

无过渡金属催化的 α -溴代茛酮自由基裂解反应合成 (2-氰基苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯

秦 娇[†] 陈 杰[†] 苏 艳*

(宁夏大学化学化工学院 省部共建煤炭高效利用与绿色化工国家重点实验室 银川 750021)

摘要 报道了溴代茛酮底物在叠氮化钠和 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物共同作用下合成(2-氰基苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯的方法,实现了溴代茛酮结构在无过渡金属催化条件下的自由基裂解反应,合成了一系列芳基-2-氰基-苯乙酸酯化合物,拓展了氰基苯乙酸酯的合成方法,并通过计算化学方法验证了这一反应的反应机理。该反应条件温和、无需过渡金属催化剂、操作简便以及具有一定的底物普适性。

关键词 茛酮; 2-氰基苯乙酸酯; 自由基裂解反应; 无过渡金属

Synthesis of 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl-2-(2-cyanophenyl)-acetate by Transition Metal-Free Radical Cleavage Reaction from α -Bromoindanone

Qin, Jiao[†] Chen, Jie[†] Su, Yan*

(State Key Laboratory of High-Efficiency Coal Utilization and Green Chemical Engineering, College of Chemistry and Chemical Engineering, Ningxia University, Yinchuan 750021)

Abstract In this paper, the synthesis of 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl-2-(2-cyanophenyl)acetate from bromoindanone with sodium azide and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine nitrogen oxide was reported. The carbon-carbon bond cleavage of bromoindanone was realized with transition metal-free catalysis and a series of aryl 2-cyano-phenylacetate compounds were obtained. This method was an expansion of cyanophenylacetate' synthesis, and the reaction mechanism was verified by computational chemistry. The experiment was carried out under mild conditions with transition metal-free catalysis and with broad substrate scope.

Keywords indanone; 2-cyanophenylacetate; radical cleavage reaction; transition metal-free

氰基官能团广泛存在于天然产物、药物分子和功能材料中(图 1)^[1], 如含芳香氰天然产物 Mycalisine A、含氰苷类天然产物 Glycoside、含烷基氰天然产物 Cyanopuuphenol、含 α,β -不饱和氰天然产物 Ambiguinine G nitrile。根据现有药理学研究表明, 上述含氰基天然产物具有优异的生物活性, 涵盖了抗中枢神经系统病变、抗肿瘤、抗病毒、抗菌等多个方面^[2]。在小分子药物中, 含氰基的药物占有非常重要的地位, 目前市售上市的含氰基的药物已有三十余种, 如抗抑郁药物依地普仑(Lexapro)、用于晚期乳腺癌治疗的瑞宁得(Arimidex)和来曲唑(Femara)以及用于治疗肌肉萎缩的 Ostarine 等,

其年销售额均有数十亿美元^[3]。有机氰化物是非常重要的有机合成中间体^[4], 在一定条件下可转化为酰胺^[5]、酸^[6]、醛^[7]、酯^[8]、亚胺^[9]、杂环^[10-11]、胺^[12]和脒^[13]等多种具有重要合成价值的中间体。除此之外, 近年来还发展了多种基于氰基脱除的碳-碳、碳-杂原子偶联反应, 进一步拓展了氰基在有机合成中的转化^[14]。

有机含氮化合物(酰胺、脒和叠氮等)在不同条件下可以发生多种不同转化生成氰基化合物^[15-17], 而通过叠氮参与的碳-碳键断裂反应构建氰基结构近几年受到了广泛的关注。近年来, 相关反应发展迅速, Chiba 课题组^[18]报道了 α -叠氮酮在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化、氧气氛围下可

* Corresponding author. E-mail: suyan@nxu.edu.cn

Received August 5, 2022; revised October 31, 2022; published online December 28, 2022.

Project supported by the Ningxia Natural Science Foundation (No. 2021AAC03100).

宁夏自然科学基金(No. 2021AAC03100)资助项目。

[†] 共同第一作者(The authors contributed equally to this work).

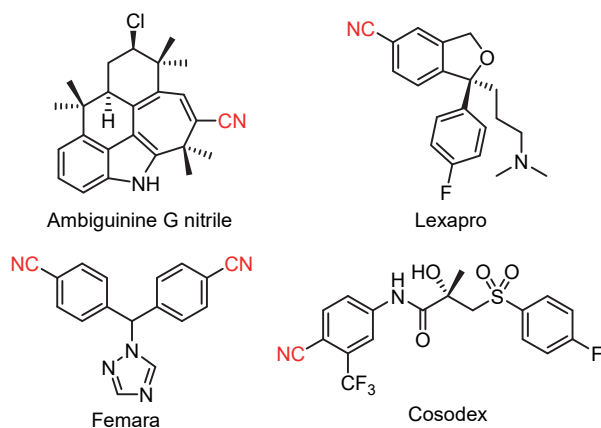
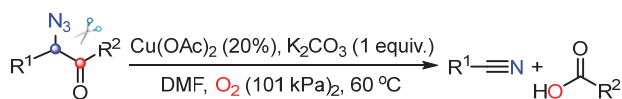


图1 含氰基天然产物和药物分子

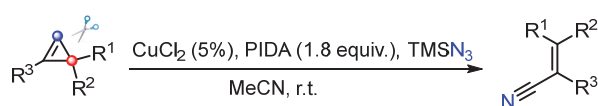
Figure 1 Cyano-containing natural product and drug molecules

断裂碳-碳键得到烷基氰及羧酸产物。Waser 课题组^[19]报道了一种在 CuCl_2 催化下高张力环与 TMSN_3 反应开环高效生成丙烯腈分子的方法。焦宁课题组^[20]报道了在 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)催化下茛苈与三甲基硅基叠氮在氧气氛围下发生烯键断裂生成邻氰基苯乙醛产物。TEMPO- O_2 催化反应体系价格低廉、反应温和、操作简单、催化效率高和安全性好, 本文报道了一种以 TEMPO 和叠氮化钠促进的 α -溴代茛苈酮发生自由基裂解生成(2-氰基苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯的反应。

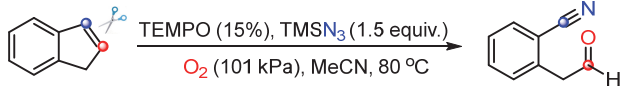
Chiba's work:



Waser's work:



Jiao's work:



This work:

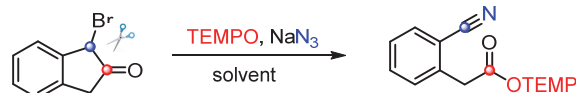


图2 叠氮参与的碳-碳键碎裂化反应

Figure 2 Carbon-carbon bond fragmentation with azide

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

在 1-溴-2-茛苈酮与叠氮化钠进行叠氮化反应中发现,

该反应并不能有效获得 α -叠氮化产物, 且反应体系混乱, 通过对获得的产物分析后发现, 有 2-氰基-过氧苯乙酸和 2-氰基-苯甲醛产物生成。实验结果表明, 在原料叠氮化后发生了自由基裂解, 随后发生重排脱氮气以及氧气捕获自由基, 进而得到上述两种产物。

根据上述推测, 尝试在反应体系内添加自由基捕获试剂 TEMPO 捕获该反应中的自由基中间体^[20-21], 以中等收率获得(2-氰基苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl 2-(2-cyanophenyl)acetate)。随后对反应条件进行了优化, 如表 1 所示。

表1 反应条件优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	TEMPO/equiv.	Solvent	Temp./°C	Yield/%
1 ^a	2.5	MeOH	0	75
2 ^a	2.5	MeCN	0	80
3 ^a	2.5	Acetone	0	55
4 ^a	2.5	DMSO	r.t.	Decompose
5 ^a	2.5	^t BuOH	0	51
6 ^a	2.5	DMF	0	>99
7 ^a	2.0	DMF	0	52
8 ^a	1.5	DMF	0	47
9 ^b	2.5	DMF	0	72
10 ^c	2.5	DMF	0	81

^a Reaction conditions: **1** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), NaN_3 (0.12 mmol, 1.2 equiv.), TEMPO (0.15~0.25 mmol, 1.5~2.5 equiv.), 0.5 mL solvent. Yield of **2a** was determined by ^1H NMR spectroscopy using dibromomethane as an internal standard. ^b **1** (0.5 mmol), isolated yield. ^c **1** (2.5 mmol), isolated yield.

首先对反应溶剂进行了筛选, 实验发现除了在二甲基亚砜(DMSO)溶剂中不能获得目标产物之外, 在多数叠氮化反应溶剂中都可以获得优秀到良好的核磁收率。随后降低 TEMPO 的用量, 发现降低 TEMPO 的用量对反应收率影响较大, 当 TEMPO 为 2.5 equiv. 时可以获得较好收率。实验结果表明在碳-碳键断裂后获得的两个自由基需要两个 TEMPO 分子捕获, 才能有效获得目标产物, 并进一步转化为氰基和 TEMPO 酯。在完成反应条件筛选后, 将反应放大到 0.5 mmol 规模, 发现分离收率较核磁收率偏差较大, 实验结果表明苯乙酸型 TEMPO 酯结构稳定性较差, 柱层析过程中可能发生水解或分子间缩合, 导致产率较低。随后将反应规模扩大到 2.5 mmol(克级)规模, 发现相对 0.5 mmol 规模反应收率有所上升, 可以达到 81%。

1.2 反应底物拓展

在确定 α -溴代-2-茛苈酮、叠氮化钠(1.2 equiv.)、

TEMPO (2.5 equiv.)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (0.2 mol/L)溶剂中 0 °C 下反应为最优条件后, 考察了 α -溴代-2-茛酮 **1a** 不同芳基取代底物的反应(表 2). 研究发现芳环取代为供电子基的底物, 如 5-甲氧基、5-/6-甲基、4-苯基(**2b~2d**)能以 62%~69%的收率得到相应目标化合物, 芳环取代为吸电子基的底物, 如 4-/6-氯代(**2e、2f**)、5-/6-/7-溴代(**2g~2i**, 50%~75%)也能顺利反应. 但是当芳环为 4-溴取代底物时(**2j**), 反应收率仅为 38%, 猜测由于其强吸电性作用, 使苯乙酸酯产物稳定性降低, 导致分离收率偏低.

在完成 2-茛酮底物拓展后尝试了溴代 1-茛酮 **3** 及溴代樟脑酮 **5** 的反应(图 3), 在上述标准反应条件下未能得到目标产物, 该反应仅能获得单一的叠氮化产物, 并未发生预想的碳-碳键断裂反应, 后续尝试通过额外添加无机碱可促进该反应. 通过条件筛选, 发现在以 DMF 为溶剂时, 加入额外的碳酸氢钠可以使 1-茛酮 **3** 顺利转化为苯甲酸酯产物 **4**, 但收率仅有 42%. 溴代樟脑酮 **6** 尝试了多种不同反应条件, 都没能得到目标产物, 仅获得叠氮化产物.

1.3 计算化学反应机理研究

根据实验结果并参阅文献[22], 提出了可能的反应

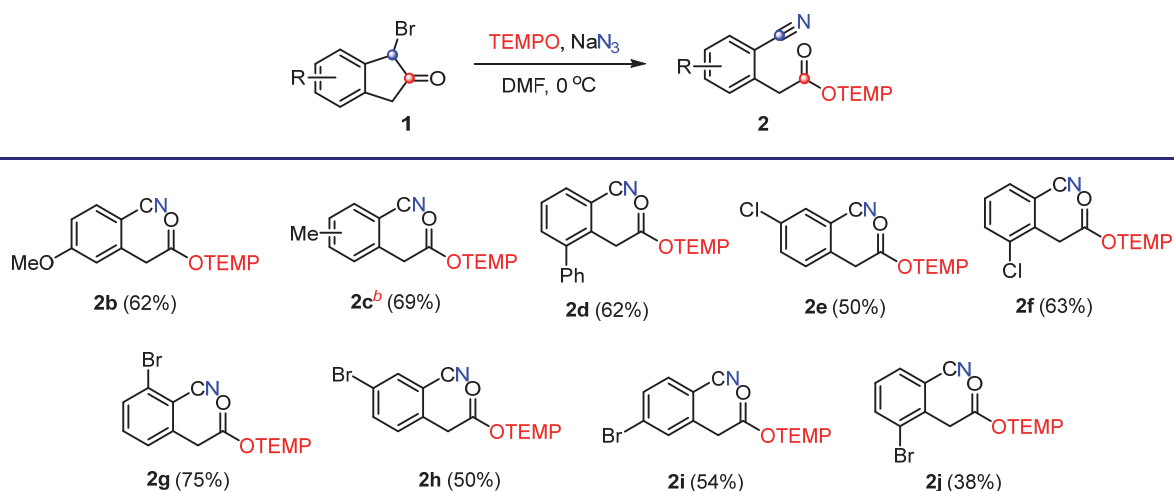
机理, 并通过密度泛函理论在 M06-2X/6-311g(d,p)的水平下计算进行了验证(图 4)[23]. 该反应可能经历了较为少见的碱促进碳-碳键均裂生成羰基-亚胺双自由基中间体, 随后被 TEMPO 捕获生成(2-氰基苯基)乙酸的反应历程[24]. 首先溴代茛酮 **1a** 在叠氮化钠作用下生成 1-叠氮-2-茛酮 **7**, 随后叠氮化钠攫取 **7** 中叠氮 α 位质子得到烯醇结构 **8**. 由于叠氮的吸电子性, 发生分子内电子转移吸热 80.4 kJ/mol, 经过渡态 **TS8-9** 后脱除氮气放热 195.5 kJ/mol, 得到 α -亚胺酮 **9** 中间体. 作为反应的速度控制步骤, 碳-碳键均裂需吸热 143.6 kJ/mol, 使碳-碳键均裂途经过渡态 **TS9-10** 得到双自由基阴离子中间体 **10**. 最后由一分子 TEMPO 攫取亚胺自由基氮上的氢生成氰基, 另一分子 TEMPO 与酰基自由基发生自由基偶联得到最终产物 2-氰基苯乙酸酯, 这一自由基捕获过程与反应体系需要加入 2 equiv.以上的 TEMPO 才能达到最高收率.

2 结论

以溴代茛酮底物在叠氮化钠和 TEMPO 共同作用下, 首次实现了溴代茛酮结构的自由基裂解反应, 合成了一系列芳环上不同取代的 2-氰基-苯乙酸酯化合物,

表 2 氰基苯乙酸酯衍生物的制备

Table 2 Preparation of cyanophenylacetate derivatives



^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), NaN₃ (0.6 mmol, 1.2 equiv.), TEMPO (2.5 mmol, 2.5 equiv.), 5 mL solvent. ^b The substrate is a 1 : 1 mixture of 1-bromo-5-methyl-2-indenone and 1-bromo-6-methyl-2-indenone, the molar ratio of the product is also 1 : 1.



图 3 非 2-茛酮反应底物拓展

Figure 3 Scope of other bromoindanone substrates

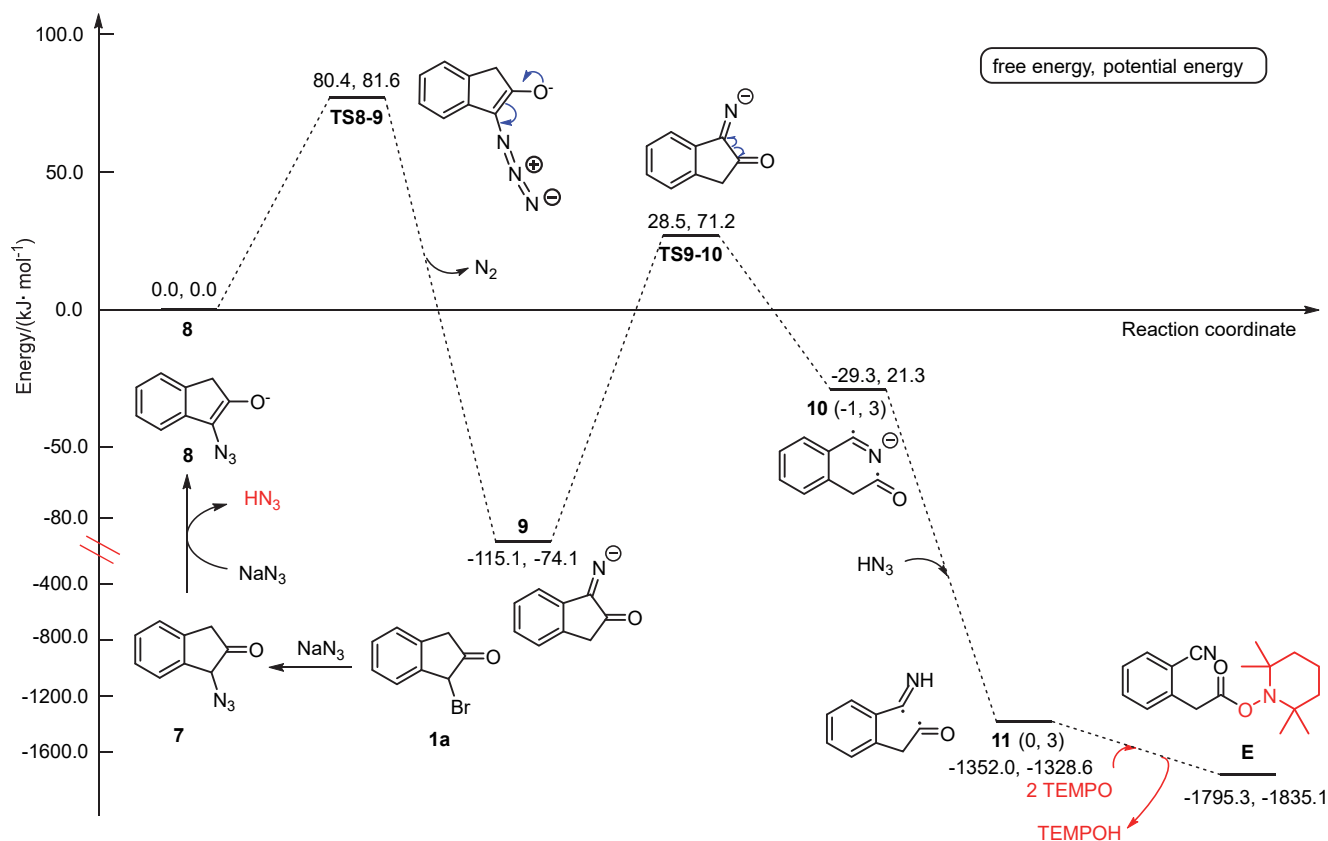


图4 计算化学反应机理研究
Figure 4 Mechanism from computation

拓展了氰基苯乙酸酯合成方法。该反应条件温和、无需过渡金属催化剂、操作简便以及产物收率良好到中等，对茚酮类底物具有一定的普适性。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振谱用 Bruker 400 MHz 核磁共振波谱仪测定，以 CDCl_3 为溶剂；红外光谱用 FTIR S2 傅立叶红外光谱仪测定；熔点用 SGW X-4A 显微熔点仪测定；高分辨率质谱 (HRMS) 用 LTQ Orbitrap XL Domain35A (Thermo Fisher) 光谱仪测定，电喷雾电离 (ESI) 用作离子源。实验所用试剂购买自 Acros, Adamas-beta, TCI, Innochem, J&K 等。二氯甲烷在氢化钙中回流 2 h 蒸出后备用，2-甲基四氢呋喃及 *N,N*-二甲基甲酰胺皆使用超干溶剂。

3.2 实验方法及产物数据

将 α -溴代物 **1** (105.5 mg, 0.5 mmol) 与 TEMPO (195.3 mg, 1.25 mmol) 放入反应管中抽真空置换氮气三次，将其溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液中，于 0 °C 下搅拌均匀，然后加入叠氮化钠 (39.0 mg, 0.6 mmol)。搅拌 1 h 后加水 (5 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并有机相，

无水硫酸钠干燥，浓缩后快速柱层析 (乙酸乙酯/石油醚) 得到产物 **2**。

1-溴-2-茚酮 (**1a**): 深红色固体，收率 66%, $R_f=0.35$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]. m.p. 79.9~81.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.55~7.43 (m, 1H), 7.39~7.33 (m, 2H), 7.33~7.28 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.79~3.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 207.5, 138.7, 136.8, 40.5; (down) 130.2, 128.5, 126.6, 125.3, 47.0; IR (KBr) ν : 1763, 1143, 760, 732 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{O} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 131.0491, found 131.0493.

1-溴-5-甲氧基-2-茚酮 (**1b**): 黄色固体，收率 46%, $R_f=0.53$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]. m.p. 102.3~104.9 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.4$, 2.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, $J=22.3$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=22.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 207.8, 159.7, 139.6, 128.6, 39.8; (down) 126.3, 117.5, 110.6, 55.5, 47.6; IR (KBr) ν : 1763, 1495, 1293, 428, 424 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2 [\text{M}-\text{Br}]^+$ 161.0598, found 161.0596.

1-溴-5-甲基-2-茛酮/1-溴-6-甲基-2-茛酮(**1c**): (同分异构体混合物核磁比例 1 : 1) 橘红色固体, 收率 66%, $R_f=0.43$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚})=1 : 1$]. m.p. 48.3~49.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.43~7.28 (m, 1H), 7.22~7.10 (m, 2H), 5.36 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J=22.4$, 5.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J=22.3$, 2.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 207.7, 207.6, 140.4, 138.5, 138.3, 136.9, 135.7, 133.7, 40.3, 40.1; (down) 131.1, 129.3, 126.8, 126.3, 125.7, 125.0, 47.3(2), 21.7, 21.4; IR (KBr) ν : 1493, 1149, 564 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 145.0648, found 145.0649.

1-溴-4-苯基-2-茛酮(**1d**): 黄色固体, 收率 83%, $R_f=0.47$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚})=1 : 5$]. m.p. 84.6~85.8 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51~7.44 (m, 3H), 7.44~7.36 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 3.66 (q, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 207.0, 139.6, 139.4, 138.7, 134.6, 41.0; (down) 130.6, 128.9, 128.8(2), 128.3(2), 127.9, 125.1, 58.4; IR (KBr) ν : 1768, 1472, 1143, 762, 745, 702 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 207.0805, found 207.0804.

1-溴-6-氯-2-茛酮(**1e**): 黄色固体, 收率 66%, $R_f=0.46$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚})=1 : 1$]. m.p. 93.8~95.1 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.1$, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.62 (q, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 206.4, 139.9, 134.9, 134.2, 40.7; (down) 130.5, 126.6, 126.5, 57.7; IR (KBr) ν : 1763, 1474, 1176, 820, 808 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClO} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 165.0102, found 165.0105.

1-溴-3-氯-2-茛酮(**1f**): 黄色固体, 收率 66%, $R_f=0.49$ [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚})=1 : 5$]. m.p. 51.8~53.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.43 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J=15.3$, 7.7 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.63 (q, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 205.5, 140.0, 135.6, 131.2, 40.6; (down) 130.0, 129.8, 124.4, 58.3; IR (KBr) ν : 1774, 1460, 1088, 766, 744 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClO} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 165.0102, found 165.0102.

1,7-二溴-2-茛酮(**1g**): 黄色固体, 收率 77%, $R_f=0.42$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚})=1 : 1$]. m.p. 104.3~105.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.53 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.34~7.25 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.93 (d, $J=22.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=22.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

100 MHz, plus APT) δ : (up) 204.7, 139.5, 138.0, 121.9, 41.5; (down) 132.0, 131.7, 124.2, 58.2; IR (KBr) ν : 1768, 1458, 1236, 776, 75.8 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrO} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 208.9597, found 208.9598.

1,6-二溴-2-茛酮(**1h**): 黄色固体, 收率 61%, $R_f=0.51$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚})=1 : 1$]. m.p. 111.1~112.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.66 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.73~3.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 206.3, 140.2, 135.4, 122.0, 40.7; (down) 133.3, 129.4, 126.7, 57.5; IR (KBr) ν : 1769, 1472, 1188, 817, 807 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrO} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 208.9597, found 208.9600.

1,5-二溴-2-茛酮(**1i**): 黄色固体, 收率 68%, $R_f=0.47$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚})=1 : 1$]. m.p. 100.6~102.9 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.17 (q, 1H), 3.79~3.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 206.2, 138.6, 137.1, 124.1, 40.9; (down) 131.8, 128.4, 127.8, 57.5; IR (KBr) ν : 1765, 1472, 1178, 884, 837 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrO} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 208.9597, found 208.9593.

1,4-二溴-2-茛酮(**1j**): 黄色固体, 收率 68%, $R_f=0.47$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚})=1 : 1$]. m.p. 64.5~66.1 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.17 (q, 1H), 3.79~3.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 206.2, 138.6, 137.1, 124.1, 40.9; (down) 131.8, 128.4, 127.8, 57.5; IR (KBr) ν : 1770, 1460, 1094, 788, 740 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrO} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 208.9597, found 208.9592.

(2-氰基苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(**2a**): 黄色固体, 收率 81%, $R_f=0.29$ [$V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚})=1 : 5$]. m.p. 54.5~55.1 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.66~1.38 (m, 5H), 1.32 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 0.98 (s, 6H), 0.93 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 169.0, 137.7, 117.6, 113.4, 60.2, 39.0(2), 38.8, 16.8(2); (down) 132.9, 132.8, 130.5, 127.8, 31.7(2), 17.8(2); IR (KBr) ν : 2936, 2226, 1764, 1128 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 301.19105, found 301.19089.

(3-甲氧基-6-氰基-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(**2b**): 黄色油状液体, 收率 62%, $R_f=0.28$ [$V(\text{乙酸乙}$

酯): $V(\text{石油醚})=1:5$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.6$, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.67~1.53 (m, 3H), 1.45 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.02 (s, 6H), 0.94 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 169.5, 158.6, 129.8, 117.6, 114.0, 60.2, 39.0(2), 37.9, 16.9(2); (down) 131.7, 119.5, 117.1, 55.7, 55.6, 31.8(2), 20.4(2); IR (KBr) ν : 2937, 2227, 1764, 1506, 1265, 1125 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.20162, found 331.20090.

(2-氰基-4-甲基-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2c)(同分异构体混合物核磁比例 1:1): 黄色油状液体, 收率 69%, $R_f=0.43$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.61~7.15 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.39 (m, 3H), 1.72~1.38 (m, 6H), 0.97 (s, 6H), 0.91 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 169.3, 143.8, 137.9, 137.6, 134.8, 117.9, 117.8, 113.2, 110.4, 60.2, 39.0(2), 38.7, 38.3, 16.8(2); (down) 133.8, 133.0, 132.7, 131.3, 130.4, 128.6, 31.8(2), 21.7, 20.8, 20.4(2); IR (KBr) ν : 2935, 2225, 1765, 1380, 1365, 1130 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.18865, found 337.18793.

(2-氰基-6-苯基-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2d): 黄色油状液体, 收率 62%, $R_f=0.44$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.68 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46~7.33 (m, 4H), 7.29 (dd, $J=6.7$, 3.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.76~1.41 (m, 5H), 1.07 (s, 6H), 1.02 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 169.7, 144.2, 139.2, 135.2, 117.9, 114.7, 60.1, 39.1(2), 36.0, 16.9(2); (down) 134.4, 131.9, 129.0(2), 128.4(2), 128.0, 127.7, 31.8(2), 20.4(2); IR (KBr) ν : 2935, 2226, 1766, 1461 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.22235, found 377.22153.

(2-氰基-4-氯-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2e): 黄色固体, 收率 50%, $R_f=0.64$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]. m.p. 72.0~72.8 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.66 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.70~1.47 (m, 5H), 1.38 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.06 (s, 6H), 0.99 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 168.6, 136.2, 133.7, 116.3, 114.9, 60.2, 38.9(2), 38.0, 16.8(2); (down) 133.2, 132.3, 131.8, 31.7(2), 20.4(2); IR (KBr) ν : 2936, 2230, 1766, 1247, 576 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}$

N_2O_2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.15208, found 335.15192.

(2-氯-6-氰基-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2f): 黄色固体, 收率 63%, $R_f=0.64$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]. m.p. 37.3~37.8 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.62 (dd, $J=12.3$, 7.9 Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.77~1.38 (m, 5H), 1.38~1.30 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.93 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 167.5, 136.2, 135.9, 116.9, 115.7, 60.4, 39.1(2), 37.0, 16.9(2); (down) 134.0, 131.3, 129.1, 31.9(2), 20.3(2); IR (KBr) ν : 2937, 2229, 1767, 1130, 633 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.15208, found 335.15210.

(2-氰基-3-溴-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2g): 黄色固体, 收率 75%, $R_f=0.24$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]. m.p. 142.0~143.0 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.56 (p, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.66~1.49 (m, 3H), 1.49~1.39 (m, 2H), 1.32 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 1.0 (s, 6H), 0.94 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 168.6, 140.4, 125.7, 116.8, 116.0, 60.2, 39.1, 39.0(2), 16.8(2); (down) 133.5, 131.8, 129.1, 31.8(2), 20.4(2); IR (KBr) ν : 2936, 2231, 1765, 1132, 625 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.10157, found 379.10172.

(4-溴-6-氰基-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2h): 黄色油状液体, 收率 50%, $R_f=0.25$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]. m.p. 81.8~83.3 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.80 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.2$, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 1.78~1.43 (m, 5H), 1.37 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.98 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 168.7, 136.9, 121.4, 116.3, 115.3, 60.4, 39.1(2), 38.3, 16.9(2); (down) 136.3, 135.3, 132.2, 31.9(2), 20.6(2); IR (KBr) ν : 2935, 2229, 1765, 1131, 642 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.10157, found 379.10141.

(3-溴-6-氰基-苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(2i): 黄色油状液体, 收率 54%, $R_f=0.44$ [$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$]. m.p. 125.5~126.3 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.72~1.42 (m, 5H), 1.41~1.34 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 1.00 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 168.6, 139.6, 128.0, 117.0, 112.4, 60.4, 39.1(2), 38.4, 16.9(2); (down) 134.0, 133.9, 131.4, 31.9(2), 20.5(2); IR (KBr) ν : 2940, 2225, 1766, 1131, 568 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.10157, found 379.10092.

(2-溴-6-氰基苯基)乙酸-2,2,6,6-四甲基哌啶酯(**2j**): 黄色固体, 收率 38%, $R_f=0.64$ [V (乙酸乙酯): V (石油醚) = 1 : 5]. m.p. 91.5~92.7 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.72~1.44 (m, 5H), 1.44~1.28 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.97 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, plus APT) δ : (up) 167.5, 137.9, 126.1, 117.1, 115.7, 60.4, 39.8, 39.2(2), 16.9(2); (down) 137.4, 132.0, 129.2, 32.0(2), 20.4(2); IR (KBr) ν : 2976, 2228, 1766, 1443, 630 cm^{-1} ; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 379.10157, found 379.10120.

辅助材料(Supporting Information) 标准底物的具体制备方法, 溴代茚酮以及不同取代基的氰基苯乙酸酯的 ^1H NMR、 ^{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] Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 597.
- [2] Wang, Y. X.; Du, Y. F.; Huang, N. *Future Med. Chem.* **2018**, 10, 1756.
- [3] (a) Fleming, F. F.; Yao, L.; avikumar, P. C.; Funk, L. B.; Shook, C. J. *Med. Chem.* **2010**, 53, 7902.
(b) Steve S. *Molecules* **2020**, 25, 4495.
- [4] Patai, S.; Rappaport, Z. *Preparation and Synthetic Applications of Cyano Compounds*, Wiley, New York, **1983**, pp. 1064~1272.
- [5] Talukdar, R. *New J. Chem.* **2020**, 44, 5303.
- [6] Chemat, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3855.
- [7] (a) Talukdar, R. *New J. Chem.* **2020**, 44, 5303.
(b) Ha, J. H.; Ahn, J. H.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 121.
- [8] Tamura, M.; Tonomura, T.; Shimizu, K.; Satsuma, A. *Green Chem.* **2012**, 14, 984.
- [9] Srimani, D.; Feller, M.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11853.
- [10] Yeung, K.-S.; Farkas, M. E.; Kadow, J. F.; Meanwell, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3429.
- [11] Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14972.
- [12] Haddenham, D.; Pasumansky, L.; DeSoto, J.; Eagon, S.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1964.
- [13] Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2777.
- [14] Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 506.
- [15] Ding, R.; Liu, Y.; Han, M.; Jiao, W.; Li, J.; Tian, H.; Sun, B. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12939.
- [16] (a) Wang, P. Z.; Yu, X. Y.; Xiao, W. J. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9925.
(b) Aggarwal, V. K.; Olofsson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5516.
(c) Anand, D.; He, Y.-W.; Zhou, L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 533.
(d) Yuan, Y.; Dong, W.-H.; Zhang, Z.-G. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9925.
(e) Zhao, B. L.; Shi, Z. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 12727.
- [17] (a) Bencivenni, G.; Lanza, T.; Leardini, R. Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4721.
(b) Muriel, B.; Waser, J. *Angew. Chem.* **2021**, 133, 4121.
- [18] Chiba, S.; Zhang, L.; Ang, G. Y.; Benjamin, W. H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2052.
- [19] Muriel, B.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 4075.
- [20] Wang, T.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11692.
- [21] Jackman, M. M.; Im, S.; Castle, S. L. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 594.
- [22] Li, M. F.; Shi, S. Q.; Xu, T.; Zhang, Q.; Hao, W. J.; Wang, S. L.; Wang, J. Y.; Tu, S. J.; Jiang, B. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, 34, 107751.
- [23] The optimized structures were calculated at the B3LYP level using the hybrid DFT functional implemented in the Gaussian 09 software package. The 6-311G(d, p) basis set for the other atoms (H, C, N and Br): Jr., Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision D.01, Wallingford CT, **2013**.
- [24] Shi, W.; Yang, C.; Guo, L.; Xia, W. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 6513.

(Lu, Y.)