

N-苯基丙烯酰胺与草氨酸衍生物的脱羧氨甲酰化反应研究

高启升 荆 棋 陈 阳 孙 京* 周明东*

(辽宁石油化工大学石油化工学院 辽宁抚顺 113001)

摘要 报道了一种银催化的 N-苯基丙烯酰胺与 N-取代草氨酸类衍生物的脱羧氨甲酰化反应, 通过分子间的氨甲酰自由基加成/环化过程, 能够以良好的产率制备一系列 3,3-二取代的氨甲酰官能化的吲哚酮类化合物。该反应具有广泛的官能团兼容性和良好的底物适用范围。

关键词 氨甲酰化; 吲哚酮; 自由基加成环化

Decarboxylative Amidation of Acrylamides with Oxamic Acids

Gao, Qisheng Jing, Qi Chen, Yang Sun, Jing* Zhou, Mingdong*

(School of Petrochemical Engineering, Liaoning Petrochemical University, Fushun, Liaoning 113001)

Abstract A silver catalyzed decarboxylative amidation of N-arylacrylamides with oxamic acids has been developed. This cascade reaction is an effective way to synthesize various 3,3-disubstituted amide functionalized oxindoles through a sequence of intermolecular carbamoyl radical addition and cyclization in moderate to good yields. This reaction allows a broad range of substrates as well as good functional group compatibility.

Keywords carbamoylation; oxindoles; radical addition cyclization

吲哚酮衍生物是一类重要的有机氮杂环化合物, 此结构单元广泛地存在于各种活性天然产物和药物分子中^[1-2]。一些吲哚酮化合物与生命活动密切相关, 具有良好的生物和药物活性, 包括消炎抗菌、抗癌、清热镇痛等药理活性, 因此被广泛地应用于生物医药领域^[3]。如天然化合物中的生物碱 Alstonisine、Horsfiline、Coeresculine、Rhynchophylline 等^[4-5], 而从烟曲霉发酵液中分离出的 Spirotryprostatin A 对人类慢性粒细胞性白血病细胞和早幼粒细胞白血病细胞具有细胞毒活性^[6], AG-041R 具有包括系统性诱导软骨增生在内的多样性生物学特性^[7]。鉴于吲哚酮化合物在生物医药中的重要性, 科研工作者一直致力于开发简单高效的合成路线用于直接构建吲哚酮结构单元及其选择性的官能化修饰。

自由基串联反应能够简单快速地构建多个化学键, 近年来在有机合成中已经发展成为用来提高反应效率行之有效的策略之一^[8]。目前, 以 N-苯基丙烯酰胺与各类自由基前驱体的串联自由基加成/环化反应是构建吲哚酮骨架结构的最快捷路线, 能够非常简洁、高效地合

成各种官能化的吲哚酮化合物。例如在吲哚酮分子中的氮杂环骨架中引入酰基、磺酰基、膦酰基、烷基、三氟甲基及芳基等官能团^[9]。而开发更多类型的自由基前驱体, 能够进一步丰富吲哚酮类衍生物的种类。近年来, 一些课题组尝试在吲哚酮的氮杂环骨架中引入氨甲酰自由基。2013 年, 李金恒课题组^[10a]以烷基甲酰胺为甲酰自由基前驱体, 开发了叔丁基过氧化氢直接氧化烷基甲酰胺, 与 N-苯基丙烯酰胺制备一系列官能化吲哚酮的方法。2017 年, Andrade 课题组^[10b]报道了廉价铁(II)催化的甲酰胺与 N-甲基-N-苯基丙烯酰胺化合物的自由基加成/环化反应, 在化学剂量浓硫酸的条件下, 以中等到优秀的产率合成了一系列氨甲酰官能化的吲哚酮化合物; 2018 年, 田仕凯课题组^[10c]以肼甲酰胺为自由基前驱体, 高效地制备了 3,3-二取代的氨甲酰官能化的吲哚酮衍生物。然而在此类反应体系中, 依然存在反应条件苛刻、底物普适性受限等问题。因此, 开发更加简单高效的在吲哚酮分子骨架中引入各类氨甲酰基团的方法, 是非常必要的。N-取代草氨酸可以经由有机胺与草酸类衍生物

* Corresponding authors. E-mail: sunjing@lnpu.edu.cn, mingdong.zhou@lnpu.edu.cn

Received May 13, 2021; revised August 3, 2021; published online September 2, 2021.

Project supported by the Research Project Fund of Liaoning Provincial Department of Education (No. L2019037).

辽宁省教育厅一般项目基金(No. L2019037)资助项目。

反应简单地制备, 已经发展成为一类重要的氨甲酰自由基前驱体^[11]. 在此基础上, 本文利用 *N*-取代草氨酸在碳酸银/过硫酸钾体系下, 高效地形成氨甲酰自由基, 随后其与 *N*-芳基丙烯酰胺类化合物发生自由基加成及分子内环化反应, 从而构建一系列 3,3-二取代的氨甲酰官能化的吲哚酮类化合物.

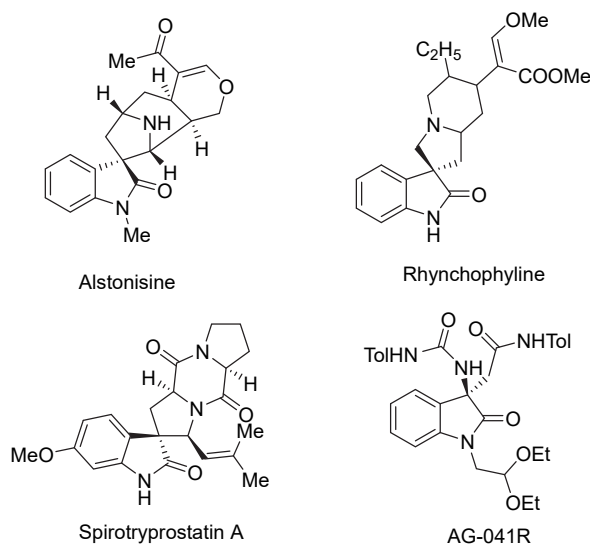


图1 吲哚酮类天然产物及药物分子

Figure 1 Oxindole natural products and pharmacologically active molecules

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先, 选取 *N*-甲基-*N*-苯基丙烯酰胺(**1a**)与 *N*-取代草氨酸(**2a**)作为反应的标准底物, 分别考察了溶剂、催化剂、氧化剂及反应温度对该反应的影响, 确定反应最佳条件, 实验结果见表 1. 从实验结果可以看出, 在反应温度为 80 °C, AgNO₃ 为催化剂, K₂S₂O₈ 为氧化剂及 CH₃CN 作溶剂时, 反应能够进行并以 28% 的产率得到目标产物 **3a**(表 1, Entry 1). 随后, 考察了各种溶剂[H₂O、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二甲基亚砜(DMSO)、MeOH、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)及 CH₃CN/H₂O 混合溶剂体系)对反应的影响, 结果表明: 以 CH₃CN/H₂O (*V*: *V*=1:1)混合体系为溶剂时反应产率有明显的提高, 达到了 60%(表 1, Entries 2~10). 通过控制其它反应条件不变, 探究催化剂对反应体系的影响, 当使用 AgOAc、Ag₂O 或 Ag₂CO₃ 为催化剂时都能够得到目标产物, 其中 Ag₂CO₃ 能以最好的产率(76%)得到目标产物 **3a**(表 1, Entries 11~13), 而当使用 CuBr 或 Cu(OAc)₂ 为催化剂时, 仅能观察到痕量的产物(表 1, Entries 14~15). 接下来考察了氧化剂对反应的影响, 分别尝试了其它无机氧化剂和有机氧化剂, 遗憾的是相比于 K₂S₂O₈ 氧化剂的

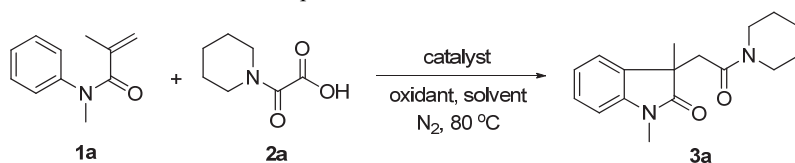
产率均没有提高(表 1, Entries 16~18). 值得注意的是, K₂S₂O₈ 的用量降低为 1.5 equiv., Ag₂CO₃ 的用量降低至 5 mol% 时, 反应的产率达到了 85%(表 1, Entries 19~21). 升高或降低反应温度均不能提高反应产率, 因此 80 °C 为该反应的最佳反应温度(表 1, Entries 22~23). 最后, 控制实验结果表明: 在空气或无催化剂条件下, 反应能够进行, 但产率明显下降; 当反应缺少氧化剂, 只能观察到痕量产物(表 1, Entries 24~26). 综上所述, 反应的最佳条件为: *N*-甲基-*N*-苯基丙烯酰胺(**1a**, 0.2 mmol), *N*-取代草氨酸(**2a**, 0.3 mmol), Ag₂CO₃ (5 mol%), K₂S₂O₈ (0.3 mmol), 在 CH₃CN/H₂O (*V*: *V*=1:1, 2 mL)氮气氛 80 °C 下反应 12 h.

1.2 普适性研究

在最佳反应条件的基础上, 对反应的底物普适性进行了研究. 实验结果表明: 该催化体系对于各种 *N*-苯基丙烯酰胺与 *N*-取代草氨酸化合物均具有较高的催化活性, 大部分底物能够以良好的产率得到相应目标产物. 如表 2 所示: 对于 *N*-二烷基取代的草氨酸衍生物, 能够以良好的产率得到目标化合物(**3a**~**3c**); 对于 *N*-烷基取代草氨酸化合物, 烷基分别为环戊基、环庚基、直链烷基、支链烷烃及芳基烷烃时, 都能获得较好产率的吲哚酮类化合物(**3d**~**3h**); 对于 *N*-芳基取代的草氨酸化合物同样适用于该反应体系(**3i**~**3k**), 当苯环对位上连有吸电子基团时产率稍微有所降低; 当苯环邻位或间位上连有甲基或氯取代基时, 反应同样能够顺利地进行, 并以中等到良好的产率得到化合物(**3l**~**3n**); 而 *N*-萘取代的草氨酸化合物同样能够以 64% 的产率形成化合物 **3o**. 随后考察了一系列 *N*-苯基丙烯酰胺化合物在该反应体系的反应活性(表 3). 结果表明: 当 *N*-甲基-*N*-苯基丙烯酰胺的苯基对位上连有甲基、氟、氯基团时能够获得较好产率的吲哚酮化合物(**3p**~**3r**); 当对位为硝基取代基时没有分离到相应的目标化合物, 仅仅回收了 50% 的原料 **1s**, 这可能是由于硝基较强的拉电子效应导致其反应活性降低; 当苯环的邻位是甲基或氯基团时, 能够以 75% 的分离产率得到相应的目标化合物(**3t**~**3u**); 当苯环的间位连有取代基(Me, Cl)时, 分别得到了一组 **3v**, **3v'** 异构体和 **3w**, **3w'** 异构体. 值得注意的是, 吡啶基团同样很好地适用于脱羧氨甲酰化反应, 以 85% 的产率得到目标化合物 **3x**; 最后, 考察了 N 原子保护基团对该反应的影响, 当 N 原子上没有保护基团时, 不能检测到目标产物(**3y**), 这可能是由于未保护的 *N*-苯基丙烯酰胺在氧化剂存在下容易分解^[12]; 而当 N 原子上连有苯基、苄基及乙基时均能够以良好的产率得到相应的化合物(**3z**~**3ab**); 但是当 N 原子上连有乙酰基或叔丁氧羰基时, 未能分离出相应的目标化合物(**3ac**~**3ad**), 而是都

表 1 条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Catalyst (mol%)	Oxidant (equiv.)	Solvent	Yield ^b /%
1	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN	28
2	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	H ₂ O	46
3	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	THF	<5
4	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	DCM	<5
5	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	DMSO	<5
6	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ OH	15
7	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	DMF	31
8	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=3:1)	46
9	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:3)	54
10	AgNO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	60
11	AgOAc (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	64
12	Ag ₂ O (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	60
13	Ag ₂ CO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	76
14	CuBr (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	Trace
15	Cu(OAc) ₂ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	Trace
16	Ag ₂ CO ₃ (10)	Na ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	48
17	Ag ₂ CO ₃ (10)	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	10
18	Ag ₂ CO ₃ (10)	TBHP (2)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	nr
19	Ag ₂ CO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (1.5)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	86
20	Ag ₂ CO ₃ (10)	K ₂ S ₂ O ₈ (1)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	72
21	Ag ₂ CO ₃ (5)	K ₂ S ₂ O ₈ (1.5)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	85 (82) ^c
22 ^d	Ag ₂ CO ₃ (5)	K ₂ S ₂ O ₈ (1.5)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	76
23 ^e	Ag ₂ CO ₃ (5)	K ₂ S ₂ O ₈ (1.5)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	76
24 ^f	Ag ₂ CO ₃ (5)	K ₂ S ₂ O ₈ (1.5)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	39
25	—	K ₂ S ₂ O ₈ (1.5)	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	54
26	Ag ₂ CO ₃ (5)	—	CH ₃ CN/H ₂ O (V: V=1:1)	Trace

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), catalyst, oxidant in solvent (2 mL), 80 °C, 12 h under N₂ atmosphere; ^b The yields were determined by ¹H NMR with CH₂Br₂ as the internal standard; ^c Isolated yield; ^d 60 °C; ^e 100 °C; ^f Under air.

得到少量的脱除 N 保护基团的化合物(**3y**)。

1.3 机理研究

为了进一步说明反应的可能机理, 在 **1a** 和 **2f** 的反应体系中分别加入 2 equiv. 自由基捕捉剂 2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物(TEMPO)和 1,1-二苯乙烯(Scheme 1)。反应体系加入 TEMPO 和 1,1-二苯乙烯之后, 反应均被明显地抑制, 其中 TEMPO 体系检测不到理论产物 **3f**, 而 1,1-二苯乙烯反应体系只能以 27% 的产率得到化合物 **3f**。与此同时, 通过高分辨质谱来分析反应后的混合液能够检测到 TEMPO-加合物 **4** 与 1,1-二苯乙烯-加合物 **5**, 这一实验结果表明该反应可能涉及氮甲酰自由基的生成。

在以上的实验结果和前人的研究基础上^[9a-9c,10,13], 提出了该反应的可能机理(Scheme 2): 首先, 在碳酸银和过硫酸钾的共同作用下 *N*-取代草氨酸 **2** 释放出一分

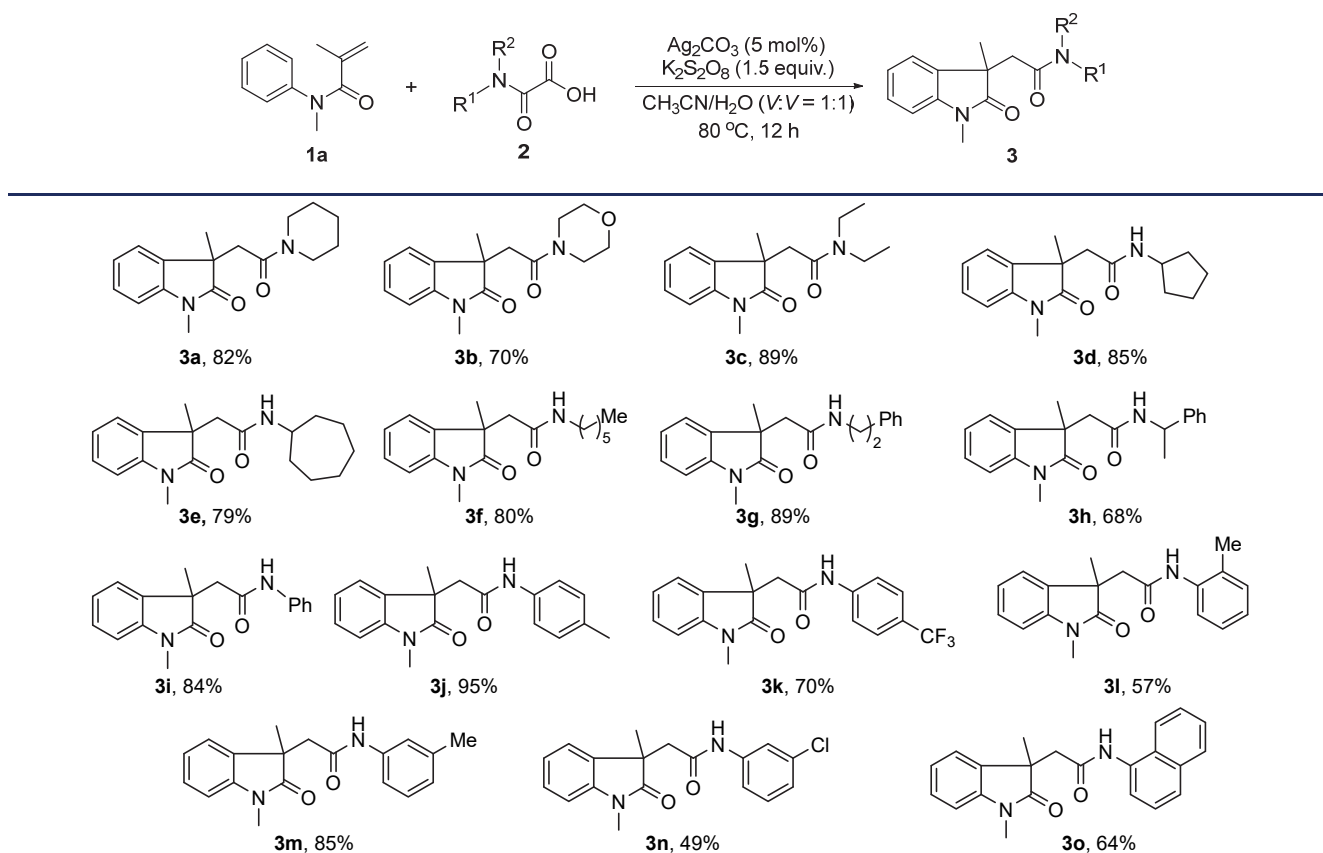
子 CO₂ 并形成氮甲酰自由基物种 **A**。随后, 氮甲酰自由基 **A** 选择性地进攻 *N*-甲基-*N*-苯基丙烯酰胺(**1a**)中的双键生成中间体 **B**, 而自由基中间体 **B** 经历分子内环化形成自由基中间体 **C**。最后, 中间体 **C** 在碳酸银/过硫酸钾的作用下经过单电子转移及去质子化过程形成目标化合物 **3**。

2 结论

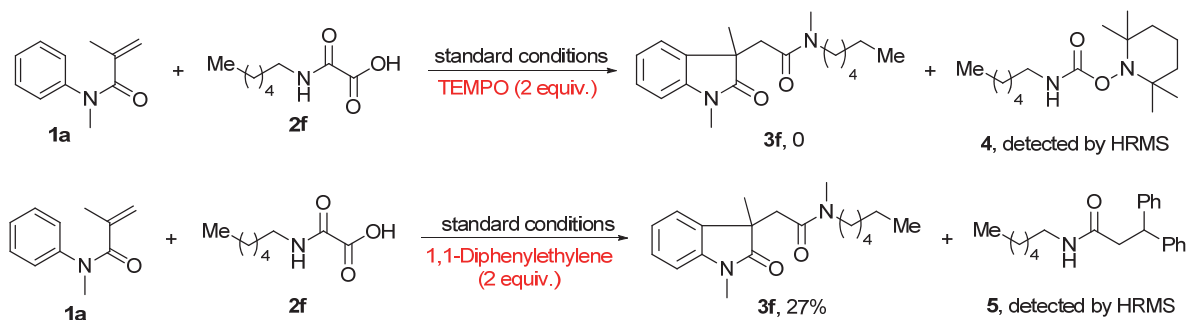
本文发展了一种银催化的 *N*-芳基丙烯酰胺和 *N*-取代草氨酸的脱羧氮甲酰化反应。该反应以简单易制备的 *N*-取代草氨酸作氮甲酰自由基前驱体, 通过其与 *N*-芳基丙烯酰胺的自由基加成环化过程, 简单高效地制备了一系列新型的 3,3-二取代氮甲酰官能化的吡啶酮化合物。

表 2 *N*-取代草氨酸底物拓展^a

Table 2 Scope of oxamic acids



^a Reaction conditions: 1a (0.2 mmol), 2 (0.3 mmol), Ag₂CO₃ (5 mol%), K₂S₂O₈ (1.5 equiv.) in CH₃CN/H₂O (V:V = 1:1, 2 mL), 80 °C, 12 h under N₂ atmosphere, isolated yield.



图式 1 自由基捕获实验

Scheme 1 Radical trapping experiments

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

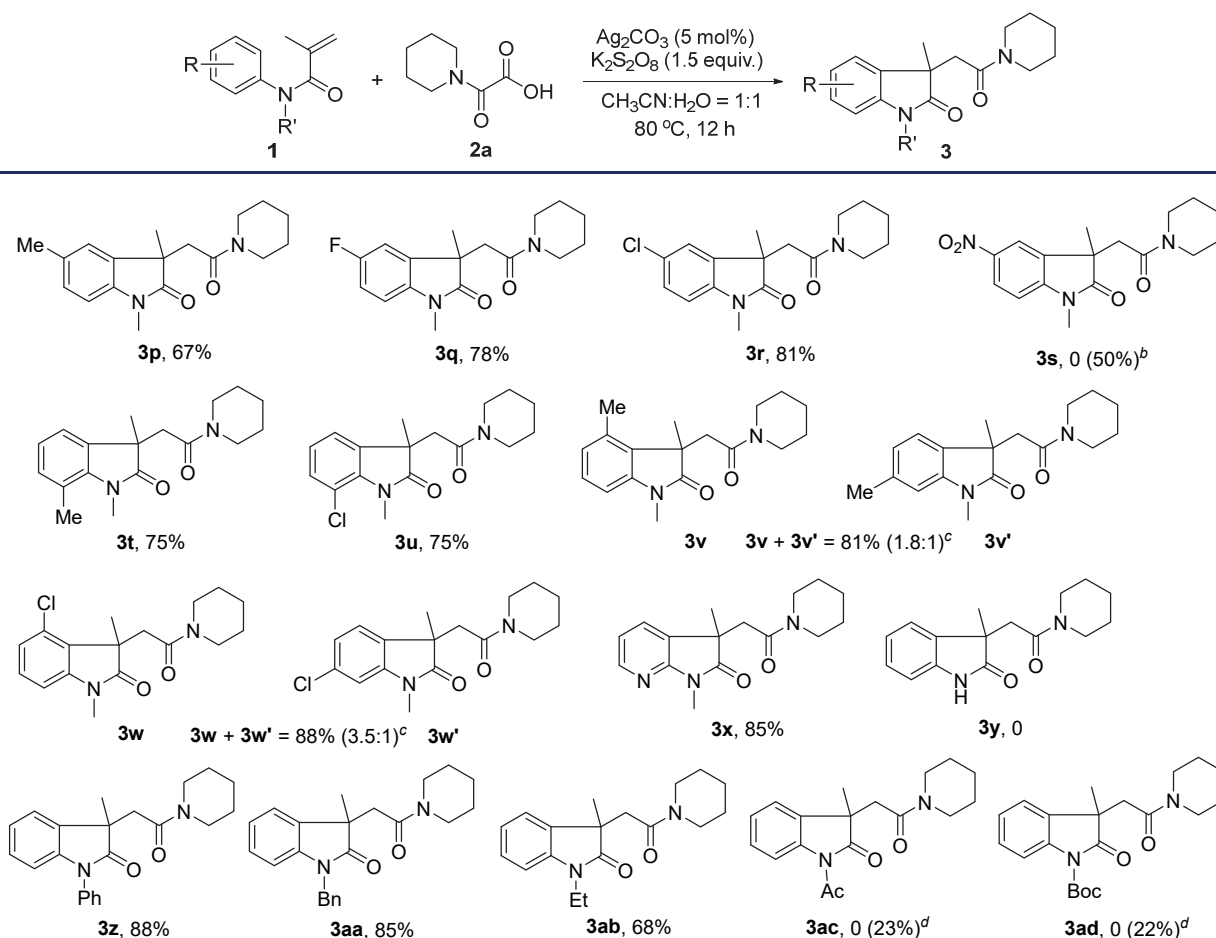
核磁共振使用 Bruker AM-400 (400 MHz)型核磁共振仪测定(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); 高分辨质谱(HRMS)使用 Agilent Technologies 5973N 型质谱仪测定; 熔点采用上海申光 WRS-3 型熔点仪测定, 温度未经校正; 实验所用的试剂均市售分析纯, 使用前未经干燥处理直接使用; 薄层析和柱层析用硅胶(200~300 目, 山东烟台江友硅胶开发有限公司)。

3.2 实验方法

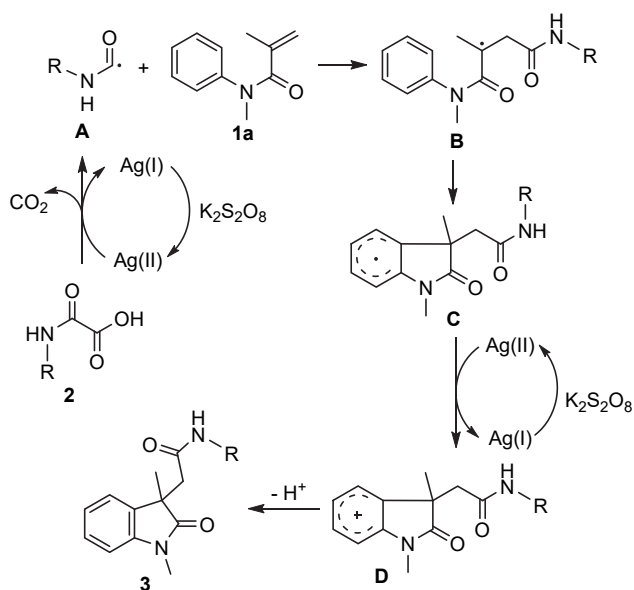
在氮气氛围下, 将 *N*-苯基丙烯酰胺(0.2 mmol)、*N*-取代草氨酸(0.3 mmol)、碳酸银(0.01 mmol, 5 mol%)、过硫酸钾(0.3 mmol)及 2 mL 混合溶剂(CH₃CN/H₂O, V:V = 1:1)加入到 10 mL Schlenk 管中, 反应管放入已升温至 80 °C 的油浴锅中反应 12 h。反应结束后, 反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 水层用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压抽除溶剂, 残余物用硅胶柱分离提纯。

表3 *N*-苯基丙烯酰胺底物拓展^a

Table 3 Scope of acrylamides



^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), Ag_2CO_3 (5 mol%), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.5 equiv.) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=1:1$, 2 mL), $80\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h under N_2 atmosphere, isolated yield; ^b Recovery yield of **1s**; ^c The regioisomeric ratio was determined by ^1H NMR; ^d The isolated yield of **3y** from the substrates **1ac** or **1ad**.



图式2 可能的反应机理
Scheme 2 Plausible reaction mechanism

[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1]得到目标产物。

1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)吲哚-2-酮 (**3a**)^[10a]: 无色液体, 产率 82%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26~7.20 (m, 1H), 7.18~7.12 (m, 1H), 7.04~6.94 (m, 1H), 6.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.38~3.30 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.01 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 1.58~1.50 (m, 4H), 1.48~1.36 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).

1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(吗啉-1-基)乙基)吲哚-2-酮 (**3b**)^[10a]: 无色液体, 产率 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26~7.20 (m, 1H), 7.20~7.16 (m, 1H), 7.04~6.96 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.38~3.30 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.24~3.18 (m, 1H), 2.93 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 1.94~1.84 (m, 2H), 1.79~1.69 (m, 2H), 1.38 (s, 3H).

2-(1,3-二甲基-2-氧代吲哚-3-基)-*N,N*-二乙基乙酰胺 (**3c**)^[10a]: 无色液体, 产率 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26~7.20 (m, 1H), 7.17~7.13 (m, 1H),

7.03~6.95 (m, 1H), 6.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.26~3.10 (m, 4H), 2.98 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

N-环戊基-2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)乙酰胺 (**3d**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 119~120 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.24 (m, 2H), 7.10~7.04 (m, 1H), 6.88~6.82 (m, 1H), 6.31 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.10~3.98 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.68~1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.32~1.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.6, 168.3, 142.7, 133.2, 128.1, 122.8, 122.7, 108.2, 50.9, 46.3, 44.0, 32.8, 32.7, 26.3, 23.54, 23.52, 23.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 287.1754, found 287.1756.

N-环庚基-2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)乙酰胺 (**3e**): 黄色液体, 产率 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.24 (m, 2H), 7.10~7.04 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.84~3.74 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 1.82~1.70 (m, 2H), 1.58~1.44 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.40~1.20 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.6, 168.5, 142.7, 133.2, 128.1, 122.8, 122.7, 108.2, 50.0, 46.3, 44.1, 34.9, 34.8, 28.0, 27.9, 26.3, 23.8, 23.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 315.2067, found 315.2067.

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-己基乙酰胺 (**3f**): 无色液体, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.24 (m, 2H), 7.12~7.04 (m, 1H), 6.88~6.80 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.14~3.04 (m, 2H), 2.78 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38~1.30 (m, 2H), 1.29~1.19 (m, 6H), 0.86 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.6, 168.8, 142.8, 133.3, 128.1, 122.7, 108.2, 46.2, 43.9, 39.4, 31.4, 29.4, 26.4, 26.3, 23.6, 22.5, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 303.2067, found 303.2068.

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-苯乙基乙酰胺 (**3g**): 无色液体, 产率 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34~7.16 (m, 5H), 7.15~7.03 (m, 3H), 6.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.44~3.28 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.76 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.5, 168.9, 142.9, 138.8, 133.3, 128.6, 128.5, 128.1, 126.4, 122.7, 122.6, 108.2, 46.1, 43.8, 40.5, 35.5, 26.3, 23.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+$

$\text{H}]^+$ 323.1754, found 323.1756.

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-(1-苯乙基)乙酰胺 (**3h**): 无色液体, 产率 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.21 (m, 5H), 7.19~7.13 (m, 2H), 7.10~7.02 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.17~4.83 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.80 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-苯基乙酰胺 (**3i**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 97~98 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.36~7.22 (m, 4H), 7.14~7.02 (m, 2H), 6.90~6.82 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.91 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 181.0, 167.4, 142.5, 138.0, 133.4, 128.8, 128.3, 124.0, 123.2, 122.7, 119.9, 108.5, 46.1, 44.9, 26.4, 23.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 295.1441, found 295.1442.

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-(4-甲基苯基)乙酰胺 (**3j**): 黄色固体, 产率 95%. m.p. 109~110 °C (lit.^[10c] 111~113 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32~7.24 (m, 2H), 7.13~7.03 (m, 3H), 6.88~6.83 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.89 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-(4-三氟甲基苯基)乙酰胺 (**3k**): 黄色固体, 产率 70%. m.p. 70~71 °C (lit.^[10e] 72~73 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.54 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34~7.27 (m, 2H), 7.14~7.10 (m, 1H), 6.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.95 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-(2-甲基苯基)乙酰胺 (**3l**): 黄色固体, 产率 57%. m.p. 167~168 °C (lit.^[10c] 168~169 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (brs, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33~7.27 (m, 2H), 7.15~7.07 (m, 3H), 7.05~6.99 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.98 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-(3-甲基苯基)乙酰胺 (**3m**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 111~112 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.83 (s, 1H), 7.32~7.25 (m, 4H), 7.14 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11~7.05 (m, 1H), 6.89~6.84 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.89 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); ^{13}C NMR

(101 MHz, CDCl₃) δ : 181.0, 167.3, 142.5, 138.7, 137.9, 133.4, 128.6, 128.2, 124.8, 123.1, 122.7, 120.5, 117.0, 108.5, 46.1, 44.9, 26.4, 23.2, 21.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₀N₂O₂Na [M+Na]⁺ 331.1417, found 331.1420.

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-(3-氯苯基)乙酰胺(**3n**): 黄色固体, 产率 49%. m.p. 111~112 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.26 (s, 1H), 7.62~7.60 (m, 1H), 7.35~7.26 (m, 3H), 7.16 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.12~7.08 (m, 1H), 7.03~7.01 (m, 1H), 6.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 181.1, 167.6, 142.4, 139.2, 134.4, 133.3, 129.8, 128.3, 124.0, 123.3, 122.6, 119.8, 117.7, 108.6, 46.0, 44.7, 26.5, 23.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇ClN₂O₂Na [M+Na]⁺ 351.0871, found 351.0878.

2-(1,3-二甲基-2-氧代吡啶-3-基)-*N*-(1-萘基)乙酰胺(**3o**): 黄色固体, 产率 64%. m.p. 154~155 °C (lit.^[10c] 157~158 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.89 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.84~7.78 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.52~7.42 (m, 2H), 7.40 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H).

1,3,5-三甲基-3-(2-氧代-2-(吡啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3p**): 无色液体, 产率 67%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.42~3.28 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.59~1.47 (m, 4H), 1.45~1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 180.9, 167.1, 141.4, 134.4, 131.2, 127.8, 122.5, 107.7, 46.6, 45.8, 42.5, 40.4, 26.4, 26.3, 25.4, 25.1, 24.4, 21.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 301.1911, found 301.1911.

5-氟-1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(吡啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3q**): 无色液体, 产率 78%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.98~6.86 (m, 2H), 6.78~6.72 (m, 1H), 3.41~3.31 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.03 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.59~1.51 (m, 4H), 1.45~1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 180.6, 166.8, 159.0 (d, *J*=237.7 Hz), 139.7 (d, *J*=1.4 Hz), 136.1 (d, *J*=7.8 Hz), 113.5 (d, *J*=23.2 Hz), 109.8 (d, *J*=24.6 Hz), 108.3 (d, *J*=8.1 Hz), 46.5, 46.1, 42.5, 40.6, 26.6, 26.3, 25.3, 24.9, 24.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂FN₂O₂ [M+H]⁺ 305.1660, found 305.1660.

5-氯-1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(吡啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3r**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 131~132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.22~7.18 (m, 1H), 7.10~7.08 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.39~3.29 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.62~1.48 (m, 4H), 1.44~1.38 (m, 2H), 1.33 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 180.5, 166.7, 142.5, 136.2, 127.4, 127.1, 122.0, 108.9, 46.5, 45.9, 42.5, 40.6, 26.5, 26.2, 25.3, 25.0, 24.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂ClN₂O₂ [M+H]⁺ 321.1364, found 321.1366.

1,3,7-三甲基-3-(2-氧代-2-(吡啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3t**): 无色液体, 产率 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.97~6.92 (m, 2H), 6.90~6.84 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38~3.30 (m, 4H), 3.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.60~1.50 (m, 4H), 1.48~1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 181.7, 167.1, 141.6, 135.0, 131.4, 121.8, 119.5, 119.2, 46.5, 45.0, 42.5, 40.8, 29.7, 26.3, 25.6, 25.3, 24.3, 19.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 301.1911, found 301.1912.

7-氯-1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(吡啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3u**): 无色液体, 产率 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.16~7.12 (m, 1H), 7.00~6.96 (m, 1H), 6.93~6.85 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40~3.28 (m, 4H), 3.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.61~1.49 (m, 4H), 1.48~1.34 (m, 2H), 1.32 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 181.3, 166.8, 139.8, 137.4, 129.9, 122.7, 119.7, 115.5, 46.6, 45.5, 42.6, 40.9, 29.7, 26.3, 25.5, 25.3, 24.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂ClN₂O₂ [M+H]⁺ 321.1364, found 321.1365.

1,3,4-三甲基-3-(2-氧代-2-(吡啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3v**)+1,3,6-三甲基-3-(2-氧代-2-(吡啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3v'**): 无色液体, 产率 81%, **3v** : **3v'**=1.8 : 1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.13 (t, *J*=8.0 Hz, 0.64H), 7.03 (d, *J*=7.2 Hz, 0.36H), 6.81 (d, *J*=7.6 Hz, 0.37H), 6.75 (d, *J*=8.0 Hz, 0.62H), 6.73~6.67 (m, 1H), 3.45~3.29 (m, 4H), 3.26~3.24 (m, 3H), 3.23 (d, *J*=16.4 Hz, 0.63H), 3.07 (d, *J*=16.4 Hz, 0.63H), 2.98 (d, *J*=16.4 Hz, 0.63H), 2.93 (d, *J*=16.4 Hz, 0.63H), 2.36~2.32 (m, 3H), 1.68~1.50 (m, 6H), 1.39~1.33 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 180.8 (181.2), 167.0 (167.1), 144.0 (143.8), 132.2 (137.5), 131.1 (131.4), 124.5 (127.4), 121.2 (122.4), 105.9 (109.1), 46.5 (46.4), 45.4, 42.5 (42.4), 39.3 (40.5), 26.4 (26.3), 26.3 (26.2), 25.3 (25.0), 24.4 (24.3), 22.9, 18.1 (21.8); HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₅N₂O₂ [M+

$\text{H}]^+$ 301.1911, found 301.1912.

氯-1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3w**)+6-氯-1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3w'**): 无色液体, 产率 88%, **3w** : **3w'** = 3.5 : 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 0.78H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 0.22H), 6.98 ~ 6.92 (m, 0.22H), 6.91 ~ 6.87 (m, 0.78H), 6.85 ~ 6.83 (m, 0.22H), 6.78 ~ 6.72 (m, 0.78H), 3.63 (d, J = 16.8 Hz, 0.78H), 3.48 ~ 3.26 (m, 4H), 3.26 ~ 3.20 (m, 3H), 3.00 (d, J = 16.4 Hz, 0.78H), 3.03 (d, J = 16.4 Hz, 0.22H), 2.95 (d, J = 16.4 Hz, 0.22H), 1.62 ~ 1.48 (m, 4H), 1.46 ~ 1.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.9 (180.4), 167.1 (166.8), 145.8 (145.1), 133.3 (132.9), 130.4 (128.9), 128.8 (122.8), 122.3 (121.7), 106.6 (108.9), 47.1 (46.5), 46.6 (45.4), 42.6 (42.5), 38.9 (40.6), 26.6 (26.5), 26.3 (25.3), 25.4 (24.9), 24.4 (24.3), 22.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.1364, found 321.1368.

1,3-二甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-2(3*H*)-酮(**3x**): 无色液体, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3.41 ~ 3.31 (m, 7H), 3.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.62 ~ 1.52 (m, 4H), 1.44 ~ 1.38 (m, 2H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.6, 166.8, 157.3, 146.3, 129.1, 128.9, 117.6, 46.6, 45.5, 42.6, 40.2, 26.3, 25.5, 25.4, 24.3, 24.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.1707, found 288.1708.

3-甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3y**): 白色固体, m.p. 154 ~ 155 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.19 ~ 7.12 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 ~ 6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.42 ~ 3.32 (m, 4H), 3.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.60 ~ 1.52 (m, 4H), 1.48 ~ 1.42 (m, 2H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 182.7, 167.1, 141.0, 134.9, 127.5, 121.8, 121.7, 109.8, 46.6, 46.1, 42.6, 40.5, 26.3, 25.3, 25.1, 24.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 295.1417, found 295.1420.

1-苄基-3-甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3z**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 88 ~ 89 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 ~ 7.46 (m, 4H), 7.41 ~ 7.33 (m, 1H), 7.20 ~ 7.10 (m, 2H), 7.06 ~ 6.98 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.44 ~ 3.30 (m, 4H), 3.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.64 ~ 1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.43 ~ 1.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.5, 167.0, 144.0, 135.2, 134.2, 129.3,

127.6, 127.4, 126.9, 122.2, 121.6, 109.2, 46.5, 45.8, 42.5, 41.2, 26.3, 25.3, 25.2, 24.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1911, found 349.1912.

1-苄基-3-甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3aa**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 132 ~ 133 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 ~ 7.27 (m, 2H), 7.25 ~ 7.20 (m, 1H), 7.17 ~ 7.13 (m, 1H), 7.13 ~ 7.05 (m, 1H), 6.99 ~ 6.91 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.45 ~ 3.31 (m, 4H), 3.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.62 ~ 1.48 (m, 4H), 1.46 ~ 1.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 181.0, 167.0, 142.8, 136.5, 134.4, 128.6, 127.5, 127.2, 127.1, 122.0, 121.5, 109.2, 46.6, 45.9, 43.8, 42.5, 40.4, 26.3, 25.5, 25.4, 24.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2067, found 363.2067.

1-乙基-3-甲基-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-酮(**3ab**): 无色液体, 产率 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 ~ 7.21 (m, 1H), 7.18 ~ 7.15 (m, 1H), 7.02 ~ 6.98 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.91 ~ 3.72 (m, 2H), 3.37 ~ 3.30 (m, 4H), 2.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.59 ~ 1.48 (m, 4H), 1.46 ~ 1.32 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 180.4, 167.0, 142.8, 134.6, 127.5, 121.8, 121.7, 108.2, 46.6, 45.8, 42.4, 40.3, 34.6, 26.3, 25.3, 25.0, 24.3, 12.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.1730, found 323.1737.

辅助材料(Supporting Information) 所合成目标化合物的 ^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] (a) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748.
(b) Zhao, J.-F.; Duan, X.-H.; Peng, L.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2498 (in Chinese).
(赵景峰, 段新华, 郭丽娜, 有机化学, **2017**, *37*, 2498.)
(c) Mai, W.-P.; Wang, J.-T.; Yang, L.-R.; Yuan, J.-W.; Mao, P.; Xiao, Y.-P.; Qu, L.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1958 (in Chinese).
(买文鹏, 王继涛, 杨亮茹, 袁金伟, 毛璞, 肖咏梅, 屈凌波, 有机化学, **2014**, *34*, 1958.)
- [2] (a) Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4527.
(b) Leptosin, D.; Takahashi, C.; Numata, A.; Ito, Y.; Matsumura, E.; Araki, H.; Iwaki, H.; Kushida, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1859.
(c) Ma, J.; Hecht, S. M. *Chem. Commun.* **2004**, 1190.
- [3] (a) Wong, H.; Yu, P.; Yick, C. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1041.
(b) Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casriaghi, G. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 109.
(c) Xiao, F.; Luo, Y.; Lü, W.; Tang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 459 (in Chinese).

- (肖锋, 罗宇, 吕伟, 汤杰, 有机化学, **2009**, 29, 459.)
- (d) Tian, K.; Meng, J.; Gan, Y.-Y.; Li, X.-Q.; Wu, S.-Q.; Chen, J.; Li, W.; Qi, Y.-Y.; Hu, W.-N.; Wang, Z.-C.; Ouyang, G.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2657 (in Chinese).
- (田坤, 孟娟, 甘宜远, 李小琴, 巫受群, 陈洁, 李文, 漆亚云, 胡伟男, 王贞超, 欧阳贵平, **2018**, 38, 2657.)
- (e) Boddy, A.; Bull, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1026.
- (f) Nakao, Y. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 327.
- [4] (a) Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H.; Sévenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6527.
- (b) Stratmann, K.; Moore, R.; Bonjouklian, R.; Deeter, J.; Patterson, G.; Stacey, S.; Smith, C.; Smitka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9935.
- (c) Anderton, N.; Cockrum, P.; Colegate, S.; Edgar, J.; Flower, K.; Vit, I.; Willing, R. *Phytochemistry* **1998**, 48, 437.
- (d) Shi, J.; Yu, J.; Chen, X.; Xu, R. *Acta Pharmacol. Sin.* **2003**, 24, 97.
- [5] (a) Zhou, F.; Liu, Y.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381.
- (b) Klein, J.; Taylor, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6821.
- (c) Xiao, Y.-L.; Zhou, Y.; Wang, J.; Wang, J.-X.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2035 (in Chinese).
- (肖永龙, 周宇, 王江, 王进欣, 柳红, 有机化学, **2015**, 35, 2035.)
- [6] (a) Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12651.
- (b) Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 832.
- (c) Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Ding Y.; Gao, W.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P.; Tomita, Y.; Parrish, D.; Deschamps, J.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10130.
- (d) Yu, Q.; Guo, P.; Jian, J.; Chen, Y.; Xu, J. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1125.
- [7] Kitamura, H.; Kato, A.; Esaki, T. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 418, 225.
- [8] (a) Abdulkader, A.; Zhang, Y.-H.; Zhang, Z.-P.; Liu, C.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 875 (in Chinese).
- (阿布力米提·阿布都卡德尔, 张永红, 张增鹏, 刘晨江, 有机化学, **2016**, 36, 875.)
- (b) Liu, Y.-J.; Lin, L.-Q.; Han, Y.-H.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2705 (in Chinese).
- (刘颖杰, 林立青, 韩莹徽, 张鑫, 有机化学, **2019**, 39, 2705.)
- (c) Wang, L.-L.; Zhang, Z.-Y.; Han, H.-B.; Liu, X.-L.; Bu, Z.-W.; Wang, Q.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 12 (in Chinese).
- (王乐乐, 张子莹, 韩华彬, 刘雄利, 卜战伟, 王琪琳, 有机化学, **2021**, 41, 12.)
- [9] (a) Xu, S.-M.; Chen, J.-Q.; Liu, D.; Bao, Y.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1331.
- (b) Zheng, L.-W.; Huang, H.-L.; Yang, C.; Xia, W.-J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1034.
- (c) Li, X.; Xu, X.-S.; Hu, P.-Z.; Xiao, X.-Q.; Zhou, C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7343.
- (d) Shen, T.; Yuan, Y.-Z.; Song, S.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4115.
- (e) Li, Y.-M.; Sun, M.; Wang, H.-L.; Tian, Q.-P.; Yang, S.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3972.
- (f) Li, Y.-M.; Shen, Y.; Chang, K.-J.; Yang, S.-D. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1991.
- (g) Xie, J.; Xu, P.; Li, H.-M.; Xue, Q.-C.; Jin, H.-G.; Cheng, Y.-X.; Zhu, C.-J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5672.
- (h) Li, Z.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2014**, 16, 382.
- (i) Li, Y.-H.; Wang, J.-J.; Wei, X.-H.; Yang, S.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 638 (in Chinese).
- (李永红, 王君姣, 魏小红, 杨尚东, 有机化学, **2015**, 35, 638.)
- (j) Zhang, J.; Liu, P.; Sun, P.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 185 (in Chinese).
- (张杰, 刘平, 孙培培, 有机化学, **2021**, 41, 185.)
- (k) Li, L.; Deng, M.; Zheng, S.-C.; Xiong, Y.-P.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 504.
- (l) Xu, P.; Xie, J.; Xue, Q.-C.; Pan, C.-D.; Cheng, Y.-X.; Zhu, C.-J. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 19, 14039.
- (m) Tang, X.-J.; Thomason, C.; Dolbier, W. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4594.
- (n) Wang, J.-Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Bao, Y.; Zhang, X.; Xu, Y.-M.; Wang, X.-S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4108.
- (o) Yang, F.; Klumphu, P.; Liang, Y.-M.; Lipshutz, B. H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 936.
- (p) Yin, F.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1128.
- (q) Matcha, K.; Narayan, R.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7985.
- (r) Shen, T.; Yuan, Y.-Z.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 554.
- (s) Chen, J.-R.; Yu, X.-Y.; Xiao, W.-J. *Synthesis* **2015**, 47, 604.
- [10] (a) Zhou, M.-B.; Song, R.-J.; Ouyang, X.-H.; Liu, Y.; Wei, W.-T.; Deng, G.-B.; Li, J.-H. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2690.
- (b) Correia, V. G.; Abreu, J. C.; Barata, C. A. E.; Andrade, L. H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1060.
- (c) He, Z.-Y.; Guo, J.-Y.; Tian, S.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1544.
- [11] (a) Jatoi, A. H.; Pawar, G. G.; Robert, F.; Landais, Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 466.
- (b) Jing, K.; Cui, P.-C.; Wang, G.-W. *Chem. Commun.* **2019**, 15, 12551.
- (c) Jouffroy, M.; Kong, J. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 2217.
- (d) Pawar, G. G.; Robert, F.; Grau, E.; Cramail, H.; Landais, Y. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9337.
- (e) Bai, Q.-F.; Jin, C.-G.; He, J.-Y.; Feng, G.-F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2172.
- (f) Fan, H.-Q.; Pan, P.; Zhang, Y.-Q.; Wang, W. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7929.
- (g) Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 874.
- (h) Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5831.
- (i) Cheng, W.-M.; Shang, R.; Yu, H.-Z.; Fu, Y. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 13191.
- (j) Yuan, M.; Chen, L.; Wang, J.-W.; Chen, S.-J.; Wang, K.-C.; Xue, Y.-B.; Yao, G.-M.; Luo, Z.-W.; Zhang, Y.-G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 346.
- [12] Beck, E.; Grimster, N.; Hatley, R.; Gaunt, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2528.
- [13] (a) Mi, X.; Wang, C.; Huang, M.; Zhang, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3356.
- (b) Yan, K.; Yang, D.; Wei, W.; Wang, F.; Shuai, Y.; Li, Q.; Wang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1550.
- (c) Liu, T.; Ding Q.; Zong, Q.; Qiu, G. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 670.
- [14] Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castellán-Duarte, L. E.; Sánchez-Zavala, M.; Rivera-Becerril, E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2374.

(Fan, Y.)