aza-Morita-Baylis-Hillman 反应二次串联构建 氨基衍生的 1,6-二烯化合物

彭福涛^a 黄立梁^a 黄军海^{*,b} 冯煌迪^{*,a}

(^a 上海工程技术大学化学化工学院 上海 201620)

(^b 中国医药工业研究总院 上海医药工业研究院 上海 201203)

摘要 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反应是一类非常重要的构建 C—C 键的人名反应, 被广泛应用于合成化学和药物化学领域. 报道了一类新颖的 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)介导的二次 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 串联反应. 该反应利用伯胺与甲醛能原位生成亚胺正离子的特征, 在甲苯与水的混合溶剂中, 实现了 DABCO 诱导的缺电子烯烃与亚胺正离子间的二次 Mannich 反应, 最终以中等到良好的产率获得了一系列氨基衍生的 1,6-二烯化合物. 实验结果显示该三组分反应体系适用于一系列的苄胺、烷基胺和芳基胺底物, 有效避免了传统 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反应对底物胺的束缚, 为多样性 1,6-二烯类化合物的合成提供了更加简洁的方法.

关键词 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反应; 串联反应; 伯胺; 1,6-二烯

Double *aza*-Morita-Baylis-Hillman Domino Reaction to Access Amino Derived 1,6-Dienes

Peng, Futao^a Huang, Liliang^a Huang, Junhai^{*,b} Feng, Huangdi^{*,a}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620)

(^b State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

Abstract *Aza*-Morita-Baylis-Hillman reaction plays specific roles in the construction of C—C bond, and their applications in synthetic chemistry and pharmaceutical chemistry have also been well-documented. Herein, a novel 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octane (DABCO) mediated double *aza*-Morita-Baylis-Hillman cascade strategy toward synthetically important *aza*-MBH adducts is reported. Complementary to classical *aza*-MBH reaction, this protocol employs a wide variety of primary amines including benzyl, alkyl and aryl moieties as the reaction partners, giving an efficient alternative to produce amino derived 1,6-dienes in moderate to high yields in the presence of formaldehyde and α,β -unsaturated carbonyl compounds. Rather surprisingly, using an aqueous medium has proven to be successful in promoting the reaction efficiency and achieving a higher yield of target products. One-pot operation, high chemoselectivity, short reaction time, and broad substrate scope of primary amines exemplified the significant advances and practicability of this protocol.

Keywords *aza*-Morita-Baylis-Hillman reaction; domino reaction; primary amine; 1,6-diene

Morita-Baylis-Hillman (MBH)反应是一类缺电子烯烃与 sp^2 亲电碳之间发生偶联作用的原子经济性反应, 其在 C—C 键的构建方面有着非常突出的贡献和极为重要的价值(Scheme 1, a)^[1-2]. 在此领域, 不同类型的催化剂、溶剂以及形式多元化的 MBH 反应被相继开发报道^[3]. 自 1989 年 Bertenshaw 和 Kahn^[4]首次提出了三组

分“一锅法”*aza*-Morita-Baylis-Hillman (*aza*-MBH)反应以来, 以磺酰胺和酰胺类似物为代表的多组分 *aza*-MBH 反应赢得了人们的广泛关注(Scheme 1, b). 另外, 基于 *aza*-MBH 反应的串联策略在构建复杂分子方面也取得了诸多进展, 有效地拓展了反应的应用性^[5]. 施敏等^[6]在 2003 年发展了磺酰亚胺与苯基乙烯酮的

* Corresponding authors. E-mail: huang_junhai@163.com; hdfeng@sues.edu.cn

Received October 28, 2020; revised December 30, 2020; published online January 21, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31702070).

国家自然科学基金(No. 31702070)资助项目.

aza-MBH/MBH 串联反应, 从而实现了烯烃的双功能化 (Scheme 1, c). 此外, 以 MBH 加成物为特定底物亦可再次发生类 MBH 反应, 完成形式上的二次 MBH 反应过程^[7]. 然而, 上述方法普遍适用于亚胺或者磺酰胺、酰胺和磷酰胺等具有吸电子基团的胺底物, 这在一定程度上限制了反应的适用性以及产物的多样性和多官能性. 因此拓宽目标分子化学空间, 探索基于脂肪族或芳香族伯胺的多组分 *aza*-MBH 反应依然很有必要. 此前, 我们课题组^[8]已经成功发展了几类伯胺二次参与的多组分串联反应. 受此启发, 我们设想以烷基和芳基伯胺为原料, 通过二次 *aza*-MBH 反应的可控串联, 实现二烯丙基胺衍生物的高效构建, 相关工作还未见报道 (Scheme 1, d). 文献表明, 此反应生成的 1,6-二烯结构单元是一类重要的骨架, 在研究分子内环合领域具有不可替代的作用而备受关注^[9]. 同时, 这类烯丙基胺类化合物在材料化学和药物化学研究领域也显得尤为重要^[10].

图式 1 Morita-Baylis-Hillman 反应进展

Scheme 1 Progress of Morita-Baylis-Hillman reaction

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

以 3,4-二甲氧基苯乙胺(**1a**)、甲醛(**2a**)和丙烯酸甲酯(**3a**)为模板底物, 对反应条件进行了系列筛选(表 1). 根据传统 *aza*-MBH 反应的经验, 首先选用 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)为添加剂, 甲苯为反应溶剂, 加热至 80 °C 反应 12 h, 最终成功地分离获得预期产物 **4a**, 收率为 45% (表 1, Entry 1). 受此鼓舞, 进一步研究了反应的添加物, 结果显示添加剂的类型对反应有较大的影响(表 1, Entries 2~7). 无论是 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十

一烯-5 (DBU)、*N,N*-二异丙基乙胺(DIEPA)等有机碱, 还是 PPh_3 、 $\text{P}(\text{C}_5\text{H}_{11})_3$ 等有机磷均未获得理想的实验结果. 接着, 考察了溶剂对反应的影响, 实验表明甲苯依然是效果最佳的反应介质(表 1, Entries 8~12). 鉴于底物配比对反应选择性可能会产生较为明显的影响, 随后对反应底物的用量进行了筛选(表 1, Entries 13~17). 提高甲醛的量为 2.5 mmol 时, 反应效率得到了显著的提升, 以 67% 分离产率获得目标产物(表 1, Entry 15). 而减少甲醛的用量时, 反应收率则明显下降, 尤其是其用量降为 1.0 mmol 时, 只能分离得到极少量的目标产物(表 1, Entry 13). 考虑到传统 *aza*-MBH 反应的速率较慢, 由此将反应时间由 12 h 延长至 24 h 时, 收率有了明显的提高(表 1, Entry 18). 与此同时, 提高甲醛的量能有效改善反应收率这一结果引起了我们的关注. 结合前期相关研究

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Ratio of 1a / 2a / 3a	Additive	Solvent (<i>V</i> : <i>V</i>)	Yield ^b /%
1	0.5 : 2.0 : 3.0	DABCO	Toluene	45
2	0.5 : 2.0 : 3.0	DBU	Toluene	18
3	0.5 : 2.0 : 3.0	DIEPA	Toluene	12
4	0.5 : 2.0 : 3.0	DMEDA	Toluene	11
5	0.5 : 2.0 : 3.0	DMAP	Toluene	15
6	0.5 : 2.0 : 3.0	PPh_3	Toluene	20
7	0.5 : 2.0 : 3.0	$\text{P}(\text{C}_5\text{H}_{11})_3$	Toluene	5
8	0.5 : 2.0 : 3.0	DABCO	DMSO	19
9	0.5 : 2.0 : 3.0	DABCO	Dioxane	9
10	0.5 : 2.0 : 3.0	DABCO	THF	40
11	0.5 : 2.0 : 3.0	DABCO	EtOH	30
12	0.5 : 2.0 : 3.0	DABCO	CH_3CN	18
13	0.5 : 1.0 : 3.0	DABCO	Toluene	6
14	0.5 : 1.5 : 3.0	DABCO	Toluene	31
15	0.5 : 2.5 : 3.0	DABCO	Toluene	67
16	0.5 : 2.5 : 2.5	DABCO	Toluene	52
17	0.5 : 2.5 : 3.5	DABCO	Toluene	40
18 ^c	0.5 : 2.5 : 3.0	DABCO	Toluene	81
19	0.5 : 2.5 : 3.0	DABCO	Toluene/ H_2O (24 : 1)	80
20	0.5 : 2.5 : 3.0	DABCO	Toluene/ H_2O (16 : 1)	85
21	0.5 : 2.5 : 3.0	DABCO	Toluene/ H_2O (8 : 1)	65
22 ^d	0.5 : 2.5 : 3.0	DABCO	Toluene	0

^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (1.5 mmol~2.5 mmol), **3a** (2.5 mmol~3.5 mmol), additive (1.0 mmol), solvent (3 mL), 80 °C, 12 h, under atmospheric condition. ^b Isolated yield. ^c 24 h instead of 12 h. ^d Use 2.5 mmol paraformaldehyde instead of formaldehyde solution.

工作表明水作为溶剂对亚胺参与的一些反应具有较好的反应效果^[11], 尤其是对 *aza*-MBH 反应具有一定的促进作用^[12], 于是对系列含水量的控制实验进行了研究 (表 1, Entries 19~21), 希望可以获得更为优越的反应条件. 实验发现当使用甲 苯/水 ($V:V=16:1$) 混合溶剂体系时, 可以很好地提升反应收率(85%), 同时避免了 24 h 的漫长反应时间. 我们猜测水的引入有效地增加了 DABCO 在反应体系中的溶解性, 从而加速了反应的进程. 为了进一步验证水对反应的影响, 用多聚甲醛替代甲醛水溶液, 结果并未检查到目标产物生成 (表 1, Entry 22).

1.2 反应底物拓展

在筛选出较为理想反应条件的基础上 (表 1, Entry 19), 接下来对反应底物进行了普适性考察 (表 2). 首先对不同的伯胺化合物进行了拓展, 实验结果显示苯乙胺类底物都能顺利反应, 尤其是 3,4-二甲氧基苯乙胺和 4-氟苯乙胺分别以 85% 和 72% 的良好收率得到目标产物 **4a** 和 **4c**; 而 4-氯苯乙胺、3,4-二甲氧基苯乙胺、苯乙胺作为反应底物时目标产物收率低于预期 (**4b**, **4d**, **4e**: 45%~55%). 另外, 一系列的苄胺也都可以顺利反应, 各种不同的官能团 (如卤素、甲基和甲氧基) 也能够在

表 2 底物范围^a
Table 2 Substrate scope

^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2a** (2.5 mmol), **3a** (3.0 mmol), DABCO (1.0 mmol), toluene/H₂O ($V:V=16:1$, 3 mL), 80 °C, 12 h, under atmospheric condition; Isolated yield; n.d. = not determined.

反应体系中兼容并以中等到良好的产率获得目标产物(4f~4i). 其中苯基上吸电子取代基明显优越于给电子取代基. 对于苯胺类底物, 无论是供电子取代基, 还是吸电子取代基都会降低反应的产率(4j~4l). 非常遗憾的是对于杂环胺参与的反应, 均未能观察到二次 *aza*-MBH 加成产物(4m, 4n)的生成. 综上所述, 苯环上的取代基对反应收率有较为明显的影响, 其中苯乙胺和苄胺类底物中吸电子取代基对反应收率有积极的影响, 而苯胺类底物取代基对反应收率不利. 此外, 也进一步考察了脂肪胺底物, 从目标产物收率来看脂肪胺对反应适应性相比于上述三类胺较差, 均只能取得中等反应收率(4o, 4p). 然后, 考察了其它类型的醛代替反应体系中的甲醛的反应情况, 研究发现无论苯甲醛还是正丁醛都未能得到我们预期的二烯丙基类产物(4q, 4r), 表明反应中醛的活性起到了决定性的作用. 最后, 考察了一系列缺电子烯烃与 3,4-二甲氧基苯乙胺及甲醛的反应情况. 实验发现烯酯类底物如丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯和丙烯酸苄酯均以 57%~63% 的中等到良好产率得到相应产物(4s~4u). 但与丙烯酸甲酯相比, 上述反应收率相对较低, 这可能跟酯基部分链长的增加有关. 令人高兴的是当缺电子烯烃的吸电子基团是氰基时反应顺利进行, 并以 70% 的收率得到目标产物(4v), 而当取代基为醛基、磷酸二乙酯基和苯磺酰基时并不能得到我们期待的产物(4w~4y).

1.3 反应机理推测

在参考以往伯胺与甲醛参与的多组分反应和 *aza*-MBH 反应的文献基础上^[13], 提出了如下可能的反应机理(Scheme 2). 首先, DABCO 亲核加成到缺电子烯烃 3 上, 得到相应的季胺盐中间体 II, 而水的引入有利

于此过程的进行. 随后此中间体与伯胺 1 和 2 equiv. 的甲醛 2a 原位生成的亚胺正离子 I 反应, 形成活性中间体 III. 同时, 在碱的作用下中间体 III 发生 β -氢消除生成一次 *aza*-MBH 反应加合物 IV, 并伴随一分子水的离去生成活性物种 V. 接着, 另一分子季胺盐中间体 II 亲核进攻之前生成的反应中间体 V 得到二次 *aza*-MBH 反应加合物 VI, 随后加合物 VI 发生 β -氢消除, 最终获得目标产物 4.

2 结论

以 DABCO 为促进剂, 以甲苯和水为混合溶剂, 实现了伯胺类化合物与质量分数为 37% 甲醛水溶液和缺电子烯烃的二次 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 串联反应, 以中等到良好的收率得到了结构多样的氨基衍生的 1,6-二烯化合物. 反应具有底物普适性良好、操作简便、反应条件相对温和等优点. 同时, 我们正在开展基于二次 *aza*-MBH 反应加合物实现 1,6-二烯结构的高度选择性转化的相关研究.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Avance III-400 MHz 核磁共振测量仪(德国布鲁克公司); Waters XEVO-G2TOF(ESI)高分辨质谱仪. 实验用的所有试剂均为市售试剂且无需纯化, 所有反应溶剂均为分析纯且无需进一步纯化即可使用.

3.2 实验方法

所有反应均在磨口的 Schlenk 反应试管中进行, 在反应试管中依次加入 1.0 mmol 的 DABCO, 0.5 mmol 的

图式 2 二次 *aza*-MBH 反应的可能机理
Scheme 2 Possible mechanism for the double *aza*-MBH reaction

胺, 2.5 mmol 的质量分数为 37% 甲醛水溶液, 3.0 mmol 的烯炔和 3 mL 甲苯与去离子水的混合溶剂(甲苯/H₂O, *V*:*V*=16:1). 然后将反应试管置于 80 °C 的油浴锅中, 搅拌回流反应 12 h. 反应结束后, 反应液直接经柱层析分离纯化得到 1,6-二烯产物.

二甲基 2,2'-(((3,4-二甲氧基苄基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4a**): 浅黄色液体, 160 mg, 分离产率 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.28 (s, 1H), 6.74 (t, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.18 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 5.71 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 3.84 (d, *J*=4.4 Hz, 6H), 3.71 (s, 6H), 3.33 (s, 4H), 2.69~2.67 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.3, 137.9, 126.1, 120.7, 112.2, 111.1, 56.1, 55.8, 55.7, 54.5, 51.7, 33.3; HRMS calcd for C₂₀H₂₈NO₆ [M+H]⁺ 378.1917, found 378.1918.

二甲基 2,2'-(((2-(苯并[d][1,3]二氧杂-5-基)乙基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4b**): 浅黄色液体, 99 mg, 分离产率 55%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.64 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.64 (t, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.78 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.38 (t, *J*=7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 173.0, 167.4, 138.3, 126.1, 125.8, 68.4, 66.0, 62.5, 54.6, 51.6, 51.4, 50.6, 49.5, 32.5, 27.5, 15.1; HRMS calcd for C₁₉H₂₄NO₆ [M+H]⁺ 362.1604, found 362.1605.

二甲基 2,2'-(((4-氟苄基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4c**): 浅黄色液体, 120 mg, 分离产率 72%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.03~6.99 (m, 2H), 6.89~6.84 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.25 (s, 4H), 2.67~2.60 (m, 2H), 2.61~2.55 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.7, 166.1, 162.5, 160.6, 138.0, 136.9, 136.0, 136.0, 130.3, 130.2, 126.0, 114.9, 114.7, 68.8, 55.9, 54.5, 51.6, 33.0; HRMS calcd for C₁₈H₂₃FO₄ [M+H]⁺ 336.1612, found 336.1612.

二甲基 2,2'-(((4-氯苄基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4d**): 无色液体, 84 mg, 分离产率 48%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.15 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.26 (s, 4H), 2.62 (d, *J*=19.2 Hz, 2H), 2.60 (d, *J*=6.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.3, 138.8, 138.0, 130.2, 128.2, 126.1, 55.7, 54.5, 51.7, 33.2; HRMS calcd for C₁₈H₂₃ClNO₄ [M+H]⁺ 352.1316, found 352.1315.

2,2'-((苯乙基氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸二甲酯(**4e**)^[14]: 无色液体, 71 mg, 分离产率 45%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.27~7.23 (m, 2H), 7.20~7.16 (m, 1H),

7.15 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 5.71 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.34 (s, 4H), 2.79~2.66 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.3, 140.3, 138.0, 128.8, 128.2, 126.0, 125.9, 56.0, 54.5, 51.7, 33.8.

二甲基 2,2'-(((3-氟苄基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4f**): 浅黄色液体, 160 mg, 分离产率 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.28~7.17 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.96~6.85 (m, 1H), 6.35~6.23 (m, 2H), 5.94~5.87 (m, 2H), 4.33~4.21 (m, 2H), 3.77~3.72 (m, 6H), 3.68~3.58 (m, 2H), 3.30 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.2, 164.8, 161.7, 142.0, 141.9, 137.8, 129.6, 129.5, 126.3, 123.8, 123.8, 115.1, 114.9, 113.9, 113.7, 57.8, 54.3, 51.7; HRMS calcd for C₁₇H₂₁FNO₄ [M+H]⁺ 322.1454, found 322.1455.

二甲基 2,2'-(((4-氯苄基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4g**): 浅黄色液体, 126 mg, 分离产率 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.14 (d, *J*=13.1 Hz, 4H), 6.19 (d, *J*=21.5 Hz, 2H), 5.80 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 4.16 (d, *J*=1.3 Hz, 2H), 3.66 (d, *J*=1.9 Hz, 6H), 3.46 (t, *J*=11.3 Hz, 2H), 3.18 (d, *J*=0.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.1, 166.1, 137.9, 137.6, 136.9, 136.7, 132.6, 130.0, 129.6, 128.3, 128.3, 126.3, 125.9, 68.8, 57.6, 56.1, 54.2, 51.7, 51.6; HRMS calcd for C₁₇H₂₁ClNO₄ [M+H]⁺ 338.1159, found 338.1158.

二甲基 2,2'-(((2-甲基苄基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4h**): 浅黄色液体, 101 mg, 分离产率 47%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.19 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 5.85 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 3.71 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.47 (s, 2H), 3.21 (s, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.3, 138.0, 136.9, 136.8, 130.1, 128.8, 126.8, 126.4, 125.6, 56.5, 54.8, 51.6, 19.1; HRMS calcd for C₁₈H₂₄NO₄ [M+H]⁺ 318.1706, found 318.1706.

2,2'-((二甲基(((4-甲氧基苄基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸二甲酯(**4i**)): 无色液体, 106 mg, 分离产率 64%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.22 (dd, *J*=24.6, 1.4 Hz, 2H), 5.85 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 3.71 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.47 (s, 2H), 3.21 (s, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.3, 158.6, 138.1, 131.0, 129.5, 126.0, 113.6, 57.6, 55.2, 54.1, 51.6; HRMS calcd for C₁₈H₂₄NO₅ [M+H]⁺ 334.1653, found 334.1653.

二甲基 2,2'-((苯基氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4j**)^[15]: 无色液体, 得 108 mg, 分离产率 75%. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.11~7.08 (m, 2H), 6.74 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.63~6.61 (m, 2H), 6.34~6.27 (m, 2H), 5.83 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.72 (d, $J=3.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.9, 147.5, 137.3, 129.2, 125.8, 117.6, 113.0, 51.8, 44.7.

二甲基 2,2'-((对甲苯二氮基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4k**): 无色液体, 80 mg, 分离产率 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.02~6.96 (m, 3H), 6.53~6.49 (m, 3H), 6.26 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.17 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.83~3.17 (m, 6H), 2.23 (d, $J=4.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.9, 166.9, 145.1, 137.4, 129.7, 126.9, 125.8, 124.7, 113.2, 51.8, 51.4, 45.1, 20.3; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1549, found 304.1550.

2,2'-((二甲基((4-氯苯基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸二甲酯(**4l**): 无色液体, 得 93 mg, 分离产率 58%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.06~7.01 (m, 2H), 6.46~6.42 (m, 2H), 6.25 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.19 (t, $J=1.5$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J=1.2$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J=6.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.7, 166.2, 145.9, 136.9, 136.9, 129.0, 126.0, 122.3, 114.1, 68.9, 51.9, 51.8, 44.9; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1004, found 324.1004.

二甲基 2,2'-((丁基氮杂二烷基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4o**): 无色液体, 60 mg, 分离产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.15 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.18 (s, 4H), 2.37~2.30 (m, 2H), 1.38~1.33 (m, 2H), 1.23~1.17 (m, 2H), 0.81 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 138.4, 125.8, 54.6, 54.0, 51.6, 29.4, 20.4, 14.0; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1705, found 270.1706.

二甲基 2,2'-((异丁基氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4p**): 无色液体, 62 mg, 分离产率 46%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.10 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.37 (s, 4H), 1.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 140.7, 125.8, 55.3, 51.5, 51.0, 26.8. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1705, found 270.1706.

2,2'-(((3,4-二甲氧基苯乙基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸二乙酯(**4s**): 浅黄色液体, 131 mg, 分离产率 57%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.70~6.66 (m, 2H), 6.22 (d, $J=25.4$ Hz, 2H), 5.72 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J=7.1$ Hz, 4H), 3.85 (d, $J=3.7$ Hz, 6H), 3.35 (s, 4H), 2.74~2.64 (m, 4H), 1.29 (t, $J=7.1$

Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.92, 148.7, 147.3, 138.3, 133.0, 125.6, 120.7, 112.3, 111.2, 60.5, 56.2, 55.9, 55.8, 54.5, 33.5, 14.1; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.2230, found 406.2231.

二丁基 2,2'-(((3,4-二甲氧基苯乙基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸酯(**4t**): 无色液体, 123 mg, 分离产率 61%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.79 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.73~6.68 (m, 2H), 6.21 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J=6.7$ Hz, 4H), 3.88 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 3.37 (s, 4H), 2.78~2.67 (m, 4H), 1.69~1.64 (m, 4H), 1.45~1.40 (m, 4H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.0, 148.7, 147.3, 138.3, 133.0, 125.6, 120.7, 112.3, 111.2, 100.0, 64.5, 56.3, 55.9, 55.8, 54.5, 33.5, 30.6, 19.2, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.2856, found 462.2857.

2,2'-(((3,4-二甲氧基苯乙基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯酸二苯乙酯(**4u**): 浅黄色液体, 166 mg, 分离产率 63%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.23 (m, 10H), 6.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.60~6.55 (m, 2H), 6.15 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 5.10 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.29 (s, 4H), 2.60 (s, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.6, 148.7, 147.3, 138.1, 136.0, 133.0, 128.5, 128.1, 128.1, 126.3, 120.7, 112.3, 111.2, 66.3, 56.2, 55.9, 55.8, 54.5, 33.5; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.2543, found 530.2542.

2,2'-(((3,4-二甲氧基苯乙基)氮杂二基)双(亚甲基))二丙烯腈(**4v**): 浅黄色液体, 109 mg, 分离产率 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.67~6.63 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.80 (d, $J=8.0$ Hz, 6H), 3.27 (s, 4H), 2.77~2.64 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 148.9, 147.6, 132.4, 131.9, 120.7, 120.6, 118.1, 112.1, 111.4, 74.0, 56.2, 55.9, 55.9, 55.3, 33.7; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.1713, found 312.1713.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4a**~**4v** 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] For selected reviews, see: (a) Basavaiah, D.; Jaganmohan Rao, A.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
- (b) Declercq, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1.
- (c) Xie, P. Z.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8578.
- (d) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
- (e) Cui, P. M.; Wang, C.; Ma, J. J.; Zhang, Y. Q.; Gao, Y. J.; Chang, X. H.; Zhang, D. N.; Zhou, H.; Zhang, H. Y. *Chin. J. Org. Chem.*

- 2005, 25, 763 (in Chinese).
(崔朋雷, 王春, 马晶军, 张英群, 高勇军, 臧晓欢, 张冬暖, 周欣, 张红燕, 有机化学, 2005, 25, 763.)
- [2] (a) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447.
(b) Zhou, L. J.; Yuan, C. H.; Zeng, Y.; Wang, Q. J.; Wang, C.; Liu, M.; Wang, W.; Wu, Y. J.; Zheng, B.; Guo, H. C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4882.
(c) Peng, C.; Joy, A. *Macromolecules* **2014**, 47, 125.
(d) Wu, M. Y.; Han, M. B.; Li, K. Z.; Wu, J.; Ding, K. L.; Lu, Y. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 16362.
- [3] (a) Krafft, M. E.; Haxell, T. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10168.
(b) Li, Y. Q.; Wang, H. J.; Huang, Z. Z. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4429.
(c) Zhao, L. M.; Liu, K.; Li, D. F. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 4429.
(d) Li, Y. Q.; Huang, Z. Z. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 280 (in Chinese).
(李娅琼, 黄志真, 化学学报, 2017, 75, 280.)
(e) Mi, X. L.; Luo, S. Z.; Cheng, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2338.
(f) Yi, F. P.; Zhang, X.; Sun, H. Y.; Chen, S. H. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 741 (in Chinese).
(易封萍, 张旋, 孙海洋, 陈世洪, 化学学报, 2012, 70, 741.)
- [4] (a) Bertenshaw, S.; Kahn, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2731.
(b) Ye, S. Q.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6273.
(c) Zhang, X.; Zhou, Z.; Xu, H. Y.; Xu, X. F.; Yu, X. Y.; Yi, W. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7248.
- [5] (a) Chen, J.; Li, J. J.; Wang, J. Z.; Li, H.; Wang, W.; Guo, Y. W. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2214.
(b) Walton, M. C.; Yang, Y. F.; Hong, X.; Houk, K. N.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6166.
(c) Jiang, B.; Xiao, B. X.; Ouyang, Q.; Liang, H. P.; Du, W.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3310.
(d) Patil, S. N.; Liu, F. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 4476.
(e) Shi, F.; Luo, S. W.; Tao, Z. L.; He, L.; Yu, J.; Tu, S. J.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4680.
(f) Mergott, D. J.; Frank, S. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3157.
- [6] Shi, M.; Xu, Y. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4784.
- [7] (a) Zhang, L.; Liu, H. L.; Qiao, G. Y.; Hou, Z. F.; Liu, Y.; Xiao, Y. M.; Guo, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4316.
(b) Qi, J. F.; Zheng, J.; Cui, S. L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1355.
- [8] (a) Feng, H. D.; Jia, H. H.; Sun, Z. H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11812.
(b) Feng, H. D.; Jia, H. H.; Sun, Z. H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2447.
(c) Zhang, Y. Z.; Huang, L. L.; Li, X. Y.; Wang, L.; Feng, H. D. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5046.
(d) Li, H. Q.; Feng, H. D.; Wang, F.; Huang, L. L. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 10380.
(e) Feng, H. D.; Zhang, Y. Z.; Zhang, Z. D.; Chen, F. B.; Huang, L. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1931.
- (f) Zhang, Y. Z.; Feng, H. D.; Liu, X. H.; Huang, L. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2039.
- (g) Xu, X. J.; Van de Eycken, E. V.; Feng, H. D. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 1780.
- [9] (a) Xu, M. Y.; Jiang, W. T.; Li, Y.; Xu, Q. H.; Zhou, Q. L.; Yang, S.; Xiao, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 7582.
(b) Döbbelin, M.; Azcune, I.; Bedu, M.; Ruiz de Luzuriaga, A.; Genua, A.; Jovanovski, V.; Cabañero, G.; Odriozola, I. *Chem. Mater.* **2012**, 24, 1583.
(c) Yan, T. B.; Liu, Y. H.; Shen, Y. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2491 (in Chinese).
(颜廷斌, 刘跃辉, 沈悦海, 有机化学, 2018, 38, 2491.)
(d) Huang, L.; Cai, Y.; Zhang, H.-J.; Zheng, C.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *CCS Chem.* **2019**, 1, 106.
(e) Zhu, M.; Zheng, C.; Zhang, X.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2636.
- [10] (a) Eren, T. N.; Graff, B.; Lalevee, J.; Avci, D. *Prog. Org. Coat.* **2019**, 128, 156.
(b) Gao, S. F.; Zhang, Y. C.; Li, J. M.; Zhang, B. Yang, Y.; Hu, M. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1953 (in Chinese).
(高粟繁, 张艳春, 李家明, 张斌, 杨雨, 胡孟奇, 有机化学, 2019, 39, 1953.)
(c) Zhao, Y. J.; Cao, Y. K.; Chend, H. Z.; Zhuang, F.; Wu, C.; Yoon, G.; Zhu, W. W.; Su, Y.; Zheng, S. Q.; Liu, Z. G.; Cheon, S. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 963.
- [11] (a) Guo, Y. H.; Wang, G. D.; Wei, L.; Wan, J. P. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2984.
(b) Zheng, X. X.; Wan, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5690.
(c) Fu, L. Q.; Cao, X. J.; Wan, J. P.; Liu, Y. Y. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 254.
(d) Chen, X. P.; Ma, Z. W.; Wang, C. C.; Liu, J. T.; Wu, J. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3176 (in Chinese).
(陈晓培, 马志伟, 王川川, 刘俊桃, 吴金松, 有机化学, 2019, 39, 3176.)
- [12] (a) Yu, C. Z.; Liu, B.; Hu, L. Q. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413.
(b) Cai, J. X.; Zhou, Z. H.; Zhao, G. F.; Tang, C. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4723.
(c) Li, Y. X.; Liu, L.; Kong, D. L.; Wang, D.; Feng, W. C.; Yue, T.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6283.
- [13] (a) Wang, J. Y.; Shen, Q. Y.; Li, P. Z.; Peng, Y. Q.; Song, G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5597.
(b) Zhao, P. F.; Feng, H. D.; Pan, H. R.; Sun, Z. H.; Tong, M. C. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 37.
(c) Liu, B. Y.; Xu, X. J.; Huang, L. L.; Feng, H. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1290 (in Chinese).
(刘博瑜, 徐仙君, 黄立梁, 冯煌迪, 有机化学, 2020, 40, 1290.)
- [14] Pandey, A. K.; Han, S. H.; Mishra, N. K.; Kang, D.; Lee, S. H.; Chun, R.; Hong, S.; Park, J. S.; Kim, I. S. *ACS Catal.* **2018**, 8, 742.
- [15] Shinohara, I.; Okue, M.; Yamada, Y.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4649.

(Zhao, C.)