, J. L.; Amin, N.; Emmerling, M. R.; Michael, W.; Nadimpalli, R.; Nath, R.; Raser, K. J.; Stafford, D.; Watson, D.; Wang, K.; Jaen, J. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1060.
- [4] Fenton, G.; Newton, C. G.; Wyman, B. M.; Bagge, P.; Dron, D. I.; Riddell, D.; Jones, G. D. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 265.
- [5] Jarvest, R. L.; Parratt, M. J.; Debouck, C. M.; Gorniak, J. G.; John Jennings, L.; Serafinowska, H. T.; Strickler, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2463.
- [6] (a) Wu, X.-F.; Schranck, J.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 12246.
(b) Liu, Q.; Chen, P.; Liu, G. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 178.
(c) Li, W.; Wu, X.-F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10410.
(d) Zhang, C.; Li, S.; Bures, F.; Lee, R.; Ye, X.; Jiang, Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6853.
(e) Song, P.; Yu, P.; Lin, J.-S.; Li, Y.; Yang, N.-Y.; Liu, X.-Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1330.
(f) Niu, B.; Jiang, B.; Yu, L.-Z.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*,

1267.
(g) Mohan, R. D.; Jose, A. *Asian J. Chem.* **2018**, *30*, 1075.
(h) Matsuda, T.; Yamanaka, K.; Tabata, Y.; Shiomi, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1458.
- [7] Chen, M.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14196.
- [8] Karad, S. N.; Chung, W. K.; Liu, R. S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5964.
- [9] Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5158.
- [10] Lang, M.; Wang, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1367.
- [11] Breslow, R.; Haynie, R.; Mirra, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247.
- [12] (a) Komatsu, K.; Kitagawa, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371.
(b) Potts, K. T.; Baum, J. S. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 189.
(c) Prasad Raiguru, B.; Nayak, S.; Ranjan Mishra, D.; Das, T.; Mohapatra, S.; Priyadarsini Mishra, N. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1088.
- [13] (a) Matsumoto, K.; Ikemi, Y.; Hashimoto, S.; Lee, H. S.; Okamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3729.
(b) Jacobs, C. A.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7747.
(c) Cordes, M. H. J.; de Gala, S.; Berson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11161.
- [14] (a) Körner, O.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Synthesis* **2009**, 3259.
(b) Rivero, A. R.; Fernández, I.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1207.
(c) Wallbaum, J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3730.
(d) Li, L.-H.; Jiang, Y.; Hao, J.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3304.
- [15] (a) Matsuda, T.; Sakurai, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4219.
(b) Yu, S.; Li, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1220.
(c) Matsuda, T.; Sakurai, Y. *Org. Chem.* **2014**, *79*, 2739.
(d) Xie, F.; Yu, S.; Qi, Z.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15351.
(e) Kong, L.; Zhou, X.; Xu, Y.; Li, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3644.
(f) Li, X.; Han, C.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 778.
(g) Ren, J.-T.; Wang, J.-X.; Tian, H.; Xu, J.-L.; Hu, H.; Aslam, M.; Sun, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6636.
(h) Shan, L.; Wu, G.; Liu, M.; Gao, W.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1651.
(i) Liu, Y.; Tian, Y.; Su, K.; Wang, P.; Guo, X.; Chen, B. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3973.
- [16] (a) Kondo, T.; Taniguchi, R.; Kimura, Y. *Synlett* **2018**, *29*, 717.
(b) Haito, A.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5740.
(c) Bai, D.; Yu, Y.; Guo, H.; Chang, J.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2740.
(d) Nanda, T.; Ravikumar, P. C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1368.
(e) Xing, H.; Chen, J.; Shi, Y.; Huang, T.; Hai, L.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 672.
- (f) Zhou, P.; Yang, W.-T.; Rahman, A. U.; Li, G.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 360.
- (g) Chen, J.; Tang, B.; Liu, X.; Lv, G.; Shi, Y.; Huang, T.; Xing, H.; Guo, X.; Hai, L.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2944.
- [17] (a) Vanos, C.; Lambert, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12222.
(b) Wei, Y.; Zhao, W.-T.; Yang, Y.-L.; Zhang, Z.; Shi, M. *Chem-CatChem* **2015**, *7*, 3340.
(c) Shih, H.-W.; Prescher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10036.
(d) Aly, A. A.; Ramadan, M.; Al-Aziz, M. A.; Fathy, H. M.; Bräse, S.; Brown, A. B.; Nieger, M. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 637.
(e) Cunha, S.; Serafim, J. C.; de Santana, L. L. B.; Damasceno, F.; Correia, J. T. M.; Santos, A. O.; Oliveira, M.; Ribeiro, J.; Amparo, J.; Costa, S. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 3700.
(f) El-Sheref, E. M. *J. Sulfur Chem.* **2017**, *38*, 625.
(g) Li, X.; Han, C.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 778.
(h) Xu, J.; Cao, J.; Fang, C.; Lu, T.; Du, D. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 560.
(i) Reitel, K.; Kriis, K.; Järving, I.; Kanger, T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 929.
(j) Matsuda, T.; Tabata, Y.; Suzuki, H. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 19178.
(k) Wu, J.; Gao, W.-X.; Huang, X.-B.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5555.
(l) Liu, S.-W.; Yuan, C.; Jiang, X.-F.; Wang, X.-X.; Cui, H.-L. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 82.
(m) Yang, Y.-F.; Huang, X.-B.; Gao, W.-X.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5822.
(n) Jamshaid, F.; Kondakal, V. V. R.; Newman, C. D.; Dobson, R.; João, H.; Rice, C. R.; Mwansa, J. M.; Thapa, B.; Hemming, K. *Tetrahedron* **2020**, 131570.
- [18] (a) Zhu, B. Z.; Shao, B.; Li, F.; Liu, Y. X.; Huang, C. H. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 765 (in Chinese).
(朱本占, 邵波, 李峰, 刘玉祥, 黄春华, 化学学报, **2015**, *73*, 765.)
(b) Gu, Y. Y.; Lü, X. Q.; Ma, X. D.; Zhang, H. J.; Ji, Y. Y.; Ding, W. J.; Shen, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 95 (in Chinese).
(顾依钰, 吕晓庆, 马晓东, 张浩健, 嵇媛媛, 丁婉婧, 沈立, 有机化学, **2020**, *40*, 95.)
- [19] Peart, P. A.; Tovar, J. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5689.
- [20] Jeffrey, C. S.; Barnes, K. L.; Eickhoff, J. A.; Carson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7688.
- [21] (a) Foucaud, A.; Bakouetila, M. *Synthesis* **1987**, 854.
(b) Li, C.; Jiang, K.; Ouyang, Q.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2738.

(Cheng, F.)