

α -氰醇甲磺酸酯与丙二酸酯的亲核取代反应合成 α -芳基腈类化合物王雷刚^a 郑逸轩^a 周 希^a 王海峰^a 严琼姣^a
汪 伟^{*,a} 陈芬儿^{*,a,b}^(a) 武汉工程大学药物研究院 武汉 430205)^(b) 复旦大学化学学院 上海 200433)

摘要 报道了无过渡金属存在下 α -氰醇甲磺酸酯与丙二酸酯的亲核取代反应。该方法的原料廉价易得, 操作简便, 反应条件温和, 具有良好的底物适用性和官能团兼容性, 以较好的产率得到了一系列重要的丙二酸酯取代的 α -芳基腈类化合物。更重要的是, 该方法也适用于非对称的丙二酸酯和酰基酯类底物。

关键词 α -芳基腈类化合物; α -氰醇甲磺酸酯; 丙二酸酯; 亲核取代

Synthesis of α -Aryl Nitriles via Nucleophilic Substitution of α -Cyanohydrin Methanesulfonates with MalonatesWang, Leigang^a Zheng, Yixuan^a Zhou, Xi^a Wang, Haifeng^a Yan, Qiongjiao^a
Wang, Wei^{*,a} Chen, Fener^{*,a,b}^(a) Pharmaceutical Research Institute, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205)^(b) Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433)

Abstract An efficient synthesis of α -aryl nitriles via nucleophilic substitution of α -cyanohydrin methanesulfonates with malonates is developed. This transition metal-free protocol has the advantages of cheap and easily available starting materials, mild reaction conditions, simple operation, a broad substrate scope and high functional group tolerance. Furthermore, this strategy could also be used to asymmetric malonates and acyl esters.

Keywords α -aryl nitriles; α -cyanohydrin methanesulfonates; malonates; nucleophilic substitution

腈类化合物是一类含有氰基官能团的化合物, 被广泛应用于医药、农药、功能材料等领域^[1]。一直以来, 氰基官能团在合成化学中扮演着重要角色, 它能进一步转化为羧酸、胺、酰胺、醛和氮杂环等官能团^[2], 为化合物的衍生提供了诸多可能; 此外, 氰基官能团还是一种重要的药效基团, 是羰基和卤素等多种官能团的生物电子等排体, 将其引入到药物小分子中有利于药物分子与受体间的极性、氢键等相互作用, 提高药效。在诸多腈类化合物中, α -芳基腈类化合物由于其独特的结构吸引了大量有机化学家和药物化学家的关注, 许多重要的天然产物和药物分子都含有这类结构片段, 如图 1 所示的非甾体类芳香化酶抑制剂阿拉曲唑(Anastrozole)^[3], 钙

通道拮抗剂维拉帕米(verapamil)^[4], H1 受体拮抗剂左卡巴斯汀(levocabastine)^[5]。基于 α -芳基腈类化合物重要的生物药理活性, 对于其合成方法的研究逐渐成为合成领域研究热点。

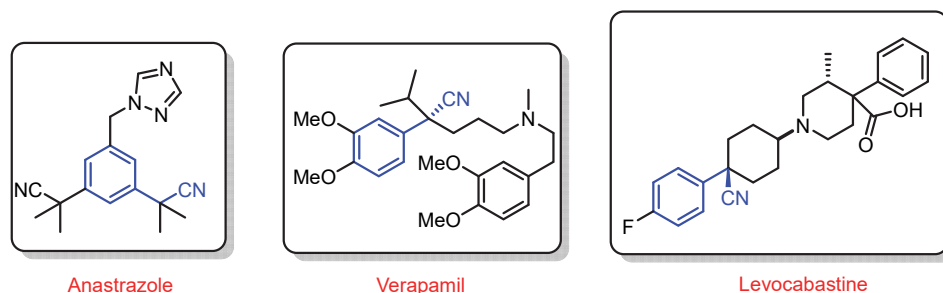
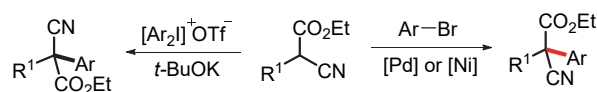
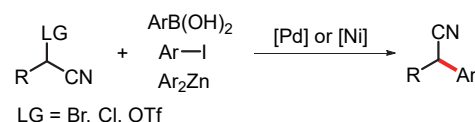
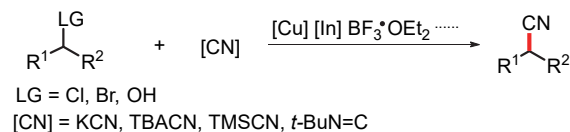
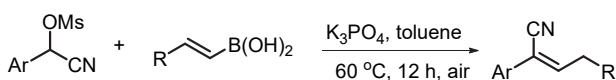
经过科研工作者不懈努力, α -芳基腈类化合物的合成研究取得了很大进展。早在 2002 年, Hartwig 课题组^[6]报道了过渡金属钯催化腈类化合物与溴代芳烃的 α -芳基化反应, 以高达 99% 的收率得到了一系列 α -芳基腈类化合物(Scheme 1a)。随后, Zhou 课题组^[7]利用钯和亚磷酸酰胺配体组成的手性催化剂, 实现了腈类化合物不对称的 α -芳基化反应(Scheme 1a)。同时, Wang 课题组^[8]在无过渡金属存在下实现了氰基乙酸酯与二芳基碘盐

* Corresponding authors. E-mail: wang520520wei@163.com; rfchen@fudan.edu.cn

Received August 23, 2022; revised October 3, 2022; published online October 31, 2022.

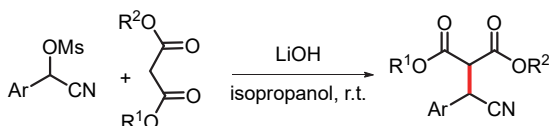
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21602144) and the Scientific Research Project of Education Department of Hubei Province (No. Q20211503).

国家自然科学基金(No. 21602144)和湖北省教育厅科研计划(No. Q20211503)资助项目。

图1 具有生物活性的 α -芳基腈类化合物Figure 1 Representative biologically important α -arylated nitriles(a) α -Arylation of nitriles(b) Transition-metal-catalyzed cross-coupling reactions of α -cyano electrophiles(c) Synthesis of α -aryl nitriles by direct cyanation(d) Base promoted tandem nucleophilic substitution-isomerization of α -cyanohydrin methanesulfonates

(e) This work:

Synthesis of α -aryl nitriles via nucleophilic substitution of α -cyano electrophiles with malonates

图式1 α -芳基腈类化合物的合成方法Scheme 1 Strategies for the construction of α -aryl nitriles

的 α -芳基化反应(Scheme 1a). 相较于腈类化合物的直接 α -芳基化反应, 过渡金属催化的交叉偶联反应也被用于 α -芳基腈类化合物的合成之中. 如 Flack^[9], Crudden^[10], Fu^[11], Reisman^[12]课题组用 α -氰醇三氟甲磺酸酯、 α -溴代或 α -氯代腈基化合物作底物, 在过渡金属钯或镍催化下分别与芳基硼酸、碘代芳烃、二芳基锌试剂发生 Suzuki、Negishi、还原交叉偶联反应, 以非常高的收率得到了一系列 α -芳基腈类化合物(Scheme 1b). 此外, 卤代物或醇类化合物的氰基化反应也是获得 α -芳基腈类化合物的

重要手段, 一系列的氰基化试剂如氰化钾^[13]、四丁基氰化铵(TBACN)^[14]、三甲基氰硅烷(TMSCN)^[15]、叔丁基异腈(*t*-BuN=C)^[16]在过渡金属或路易斯酸作用下发生氰基化反应, 高效合成了 α -芳基腈类化合物(Scheme 1c). 最近, Xu 课题组^[17]发展了一种碱促进 α -氰醇甲磺酸酯与烯基硼酸的亲核取代和异构化反应, 该反应利用 α -氰醇衍生的甲磺酸酯作为亲电试剂, 与取代的烯基硼酸在碱作用下发生 S_N2 亲核取代和双键异构化反应, 以非常高的收率和选择性得到了一系列丙烯腈类化合物(Scheme 1d), 进一步拓展了腈类化合物的合成途径.

丙二酸酯类化合物在药物合成领域具有非常广泛的用途, 它是许多药物的重要组成单元, 如我们所熟知的巴比妥、诺氟沙星和保泰松等^[18]. 与此同时, 丙二酸酯还是非常重要的亲核试剂, 被用于诸多取代反应之中^[19]. 基于此, 设想是否能将两种重要的结构单元 α -芳基腈和丙二酸酯结合到一起, 得到的丙二酸酯取代的 α -芳基腈类化合物可能具有一些新的生物药理活性. 根据以上研究设想, 利用 α -氰醇衍生物作为亲电试剂和丙二酸酯作为亲核试剂, 在碱的作用下发生亲核取代反应, 构建了新型丙二酸酯取代的 α -芳基腈类化合物(Scheme 1e).

1 结果与讨论

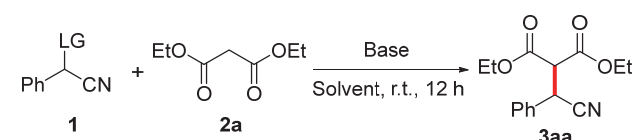
1.1 反应条件的筛选

首先, 考察了含不同离去基团的 α -氰基苄基化合物 **1** 与丙二酸二乙酯 **2a** 的反应(表 1, Entries 1~5). 以叔丁醇锂作碱、四氢呋喃作溶剂、 α -氰醇甲磺酸酯 **1a** 作亲电试剂, 空气氛围下室温搅拌 12 h, 该反应以 50% 的收率得到目标产物 α -芳基腈类化合物 **3aa**(表 1, Entry 1). 然而, 当离去基团为 OAc, OBoc, OPiv 时, 该反应无法进行(表 1, Entries 2~4); 当离去基团为 OTs 时, 反应收率略有减少(40%, 表 1, Entry 5). 因此, 选择以 α -氰醇甲磺酸酯 **1a** 作为亲电试剂进行后续的条件优化. 随后, 考察了碱对该反应的影响, 不同的无机碱(氢氧化锂、氢氧化钠)和有机碱[1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

(DBU)、双(三甲基硅基)氨基钠(NaHMDS)]都被用于该反应,其中氢氧化锂表现出最好的效果(15%~52%,表1, Entries 6~9)。接下来,考察了不同溶剂对反应的影响,当以1,4-二氧六环、乙腈、乙酸乙酯作溶剂时,反应的收率明显提高(53%~76%,表1, Entries 10~12);而使用非极性溶剂甲苯时,反应收率显著降低,仅为24%(表1, Entry 13)。基于此,尝试用极性更大的醇作溶剂,令人兴奋的是,当选用异丙醇作溶剂时,反应收率得到了显著提升(88%,表1, Entry 14)。最后,对碱的用量对反应的影响也进行了筛查,在没有碱的条件下该反应无法进行,而随着碱用量的增加反应的收率也随之增加,当碱的用量为2 equiv.时,反应能以95%的收率得到目标产物**3aa**(表1, Entries 15~17),这与碱的加入能提高丙二酸酯的亲核性是一致的。因此,经上述条件筛选,最终确定反应条件为:**1**与**2a**的物质的量比为1:2, 2 equiv.氢氧化锂作碱,在异丙醇溶剂中空气氛围下,室温条件反应12 h。

表1 优化反应条件^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	LG	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	OMs	LiOt-Bu	THF	50
2	OAc	LiOt-Bu	THF	0
3	OBoc	LiOt-Bu	THF	0
4	OPiv	LiOt-Bu	THF	0
5	OTs	LiOt-Bu	THF	40
6	OMs	LiOH	THF	52
7	OMs	NaOH	THF	15
8	OMs	DBU	THF	0
9	OMs	NaHMDS	THF	20
10	OMs	LiOH	1,4-Dioxane	72
11	OMs	LiOH	MeCN	76
12	OMs	LiOH	EtOAc	53
13	OMs	LiOH	Toluene	24
14	OMs	LiOH	IPA	88
15	OMs	—	IPA	0
16 ^c	OMs	LiOH	IPA	59
17 ^d	OMs	LiOH	IPA	95

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.2 mmol), base (0.15 mmol) in solvent (0.5 mL), r.t., 12 h. ^b The yield was determined by crude ¹H NMR using CH₂Br₂ as internal standard. ^c LiOH (0.05 mmol) was used. ^d LiOH (0.2 mmol) was used. Isopropanol (IPA).

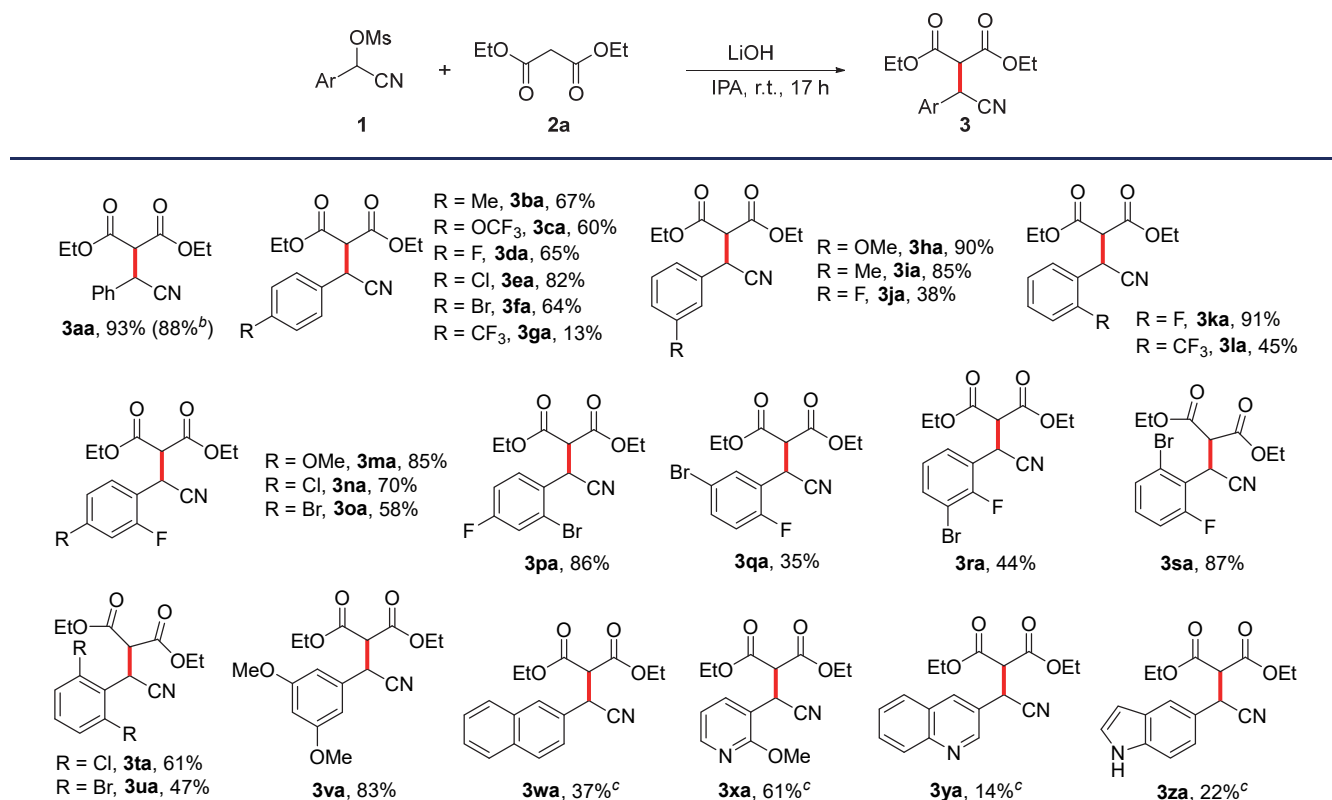
1.2 反应底物拓展

在上述最佳反应条件下,对 α -氰醇甲磺酸酯和丙二酸乙酯亲核取代反应的底物适用性进行了研究,实验结果见表2。首先考察了芳基 α -氰醇甲磺酸酯苯环上取代

基的电子效应和空间效应对该取代反应活性的影响,由于反应底物的用量增加至0.2 mmol,为了使不同底物都取得较好的效果,将所有反应时间都延长至17 h。实验结果表明,当苯环上不含取代基时该反应能以93%的分离收率得到目标产物**3aa**;即使是底物**1a**的用量增至2 mmol,该取代反应的活性仍不受影响,产率高达88%。无论苯环的对位含供电子基团(Me, OCF₃)还是吸电子基团(F, Cl, Br),该反应体系都表现出了较好的催化活性,并能以良好的分离收率得到相应的 α -芳基腈类化合物**3**(60%~82%,表2, **3ba**~**3fa**);但当苯环上的取代基为强吸电子基团三氟甲基时,该反应的产率显著下降(**3ga**, 13%。 **3la**, 45%),这可能是由于强吸电子基团不利于离去基团甲磺酸酯的离去,致使大量的原料未参与反应。此外,苯环间位的电子效应影响也比较大,供电子的甲氧基和甲基能以85%~90%的收率得到产物**3ha**和**3ia**,吸电子的氟仅能以38%的收率得到产物**3ja**。值得注意的是,苯环上的位阻效应对反应的影响比较小,2-氟苯基亲电试剂与丙二酸乙酯的反应能以91%的产率得到目标产物**3ka**;即使是2,6-双取代苯基底物**1s**和**1t**,该反应也能取得优异的产率(**3sa**, 87%。 **3ta**, 61%);仅仅当双取代的官能团为体积较大的溴原子时,反应的产率才有一些降低(**3ua**, 47%)。更重要的是,对于其他含氟双取代苯基亲电试剂,该取代反应都能以中等及以上的收率得到丙二酸酯取代的 α -芳基腈类化合物**3ma**~**3ra**(35%~86%)。有趣的是,当苯环上含两个供电子基团(甲氧基)时,反应的活性仍较为理想,以83%的收率得到相应的目标化合物**3va**。值得注意的是,当使用萘环或杂环取代的 α -氰醇甲磺酸酯作为亲电试剂时,遇到了前所未有的阻力,这些亲电试剂非常容易分解,导致在上保护基Ms时得不到纯度较高的 α -氰醇甲磺酸酯,因此,设想是否可以采用“一锅法”的方式解决底物合成的难题。 α -氰醇与MsCl反应后旋干溶剂,随后加入氢氧化锂、丙二酸乙酯和异丙醇,令人兴奋的是,该策略得到了目标产物**3wa**~**3za**,但反应的产率都不太理想(14%~61%),而对于该“一锅法”策略的研究我们实验室还在进行中。

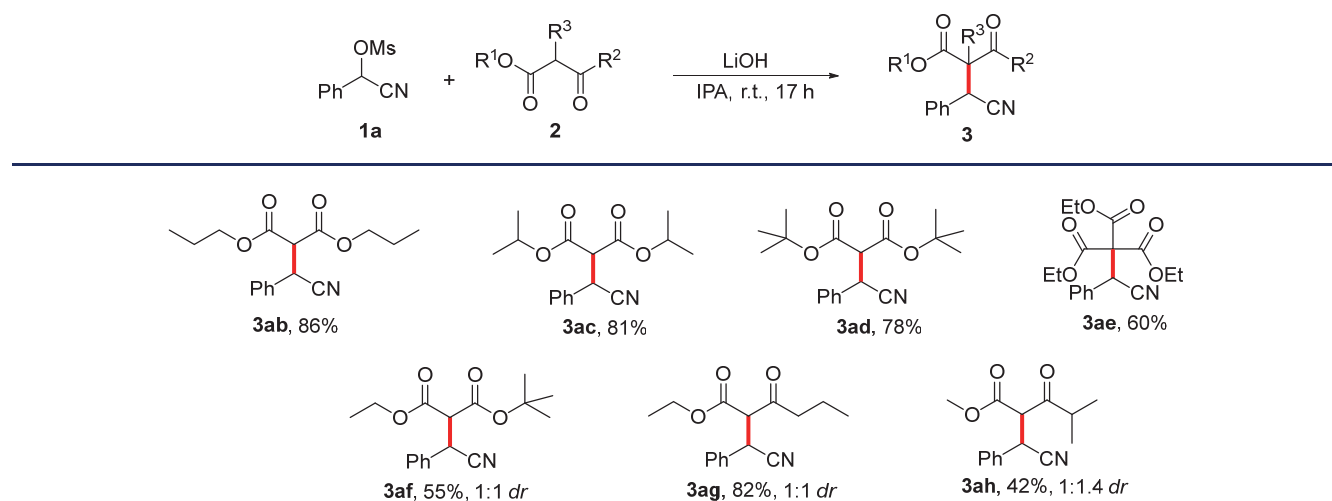
该取代反应对不同的 α -氰醇甲磺酸酯表现出了很好的催化活性,基于此,考察了不同类型丙二酸酯的亲核取代反应(表3)。令人鼓舞的是,当用丙二酸正丙酯**2b**、异丙酯**2c**、叔丁酯**2d**作亲核试剂时,该反应都能非常好地兼容,能以78%~86%的优异产率得到目标产物**3ab**~**3ad**。值得一提的是,该取代反应也适用于位阻非常大的甲烷三羧酸三乙酯**2e**,能以60%的分离收率得到目标化合物**3ae**。更重要的是,该反应不仅适用于具有对称结构的丙二酸酯,对于非对称的丙二酸酯也表现

表 2 α -氰醇甲磺酸酯的底物范围^a
Table 2 Scope of α -cyanohydrin methanesulfonates



^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), LiOH (0.4 mmol), in IPA (1 mL), r.t., 17 h; isolated yield. ^b Gram-scale reaction. ^c One-pot synthesis method of α -aryl nitriles.

表 3 丙二酸酯的底物范围^a
Table 3 Scope of malonates



^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), LiOH (0.4 mmol), in IPA (1 mL), r.t., 17 h; Isolated yield.

出了非常好的活性,能以中等的收率得到相应的产物 **3af** (55%)。有趣的是,该反应对于酰基酯的结构也兼容,能以中等及以上的收率得到目标产物 **3ag** 和 **3ah** (82%和 42%),略显遗憾的是这些非对称结构的底物非对映选择性不太理想,但这在很大程度上还是扩展了该

方法的用途。

1.3 产物衍生化和反应机理

基于氰基官能团易于进行衍生化,尝试将所合成的丙二酸酯取代的 α -芳基腈类化合物进行转化。产物 **3aa**

在浓硫酸和乙醇存在下进行简单的回流操作, 就能以 69% 的产率得到酯化产物 **4** (Scheme 2a). 更重要的是, 该腈类化合物能在碱性双氧水条件下发生酰胺化, 随后通过分子内的加成消除反应得到二甲酰胺产物 **5** (Scheme 2a). 虽然该反应的产率仅为 28%, 但该反应的非对映选择性非常高, 对于该反应的研究也正在进行中.

为了研究反应机理, 进行了相关的控制实验. 该反应在 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO, 自由基捕获剂)或 *N*-甲基吡咯 **6**(富电子芳烃)存在下都能顺利进行, 反应活性并没受到明显影响, 也没有检测到 *N*-甲基吡咯 **6** 与 α -氰醇甲磺酸酯反应的产物 **7** (Schemes 2b 和 2c). 依据以上实验结果和相关文献报道^[20], 推测该反应的历程并不倾向于自由基机理和碳正离子机理, 这也表明该亲核取代反应不太可能经历 S_N1 反应历程, 更倾向于 S_N2 反应历程. 具体的反应历程如 Scheme 2d 所示: 首先, 丙二酸酯底物 **2** 在氢氧化锂作用下失去 α -H 形成碳负离子或烯醇负离子, 随后该亲核试剂进攻 α -氰醇甲磺酸酯生成丙二酸酯取代的 α -芳基腈类化合物 **3**. 虽然控制实验表明该反应倾向于 S_N2 反应历程, 但该反应在质子性极性溶剂异丙醇中取得了最好效果, 而传统的 S_N2 反应更倾向于在非极性溶剂或非质子极性溶剂中进行, 我们推测这异常的现象可能是 α -氰醇甲磺酸酯在异丙

醇溶剂中, 离去基团更容易离去. 与此同时, 对该反应机理的研究也正在进行之中.

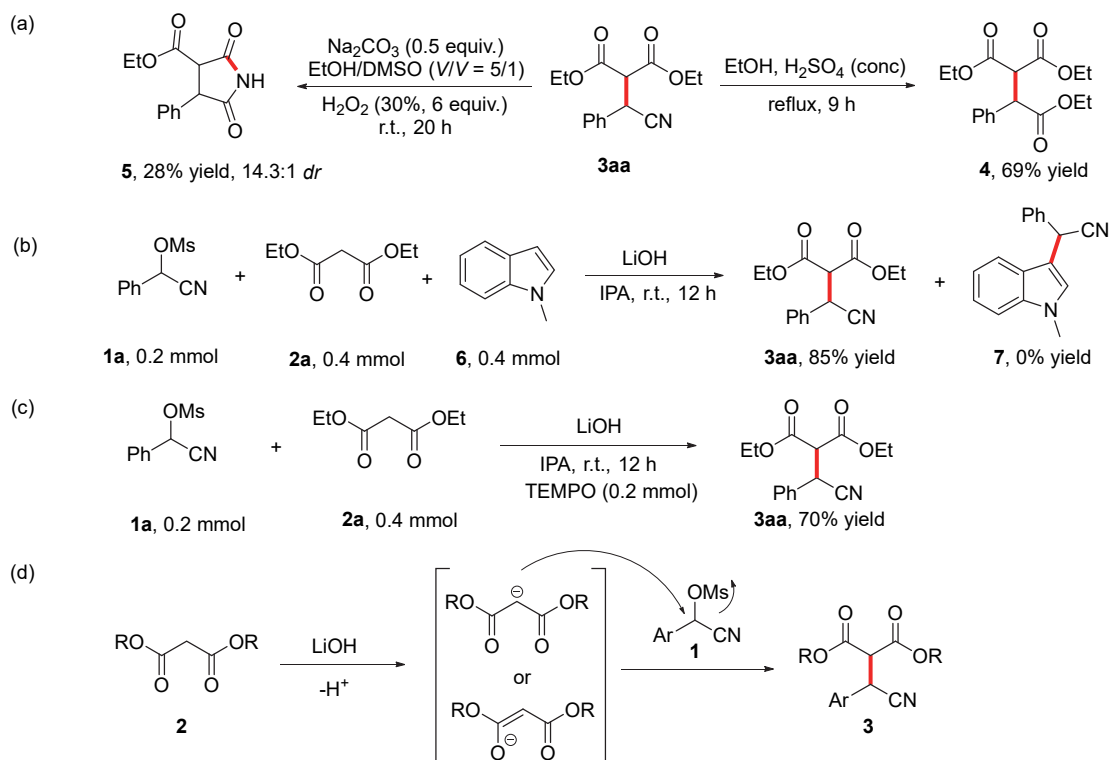
2 结论

本研究利用 α -氰醇甲磺酸酯与丙二酸酯的亲核取代反应, 制备了一系列重要的丙二酸酯取代的 α -芳基腈类化合物. 该反应能在无过渡金属存在下实现高效转化, 且所使用的原料廉价易得, 操作简便, 反应条件温和, 具有良好的底物适用性和官能团兼容性. 更重要的是, 该方法也适用于非对称的丙二酸酯和酰基酯类底物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 在 Bruker Ascend™ 400 核磁共振仪上测定, 以氘代氯仿作为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)为内标; ESI 高分辨质谱由超高效(压)液相色谱/四极杆飞行时间质谱仪测定. 反应所用溶剂乙腈(CH_3CN)、1,4-二氧六环、乙酸乙酯(EtOAc)和四氢呋喃(THF)均为超干溶剂, 购于安耐吉化学有限公司. 其它试剂均为分析纯或化学纯, 未经纯化直接使用. 所有 α -氰醇甲磺酸酯底物均参照文献^[17]方法制备.



图式 2 产物合成应用和反应历程研究
Scheme 2 Synthetic application and investigation of reaction pathways

3.2 实验方法

向带有搅拌子规格为 8 mL 的玻璃反应瓶中依次加入 α -氰醇甲磺酸酯(**1**, 0.2 mmol)、丙二酸酯(**2**, 0.4 mmol)、氢氧化锂(0.4 mmol)和 1 mL 的异丙醇, 旋上盖子后在室温下反应 17 h. 反应结束后, 过滤并减压除去溶剂. 所得粗产物经柱层析[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=50:1~20:1]分离后得到目标化合物 **3**.

3.3 化合物的光谱数据

2-(氰基苯基)丙二酸二乙酯(**3aa**): 淡黄色油状液体, 产率 93%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.33~7.22 (m, 5H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.28~4.13 (m, 2H), 3.98 (qd, $J=7.1, 2.2$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.7, 165.5, 132.2, 129.2, 129.0, 128.2, 118.5, 62.5, 62.3, 56.5, 36.6, 13.9, 13.7. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298.1050, found 298.1051.

2-(氰基(4-甲基苯基)丙二酸二乙酯(**3ba**): 淡黄色油状液体, 产率 67%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.33~4.25 (m, 2H), 4.06 (qd, $J=7.2, 2.7$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.8, 165.5, 138.9, 129.8, 129.1, 128.1, 118.7, 62.5, 62.3, 56.5, 36.3, 21.1, 14.0, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312.1206, found 312.1215.

2-(氰基(4-三氟甲氧基苯基)丙二酸二乙酯(**3ca**): 黄色油状液体, 产率 60%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.5, 165.3, 149.6 (q, $J=2.0$ Hz), 130.9, 130.0, 121.5, 120.3 (q, $J=258.0$ Hz), 118.1, 62.7, 62.5, 56.3, 36.0, 13.9, 13.7; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -58.0. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.0873, found 382.0873.

2-(氰基(4-氟苯基)丙二酸二乙酯(**3da**): 杏色油状液体, 产率 65%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.34~7.25 (m, 2H), 6.99 (dd, $J=9.6, 7.5$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.21 (qd, $J=7.1, 1.4$ Hz, 2H), 4.00 (qq, $J=7.1, 3.7$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.6, 165.3, 162.9 (d, $J=249.1$

Hz), 130.1 (d, $J=8.4$ Hz), 128.1 (d, $J=3.5$ Hz), 118.3, 116.2 (d, $J=21.9$ Hz), 62.6, 62.4, 56.5, 35.9, 13.9, 13.8. ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -112.2. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 316.0956, found 316.0935.

2-(氰基(4-氯苯基)丙二酸二乙酯(**3ea**): 黄色油状液体, 产率 82%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.40~7.29 (m, 4H), 4.51 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.28 (qd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 2H), 4.09 (qt, $J=7.1, 3.8$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.5, 165.3, 135.2, 130.7, 129.7, 129.4, 118.1, 62.7, 62.5, 56.3, 36.0, 13.9, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 332.0660, found 332.0666.

2-(氰基(4-溴苯基)丙二酸二乙酯(**3fa**): 黄色油状液体, 产率 64%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.28~7.23 (m, 2H), 4.50 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 2H), 4.09 (qd, $J=7.1, 4.1$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.5, 165.3, 132.4, 131.3, 120.0, 123.3, 118.1, 62.7, 62.5, 56.2, 36.1, 14.0, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 376.0155, found 376.0162.

2-(氰基(4-三氟甲基苯基)丙二酸二乙酯(**3ga**): 无色油状液体, 产率 13%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.30 (qd, $J=7.1, 1.5$ Hz, 2H), 4.09 (qt, $J=7.4, 3.7$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.37, 165.21, 136.21, 131.43 (q, $J=33.1$ Hz), 128.85, 126.18 (q, $J=3.8$ Hz), 123.60 (q, $J=272.4$ Hz), 117.78, 62.83, 62.62, 56.15, 36.37, 13.94, 13.75; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -63.0. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1104, found 344.1108.

2-(氰基(3-甲氧基苯基)丙二酸二乙酯(**3ha**): 淡黄色油状液体, 产率 90%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.38~7.09 (m, 1H), 6.94 (dt, $J=7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.92~6.85 (m, 2H), 4.49 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.29 (qd, $J=7.1, 0.8$ Hz, 2H), 4.08 (qd, $J=7.1, 1.3$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.7, 165.5, 160.1, 133.5, 130.2, 120.4, 118.5, 114.5, 113.9, 62.6, 62.4, 56.4, 55.3, 36.6, 14.0, 13.8.

HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{16}H_{19}NNaO_5$ $[M+Na]^+$ 328.1155, found 328.1165.

2-(氰基(3-甲基苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3ia**): 杏色油状液体, 产率 85%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.29~7.21 (m, 1H), 7.20~7.12 (m, 3H), 4.48 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.8, 165.5, 139.0, 132.0, 129.7, 129.0, 128.8, 125.3, 118.7, 62.5, 62.3, 56.5, 36.6, 21.3, 14.0, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{16}H_{19}NNaO_4$ $[M+Na]^+$ 312.1206, found 312.1216.

2-(氰基(3-氟苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3ja**): 黄色油状液体, 产率 38%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.36 (td, $J=8.0, 5.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14~7.03 (m, 2H), 4.53 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.10 (qd, $J=7.1, 1.8$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.5, 165.3, 162.8 (d, $J=248.6$ Hz), 134.4 (d, $J=7.4$ Hz), 130.9 (d, $J=8.3$ Hz), 124.0 (d, $J=2.9$ Hz), 118.0, 116.1 (d, $J=20.9$ Hz), 115.5 (d, $J=23.2$ Hz), 62.7, 62.5, 56.2, 36.3, 13.9, 13.8; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -111.0. HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{15}H_{16}FNNaO_4$ $[M+Na]^+$ 316.0956, found 316.0960.

2-(氰基(2-氟苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3ka**): 淡黄色油状液体, 产率 91%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.40 (dt, $J=33.4, 7.3$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.27 (qd, $J=7.3, 2.4$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.6, 165.3, 160.1 (d, $J=249.2$ Hz), 131.1 (d, $J=8.4$ Hz), 130.4 (d, $J=2.9$ Hz), 124.8 (d, $J=3.7$ Hz), 119.5 (d, $J=13.5$ Hz), 117.4, 116.1 (d, $J=21.1$ Hz), 62.6, 62.5, 54.2 (d, $J=1.9$ Hz), 31.1 (d, $J=2.7$ Hz), 13.9, 13.7; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -115.9. HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{15}H_{16}FNNaO_4$ $[M+Na]^+$ 316.0956, found 316.0954.

2-(氰基(2-三氟甲基苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3la**): 无色油状液体, 产率 45%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.76~7.68 (m, 2H), 7.67~7.58 (m, 1H), 7.51 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.38~4.20 (m, 2H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR

(101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.6, 165.1, 132.7, 130.9 (q, $J=2.6$ Hz), 130.2, 129.3, 128.4 (q, $J=30.7$ Hz), 126.9 (q, $J=5.6$ Hz), 123.7 (q, $J=273.9$ Hz), 117.7, 62.6 (2C), 55.1, 32.5 (q, $J=2.6$ Hz), 13.9, 13.7; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -58.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{16}H_{14}F_3NNaO_3$ $[M+Na-H_2O]^+$ 348.0818, found 348.0818.

2-(氰基(2-氟-4-甲氧基苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3ma**): 淡黄色油状液体, 产率 85%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.36~7.27 (m, 1H), 6.74~6.61 (m, 2H), 4.66 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.27 (qq, $J=6.9, 3.6$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.7, 165.4, 161.7 (d, $J=11.2$ Hz), 160.8 (d, $J=248.6$ Hz), 130.8 (d, $J=4.8$ Hz), 117.6, 111.1 (d, $J=14.1$ Hz), 110.6 (d, $J=3.1$ Hz), 102.1 (d, $J=24.8$ Hz), 62.5, 62.4, 55.7, 54.5 (d, $J=1.7$ Hz), 30.6 (d, $J=2.1$ Hz), 13.9, 13.8; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -113.9. HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{16}H_{18}FNNaO_5$ $[M+Na]^+$ 346.1061, found 346.1077.

2-(氰基(2-氟-4-氯苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3na**): 淡黄色油状液体, 产率 70%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.41 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22~7.13 (m, 2H), 4.71 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.36~4.16 (m, 2H), 4.13 (td, $J=7.1, 1.7$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.4, 165.2, 159.9 (d, $J=252.9$ Hz), 136.4 (d, $J=10.4$ Hz), 131.2 (d, $J=3.7$ Hz), 125.3 (d, $J=3.6$ Hz), 118.3 (d, $J=13.7$ Hz), 117.0 (d, $J=24.6$ Hz), 116.9, 62.7, 62.6, 54.1 (d, $J=1.8$ Hz), 30.7 (d, $J=2.3$ Hz), 13.9, 13.8; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -113.2. HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{15}H_{15}ClFNNaO_4$ $[M+Na]^+$ 350.0566, found 350.0574.

2-(氰基(2-氟-4-溴苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3oa**): 黄色油状液体, 产率 58%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.39~7.28 (m, 3H), 4.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.27 (qd, $J=7.2, 5.0$ Hz, 2H), 4.14 (qd, $J=7.1, 1.7$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.4, 165.2, 159.8 (d, $J=253.9$ Hz), 131.5 (d, $J=3.5$ Hz), 128.3 (d, $J=3.7$ Hz), 123.9 (d, $J=9.6$ Hz), 119.8 (d, $J=24.3$ Hz), 118.8 (d, $J=13.5$ Hz), 116.8, 62.7, 62.6, 54.0 (d, $J=1.8$ Hz), 30.8 (d, $J=2.5$ Hz), 13.9, 13.8; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -113.1. HRMS (DART-TOF) calcd for $C_{15}H_{15}BrFNNaO_4$ $[M+Na]^+$ 394.0061, found

394.0068.

2-(氰基(2-溴-4-氟苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3pa**): 淡黄色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.60 (dd, $J=8.7, 5.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J=8.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.34~4.16 (m, 4H), 4.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.25 (dt, $J=19.1, 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.4 (2C), 162.4 (d, $J=254.1$ Hz), 131.8 (d, $J=8.9$ Hz), 127.7 (d, $J=3.8$ Hz), 123.6 (d, $J=9.6$ Hz), 120.9 (d, $J=24.7$ Hz), 117.3, 115.5 (d, $J=21.4$ Hz), 62.7, 62.5, 53.7, 35.8, 13.9, 13.9; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -109.6. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.0061, found 394.0066.

2-(氰基(2-氟-5-溴苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3qa**): 淡黄色油状液体, 产率 35%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.59 (dd, $J=6.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.6, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.29 (qd, $J=7.1, 1.4$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 164.3, 164.1, 158.2 (d, $J=250.1$ Hz), 133.1 (d, $J=8.4$ Hz), 132.2 (d, $J=2.9$ Hz), 120.6 (d, $J=14.9$ Hz), 116.9 (d, $J=22.8$ Hz), 116.2 (d, $J=3.6$ Hz), 115.7, 61.7, 61.7, 53.0 (d, $J=2.0$ Hz), 29.8 (d, $J=2.5$ Hz), 12.9, 12.8; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -117.7. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.0061, found 394.0061.

2-(氰基(2-氟-3-溴苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3ra**): 淡黄色油状液体, 产率 44%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.59 (ddd, $J=8.1, 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.46~7.38 (m, 1H), 7.08 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.28 (qt, $J=7.1, 3.6$ Hz, 2H), 4.13 (qd, $J=7.1, 1.6$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 164.4, 164.2, 155.6 (d, $J=249.8$ Hz), 133.7, 128.5 (d, $J=2.4$ Hz), 124.7 (d, $J=4.6$ Hz), 120.2 (d, $J=14.6$ Hz), 115.9, 108.9 (d, $J=21.0$ Hz), 61.7, 61.6, 53.10 (d, $J=1.8$ Hz), 30.20 (d, $J=2.5$ Hz), 12.9, 12.8; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -109.1. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.0061, found 394.0061.

2-(氰基(2-氟-6-溴苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3sa**): 淡黄色油状液体, 产率 87%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J=8.1, 4.4$

Hz, 1H), 7.13 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.42~4.30 (m, 3H), 4.01 (qt, $J=7.2, 3.6$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.7, 164.9, 161.4 (d, $J=254.0$ Hz), 131.7 (d, $J=9.7$ Hz), 129.6 (d, $J=3.4$ Hz), 124.9 (d, $J=3.9$ Hz), 120.2 (d, $J=15.4$ Hz), 116.4, 115.7 (d, $J=22.4$ Hz), 62.9, 62.4, 52.8 (d, $J=3.9$ Hz), 31.5, 14.0, 13.7; ^{19}F NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : -107.4. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.0061, found 394.0068.

2-(氰基(2,6-二氯苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3ta**): 杏色油状液体, 产率 61%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31~7.24 (m, 1H), 5.53 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.35 (qq, $J=6.9, 3.6$ Hz, 2H), 4.05~3.88 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.9, 164.9, 136.2, 130.8, 129.4, 127.7, 116.2, 62.8, 62.3, 51.9, 31.8, 14.0, 13.6. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 366.0270, found 366.0277.

2-(氰基(2,6-二溴苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3ua**): 无色油状液体, 产率 47%, 14.3 : 1 *dr*; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.36 (qq, $J=7.2, 3.6$ Hz, 2H), 3.97 (qq, $J=10.8, 7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.8, 164.8, 134.2, 133.0, 131.4, 130.4, 116.1, 62.8, 62.2, 52.0, 36.5, 14.0, 13.6. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N-NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 453.9240, found 453.9265.

2-(氰基(3,5-二甲氧基苯基甲基))丙二酸二乙酯(**3va**): 黄色油状液体, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 6.50 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 6.42 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.7, 165.5, 161.3, 134.2, 118.4, 106.3, 100.8, 62.6, 62.4, 56.3, 55.4, 36.7, 13.9, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 358.1261, found 358.1274.

2-(氰基(2-萘基甲基))丙二酸二乙酯(**3wa**): 黄色油状液体, 产率 37%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.84 (dq, $J=9.6, 3.5, 2.9$ Hz, 4H), 7.55~7.42 (m, 3H), 4.70 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.03 (dt, $J=15.2, 10.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J=$

7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.8, 165.5, 133.2, 133.1, 129.4, 129.3, 128.0, 128.0, 127.8, 127.0, 126.9, 125.1, 118.6, 62.6, 62.4, 56.5, 36.8, 14.0, 13.7. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 348.1206, found 348.1219.

2-(氰基(2-甲氧基-3-吡啶甲基))丙二酸二乙酯(**3xa**): 黄色油状液体, 产率 61%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.17 (dd, $J=5.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=7.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.28~4.11 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.8, 165.8, 160.7, 147.7, 139.0, 117.4, 117.0, 114.8, 62.4, 62.3, 53.8, 52.5, 32.2, 13.9, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.1108, found 329.1114.

2-(氰基(3-喹啉甲基))丙二酸二乙酯(**3ya**): 棕色油状液体, 产率 14%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.31 (qt, $J=7.2, 3.5$ Hz, 2H), 4.15~4.04 (m, 2H), 4.00 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.4, 165.2, 149.4, 147.9, 136.1, 130.7, 129.3, 127.9, 127.7, 127.4, 125.4, 117.7, 62.9, 62.7, 56.2, 34.5, 14.0, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.1159, found 349.1226.

2-(氰基(5-吡啶甲基))丙二酸二乙酯(**3za**): 橙色油状液体, 产率 22%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.44 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J=3.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.28 (qd, $J=7.1, 1.7$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 166.2, 165.7, 135.8, 128.2, 125.6, 123.2, 121.6, 120.7, 119.5, 111.9, 102.7, 62.5, 62.3, 57.2, 36.9, 14.0, 13.7. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.1159, found 337.1166.

2-(氰基苯甲基)丙二酸二正丙酯(**3ab**): 淡黄色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.39~7.35 (m, 5H), 4.52 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.18 (td, $J=6.7, 1.7$ Hz, 2H), 3.96 (td, $J=6.6, 3.0$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 1.69 (h, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.49 (hd, $J=7.1, 2.5$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J=7.4$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.8, 165.6, 132.3, 129.2, 129.0, 128.2, 118.5, 68.1, 67.9, 56.5, 36.6, 21.8, 21.6, 10.2, 10.0. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326.1363, found 326.1371.

2-(氰基苯甲基)丙二酸二异丙酯(**3ac**): 淡黄色油状液体, 产率 81%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.39~7.31 (m, 5H), 5.13 (p, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.89 (p, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 1.28 (dd, $J=6.3, 3.2$ Hz, 6H), 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.3, 165.1, 132.3, 129.1, 128.9, 128.3, 118.6, 70.4, 70.2, 56.7, 36.5, 21.6, 21.4, 21.3, 21.3. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326.1363, found 326.1368.

2-(氰基苯甲基)丙二酸二叔丁酯(**3ad**): 无色油状液体, 产率 78%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.40~7.31 (m, 5H), 4.40 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.0, 164.8, 132.5, 129.0, 128.8, 128.3, 118.9, 83.4, 83.2, 58.0, 36.6, 27.8, 27.6. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 354.1676, found 354.1688.

2-(氰基苯乙基)-1,1,1-三甲酸三乙酯(**3ae**): 淡黄色油状液体, 产率 60%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.54 (dd, $J=6.6, 2.9$ Hz, 2H), 7.37~7.31 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 164.1, 130.7, 130.2, 129.1, 128.4, 118.1, 68.5, 63.1, 40.2, 13.7. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.1261, found 370.1284.

2-(氰基苯甲基)丙二酸叔丁基乙酯(**3af**): 淡黄色油状液体, 产率 55%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.41~7.31 (m, 10H), 4.46 (t, $J=9.1$ Hz, 2H), 4.38~4.17 (m, 2H), 4.07 (qd, $J=10.8, 5.4$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J=12.0, 9.6$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33~1.24 (m, 12H), 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 166.1, 165.9, 164.7, 164.4, 132.4, 132.3, 129.1, 129.1, 128.9, 128.9, 128.4, 128.2, 118.8, 118.7, 83.8, 83.6, 62.3, 62.1, 57.3, 57.2, 36.6, 36.6, 27.8, 27.5, 14.0, 13.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326.1363, found 326.1370.

2-(氰基苯甲基)-3-氧代己酸乙酯(**3ag**): 褐色油状液体, 产率 82%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.40~7.30 (m, 10H), 4.54 (dd, $J=22.2, 10.3$ Hz, 2H), 4.28 (qd, $J=7.2, 3.0$ Hz, 2H), 4.09 (dd, $J=10.3, 4.4$ Hz,

2H), 4.01 (qd, $J=7.1, 1.5$ Hz, 2H), 2.53 (ddt, $J=51.0, 17.6, 7.2$ Hz, 3H), 2.06 (dt, $J=17.6, 7.0$ Hz, 1H), 1.82~1.56 (m, 2H), 1.38 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.69 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ : 200.7, 200.7, 165.7, 165.2, 132.6, 132.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.9, 128.4, 128.3, 119.2, 119.1, 63.1, 62.7, 62.6, 62.3, 45.7, 44.7, 36.0, 35.6, 16.8, 16.4, 14.0, 13.8, 13.4, 13.1. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.1257, found 296.1263.

2-(氰基苯甲基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯(**3ah**): 无色油状液体, 产率 42%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.40~7.28 (m, 12H), 4.56 (dd, $J=14.2, 10.4$ Hz, 2.4H), 4.26 (dd, $J=10.4, 2.0$ Hz, 2.4H), 3.83 (s, 4.2H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (p, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.44 (p, $J=6.9$ Hz, 1.4H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 4H), 0.59 (d, $J=7.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ : 204.5, 204.2, 166.2, 165.7, 132.6, 132.5, 129.2, 129.2, 128.9, 128.9, 128.5, 128.2, 119.4, 119.0, 61.2, 61.1, 53.3, 53.0, 41.9, 41.4, 36.4, 36.1, 18.0, 17.5, 17.1, 16.8. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 282.1101, found 282.1124.

1,1,2-三乙氧羰基-2-苯基乙烷(**4**): 无色油状液体, 产率 69%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.28~7.18 (m, 5H), 4.27~4.09 (m, 5H), 4.05~3.98 (m, 1H), 3.86 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ : 171.9, 167.9, 167.1, 134.9, 128.7, 128.4, 128.0, 61.9, 61.4, 61.4, 55.4, 50.8, 14.0, 13.9, 13.7. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.1309, found 345.1313.

2,5-二氧化-4-苯基吡咯烷-3-甲酸乙酯(**5**): 无色油状液体, 产率 28%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 8.79 (s, 1H), 7.43~7.30 (m, 3H), 7.28~7.18 (m, 2H), 4.52 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.30 (qq, $J=7.7, 3.7$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ : 176.0, 171.0, 166.7, 135.1, 129.4, 128.5, 127.7, 62.9, 56.2, 51.0, 14.1. HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 265.1183, found 265.1164.

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 ^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) Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597.
(b) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902.
(c) Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1643 (in Chinese).
(王江, 柳红, 有机化学, **2012**, *32*, 1643.)
(d) Cohen, D. T.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 202.
(e) Yan, G.; Zhang, Y.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4068.
(f) Que, X.; Qiu, Z.; Yan, Y. *High Perform. Polym.* **2019**, *31*, 1062.
- [2] (a) Daw, P.; Sinha, A.; Rahaman, S. M. W.; Dinda, S.; Bera, J. K. *Organometallics* **2012**, *31*, 3790.
(b) Kumar, S.; Dixit, S. K.; Awasthi, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3802.
(c) Tomás-Mendivil, E.; Suárez, F. J.; Díez, J.; Cadierno, V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9661.
(d) Manikandan, R.; Anitha, P.; Prakash, G.; Vijayan, P.; Viswanathamurthi, P.; Butcher, R. J.; Malecki, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *398*, 312.
(e) Marcé, P.; Lynch, J.; Blacker, A. J.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1436.
(f) Singh, K.; Sarbajna, A.; Dutta, I.; Pandey, P.; Bera, J. K. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7761.
(g) Ji, P.; Manna, K.; Lin, Z.; Feng, X.; Urban, A.; Song, Y.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7004.
(h) Paul, A.; Chandak, H. S.; Ma, L.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 976.
(i) Li, C.; Chang, X.-Y.; Huo, L.; Tan, H.; Xing, X.; Xu, C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 8716.
(j) Tong, S.; Li, K.; Ouyang, X.; Song, R.; Li, J. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 145.
- [3] Jackson, T.; Woo, L. W. L.; Trusselle, M. N.; Chander, S. K.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2940.
- [4] Teodori, E.; Dei, S.; Garnier-Suillerot, A.; Gualtieri, F.; Manetti, D.; Martelli, C.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Sudwan, P.; Salerno, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7426.
- [5] Noble, S.; McTavish, D. *Drugs* **1995**, *50*, 1032.
- [6] Culkun, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9330.
- [7] Jiao, Z.; Chee, K. W.; Zhou, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16240.
- [8] Qian, X.; Han, J.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 940.
- [9] He, A.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2524.
- [10] Nambo, M.; Yar, M.; Smith, J. D.; Crudden, C. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 50.
- [11] Choi, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9102.
- [12] Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10480.
- [13] (a) Wheeler, C.; West, K. N.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A. *Chem. Commun.* **2001**, 887.
(b) Kim, D. W.; Song, C. E.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4281.
- [14] Ratani, T. S.; Bachman, S.; Fu, G. C.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13902.
- [15] Chen, G.; Wang, Z.; Wu, J.; Ding, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4573.
- [16] Shirsath, S. R.; Shinde, G. H.; Shaikh, A. C.; Muthukrishnan, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12305.
- [17] Liu, S.; Meng, L.; Zeng, X.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 913.
- [18] (a) Ambrozak, A.; Steinebach, C.; Gardner, E. R.; Beedie, S. L.; Schnakenburg, G.; Figg, W. D.; Gütschow, M. *ChemMedChem*

- 2016, 11, 2621.
- (b) Singh, A.; Hakk, H.; Lupton, S. J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2018**, 61, 386.
- (c) Wang, L.-L.; Battini, N.; Bheemanaboina, R. R. Y.; Zhang, S.-L.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 167, 105.
- [19] (a) Kiledal, S. A.; Jourdain, R.; Vellalath, S.; Romo, D. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6622.
- (b) Cheng, F.; Chen, T.; Huang, Y.-Q.; Li, J.-W.; Zhou, C.; Xiao, X.; Chen, F.-E. *Org. Lett.* **2022**, 24, 115.
- (c) Moghadam, F. A.; Hicks, E. F.; Sercel, Z. P.; Cusumano, A. Q.; Bartberger, M. D.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 7983.
- (d) Wu, J.; Young, C. M.; Watts, A. A.; Slawin, A. M. Z.; Boyce, G. R.; Bühl, M.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2022**, 24, 4040.
- (e) Cochrane, S. R.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5509.
- [20] (a) Ueda, M.; Nishimura, K.; Ryu, I. *Synlett* **2013**, 24, 1683.
- (b) Wu, G.; Xu, S.; Deng, Y.; Wu, C.; Zhao, X.; Ji, W.; Zhang, Y.; Wang, J. *Tetrahedron* **2016**, 72, 8022.
- (c) Li, C.; Zhang, Y.; Sun, Q.; Gu, T.; Peng, H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10774.

(Lu, Y.)