AlCl₃ 催化 3-(2-氨基乙基)吡咯的合成白冰^{*,a} 徐芳琳^a 杨静^a 张改红^a 毛多斌^a 王宁^{*,b}^a 郑州轻工业大学 食品与生物工程学院 郑州 450000^b 河南卷烟工业烟草薄片有限公司 河南许昌 461000

摘要 3-(2-氨基乙基)吡咯是形成 6-氮杂吡咯骨架的重要中间体, 由于吡咯 2 位为高活性位点, 难以直接通过傅克反应合成 3-(2-氨基乙基)吡咯。报道了在吡咯 α 位引入拉电子基团, 形成对角 β 位的定位效应, 以无水 AlCl₃ 为催化剂, 通过傅克反应在吡咯 3 位加成硝基烯烃, 进而得到取代的 3-(2-氨基乙基)吡咯。

关键词 三氯化铝; 3-(2-氨基乙基)吡咯; 6-氮杂吡咯

Synthesis of 3-(2-Aminoethyl)pyrroles Catalyzed by AlCl₃Bai, Bing^{*,a} Xu, Fanglin^a Yang, Jing^a Zhang, Gaihong^a
Mao, Duobin^a Wang, Ning^{*,b}^a School of Food & Biological Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450000^b Henan Cigarette Industrial Reconstituted Tobacco Sheet Co., Ltd., Xuchang, Henan 461000

Abstract 3-(2-Aminoethyl)pyrroles are important intermediates for the formation of the 6-azaindole skeleton. It was difficult to synthesize 3-(2-aminoethyl)pyrroles from pyrrole by Friedel-Crafts alkylation directly because of the inactive site. The electron withdrawing groups were introduced at the α -position of pyrrole to form a positioning effect at the diagonal β -position. With anhydrous AlCl₃ as the catalyst, nitroalkenes could be added to the 3-position of pyrrole via Friedel-Crafts alkylation to obtain substituted 3-(2-aminoethyl)pyrroles.

Keywords aluminium chloride; 3-(2-aminoethyl)pyrrole; 6-azaindole

氮杂吡咯类化合物^[1]包括各种取代的 4-氮杂吡咯^[1]、5-氮杂吡咯^[2]、6-氮杂吡咯^[3]和 7-氮杂吡咯^[4], 因具有广泛的生物活性, 成为近年来研究的热点^[5]。6-氮杂吡咯是氮杂吡咯家族重要的一员, 具有潜在的抗肿瘤^[6]、治疗糖尿病^[7]及抗艾滋病病毒^[8]药物开发的价值(图 1)。传统的 6-氮杂吡咯合成法有 Fischer 法^[9]、Bartoli 环化法^[10]和 Diels-Alder 法^[11], 这几种方法底物结构有较大局限性, 得到的氮杂吡咯化合物结构单一, 缺乏可修饰性, 因此, 如何高效便捷地构建 6-氮杂吡咯骨架仍是需要持续关注的问题。

3-(2-氨基乙基)吡咯类化合物作为中间体, 可以与醛或酮通过 Pictet-Spengler 反应形成 6-氮杂吡咯骨架^[12], 且由于其可以和各种醛酮类化合物缩合, 因此可以得到结构类型多样的 6-氮杂吡咯类化合物。目前有关 3-(2-氨基乙基)吡咯的合成报道较少^[13], 尽管 β -硝基烯

图 1 6-氮杂吡咯类活性化合物
Figure 1 Bioactive compounds featuring 6-azaindole system

* Corresponding author. E-mail: baibing82@163.com; ningbotao2006@163.com

Received February 1, 2021; revised March 2, 2021; published online March 19, 2021.

Project supported by the Department of Science and Technology of Henan Province (No. 192102110212).

河南省科技厅(No. 192102110212)资助项目。

烃与吡咯通过傅克烷基化反应,可获得硝基取代的吡咯,进而通过还原可得到氨基乙基吡咯,然而受 N 电负性影响,吡咯 2 位为高活性位点,与硝基烯烃进行的傅克反应优先得到 2-取代吡咯^[14]. 利用大位阻硅烷化试剂对吡咯 N 进行保护可以降低其 2 位的活性,但在获得 3-取代产物的同时,仍有相当比例的产物为 2-取代吡咯^[13b]. Meshram 等^[15]曾报道利用 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂催化吡咯与硝基烯烃的反应,可得到 3-取代吡咯,但我们重复实验所得到的产物实际上仍为 2-取代吡咯,且 Lancianesi 等^[13b]的报道也证实了这一点. 由此可见,在吡咯低活性的 3 位位点进行傅克烷基化反应,进而合成 3-(2-氨基乙基)吡咯仍是一个挑战性课题. 本工作通过在吡咯 α 位引入拉电子基团,形成对角 β 位的定位效应的策略^[16],以无水 AlCl_3 为催化剂,选择性地吡咯 3 位加成硝基苯乙烯,通过该方法可得到一系列取代的 3-(2-氨基乙基)吡咯.

1 结果与讨论

1.1 合成路线设计

3-(2-氨基乙基)吡咯的合成路线如 Scheme 1 所示. 吡咯 α 位电子云密度远大于 β 位,要想在 β 位发生烷基化或酰基化反应,必须要降低 α 位电子云密度. 我们先是在 α 位引入三氯乙酰基,利用定位效应在对角 β 位与硝基苯乙烯亲电加成,意外的是未得到硝基取代的加成产物 3-(2-硝基乙基)吡咯,而是生成了肟,由于其还原比较困难,随后我们将 α -三氯乙酰基吡咯(**1**)通过醇钠转变为 2-吡咯甲酸甲酯(**2**)之后,肟 **3** 的还原能够顺利进行. 化合物 **3** 的加成位点可由 ^1H - ^1H COSY 谱图确认.

图式 1 3-(2-氨基乙基)吡咯合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of 3-(2-aminoethyl)pyrroles

1.2 反应条件筛选

首先对傅克反应催化剂进行了筛选,结果见表 1. 由于吡咯 3 位活性较弱,在利用三氟甲磺酸钪 $[\text{Y}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3]$ 与三氟甲磺酸镧 $[\text{La}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3]$ 作为催化剂时,未得到目标产物(Entries 1, 2),同时也未得到 3-(2-硝基乙基)吡咯;尽管 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -乙醇体系可以以温和方式获得吡咯 2 位烷基化产物,但无法催化吡咯 3 位的烷基化反应(Entry 3);其它路易斯酸如 FeCl_3 , TiCl_4 和三氟化硼乙醚,曾被用来成功催化吡咯的酰基化反应,然而对吡咯 3 位的烷基化并不适用(Entries 4~6);无水 AlCl_3 和 EtAlCl_2 在室温下均可催化吡咯 3 位的烷基化反应(Entries 7, 8),其中 AlCl_3 在用量为 2 equiv. 时,能够以 79% 的产率获得化合物 **3**,具有较好的催化效果;以二氯乙烷为溶剂时,产物产率有所降低(Entry 9);以苯为溶剂时,目标产物生成量极少(Entry 10),同时硝基苯乙烯被消耗,说明硝基苯乙烯优先与苯发生反应.

表 1 催化剂的优化^a

Table 1 Optimization of catalysts

Entry	Catalyst	Solvent	Yield ^b /%
1	$\text{Y}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$	CH_2Cl_2	0
2	$\text{La}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$	CH_2Cl_2	0
3	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	EtOH	0
4	FeCl_3	CH_2Cl_2	0
5	TiCl_4	CH_2Cl_2	0
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	0
7	EtAlCl_2	CH_2Cl_2	65
8	AlCl_3	CH_2Cl_2	79
9	AlCl_3	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	67
10	AlCl_3	Benzene	Trace
11	AlCl_3	PhCl	30

^a Reaction condition: **2** (2 mmol), β -nitrostyrene (2 mmol), catalyst (4 mmol), solvent (10 mL), r.t. ^b Isolated yield.

随后对 AlCl_3 催化硝基苯乙烯对 **2** 的加成反应进行了优化,主要考察了催化剂用量及反应温度的影响,结果见表 2. 当 AlCl_3 用量为 1 equiv. 时,以中等产率得到肟 **3** (Entry 1); 随着催化剂用量增加,产物产率逐渐提高,至催化剂用量为 3 equiv. 时,产率达到最高的 87% (Entry 3),此后基本稳定. 对不同反应温度考察发现,随着反应温度的降低,肟 **3** 的产率下降幅度较大,至 -40°C 时,没有产物生成. Tu 等^[14a]曾报道了利用 AlCl_3 催化硝基苯乙烯对芳环的加成反应,当温度控制在室温时,产物为重排结构的肟,而当反应温度为 -78°C 时,产物为硝基烷烃. 而硝基苯乙烯对 2-吡咯甲酸甲酯 **2** 的加成反应,在低温下并未得到任何加成产物,可能是因为 **2** 的活性较低,难以在低温下形成中间体所致;当反

应温度升高至 35 °C, 产率未见提高(Entries 9, 10). 因此, 反应条件确定为: AlCl_3 用量为 3 equiv., 以 CH_2Cl_2 为溶剂在室温下反应.

表 2 反应条件优化^a

Table 2 Optimization of reaction conditions

Entry	$\text{AlCl}_3/\text{equiv.}$	Temp./°C	Time/h	Yield ^b /%
1	1.0	r.t	16	57
2	2.0	r.t	16	79
3	3.0	r.t	10	87
4	4.0	r.t	10	82
5	3.0	0	24	62
6	3.0	-20	24	15
7	3.0	-40	24	0
8	3.0	-78	24	0
9	3.0	35	10	86
10	2.0	35	16	80

^a Reaction condition: **2** (2 mmol), β -nitrostyrene (2 mmol), solvent (10 mL).

^b Isolated yield.

1.3 反应底物适用范围

为了考察反应的应用范围, 根据上述选定的催化条件, 对底物的适用性进行了拓展, 结果如表 3 所示. 在无水 AlCl_3 催化下, 苯环上具有不同取代基的硝基苯乙烯均可与 2-吡咯甲酸甲酯发生反应, 包括卤素取代、甲

基取代和甲氧基取代, 大部分反应产率在 80%以上. 其中以 3,4-二甲氧基取代的硝基苯乙烯为底物时(Entry 9), 产率较低, 为 61%, 这可能与取代基有关. 化合物 **3** 通过还原可得到 3-(2-氨基乙基)吡咯 **4**, 其中非卤素取代的吡咯可通过钯碳加氢还原以较高产率得到目标产物; 卤素取代的吡咯在钯碳体系下容易脱去卤素, 采用 $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ 还原体系可避免卤素的脱除.

2 结论

从吡咯出发, 通过在其 α 位引入拉电子基团, 形成对角 β 位的定位效应, 以无水 AlCl_3 为催化剂, 可顺利在吡咯 3 位加成硝基苯乙烯, 进而还原得到取代的 3-(2-氨基乙基)吡咯.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 600 核磁共振波谱仪; AB Sciex TripleTOF 6600 高分辨质谱仪; Thermo Nicolet 5700 红外光谱仪; 上海申光 SGW X-4A 熔点仪.

吡咯、三氯乙酰氯、硝基烯烃和钯碳均购自百灵威(北京)科技有限公司; 三氯化铝购自福晨化工; 其它试剂均购自国药集团化学试剂有限公司.

3.2 实验方法

3.2.1 三氯乙酰基吡咯(**1**)的合成

将三氯乙酰氯(8.56 g, 49.3 mmol)溶于无水 Et_2O (20

表 3 3-(2-氨基乙基)吡咯的合成^a

Table 3 Synthesis of 3-(2-aminoethyl)pyrroles

Entry	R ¹	R ²	Time/h	3 (Yield ^b /%)	[H]	4 (Yield ^b /%)
1	CH ₃	Ph	8	3a (87)	Pd/C, H ₂	4a (79)
2	CH ₃	4-MeC ₆ H ₄	8	3b (88)	Pd/C, H ₂	4b (80)
3	CH ₃	2-FC ₆ H ₄	6	3c (85)	Pd/C, H ₂	4c (82)
4	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	7	3d (83)	Pd/C, H ₂	4d (84)
5	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	8	3e (85)	$\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$	4e (78)
6	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	7	3f (87)	$\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$	4f (70)
7	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄	8	3g (88)	Pd/C, H ₂	4g (85)
8	CH ₃	3-BrC ₆ H ₄	6	3h (80)	$\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$	4h (69)
9	CH ₃	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	16	3i (61) ^c	Pd/C, H ₂	4i (81)
10	CH ₃	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	7	3j (84)	$\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$	4j (79)
11	CH ₃ CH ₂	Ph	8	3k (86)	Pd/C, H ₂	4k (83)
12	CH ₃ CH ₂	3-BrC ₆ H ₄	6	3l (82)	Pd/C, H ₂	4l (71)

^a Reaction conditions: **2** (12 mmol), nitrostyrenes (12 mmol), AlCl_3 (36 mmol), solvent (50 mL); **3** (10 mmol), Pd/C ($w=10\%$) or **3** (4 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4 mmol), NaBH_4 (48 mmol). ^b Isolated yield. ^c Uncompleted reaction.

mL)中, 冷却至 10 °C, 缓慢滴加吡咯(3 g, 44.8 mmol), 15 min 加毕, 升至室温反应 3 h, 加入 15 mL 质量分数为 1%的 K_2CO_3 溶液, 振荡, 分出醚层, 加入 10 mL EtOAc 稀释, 活性碳脱色, 硅藻土过滤, 减压蒸干溶剂, 放置 10 min 后析出固体, 石油醚重结晶得到白色针晶 9.5 g, 产率 91%. m.p. 72~74 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.39 (dt, $J=4.2, 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.20, 127.04, 122.98, 121.14, 111.88, 94.92; IR (film) ν : 3316, 1649, 1383, 1135, 1034, 806, 684, 593 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $C_6H_5Cl_3NO$ $[M+H]^+$ 211.9431, found 211.9427.

3.2.2 化合物 2a~2b 的合成

将金属钠(2 g, 84.7 mmol)溶于无水 CH_3OH (50 mL) 中, 加入化合物 1 (6 g, 28.2 mmol), 室温反应 2 h, 蒸除溶剂, 加入 EtOAc (30 mL), 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 有机相无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸干溶剂得到 2a.

2-吡咯甲酸甲酯(2a): 白色固体, 产率 89%. m.p. 71~72 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.32 (brs, 1H), 6.96 (td, $J=2.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (ddd, $J=3.8, 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.27 (dt, $J=3.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.69, 122.95, 122.63, 115.28, 110.47, 51.47; IR (film) ν : 3283, 2958, 1665, 1442, 1319, 1126, 752, 610 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $C_6H_8NO_2$ $[M+H]^+$ 126.0550, found 126.0552.

2-吡咯甲酸乙酯(2b): 白色固体, 产率 92%. m.p. 40~42 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.43 (brs, 1H), 6.96~6.95 (m, 1H), 6.93~6.92 (m, 1H), 6.27~6.25 (m, 1H), 4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.38, 122.97, 122.85, 115.15, 110.36, 60.35, 14.46; IR (film) ν : 3283, 2959, 1669, 1442, 1315, 1126, 753, 608 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $C_7H_9NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 162.0525, found 162.0522.

3.2.3 化合物 3a~3m 的合成

无水 $AlCl_3$ (4.7 g, 36 mmol)悬浮于无水 CH_2Cl_2 (50 mL)中, 冷至 0 °C, 加入硝基苯乙烯(1.8 g, 12 mmol), 搅拌 30 min 后加入 2 (1.5 g, 12 mmol), 室温反应 8 h, 加入 10 mL 水, 分液, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥, 蒸除溶剂, 残留物进行硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=6:1$)洗脱得到 3a.

4-(2-氯-2-肟基-1-苯基乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(3a): 白色固体, 产率 84%. m.p. 137~139 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36~7.33 (m, 2H), 7.32~7.29 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ :

161.62, 143.44, 138.71, 128.65, 128.56, 127.60, 123.36, 122.75, 122.21, 115.48, 51.65, 51.14; IR (film) ν : 3316, 2954, 1685, 1438, 1211, 1106, 994, 766, 636 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $C_{14}H_{14}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 293.0687, found 293.0690.

4-(2-氯-2-肟基-1-(对甲基苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(3b): 白色固体, 产率 88%. m.p. 133~135 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.39 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.97, 143.60, 137.33, 135.75, 129.38, 128.43, 123.56, 122.53, 122.47, 115.68, 51.73, 50.87, 21.11; IR (film) ν : 3297, 1684, 1444, 1398, 1272, 1083, 988, 760, 658 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $C_{15}H_{16}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 307.0844, found 307.0841.

4-(2-氯-2-肟基-1-(2-氟苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(3c): 白色固体, 产率 85%. m.p. 139~141 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30~7.27 (m, 2H), 7.13~7.05 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.59, 160.41 (d, $J=247.6$ Hz), 142.24, 129.90 (d, $J=3.2$ Hz), 129.38 (d, $J=8.3$ Hz), 126.26 (d, $J=14.0$ Hz), 124.22 (d, $J=3.6$ Hz), 122.85, 122.19, 122.17, 115.57 (d, $J=21.9$ Hz), 115.38, 51.68, 44.23 (d, $J=3.9$ Hz); IR (film) ν : 3297, 1678, 1440, 1391, 1232, 1110, 995, 973, 768, 635 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $C_{14}H_{13}ClFN_2O_3$ $[M+H]^+$ 311.0593, found 311.0593.

4-(2-氯-2-肟基-1-(4-氟苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(3d): 白色固体, 产率 83%. m.p. 116~118 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.29~7.27 (m, 2H), 7.05~7.02 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.15 (d, $J=246.5$ Hz), 161.66, 143.22, 134.43 (d, $J=3.2$ Hz), 130.17 (d, $J=8.1$ Hz), 123.20, 122.79, 122.14, 115.54 (d, $J=21.5$ Hz), 115.34, 51.74, 50.36; IR (film) ν : 3291, 1689, 1509, 1438, 1388, 1205, 1109, 989, 755, 696 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $C_{14}H_{13}ClFN_2O_3$ $[M+H]^+$ 311.0593, found 311.0593.

4-(2-氯-2-肟基-1-(4-氯苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(3e): 淡黄色固体, 产率 85%. m.p. 104~106 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.84, 142.92, 137.23, 133.51, 129.90, 128.82, 122.87, 122.71, 122.31, 115.46, 51.81, 50.50; IR

(film) ν : 3290, 1686, 1498, 1397, 1268, 1081, 1001, 765, 705 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.0298, found 327.0291.

4-(2-氯-2-呋基-1-(4-溴苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**3f**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 106~108 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.80, 142.82, 137.77, 131.78, 130.26, 122.78, 122.74, 122.28, 121.66, 115.43, 51.81, 50.57; IR (film) ν : 3273, 1690, 1486, 1436, 1388, 1205, 1109, 989, 755, 696 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.9793, found 370.9791.

4-(2-氯-2-呋基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**3g**): 淡黄色固体, 产率 88%. m.p. 94~96 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.49 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 162.00, 158.94, 143.62, 130.79, 129.67, 123.70, 122.50, 122.49, 115.64, 114.03, 55.32, 51.77, 50.41; IR (film) ν : 3255, 1694, 1487, 1444, 1389, 1109, 998, 755, 702 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.0793, found 323.0791.

4-(2-氯-2-呋基-1-(3-溴苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**3h**): 淡黄色固体, 产率 80%. m.p. 92~94 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.45 (brs, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.43~7.41 (m, 2H), 7.24~7.19 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.89, 142.66, 141.09, 131.57, 130.76, 130.18, 127.20, 122.75, 122.70, 122.57, 122.40, 115.52, 51.82, 50.73; IR (film) ν : 3272, 1690, 1487, 1435, 1388, 1200, 1115, 989, 755, 700 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.9793, found 370.9791.

4-(2-氯-2-呋基-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**3i**): 淡黄色固体, 产率 61%. m.p. 154~156 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.85 (brs, 1H), 6.86~6.84 (m, 2H), 6.78 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.14 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J=12.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J=12.4, 7.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.32, 149.61, 149.12, 134.65, 129.09, 122.88, 119.94, 115.83, 111.68, 110.89, 108.04, 78.76, 55.98, 55.97, 51.58, 42.58; IR (film) ν : 3255, 1690, 1489, 1443, 1394, 1110, 997, 755, 700 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.1057, found

357.1064.

4-(2-氯-2-呋基-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**3j**): 淡黄色粘稠物, 产率 84%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22~7.21 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.51, 141.80, 135.59, 134.71, 134.07, 130.84, 129.54, 127.32, 123.08, 122.27, 121.77, 115.31, 51.73, 47.80; IR (film) ν : 3290, 1688, 1502, 1400, 1268, 1079, 997, 765, 702 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.9908, found 360.9904.

4-(2-氯-2-呋基-1-苯基乙基)-吡咯-2-甲酸乙酯(**3k**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 93~95 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (s, 1H), 7.42~7.32 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 160.71, 135.86, 129.17, 128.26, 127.54, 124.02, 121.07, 120.75, 119.79, 113.70, 60.68, 35.43, 14.38; IR (film) ν : 3316, 2955, 1685, 1442, 1208, 1106, 995, 765, 640 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.0884, found 307.0887.

4-(2-氯-2-呋基-1-(3-溴苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸乙酯(**3l**): 淡黄色固体, 产率 82%. m.p. 132~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (brs, 1H), 7.54~7.45 (m, 2H), 7.33 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.28~7.25 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 160.62, 138.02, 131.55, 130.71, 130.63, 126.21, 124.27, 123.16, 120.77, 120.22, 119.17, 113.57, 60.79, 35.01, 14.39; IR (film) ν : 3271, 1691, 1487, 1430, 1388, 1202, 1114, 989, 757, 701 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.9984, found 384.9982.

3.2.4 化合物 **4a**~**4m** 的合成

方法 1: 将化合物 **3a** (2.92 g, 10 mmol)溶于 CH_3OH (100 mL)中, 加入钨碳(钨的质量分数为 10%, 2.1 g)和 2 mL 浓盐酸, 密封, 充入 H_2 (常压), 室温反应 12 h, 过滤, 蒸除溶剂, 饱和 Na_2CO_3 溶液碱化, EtOAc 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥, 蒸除溶剂得到粘稠物 **4a** 1.93 g, 产率 79%.

方法 2: 向溶有化合物 **3a** (1.16 g, 4 mmol)的甲醇 (25 mL)中加入 $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (952 mg, 4 mmol), 在冰浴条件下搅拌 5 min, 加入 NaBH_4 (1.82 g, 48 mmol), 冰浴反应 1 h, 反应结束, 加入饱和 NH_4Cl 溶液(25 mL), 过滤, 蒸干溶剂, 添加 HCl (1 mol/L)溶液调节 pH 至 4~5, 加入 CH_2Cl_2 溶液萃取两次, 保留水相, 添加 NaOH (1

mol/L)溶液调节 pH 至碱性, 使用 CH_2Cl_2 萃取有机相两次, 保留有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥过夜, 蒸干溶剂, 得到粘稠物 **4a** 700 mg, 产率 71%。

4-(2-氨基-1-苯基乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4a**): 淡黄色粘稠物, 产率 79%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.61 (s, 1H), 7.30 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.26~7.20 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.88 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (dd, $J=12.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=12.7, 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.61, 143.14, 128.63, 128.04, 127.52, 126.58, 122.67, 121.14, 114.23, 51.43, 47.84, 47.81; IR (film) ν : 3025, 2948, 1692, 1436, 1209, 1105, 732, 699 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.1285, found 245.1287。

4-(2-氨基-1-(对甲苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4b**): 淡黄色粘稠物, 产率 80%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 7.16~7.09 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.84 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (dd, $J=12.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J=12.6, 7.9$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.52, 140.02, 136.09, 129.30, 127.86, 127.84, 122.60, 120.97, 114.14, 51.44, 47.84, 47.36, 21.01; IR (film) ν : 2952, 1694, 1437, 1391, 1217, 1106, 977, 736 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.1441, found 259.1450。

4-(2-氨基-1-(2-氟苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4c**): 淡黄色粘稠物, 产率 82%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.46 (s, 1H), 7.24~7.18 (m, 2H), 7.10~7.02 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.25 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25~3.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.49, 160.81 (d, $J=245.1$ Hz), 130.07 (d, $J=14.4$ Hz), 128.88 (d, $J=4.5$ Hz), 128.00 (d, $J=8.3$ Hz), 126.20, 124.28 (d, $J=3.4$ Hz), 122.70, 121.25, 115.56 (d, $J=22.7$ Hz), 114.26, 51.47, 46.75, 40.56 (d, $J=1.1$ Hz); IR (film) ν : 3303, 2950, 1697, 1487, 1394, 1201, 1107, 989, 756, 656 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.1190, found 263.1197。

4-(2-氨基-1-(4-氟苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4d**): 淡黄色粘稠物, 产率 84%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.49 (s, 1H), 7.20 (dd, $J=8.5, 5.4$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.87 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (dd, $J=12.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=12.6, 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.55 (d, $J=244.6$ Hz), 161.51, 138.80 (d, $J=3.1$ Hz), 129.40 (d, $J=7.8$ Hz), 127.34, 122.77, 120.98, 115.38 (d, $J=21.2$ Hz), 114.02, 51.49, 47.82, 46.88; IR (film) ν : 2952, 1702, 1566, 1389, 1211, 1094, 998, 764, 703 cm^{-1} ; HR-MS-ESI

calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.11901, found 263.1197。

4-(2-氨基-1-(4-氯苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4e**): 淡桔色粘稠物, 产率 78%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.50 (s, 1H), 7.27 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.89~3.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22~3.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.49, 141.65, 132.28, 129.37, 128.72, 126.99, 122.82, 121.03, 114.02, 51.50, 47.61, 46.98; IR (film) ν : 2949, 1692, 1572, 1436, 1391, 1211, 1107, 998, 764, 702 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.0895, found 279.0895。

4-(2-氨基-1-(4-溴苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4f**): 淡棕色粘稠物, 产率 70%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.54 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.87~3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22~3.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.49, 142.19, 131.67, 129.77, 128.63, 126.59, 122.81, 121.03, 114.01, 51.50, 47.55, 47.09; IR (film) ν : 2949, 1691, 1571, 1436, 1391, 1209, 1106, 1009, 732, 700 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.0390, found 323.0391。

4-(2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4g**): 淡黄色粘稠物, 产率 85%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.23 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.87 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, $J=12.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=12.6, 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.47, 158.24, 134.88, 128.93, 127.72, 122.64, 120.98, 114.09, 113.99, 55.25, 51.45, 47.64, 46.38; IR (film) ν : 2924, 1693, 1509, 1437, 1390, 1243, 1105, 998, 732, 700 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1390, found 275.1389。

4-(2-氨基-1-(3-溴苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4h**): 淡黄色粘稠物, 产率 69%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36~7.34 (m, 1H), 7.18~7.17 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.86 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (dd, $J=12.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J=12.7, 7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.46, 145.62, 131.05, 130.18, 129.72, 126.69, 122.89, 122.73, 121.00, 114.03, 51.50, 47.58, 47.39; IR (film) ν : 2953, 1692, 1570, 1436, 1390, 1207, 1106, 1012, 733, 701 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.0390, found 323.0394。

4-(2-氨基-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸

甲酯(**4i**): 淡黄色粘稠物, 产率 81%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.11 (s, 1H), 6.84 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.38~3.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.59, 149.18, 148.14, 139.85, 133.06, 121.35, 120.22, 115.50, 111.34, 111.24, 108.24, 55.93, 55.90, 51.30, 47.02, 46.29; IR (film) ν : 2922, 1693, 1510, 1437, 1391, 1250, 1104, 998, 732, 701 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 305.1496, found 305.1507.

4-(2-氨基-1-(2,6-二氯苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸甲酯(**4j**): 淡黄色粘稠物, 产率 79%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.57 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19~7.18 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.43 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22~3.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.42, 139.35, 135.92, 134.80, 132.65, 132.61, 131.67, 129.45, 129.37, 127.38, 127.05, 125.64, 122.93, 121.36, 114.11, 51.50, 46.72, 43.12; IR (film) ν : 2949, 1693, 1571, 1433, 1389, 1210, 1106, 998, 765, 700 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 313.0505, found 313.0515.

4-(2-氨基-1-苯基乙基)-吡咯-2-甲酸乙酯(**4k**): 淡黄色粘稠物, 产率 83%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.18 (br s, 1H), 7.32 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.10~4.07 (m, 1H), 3.36~3.27 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.29, 140.52, 139.10, 128.82, 128.12, 127.20, 121.91, 115.34, 108.29, 60.10, 46.70, 46.33, 14.49; IR (film) ν : 3024, 2950, 1690, 1434, 1209, 1101, 732, 701 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 259.1441, found 259.1442.

4-(2-氨基-1-(3-溴苯基)乙基)-吡咯-2-甲酸乙酯(**4l**): 淡黄色粘稠物, 产率 71%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (brs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36~7.32 (m, 1H), 7.19~7.18 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.37~2.97 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 160.95, 145.61, 131.05, 130.18, 129.73, 126.69, 126.68, 123.32, 122.73, 120.66, 113.80, 60.43, 47.57, 47.40, 14.45; IR (film) ν : 2954, 1692, 1572, 1437, 1389, 1207, 1104, 1008, 731, 700 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 337.0549, found 337.0546.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **4a~4l** 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] Zhang, Y.; Zhao, Y. F.; Tebben, A. J.; Sherif, S.; Ruzanov, M.; Mark P. Fereshteh, M. P.; Fan, Y.; Lippy, J.; Swanson, J.; Ho, C. P.; Wautlet, B. S.; Rose, A.; Parrish, K.; Yang, Z.; Donnell, A. F.; Zhang, L. P.; Fink, B. E.; Vite, G. D.; Augustine-Rauch, K.; Fagnoli, J.; Robert M. Borzilleri, R. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 1117.
- [2] Guzii, A. G.; Makarieva, T. N.; Denisenko, V. A.; Gerasimenko, A. V.; Udovenko, A. A.; Popov, R. S.; Dmitrenok, P. S.; Golotin, V. A.; Fedorov, S. N.; Grebnev, B. B.; Stonik, V. A. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 1704.
- [3] Merour, J. Y.; Routier, S.; Suzenet, F.; Joseph, B. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4767.
- [4] Wucherer-Plietker, M.; Merkul, E.; Müller, T. J. J.; Esdar, C.; Knöchel, T.; Heinrich, T.; Buchstaller, H. P.; Greiner, H.; Dorsch, D.; Finsinger, D.; Calderini, M.; Bruge, D.; Grädler, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3073.
- [5] (a) Mérou, J. Y.; Buron, F.; Plé, K.; Bonnet, P.; Routier, S. *Molecules* **2014**, 19, 19935.
(b) Han, Y.; Dong, W.; Guo, Q. Q.; Li, X. F.; Huang, L. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 203, 112506.
(c) Motati, R. M.; Amaradhi, R.; Ganesh, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115830.
(d) Ma, H. L.; Yan, X. J.; Xiao, Y. M.; Yuan, D. K.; Zhang, Z. H.; Fu, B.; Yuan, H. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 158 (in Chinese). (麻红利, 闫晓静, 肖玉梅, 袁德凯, 张振华, 傅滨, 袁会珠, 有机化学, **2016**, 36, 158.)
- [6] Ganser, C.; Lauermaun, E.; Maderer, A.; Stauder, T.; Kramb, J. P.; Plutizki, S.; Kindler, T.; Moehler, M.; Dannhardt, G. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9531.
- [7] Liu, Y. A.; Jin, Q. H.; Zou, Y. F.; Ding, Q.; Yan, S. S.; Wang, Z. C.; Hao, X. S.; Nguyen, B.; Zhang, X. Y.; Pan, J. F.; Mo, T. T.; Jacobsen, K.; Lam, T.; Wu, T. Y.-H.; Petrassi, H. M.; Bursulaya, B.; DiDonato, M.; Gordon, W. P.; Liu, B.; Baaten, J.; Hill, R.; Nguyen-Tran, V.; Qiu, M. H.; Zhang, Y. Kamireddy, Q. A.; Espinola, S.; Deaton, L.; Ha, S.; Harb, G.; Jia, Y.; Li, J.; Shen, W. J.; Schumacher, A. M.; Colman, K.; Glynn, R.; Pan, S. F.; McNamara, P.; Laffitte, B.; Meeusen, S.; Molteni, V.; Loren, J. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 2958.
- [8] (a) Zhou, N. N.; Nowicka-Sans, B.; McAuliffe, B.; Ray, N.; Eggers, B.; Fang, H.; Fan, L.; Healy, M.; Langley, D. R.; Hwang, C.; Lataillade, M.; Hanna, G. J.; Krystal, M. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, 69, 573.
(b) Chen, K.; Risatti, C.; Bultman, M.; Soumeillant, M.; Simpson, J.; Zheng, B.; Fanfair, D.; Mahoney, D.; Mudryk, B.; Fox, R. J.; Hsiao, Y.; Murugesan, S.; Conlon, D. A.; Buono, F. G.; Eastgate, M. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8757.
- [9] (a) Jeanty, M.; Blu, J.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5142.
(b) Simmons, B. J.; Hoffmann, M.; Champagne, P. A.; Picazo, E.; Yamakawa, K.; Morrill, K. L.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14833.
(c) Alekseyev, R. S.; Amirova, S. R.; Terenin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 196.
- [10] Zhang, Z. X.; Yang, Z.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F.; Wang, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2345.
- [11] Osano, M.; Jhaveri, D. P.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2215.
- [12] (a) Bultman, M. S.; Fan, J. Y.; Fanfair, D.; Soltani, M.; Simpson, J.; Murugesan, S.; Soumeillant, M.; Chen, K.; Risatti, C.; La Cruz, T. E.; Buono, F. G.; Hung, V.; Schild, R. L.; Ivy, S.; Sweeney, J. T.; Conlon, D. A.; Eastgate, M. D. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1131.

- (b) Huang, L.; Cai, Y.; Zheng, C.; Dai, L. X.; You, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10545.
- [13] (a) Demopoulos, V. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 635.
(b) Lancianesi, S.; Palmieri, A.; Petrinia, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3285.
- [14] (a) Tu, Z. J.; Raju, B. R.; Liou, T. R.; Kavala, V.; Kuo, C. W.; Jang, Y. C.; Shih, Y. H.; Wang, C. C.; Yao, C. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2436.
(b) An, L. T.; Zou, J. P.; Zhang, L. L.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4297.
- (c) Hua, Y. Z.; Han, X. W.; Huang, L. H.; Wang, M. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 237 (in Chinese).
(华远照, 韩兴旺, 黄利华, 王敏灿, 有机化学, **2018**, *38*, 237.)
- [15] Meshram, H. M.; Kumar, D. A.; Reddy, B. C. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1002.
- [16] Nomiya, S.; Ogura, T.; Ishida, H.; Aoki, K.; Tsuchimoto, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5178.

(Zhao, C.)