

亚硝酸叔丁酯参与的酰胺水解反应

陶苏艳 项紫欣 白俊杰 万潇 万小兵*

(苏州大学材料与化学化工学部 江苏省有机合成重点实验室 江苏苏州 215123)

摘要 酰胺是具有重要功能的化合物,也是多样的合成子,在有机合成和药物化学领域被广泛应用.报道了温和条件下亚硝酸叔丁酯促进的伯酰胺水解反应,制备了一系列羧酸化合物.反应条件温和,原料简单易得,操作简便,反应体系绿色.该方法还表现出良好的官能团兼容性和底物的普适性.

关键词 酰胺;羧酸;亚硝酸叔丁酯;水解反应

Amide Hydrolysis Reaction Using *tert*-Butyl Nitrite

Tao, Suyan Xiang, Zixin Bai, Junjie Wan, Xiao Wan, Xiaobing*

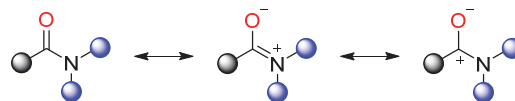
(Key Laboratory of Organic Synthesis of Jiangsu Province, College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123)

Abstract Amide is a compound that serves important functions and acts as versatile synthons, finding wide applications in organic synthesis and pharmaceutical chemistry. In this study, the mild hydrolysis reaction of primary amides using *tert*-butyl nitrite is showed, which leads to the formation of diverse carboxylic acids. This method stands out because it operates under neutral conditions, has a wide range of applicable substrates, and is compatible with various functional groups.

Keywords amide; carboxylic acids; *tert*-butyl nitrite; hydrolysis reaction

酰胺键是基础的化学官能团,在生物化学、药物化学、农用化学、有机化学、材料科学等领域均有广泛应用.酰胺广泛存在于自然界中,是蛋白质、天然肽和生物碱的关键骨架^[1-6].化学家们长期关注于酰胺的合成,对其进行官能化的研究却很少^[7-8].在酰胺分子中,氮原子采取 sp^2 杂化,孤对电子所在的 p 轨道与羰基形成 $p-\pi$ 共轭(Scheme 1).由于平面共轭(共振能 62~83 kJ/mol)导致酰胺的特殊稳定性,与酰卤、酸酐和酯相比,酰胺的亲电性较弱,难以接受亲核试剂的进攻^[9-11].酰胺活化是合成化学的重大挑战.自 19 世纪以来,合成化学家发展了两个策略,亲电活化^[11]与基态去稳^[12-13],成功实现了酰胺的高选择性活化.但是,它们仅适用于仲酰胺与叔酰胺.伯酰胺作为简单的酰胺,其转化一般需要强酸、强碱、高温等苛刻的反应条件,存在着相当大的局限性和挑战.因此,伯酰胺活化是该领域的难点,迫切需要建立温和的策略实现其活化.

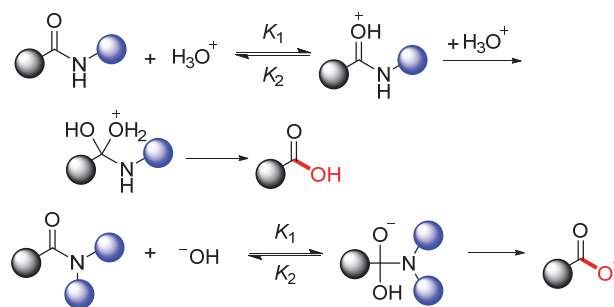
由于 C—N 键的共振稳定,酰胺的官能团转化具有挑战性^[14-16].其中,酰胺的水解是最基本的转化之一.



图式 1 酰胺共振结构的稳定性

Scheme 1 Stability of amide resonance structures

作为工业和生化上重要的反应,其传统的方法是在强酸或强碱环境下加热^[17](Scheme 2).



图式 2 酸、碱催化的水解机理

Scheme 2 Acid and base catalyzed hydrolysis mechanism

* Corresponding author. E-mail: wanxb@suda.edu.cn

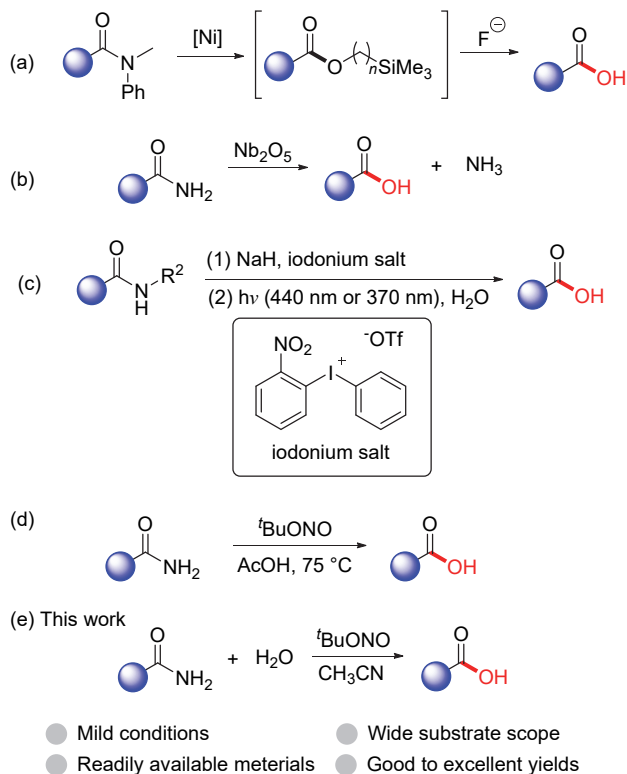
Received October 7, 2023; revised November 2, 2023; published online November 7, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21973068, 21971175).

国家自然科学基金(Nos. 21973068, 21971175)资助项目.

2002 年, Kappe 课题组^[18]利用微波反应实现了酰胺的水解反应,但是需在酸性环境下。随后,作者又将其与临界水化学(MW-NCW)结合,避免使用强酸,但是该反应需要很高的温度(295 °C)且底物范围较窄^[19]。通过酶促进酰胺水解是经典方法之一,其中酰胺酶具有水解活性可水解多种酰胺。2017 年, Karegoudar 课题组^[20]利用红球菌 MTB5 对伯酰胺进行水解,其中红球菌作为酰胺酶的来源。该反应需要对温度和 pH 进行严格的控制。2020 年, Garg 课题组^[21]报道了非贵金属镍催化实现酰胺的水解,但是该催化剂具有高度不稳定性(Scheme 3a)。2021 年, Shimizu 课题组^[22]在温和条件下使用五氧化二铌(Nb₂O₅)催化酰胺水解(Scheme 3b)。2023 年, 刘文博课题组^[23]报道了可见光照射下的两步法实现酰胺的水解(Scheme 3c)。该方法首先对酰胺进行 *N*-芳基化,随后与水反应(Scheme 3c)。2016 年, Kandasamy 课题组^[24]利用亚硝酸酯实现了酰胺的水解。但是该方法需要使用乙酸作为溶剂,且反应温度较高,因而底物范围较为狭窄(Scheme 3d)。总体而言,现有的酰胺水解需要使用酸/碱、金属催化剂或较高的反应温度等较为苛刻的条件。因此,本论文在中性、无过渡金属条件下,利用亚硝酸叔丁酯实现伯酰胺的水解。该方法反应条件温和,原料简单易得,底物范围较广,且产率中等至优秀。相较于

Previous works



图式 3 酰胺的水解方法
Scheme 3 Hydrolysis method of amide

于传统使用强酸强碱的方法,该方法更加温和与绿色。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先,以苯甲酰胺(**1a**)为模型底物, 3.0 equiv.的亚硝酸叔丁酯(**tBuONO**)对反应进行了考察。如表 1 所示,在 40 °C 条件下筛选了反应的溶剂(2.0 mL)。结果显示,在溶剂丙酮、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲醇中,反应几乎不生成目标产物;在二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯、环己烷溶剂中进行反应时,目标产物的收率较低;水作为溶剂时,反应收率仅 17%。其中使用乙腈时反应效果最佳,收率可达 90%(表 1, Entries 1~11)。随后在乙腈溶剂中对水的用量进行了筛选,增加或减少水的用量均降低了反应的收率(表 1, Entries 12~14)。改变溶剂用量对反应也有影响,当减少溶剂用量时,收率有所降低(表 1, Entries 15, 16)。

表 1 溶剂种类和用量的优化
Table 1 Optimization of solvent type and dosage

Entry ^a	Solvent	Yield ^b /%
1	Acetone	n.d.
2	DMF	n.d.
3	DMSO	Trace
4	DCM	38
5	THF	22
6	CH₃CN	90
7	EA	58
8	CH ₃ OH	n.d.
9	Toluene	58
10	Cyclohexane	36
11	H ₂ O	17
12 ^c	CH ₃ CN	76
13 ^d	CH ₃ CN	72
14 ^e	CH ₃ CN	43
15 ^f	CH ₃ CN	86
16 ^g	CH ₃ CN	84

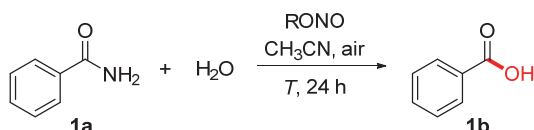
^a Reaction conditions: air atmosphere, **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-butyl nitrite (0.6 mmol, 3.0 equiv.), H₂O (0.2 mmol, 1.0 equiv.), solvent (2.0 mL), 40 °C, 24 h. ^b Isolated yield. ^c 0.8 mmol of H₂O. ^d 1.6 mmol of H₂O. ^e No H₂O. ^f 0.5 mL of acetonitrile. ^g 1.0 mL of acetonitrile.

此外,根据表 2,在乙腈溶剂中对亚硝酸酯的种类进行了考察,发现使用其他亚硝酸酯,如亚硝酸异丙酯(*i*PrONO)、亚硝酸正丁酯(*n*BuONO)、亚硝酸异丁酯(*i*BuONO)以及亚硝酸异戊酯(*i*AmONO)均会导致反应收率降低(表 2, Entries 1~5)。当把反应置于氧气或氮气气氛下时,能以 89%或 78%的收率得到产物 **2a**(表 2, En-

tries 6, 7). 随后, 使用乙腈作为溶剂, 在空气气氛下继续考察温度的影响, 结果表明在室温条件下反应收率维持在 66%(表 2, Entry 8). 最终确定了反应的最优条件: 1.0 equiv. 的伯酰胺, 3.0 equiv. 的亚硝酸叔丁酯和 1.0 equiv. 的水在 2.0 mL 乙腈溶剂中 40 °C 下反应 24 h.

表 2 亚硝酸酯、温度和气氛的优化

Table 2 Optimization of nitrites, temperature and atmosphere



Entry ^a	Condition	Yield ^b /%
1	—	90
2	^t PrONO instead of ^t BuONO	Trace
3	^t BuONO instead of ^t BuONO	72
4	ⁿ BuONO instead of ^t BuONO	77
5	ⁱ AmONO instead of ^t BuONO	85
6	O ₂	89
7	N ₂	78
8	At room temperate	66

^a Reaction conditions: air atmosphere, **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-butyl nitrite (0.6 mmol, 3.0 equiv.), H₂O (0.2 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrile (2.0 mL), 40 °C, 24 h. ^b Isolated yield.

1.2 反应底物拓展

获得最佳条件反应后, 对反应底物的普适性进行了简单地考察.

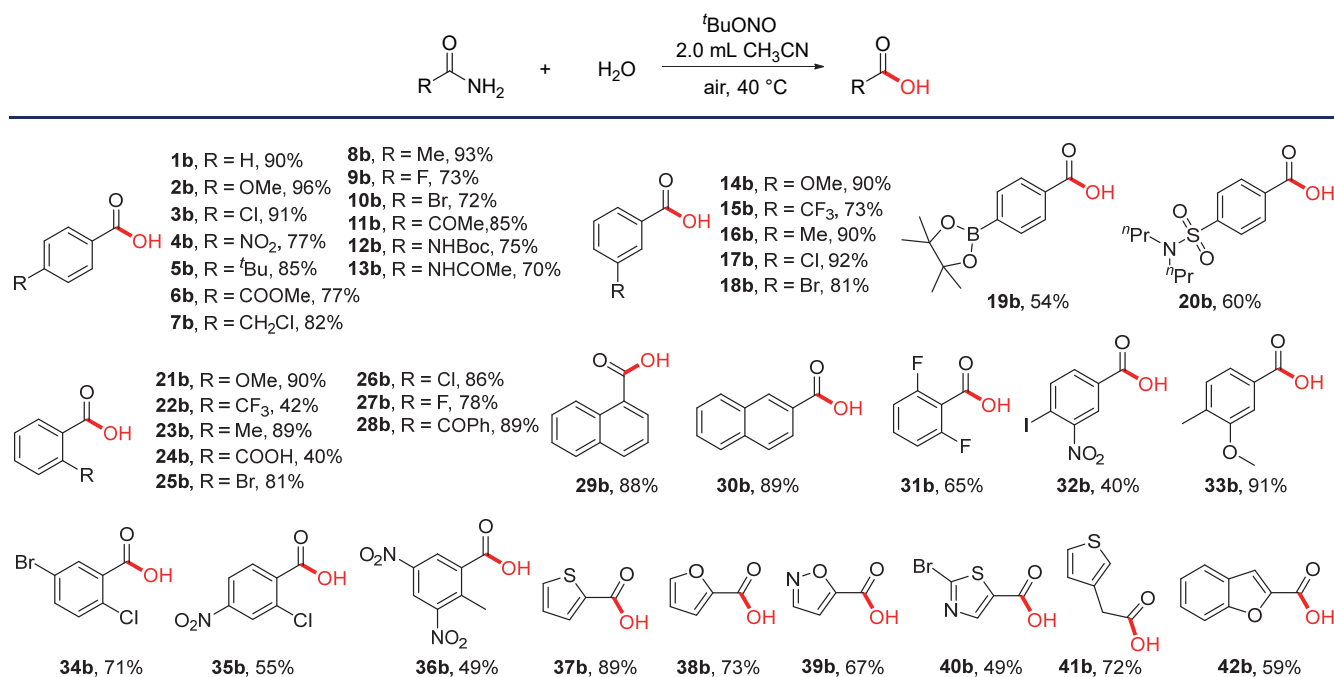
首先, 尝试了各类芳香族和杂环族酰胺化合物, 考察了苯环上取代基种类对该水解反应的影响(表 3). 实验结果表明, 当苯环上连有吸电子基团(COMe、F、Cl、Br、CF₃、NO₂、NHCOMe 等)和供电子基团(MeO、Me、*t*-Bu、H 等)时, 都能够以中等至良好的产率得到目标产物(**1b**~**28b**). 说明该反应具有良好的官能团耐受性. 当苯环的取代基从对位改变至邻位或间位时, 反应收率没有受到影响. 双取代的苯甲酰胺衍生物均能在该体系中较好地兼容, 目标产物收率能达到中等偏上(**31b**~**35b**). 二硝托胺是具有预防和治疗效果的抗球虫药物, 能够在该体系中获得中等收率的目标产物. 含有萘环骨架的酰胺衍生物能顺利发生反应, 以良好的收率得到目标产物(**29b**, **30b**). 令人高兴的是, 杂环酰胺化合物也能很好地参与反应. 其中, 含有噻吩、呋喃、咪唑、异噁唑等杂环骨架的酰胺化合物被证明是合适的底物(**37b**~**42b**).

为证明该反应的实用性, 进行了克级规模的尝试 (10 mmol), 在最优的条件下能够以 89% 的收率获得目标产物 **1b** (Scheme 4).

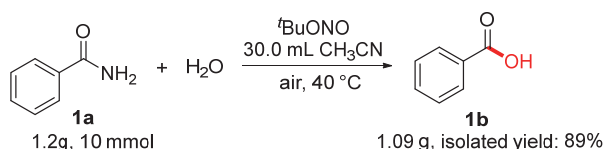
随后, 考察了一系列脂肪族酰胺化合物(表 4). 肉桂酰胺能很好地进行反应, 其中碳碳双键未被破坏(**43b**). 1-萘乙酰胺、4-硝基苯丙酰胺、苯丁酰胺均能得到良好的收率(**45b**~**56b**). 合成了一系列带有官能团的脂肪族酰胺化合物并应用于该体系中, 扩大了底物转化的范围. 含有酯基的脂肪族酰胺化合物在该体系中能顺

表 3 芳香族和杂环族酰胺底物范围^a

Table 3 Substrate scope of aromatic and heterocyclic amide



^a Reaction conditions: air atmosphere, **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-butyl nitrite (0.6 mmol, 3.0 equiv.), H₂O (0.2 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrile (2.0 mL), 40 °C, 4 h.



Reaction conditions: air atmosphere, **1a** (10 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-butyl nitrite (30 mmol, 3.0 equiv.), H₂O (10 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrile (30.0 mL), 40 °C, 24 h.

图式 4 克级规模反应

Scheme 4 Gram-scale reaction

利转化, 产率中等至良好. 此外, 在该体系中酯基不会发生水解反应(**49b**~**51b**). 一些药物分子衍生的酰胺化合物也能成功转化(**52b**~**55b**). 令人惊喜的是, 卢非酰

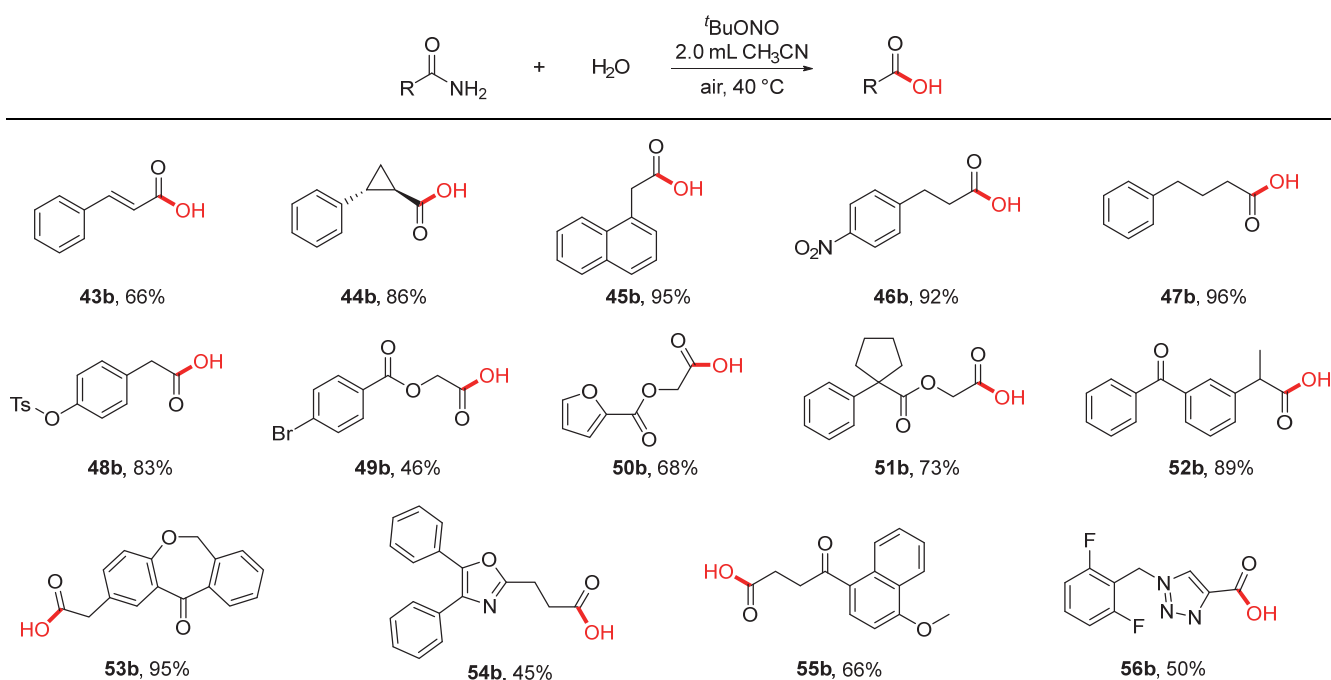
胺作为新型的抗癫痫治疗药物, 在该体系中以 50% 的收率得到了预期产物 **56b**, 进一步证明了该体系良好的底物兼容性.

1.3 反应机理探讨

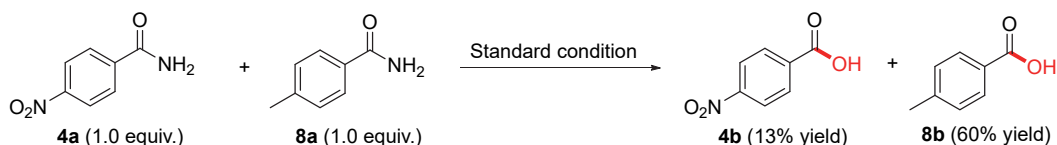
用不同取代的酰胺进行了分子间竞争实验(Scheme 5). 等物质的量的 **4a** 与 **8a** 在最佳条件下反应, 得到的产物产率分别为 13% 与 60%, 说明带有给电子基团的苯甲酰胺比带有吸电子基团的苯甲酰胺活性更高. 猜测可能是因为给电子基团可以稳定反应中间体重氮盐, 有利于进一步的水解(Scheme 6).

表 4 脂肪族酰胺底物范围^a

Table 4 Substrate scope of aliphatic amide

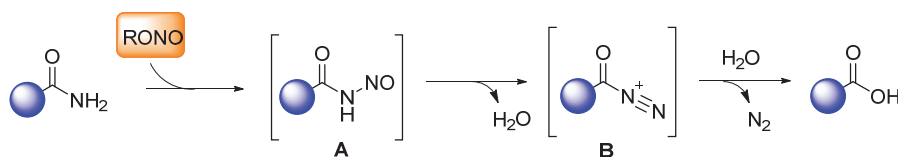


^a Reaction conditions: air atmosphere, **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-butyl nitrite (0.6 mmol, 3.0 equiv.), H₂O (0.2 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrile (2.0 mL), 40 °C, 24 h.



图式 5 分子间竞争实验

Scheme 5 Intermolecular competition experiment



图式 6 亚硝酸叔丁酯参与酰胺水解的机理途径

Scheme 6 Mechanism pathway of *tert*-butyl nitrite participating in amide hydrolysis

根据酰胺化合物和亚硝酸酯的特性以及相关的报道, 对该反应可能的机理进行了推测^[24-25]. 酰胺化合物经过亚硝化生成 *N*-亚硝基酰胺衍生物 **A**, 进一步得到重氮化合物 **B**. 随即, 水亲核进攻 **B**, 释放氮气从而获得目标产物 (Scheme 6). 令人遗憾的是, 设想中的物种 **A** 和 **B** 无法通过实验手段观察到.

2 结论

综上, 实现了在温和条件下利用亚硝酸叔丁酯实现伯酰胺的水解反应, 以中等至良好的收率得到了目标羧酸产物. 该方法原料来源广泛、简单易得、反应条件温和、底物兼容性良好, 适用于芳香族、杂环族、脂肪族等酰胺化合物的水解反应. 此外, 该方法无需过渡金属催化, 相较于传统需要高温或强酸碱的方法, 更符合绿色化学的要求, 同时可以实现克级规模, 具有一定的实用性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振谱 (¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR) 由 Bruker Avance III HD-400MHz 核磁共振谱仪测定, 所用溶剂主要为 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆, 内标均为相应的溶剂峰; 高分辨质谱 (HRMS) 由 Bruker MicroQ-TOF 质谱仪测定; 红外光谱 (IR) 由 Vertex 70+Hyperion 20000 傅里叶变换红外光谱仪测定, 单位为 cm⁻¹; 熔点由 INESA WRR 型目视熔点仪测定 (未校正). 柱层析所用硅胶粒径为 300~400 目. 所有试剂均为分析纯, 未经纯化直接使用, 购于国药集团化学有限公司.

3.2 实验方法

将酰胺化合物 (0.2 mmol)、亚硝酸叔丁酯 (^tBuONO: 0.6 mmol)、水 (0.2 mmol)、2.0 mL 乙腈加入到带有磁力搅拌子的反应试管中, 然后在空气中 40 °C 的条件下反应 24 h. 待反应结束后, 加入 100~200 目硅胶用旋转蒸发器吸附, 并用乙酸乙酯和石油醚的混合溶剂进行柱层析即可得目标化合物 **1b**~**56b**.

苯甲酸 (**1b**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 119~120 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.26 (s, 1H), 8.17~8.12 (m, 2H), 7.66~7.59 (m, 1H), 7.52~7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.5, 133.9, 130.2, 129.4, 128.5; IR (neat) ν: 3070, 2824, 2550, 1679, 1419, 1323, 1288, 1126, 930, 804, 703, 665 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₇H₅O₂ [M-H]⁻ 121.0295, found 121.0284.

4-甲氧基苯甲酸 (**2b**): 白色固体, 产率 96%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.61 (s,

1H), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.0, 162.9, 131.4, 123.0, 113.8, 55.4; IR (neat) ν: 2922, 2539, 1676, 1600, 1425, 1258, 1165, 1023, 923, 843, 771, 613 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₈H₇O₃ [M-H]⁻ 151.0401, found 151.0402.

4-氯苯甲酸 (**3b**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 231~233 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.93 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.5, 137.8, 131.1, 129.7, 128.7; IR (neat) ν: 2922, 2852, 1671, 1420, 1280, 1127, 993, 759, 681 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₇H₆³⁵ClO₂ [M+H]⁺ 157.0051, found 157.0052; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₇H₆³⁷ClO₂ [M+H]⁺ 159.0022, found 159.0021.

4-硝基苯甲酸 (**4b**): 黄色固体, 产率 77%. m.p. 237~238 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.66 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 165.8, 150.1, 136.4, 130.7, 123.8; IR (neat) ν: 2921, 2547, 1686, 1538, 1349, 1278, 1109, 877, 800, 714 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₇H₄NO₄ [M-H]⁻ 166.0145, found 166.0132.

4-叔丁基苯甲酸 (**5b**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 162~164 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.3, 157.6, 130.1, 126.6, 125.5, 35.2, 31.1; IR (neat) ν: 2922, 2853, 1679, 1419, 1286, 1186, 1014, 934, 855, 778, 706 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₁H₁₅O₂ [M+H]⁺ 179.1067, found 179.1069.

4-(甲氧羰基)苯甲酸 (**6b**): 白色固体, 产率 77%. m.p. 215~217 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.08~8.02 (m, 4H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.6, 165.6, 134.8, 133.2, 129.6, 129.4, 52.5; IR (neat) ν: 2923, 2548, 1685, 1426, 1274, 1103, 939, 875, 727 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₉H₉O₄ [M+H]⁺ 181.0495, found 181.0498.

4-氯甲基苯甲酸 (**7b**): 浅黄色固体, 产率 82%. m.p. 197~198 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.02 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.9, 142.4, 130.6, 129.7, 128.9, 45.3; IR (neat) ν: 2921, 2851, 2540, 1676, 1577, 1421, 1286, 1174, 1020, 859, 708 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₈H₆³⁵ClO₂ [M-H]⁻ 169.0061, found 169.0056; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₈H₆³⁷ClO₂ [M-H]⁻ 171.0032, found 171.0029.

4-甲基苯甲酸(**8b**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 179~180 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.79 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.3, 143.1, 129.3, 129.1, 128.0, 21.1; IR (neat) ν : 2919, 2851, 2545, 1668, 1610, 1575, 1416, 1281, 1116, 944, 836, 751 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 135.0452, found 135.0442.

4-氟苯甲酸(**9b**): 白色固体, 产率 77%. m.p. 180~181 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.05 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=8.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.4, 164.9 (d, $J=250.6$ Hz), 132.1 (d, $J=9.5$ Hz), 127.4 (d, $J=2.8$ Hz), 115.6 (d, $J=22.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -108.85; IR (neat) ν : 3081, 2849, 2553, 1672, 1602, 1508, 1424, 1312, 1156, 995, 766, 608 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 139.0201, found 139.0190.

4-溴苯甲酸(**10b**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 250~251 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.14 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.6, 131.7, 131.3, 130.0, 126.9; IR (neat) ν : 3081, 2849, 2553, 1672, 1602, 1508, 1424, 1312, 1156, 995, 766, 608 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_4^{79}\text{BrO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 198.9392, found 198.9400; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_4^{81}\text{BrO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 200.9379, found 200.9372.

4-乙酰基苯甲酸(**11b**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 207~208 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.08~7.61 (m, 4H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 197.7, 166.7, 139.8, 134.5, 129.6, 128.3, 27.0; IR (neat) ν : 3057, 2917, 2559, 1678, 1505, 1361, 1259, 1014, 868, 770, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 165.0346, found 165.0347.

N-叔丁氧甲酰基-4-氨基苯甲酸(**12b**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 201~202 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.72 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.0, 152.5, 143.8, 130.4, 124.0, 117.2, 79.7, 28.0; IR (neat) ν : 2924, 1677, 1505, 1409, 1233, 1157, 940, 773, 643 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.1074, found 238.1075.

4-乙酰氨基苯甲酸(**13b**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 265~266 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.67 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.68

(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 166.9, 143.3, 130.4, 124.9, 118.1, 24.1; IR (neat) ν : 2964, 1667, 1521, 1314, 1264, 1017, 867, 767, 608 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180.6955, found 180.6954.

3-甲氧基苯甲酸(**14b**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 101~103 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 159.6, 130.6, 129.5, 122.7, 120.5, 114.4, 55.4; IR (neat) ν : 2960, 2830, 2568, 1686, 1582, 1465, 1289, 1041, 933, 753 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 153.0546, found 153.0548.

3-三氟甲基苯甲酸(**15b**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 98~100 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 133.4, 131.3 (q, $J=33.2$ Hz), 130.4 (q, $J=3.7$ Hz), 130.1, 129.2, 127.1 (q, $J=3.7$ Hz), 123.6 (d, $J=272.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.92; IR (neat) ν : 3051, 2918, 2360, 1686, 1617, 1418, 1330, 1265, 1120, 1071, 919, 758, 683 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 191.0314, found 191.0315.

3-甲基苯甲酸(**16b**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 100~102 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.85 (s, 1H), 7.81~7.65 (m, 2H), 7.48~7.24 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.4, 137.9, 133.4, 130.7, 129.7, 128.4, 126.4, 20.8; IR (neat) ν : 2923, 2574, 1681, 1588, 1415, 1280, 1083, 922, 746, 664 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 137.0597, found 137.0598; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 154.0863, found 154.0862.

3-氯苯甲酸(**17b**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.28 (s, 1H), 7.92~7.87 (m, 2H), 7.74~7.66 (m, 1H), 7.55 (t, $J=8.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.1, 133.3, 132.9, 132.7, 130.6, 128.8, 127.9; IR (neat) ν : 3073, 2970, 2545, 1677, 1415, 1299, 1138, 896, 746, 666 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{35}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 157.0051, found 157.0051; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{37}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 159.0022, found 159.0021.

3-溴苯甲酸(**18b**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz,

DMSO- d_6) δ : 166.0, 135.6, 133.1, 131.8, 130.9, 130.9, 128.3, 121.7; IR (neat) ν : 2972, 2545, 1681, 1565, 1300, 1066, 939, 815, 748, 668 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{79}\text{BrO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 200.9546, found 200.9547; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{81}\text{BrO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 202.9526, found 202.9527.

4-羧基苯硼酸频那醇酯(**19b**): 白色固体, 产率 54%. m.p. 225~226 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.07 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.30 (s, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.2, 134.5, 133.2, 128.5, 84.0, 24.7; IR (neat) ν : 2923, 1683, 1509, 1397, 1358, 1268, 1142, 1086, 855, 775, 648 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BNO}_4$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 265.1594, found 265.1595.

4-[(二丙氨基)磺酰基]苯甲酸(**20b**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 192~194 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.09~2.97 (m, 4H), 1.45 (q, $J=7.4$ Hz, 4H), 0.79 (t, $J=7.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.2, 143.2, 134.3, 130.2, 127.1, 49.6, 21.6, 11.0; IR (neat) ν : 3094, 2964, 2873, 2546, 1688, 1573, 1423, 1343, 1285, 1155, 1083, 993, 864, 734, 687, 603 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 286.1108, found 286.1108.

2-甲氧基苯甲酸(**21b**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 95~96 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.58 (s, 1H), 7.66~7.63 (m, 1H), 7.52~7.46 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.4, 158.1, 133.1, 130.7, 121.3, 120.1, 112.4, 55.7; IR (neat) ν : 2950, 1665, 1577, 1460, 1247, 1166, 1018, 915, 756, 651 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 153.0546, found 153.0547; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 170.0812, found 170.0812.

2-三氟甲基苯甲酸(**22b**): 白色固体, 产率 42%. m.p. 99~101 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.92~7.64 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.0, 132.6 (d, $J=14.5$ Hz), 131.2, 129.8, 127.0 (d, $J=32.0$ Hz), 126.5 (d, $J=5.1$ Hz), 125.0, 122.3; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -58.17; IR (neat) ν : 3063, 2649, 1704, 1585, 1452, 1414, 1309, 1275, 1167, 1053, 891, 764 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 208.0580, found 208.0582.

2-甲基苯甲酸(**23b**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 102~104 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=$

7.1 Hz, 1H), 7.47 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.6, 141.3, 132.9, 131.9, 131.6, 128.3, 125.8, 22.1; IR (neat) ν : 3051, 2918, 2849, 2360, 1686, 1594, 1418, 1330, 1265, 1120, 1017, 919, 758, 683 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 137.0597, found 137.0597.

1,2-苯二甲酸(**24b**): 白色固体, 产率 40%. m.p. 205~207 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (dd, $J=5.6$, 3.0 Hz, 2H), 7.92 (dd, $J=5.6$, 3.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.8, 136.1, 131.3, 125.7; IR (neat) ν : 2923, 2853, 1849, 1756, 1469, 1359, 1255, 1107, 900, 798, 706, 676 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 165.0193, found 165.0187.

2-溴苯甲酸(**25b**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 142~144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.28 (s, 1H), 7.77~7.65 (m, 2H), 7.50~7.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.4, 133.8, 132.5, 130.6, 127.7, 120.0; IR (neat) ν : 2785, 1698, 1431, 1249, 1023, 991, 898, 792, 680 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{79}\text{BrO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 200.9546, found 200.9547; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{81}\text{BrO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 202.9526, found 202.9529.

2-氯苯甲酸(**26b**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 141~142 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.36 (s, 1H), 7.83~7.71 (m, 1H), 7.57~7.49 (m, 2H), 7.47~7.37 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.7, 132.6, 131.6, 131.5, 130.8, 130.6, 127.2; IR (neat) ν : 2970, 2819, 1682, 1474, 1312, 1051, 911, 743, 684 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{35}\text{ClO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 157.0051, found 157.0053; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6^{37}\text{ClO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 159.0022, found 159.0022.

2-氟苯甲酸(**27b**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 128~129 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.16 (s, 1H), 7.89~7.84 (m, 1H), 7.65~7.60 (m, 1H), 7.33~7.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.1 (d, $J=2.9$ Hz), 161.1 (d, $J=256.5$ Hz), 134.7 (d, $J=9.1$ Hz), 131.9, 124.5 (d, $J=4.0$ Hz), 119.3 (d, $J=10.2$ Hz), 116.9 (d, $J=22.2$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -110.62; IR (neat) ν : 2972, 2655, 1687, 1465, 1307, 1231, 1088, 914, 844, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{FO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 141.0346, found 141.0347; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{FNO}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 158.0612, found 158.0614.

2-苯甲酰苯甲酸(**28b**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 129~131 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.94 (s,

1H), 8.05 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71~7.50 (m, 3H), 7.58~7.47 (m, 2H), 7.43~7.30 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.1, 170.8, 142.4, 136.8, 133.1, 133.1, 130.7, 129.5, 129.3, 128.3, 127.8, 127.5; IR (neat) ν : 2847, 2554, 1672, 1425, 1255, 1147, 928, 767, 701, 634 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.0703, found 227.0703.

1-萘甲酸(**29b**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.15 (s, 1H), 8.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.18~8.12 (m, 2H), 8.01 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.67~7.54 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.7, 133.5, 133.0, 130.8, 129.9, 128.6, 127.8, 127.6, 126.2, 125.6, 124.9; IR (neat) ν : 3046, 2853, 2619, 1668, 1591, 1509, 1202, 1147, 997, 769, 649 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 171.0452, found 171.0443.

2-萘甲酸(**30b**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 182~183 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.02~7.95 (m, 3H), 7.68~7.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.5, 134.9, 132.2, 130.5, 129.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 126.8, 125.2; IR (neat) ν : 3052, 2826, 1683, 1576, 1422, 1302, 1238, 1199, 933, 867, 777, 759 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 173.0597, found 173.0599.

2,6-二氟苯甲酸(**31b**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.61~7.50 (m, 1H), 7.21~7.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.4, 160.7 (d, $J=6.9$ Hz), 158.2 (d, $J=7.3$ Hz), 133.0 (t, $J=10.4$ Hz), 112.64~112.06 (m); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -112.37; IR (neat) ν : 2873, 2667, 2538, 1684, 1469, 1290, 1129, 1012, 802, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{F}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 157.0107, found 157.0089.

4-碘-3-硝基苯甲酸(**32b**): 白色固体, 产率 40%. m.p. 81~82 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.35~8.29 (m, 1H), 8.29~8.15 (m, 1H), 7.93~7.69 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.3, 153.4, 142.0, 133.4, 132.1, 125.1, 94.1; IR (neat) ν : 3088, 2922, 2259, 1866, 1686, 1596, 1527, 1333, 1243, 1120, 1022, 975, 833, 766, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_4\text{NI}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 291.9112, found 291.9113.

3-甲氧基-4-甲基苯甲酸(**33b**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 155~156 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.48~7.43 (m, 2H), 7.26~7.22 (m, 1H), 3.83 (s, 3H),

2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.4, 157.2, 131.3, 130.4, 129.8, 121.6, 110.3, 55.3, 16.2; IR (neat) ν : 2922, 2853, 1682, 1577, 1460, 1397, 1301, 1241, 1107, 1036, 916, 871, 758, 636 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167.0703, found 167.0704.

5-溴-2-氯苯甲酸(**34b**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 146~147 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.89 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.71~7.68 (m, 1H), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.8, 135.5, 133.6, 133.3, 132.9, 131.2, 120.1; IR (neat) ν : 3091, 2852, 1694, 1579, 1461, 1373, 1091, 1049, 820, 729, 657 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_2^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 232.9010, found 232.9008; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_2^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 234.8990, found 234.8987; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_2^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 236.8960, found 236.8960.

2-氯-4-硝基苯甲酸(**35b**): 白色固体, 产率 55%. m.p. 147~148 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=8.5$, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.7, 148.9, 137.6, 132.1, 131.5, 125.3, 122.3; IR (neat) ν : 3102, 2815, 2549, 1699, 1520, 1351, 1148, 1045, 892, 802, 666 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_5^{35}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201.9902, found 201.9902; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_5^{37}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.9873, found 203.9875.

3,5-二硝基-2-甲基苯甲酸(**36b**): 白色固体, 产率 49%. m.p. 203~205 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.81 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.0, 151.4, 145.3, 138.5, 135.5, 127.1, 121.2, 16.1; IR (neat) ν : 3086, 2900, 2528, 1692, 1526, 1347, 1168, 1085, 919, 810, 737 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 225.0153, found 225.0142.

2-噻吩甲酸(**37b**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 122~124 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.42 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=3.8$, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=4.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=4.9$, 3.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.9, 135.0, 134.0, 132.9, 128.1; IR (neat) ν : 3096, 2821, 2361, 1664, 1527, 1430, 1352, 1280, 1106, 1042, 908, 856, 721, 647 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 129.0005, found 129.0005.

2-呋喃甲酸(**38b**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 124~126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.82 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=1.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=3.6$, 0.9 Hz, 1H),

6.56 (dd, $J=3.5, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 147.4, 143.8, 120.1, 112.3; IR (neat) ν : 2917, 1673, 1580, 1471, 1422, 1291, 1182, 1076, 1015, 884, 753, 604 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 113.0233, found 113.0233.

异唑-5-羧酸(**39b**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 140~142 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.4, 157.7, 152.0, 109.0; IR (neat) ν : 3134, 2922, 2606, 1743, 1588, 1346, 1249, 1142, 979, 862, 736 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 114.0186, found 114.0188.

2-溴噻唑-5-羧酸(**40b**): 白色固体, 产率 49%. m.p. 179~181 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.21 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.9, 147.7, 141.5, 134.4; IR (neat) ν : 3101, 2920, 2782, 2463, 1698, 1516, 1362, 1288, 1142, 1080, 1026, 891, 774, 666 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_4\text{H}_3^{79}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.9072, found 207.9072.

3-噻吩乙酸(**41b**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 68~69 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (dd, $J=4.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=3.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=4.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.1, 132.8, 128.5, 125.9, 123.3, 35.5; IR (neat) ν : 3097, 2922, 2618, 2573, 1683, 1423, 1336, 1153, 953, 897, 789, 734, 694, 611 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 141.0016, found 141.0002.

2-苯并呋喃甲酸(**42b**): 黄色固体, 产率 59%. m.p. 194~195 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.49 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.71~7.64 (m, 2H), 7.48 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.1, 155.0, 146.2, 127.6, 126.9, 123.8, 123.1, 113.5, 112.1; IR (neat) ν : 2921, 2361, 1680, 1563, 1296, 1142, 939, 815, 740 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 163.0390, found 163.0390; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 180.0655, found 180.0656.

β -苯基丙烯酸(**43b**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 121~122 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.40 (s, 1H), 7.70~7.66 (m, 2H), 7.59 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.43~7.38 (m, 3H), 6.53 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.5, 143.9, 134.2, 130.2, 128.9, 128.2, 119.2; IR (neat) ν : 2923, 2851, 2592, 1678, 1449, 1286, 1175, 1067, 932, 871, 764, 674 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 149.0597, found

149.0598.

反式-2-苯基环丙烷-羧酸(**44b**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 120~122 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.29 (s, 1H), 7.30~7.23 (m, 2H), 7.21~7.12 (m, 3H), 2.40~2.35 (m, 1H), 1.82~1.76 (m, 1H), 1.45~1.39 (m, 1H), 1.35~1.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.9, 140.2, 128.3, 126.2, 125.9, 25.3, 24.1, 16.6; IR (neat) ν : 3031, 2647, 1687, 1446, 1235, 1023, 935, 753, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 163.0754, found 163.0754.

1-萘乙酸(**45b**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 139~141 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.38 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59~7.50 (m, 2H), 7.49~7.42 (m, 2H), 4.05 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 172.8, 133.4, 131.9, 131.7, 128.5, 128.0, 127.4, 126.2, 125.7, 125.6, 124.0, 38.5; IR (neat) ν : 3045, 2634, 1686, 1511, 1397, 1212, 935, 776, 688 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 204.1019, found 204.1024.

3-(4-硝基苯基)丙酸(**46b**): 黄色固体, 产率 92%. m.p. 164~165 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.23 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.4, 149.4, 146.0, 129.6, 123.4, 34.3, 30.1; IR (neat) ν : 2916, 2567, 1696, 1596, 1513, 1434, 1341, 1219, 1110, 853, 728, 628 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196.0604, found 196.0607; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 218.0424, found 218.0423.

苯丁酸(**47b**): 白色固体, 产率 96%. m.p. 41~42 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.64 (s, 1H), 7.26~7.21 (m, 2H), 7.18~7.10 (m, 3H), 2.63 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.97~1.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 180.2, 141.1, 128.4, 128.4, 126.0, 34.9, 33.3, 26.1; IR (neat) ν : 3022, 2925, 1686, 1556, 1407, 1271, 1062, 907, 747, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 165.0910, found 165.0912; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 182.1176, found 182.1175.

[4-(甲苯-4-磺酰氧基)-苯基]-乙酸(**48b**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 115~116 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.1, 148.8, 145.4, 132.3, 132.2, 130.6, 129.8, 128.4, 122.5, 40.2, 21.7;

IR (neat) ν : 2921, 2662, 1695, 1503, 1376, 1299, 1152, 853, 729, 685, 655, 619 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NaO}_5\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.0454, found 329.0431.

2-((4-溴苯甲酰基)氧基)乙酸(**49b**): 白色固体, 产率 46%. m.p. 104~106 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.0, 164.7, 132.1, 131.3, 128.2, 127.8, 61.4; IR (neat) ν : 3091, 2924, 1713, 1589, 1418, 1398, 1276, 1222, 1118, 1068, 895, 755, 686 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4^{79}\text{Br} [\text{M}-\text{H}]^-$ 256.9455, found 256.9449; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4^{81}\text{Br} [\text{M}-\text{H}]^-$ 258.9434, found 258.9429.

2-((呋喃-2-羰基)氧基)乙酸(**50b**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 97~98 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.13 (s, 1H), 8.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.73~6.70 (m, 1H), 4.78 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.0, 157.4, 148.1, 143.3, 119.2, 112.5, 60.9; IR (neat) ν : 3143, 2555, 1713, 1469, 1299, 1174, 1006, 883, 757, 683 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{NaO}_5 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 193.0107, found 193.0108.

2-((1-苯基环戊烷-1-羰基)氧基)乙酸(**51b**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 100~101 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.84 (s, 1H), 7.45~7.40 (m, 2H), 7.38~7.33 (m, 2H), 7.31~7.25 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.82~2.69 (m, 2H), 2.05~1.96 (m, 2H), 1.85~1.77 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 175.5, 173.7, 142.6, 128.2, 126.9, 126.9, 60.5, 58.8, 36.2, 23.5; IR (neat) ν : 2923, 2875, 1719, 1556, 1445, 1257, 1126, 924, 733, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4 [\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 266.1387, found 266.1386.

2-(3-苯甲酰苯基)-丙酸(**52b**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 83~85 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81~7.76 (m, 3H), 7.70~7.65 (m, 1H), 7.61~7.53 (m, 2H), 7.51~7.39 (m, 3H), 3.81 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.5, 179.1, 140.3, 137.8, 137.3, 132.5, 131.6, 130.0, 129.3, 129.1, 128.5, 128.2, 45.2, 18.1; IR (neat) ν : 2977, 2935, 1693, 1597, 1442, 1280, 1194, 964, 714, 689, 612 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3 [\text{M}-\text{H}]^-$ 253.0868, found 253.0870.

11-氧代-6,11-二氢二苯并[*b,e*]氧杂卓-2-乙酸(**53b**): 黄色固体, 产率 95%. m.p. 129~130 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.89~7.84 (m, 1H), 7.57~7.52 (m, 1H), 7.49~7.40 (m, 2H), 7.37~7.32 (m, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.67 (s,

2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.9, 177.2, 160.5, 140.3, 136.4, 135.5, 132.8, 132.6, 129.4, 129.2, 127.8, 127.1, 125.1, 121.1, 73.5, 39.9; IR (neat) ν : 3038, 2920, 1710, 1643, 1491, 1302, 1225, 1017, 911, 825, 757, 676 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 269.0808, found 269.0807.

4,5-二苯基-2-噁唑丙酸(**54b**): 白色固体, 产率 45%. m.p. 151~153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.32 (s, 1H), 7.59~7.50 (m, 4H), 7.46~7.32 (m, 6H), 3.07 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.2, 162.4, 144.6, 134.4, 132.0, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.4, 126.3, 30.3, 23.0; IR (neat) ν : 3096, 1707, 1471, 1225, 1147, 1023, 831, 750, 678 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 294.1125, found 294.1126.

4-(4-甲氧基苯-1-基)-4-氧代丁酸(**55b**): 黄色固体, 产率 66%. m.p. 179~181 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.17 (s, 1H), 8.81~8.73 (m, 1H), 8.27~8.15 (m, 2H), 7.68~7.50 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.30 (t, $J=6.3, 5.9$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=6.6, 5.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 200.6, 174.0, 158.2, 131.3, 131.2, 128.3, 126.7, 125.8, 125.7, 124.9, 121.7, 103.2, 56.1, 35.4, 28.5; IR (neat) ν : 3031, 1707, 1569, 1413, 1284, 1162, 991, 806, 620 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0965, found 259.0964.

1-[(2,6-二氟苯基)甲基]-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸(**56b**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 79~81 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.73 (s, 1H), 7.57~7.41 (m, 1H), 7.16 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.73 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.1 (d, $J=7.3$ Hz), 161.6, 159.6 (d, $J=7.3$ Hz), 139.7, 131.9 (t, $J=10.5$ Hz), 129.3, 112.0 (dd, $J=5.8, 18.8$ Hz), 111.0 (t, $J=18.9$ Hz), 41.3 (t, $J=3.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -114.54; IR (neat) ν : 3096, 1707, 1624, 1350, 1225, 1147, 1023, 891, 791 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 240.0579, found 240.0581.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1b**~**56b** 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] Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243.
- [2] Jeong, K. W.; Pavlov, M. Y.; Kwiatkowski, M.; Forster, A. C.; Ehrenberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17955.
- [3] Rao, S. N.; Mohan, D. C.; Adimurthy, S. *Green Chem.* **2014**, 16,

- 4122.
- [4] Acosta-Guzman, P.; Mateus-Gomez, A.; Gamba-Sanchez, D. *Molecules* **2018**, *23*, 2382.
- [5] Mucsi, Z.; Chass, G. A.; Csizmadia, I. G. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7885.
- [6] Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1951**, *37*, 205.
- [7] Yedage, S. L.; Bhanage, B. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5769.
- [8] de Figueiredo, R. M.; Suppo, J. S.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029.
- [9] Sebastian, D.; Satishkumar, S.; Pradhan, P.; Yang, L.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 18.
- [10] Kemnitz, C. R.; Loewe, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2521.
- [11] Kaiser, D.; Bauer, A.; Lemmerer, M.; Maulide, N. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7899.
- [12] Ou, W.; Huang, P. Q. *Sci. China: Chem.* **2020**, *63*, 11.
- [13] Boit, T. B.; Bulger, A. S.; Dander, J. E.; Garg, N. K. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 12109.
- [14] Absillis, G.; Parac-Vogt, T. N. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9902.
- [15] Dander, J. E.; Garg, N. K. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1413.
- [16] Li, G.; Lei, P.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5622.
- [17] Mahesh, S.; Tang, K. C.; Raj, M. *Molecules* **2018**, *23*, 2615.
- [18] Stadler, A.; Pichler, S.; Horeis, G.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3177.
- [19] Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 3672.
- [20] Ismailsab, M.; Monisha, T. R.; Reddy, P. V.; Santoshkumar, M.; Nayak, A. S.; Karegoudar, T. B. *Biocatal. Biotransform.* **2017**, *35*, 74.
- [21] Knapp, R. R.; Bulger, A. S.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2833.
- [22] Siddiki, S. M. A. H.; Rashed, M. N.; Touchy, A. S.; Jamil, M. A. R.; Jing, Y.; Toyao, T.; Maeno, Z.; Shimizu, K.-i. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 1949.
- [23] Xiong, W.; Wang, Y.; Yang, X.; Liu, W. H. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2948.
- [24] Chaudhary, P.; Gupta, S.; Muniyappan, N.; Sabiah, S.; Kandasamy, J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2323.
- [25] Goklani, P.; Gupta, A. *Mater. Sci. Res. India* **2017**, *14*, 190.
- [26] Hansen, S. U.; Miller, G. J.; Barath, M.; Broberg, K. R.; Avizienyte, E.; Helliwell, M.; Raftery, J.; Jayson, G. C.; Gardiner, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7823.

(Cheng, F.)