

• 研究论文 •

5-取代-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮的 Sonogashira 偶联反应

李建晓 薛福玲 谭越河 罗时荷 汪朝阳*

(华南师范大学化学与环境学院 广州 510006)

摘要 以 5-取代-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮为底物进行 Sonogashira 偶联反应, 考察了反应温度、反应时间、钯催化剂种类与用量、碱种类与用量、溶剂、底物结构等对偶联反应的影响, 合成了 28 种新的 2(5H)-呋喃酮衍生物, 其结构用 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 和元素分析等方法进行了表征. 在优化的反应条件下, 即反应溶剂为甲苯、催化剂为 3 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和 10 mol% CuI 、碱为 6 equiv. KF 、反应时间 72 h、反应温度 30 $^\circ\text{C}$ 时, 反应产率 42%~84%. 利用该 Sonogashira 偶联反应合成新型的多官能团烯二炔结构化合物, 不仅合成途径简捷、反应条件温和, 绝大部分反应产率中等以上, 而且无需额外加入配体, 适用于芳香的和脂肪的末端炔烃.

关键词 5-取代-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮; 末端炔烃; Sonogashira 偶联; 烯二炔

Sonogashira Coupling Reaction of 5-Substituted 3,4-Dihalo-2(5H)-furanones

Li, Jianxiao Xue, Fuling Tan, Yuehe Luo, Shihe Wang, Zhaoyang*

(School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006)

Abstract Using 5-substituted 3,4-dihalo-2(5H)-furanones as the substrates, the Sonogashira coupling reaction in the presence of palladium catalyst gave 28 novel compounds. The structure was confirmed by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS and elemental analysis. The influences of reaction temperature and time, catalyst kinds and dosage, base kinds and dosage, solvent, and different substrates were investigated. Under the optimized conditions, including 3 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ as the catalyst and 10 mol% CuI as the cocatalyst, 6.0 equiv. KF as the base, toluene as the solvent, the cross-coupling reactions with propargylic alcohol, as well as terminal alkyl and aryl alkynes at 30 $^\circ\text{C}$ for 72 h gave the 2(5H)-furanone derivatives containing enediyne structure in moderate to good yields without the addition of other ligands.

Keywords 5-substituted 3,4-dihalo-2(5H)-furanone; terminal alkyne; Sonogashira coupling reaction; enediyne

许多天然产物具有 2(5H)-呋喃酮的结构单元^[1~3], 而且 2(5H)-呋喃酮类化合物具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗癌等广泛的生物活性^[2~4], 因此关于 2(5H)-呋喃酮类化合物的合成研究近年来非常活跃^[5]. 另外, 作为有机合成中重要的合成子, 2(5H)-呋喃酮类化合物也被广泛应用于合成结构复杂的多官能团化合物^[2,6], 特别是各种易得的卤代 2(5H)-呋喃酮合成子的反应日益受到国

内外的重视^[3,4,7,8].

同时, 含有烯二炔结构单元的化合物由于具有较强的抗菌、抗癌等生理活性, 近年来许多含有烯二炔结构的新型、高效的抗肿瘤导向药物陆续被开发和应用, 使其在天然产物化学、合成化学、药物化学、生物化学等领域日益受到关注^[9]. 因此, 烯二炔衍生物的合成与应用研究(包括合成耦合多环化合物的应用), 长期以来是

* E-mail: wangwangzhaoyang@tom.com

Received December 24, 2010; revised February 24, 2011; accepted March 3, 2011.

国家自然科学基金(No. 20772035)资助项目.

国内外的一个重要课题^[10]. Sonogashira 偶联反应作为形成 C—C 键的常用策略^[11], 广泛应用于天然产物、生物活性分子和高分子材料的合成中^[12], 也是合成烯炔的有效途径^[13].

但是, 基于卤代 2(5*H*)-呋喃酮的 Sonogashira 反应研究并不多, 且通常存在钯催化剂用量大(一般 10 mol%)、需要使用膦配体等不足, 甚至需使用末端含有三氟硼酸钾盐的炔烃或金属炔化物等不易得的原料^[14,15]. 对于 3,4-二卤-2(5*H*)-呋喃酮底物, 目前仅有 Rossi 课题组研究了其 5-位无取代基时的 Sonogashira 反应, 合成的一些单取代化合物对人体肺癌、乳腺癌和白血病细胞株有较好的细胞毒素活性; 只有当加大炔用量、分步进行, 且以有毒的 AsPh_3 为配体时, 双取代产物的产率方可由一步进行的 27% 提高到 31%^[15].

因此, 在本工作中我们以 5-取代-3,4-二卤-2(5*H*)-呋喃酮为底物, 以易得的末端炔为原料, 研究了它们的 Sonogashira 反应, 在钯催化剂用量少(3 mol%)、无需额外加入配体、近室温等条件下以较高产率(42%~84%)一步反应简洁地合成了系列含烯二炔结构的 2(5*H*)-呋喃酮衍生物(图式 1). 由于 5-取代-3,4-二卤-2(5*H*)-呋喃酮底物具有更多官能团, 故其 Sonogashira 反应的成功

探索不仅拓展了该反应的应用领域, 而且为系列新产物的进一步转化与应用提供了更多的可能.

1 实验部分

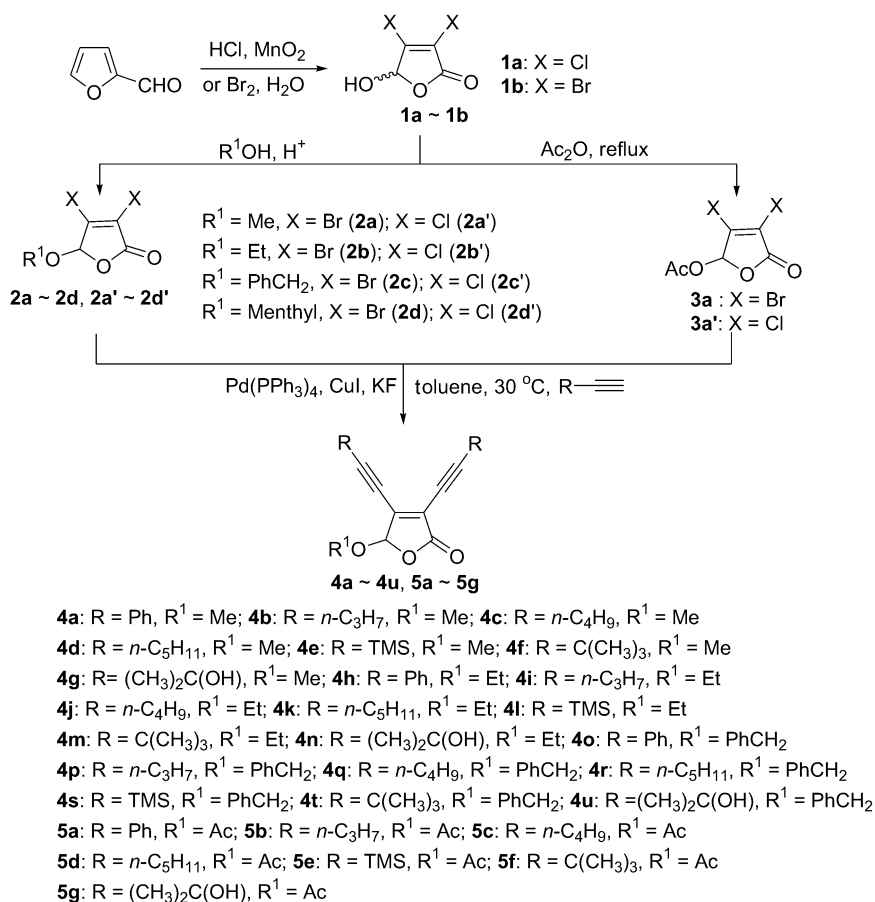
1.1 仪器和试剂

河南省予华仪器有限公司 X-5 型显微熔点仪, 未校正; 美国 VARIAN 公司 DRX-400 型核磁共振仪(溶剂 CDCl_3 , 内标 TMS); ESI-MS, 美国 THERMO LCQ DECA XP MAX 质谱仪; GC-MS, 美国 FINNIGAN TRACE DSQ 质谱仪, EI 源(70 eV); SHIMADZU UV-2550 紫外光谱仪; 美国 PERKIN-ELIMER 1730 FT-IR 光谱仪, KBr 压片或液膜法(CH_2Cl_2); 美国 THERMO. FLASHEA.TM.112 型元素分析仪.

所有试剂均为市售分析纯, 未经进一步纯化. 中间体 **2a**~**2d**, **2a'**~**2d'** 以及 **3a**, **3a'**, 以呋喃甲醛、甲醇、乙醇、苯甲醇、乙酸酐等市售试剂为原料, 分别参考文献[4c, 8, 16]进行合成.

1.2 目标产物 4, 5 的合成

50 mL 二颈烧瓶中加入 3 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10 mol%



图式 1 化合物 4 和 5 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of compounds 4 and 5

CuI, 4 equiv. KF, 抽真空. N₂ 保护下加入 3 mL 甲苯, 磁力搅拌 15 min 后加入用甲苯(2 mL)溶解的底物 **2**(或 **3**) 1 mmol 和 4 mmol 炔烃. 反应 48 h 后, 再加入 2 equiv. KF. 反应结束后, 减压旋出甲苯, 15 mL 乙酸乙酯稀释, 饱和氯化铵溶液(20 mL×3)萃取、分液, 有机层用无水硫酸镁干燥, 减压旋干得粗品, 柱层析得 **4a**~**4u**, **5a**~**5g**. 目标化合物的结构经 UV-Vis, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 和元素分析确证.

4a: 棕黄色油状液体, 产率 83%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 246, 356 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.62 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.36~7.46 (m, 6H, ArH), 7.60 (d, *J*=7.2 Hz, 4H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 56.2, 79.0, 80.8, 102.5, 102.8, 110.3, 121.1, 121.2, 121.5, 128.5, 128.7, 129.8, 130.6, 132.2, 132.4, 142.5, 167.5; IR (CH₂Cl₂) ν: 3060, 2937, 2840, 2209, 2192, 1780, 1623, 1559, 1491, 1443, 1382, 1200, 1140, 1059, 953, 757, 689 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 315.21 ([M+H]⁺, 100). Anal. calcd for C₂₁H₁₄O₃: C 80.24, H 4.49; found C 80.01, H 4.50.

4b: 黄色油状液体, 产率 81%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 272 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.02~1.09 (m, 6H), 1.59~1.73 (m, 4H), 2.44~2.55 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 5.73 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 13.2, 13.3, 21.3, 21.6, 22.2, 22.3, 56.1, 71.6, 72.6, 102.4, 103.1, 113.3, 117.6, 143.0, 168.2; IR (CH₂Cl₂) ν: 2966, 2936, 2874, 2221, 1787, 1621, 1207, 1132, 963 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 247.11 ([M+H]⁺, 100), 264.13 ([M+NH₄]⁺, 10). Anal. calcd for C₁₅H₁₈O₃: C 73.15, H 7.37; found C 73.41, H 7.35.

4c: 黄色油状液体, 产率 72%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 274 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.88~0.94 (m, 6H), 1.40~1.50 (m, 4H), 1.52~1.64 (m, 4H), 2.43~2.54 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 5.68 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 13.5, 13.6, 19.6, 20.0, 21.8, 21.9, 30.0, 30.1, 55.9, 70.2, 72.4, 102.4, 103.1, 112.6, 121.3, 143.1, 168.3; IR (CH₂Cl₂) ν: 2959, 2936, 2873, 2221, 1785, 1620, 1465, 1366, 1207, 1108, 967 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 275.10 ([M+H]⁺, 17), 292.00 ([M+NH₄]⁺, 45), 297.24 ([M+Na]⁺, 17). Anal. calcd for C₁₇H₂₂O₃: C 74.42, H 8.08; found C 74.27, H 8.11.

4d: 浅黄色油状液体, 产率 55%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 275 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.84~0.90 (m, 6H), 1.20~1.40 (m, 8H), 1.53~1.68 (m, 4H), 2.40~2.51 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 5.67 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 13.9, 19.9, 20.3, 22.0, 22.1, 27.7, 27.8, 30.8,

30.9, 55.9, 70.2, 70.5, 102.4, 103.1, 112.6, 121.3, 143.0, 168.3; IR (CH₂Cl₂) ν: 2956, 2934, 2861, 2224, 1785, 1621, 1459, 1370, 1207, 1103, 968 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 303.17 ([M+H]⁺, 16), 320.00 ([M+NH₄]⁺, 52), 325.23 ([M+Na]⁺, 15). Anal. calcd for C₁₉H₂₆O₃: C 75.46, H 8.67; found C 75.73, H 8.62.

4e: 黄色油状液体, 产率 44%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 301 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.26 (s, 9H), 0.28 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 5.76 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: -0.6, -0.5, 56.1, 92.8, 94.4, 102.2, 110.8, 119.0, 122.8, 144.2, 167.1; IR (CH₂Cl₂) ν: 2962, 2902, 2843, 2167, 1788, 1602, 1252, 1074, 959, 848 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 307.06 ([M+H]⁺, 100), 323.94 ([M+NH₄]⁺, 49). Anal. calcd for C₁₅H₂₂O₃Si₂: C 58.78, H 7.23; found C 58.57, H 7.26.

4f: 黄色油状液体, 产率 71%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 272 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 3.59 (s, 3H), 5.72 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 28.6, 29.1, 30.2, 30.3, 56.2, 67.6, 70.1, 103.0, 103.7, 112.7, 118.9, 143.0, 166.2; IR (CH₂Cl₂) ν: 2972, 2939, 2214, 1789, 1619, 1364, 1204, 1136, 957 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 275.18 ([M+H]⁺, 100), 292.06 ([M+NH₄]⁺, 16). Anal. calcd for C₁₇H₂₂O₃: C 74.15, H 8.42; found C 74.42, H 8.37.

4g: 黄色油状液体, 产率 48%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 270 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.55 (s, 6H), 1.57 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 4.17 (br, 2H, OH), 5.72 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 30.8, 31.0, 56.3, 65.5, 65.8, 72.2, 83.9, 103.0, 114.6, 119.3, 141.8, 165.8; IR (CH₂Cl₂) ν: 3399, 2983, 2938, 2217, 1784, 1624, 1364, 1207, 1156, 947 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 279.48 ([M+H]⁺, 4), 301.35 ([M+Na]⁺, 12). Anal. calcd for C₁₅H₁₈O₅: C 64.74, H 6.52; found C 65.01, H 6.49.

4h: 棕黄色液体, 产率 84%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 243, 358 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.16~1.27 (m, 3H), 3.72~3.88 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.30~7.34 (m, 6H, ArH), 7.50 (d, *J*=6.0 Hz, 4H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 15.1, 65.5, 79.1, 81.0, 101.8, 102.7, 110.1, 120.9, 121.2, 121.6, 128.5, 128.7, 129.8, 130.5, 132.2, 132.4, 142.9, 167.6; IR (CH₂Cl₂) ν: 3061, 2980, 2932, 2897, 2191, 1783, 1620, 1491, 1443, 1138, 1056, 949, 758, 689 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 329.29 ([M+H]⁺, 12), 346.11 ([M+NH₄]⁺, 23), 351.25 ([M+Na]⁺, 8). Anal. calcd for C₂₂H₁₆O₃: C 80.47, H 4.91; found C 80.35, H 4.94.

4i: 黄色液体, 产率 82%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 278 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.00~1.10 (m, 6H), 1.28~1.33 (m, 3H), 1.65~1.71 (m, 4H), 2.44~2.53 (m, 4H), 3.76~3.92 (m, 2H), 5.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.2, 13.3, 14.9, 21.4, 21.6, 22.2, 22.3, 65.5, 71.7, 72.8, 101.8, 102.5, 113.1, 117.4, 143.2, 166.3; IR (CH_2Cl_2) ν : 2968, 2936, 2876, 2222, 1780, 1620, 1180, 1106, 961 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 261.00 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 47), 279.38 ($[\text{M}+\text{H}_3\text{O}]^+$, 100). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C 73.82, H 7.74; found C 74.05, H 7.70.

4j: 黄色液体, 产率 77%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 276 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.84~0.94 (m, 6H), 1.25~1.29 (m, 3H), 1.37~1.51 (m, 4H), 1.56~1.66 (m, 4H), 2.44~2.52 (m, 4H), 3.71~3.87 (m, 2H), 5.73 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.4, 13.5, 14.9, 19.6, 20.0, 21.8, 29.8, 30.2, 65.5, 71.6, 72.6, 101.8, 102.5, 113.3, 117.4, 143.2, 166.3; IR (CH_2Cl_2) ν : 2960, 2935, 2873, 2223, 1781, 1622, 1466, 1375, 1175, 1108, 957 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 289.26 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 88), 311.27 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 22). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C 74.97, H 8.39; found C 75.14, H 8.35.

4k: 黄色液体, 产率 75%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 273 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.88~0.96 (m, 6H), 1.22~1.30 (m, 4H), 1.31~1.35 (m, 3H), 1.36~1.44 (m, 4H), 1.58~1.70 (m, 4H), 2.27~2.62 (m, 4H), 3.77~3.92 (m, 2H), 5.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.9, 14.9, 19.9, 20.3, 22.0, 22.1, 27.5, 27.8, 30.8, 30.9, 65.9, 71.6, 77.2, 102.5, 103.1, 113.3, 118.7, 143.3, 166.3; IR (CH_2Cl_2) ν : 2957, 2934, 2866, 2222, 1781, 1620, 1177, 961 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 317.24 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 28), 334.10 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 48). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C 75.91, H 8.92; found C 75.69, H 8.95.

4l: 棕色液体, 产率 42%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 301 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.26 (s, 9H), 0.28 (s, 9H), 1.25~1.30 (m, 3H), 3.73~3.89 (m, 2H), 5.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : -0.6, -0.4, 15.0, 65.4, 92.9, 94.5, 99.4, 101.6, 110.5, 122.5, 144.5, 167.3; IR (CH_2Cl_2) ν : 2965, 2864, 2257, 1784, 1601, 1246, 1072, 955, 852 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 338.05 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 52). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{Si}_2\text{O}_3$: C 59.95, H 7.55; found C 60.05, H 7.51.

4m: 黄色液体, 产率 66%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 274 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.22~1.38 (m, 21H), 3.79~3.86 (m, 2H), 5.84 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.9, 28.5, 29.0, 30.2, 30.4, 65.9, 70.2, 77.2,

102.5, 103.1, 118.6, 120.7, 143.3, 166.3; IR (CH_2Cl_2) ν : 2976, 2932, 2899, 2868, 2214, 1781, 1620, 1152, 955 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 289.16 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 54), 306.07 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 61), 311.29 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 22). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C 74.97, H 8.39; found C 74.73, H 8.43.

4n: 棕色液体, 产率 58%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 272 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21~1.29 (m, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.59 (s, 6H), 2.49 (br, 2H, OH), 3.72~3.88 (m, 2H), 5.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.9, 30.8, 31.0, 65.5, 65.7, 66.2, 72.3, 83.9, 102.4, 114.3, 119.0, 142.1, 165.9; IR (CH_2Cl_2) ν : 3395, 2982, 2930, 2859, 2214, 1783, 1624, 1167, 1078, 957 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 310.12 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100), 315.23 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 13). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C 80.47, H 4.91; found C 80.19, H 4.93.

4o: 黄色液体, 产率 84%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 250, 361 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.78~5.01 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.40~7.50 (m, 11H, ArH), 7.60~7.65 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 71.0, 79.1, 81.0, 100.8, 102.8, 110.3, 120.8, 121.2, 121.6, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.8, 130.6, 132.3, 132.4, 135.9, 142.8, 167.6; IR (CH_2Cl_2) ν : 3060, 3036, 2917, 2850, 2186, 1770, 1622, 1537, 1488, 1437, 1140, 1049, 954, 754, 686 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 390.91 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 15), 408.18 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100), 413.43 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 37). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C 83.06, H 4.65; found C 82.85, H 4.60.

4p: 绿色液体, 产率 81%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 277 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.02~1.08 (m, 6H), 1.59~1.72 (m, 4H), 2.43~2.54 (m, 4H), 4.68~4.91 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.27~7.38 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.3, 13.4, 21.4, 21.6, 22.2, 22.3, 71.0, 100.7, 101.3, 104.3, 113.2, 117.4, 121.1, 128.3, 128.5, 128.6, 135.5, 143.2, 166.3; IR (CH_2Cl_2) ν : 3064, 3027, 2966, 2929, 2869, 2219, 1783, 1616, 1537, 1505, 1454, 1096, 957, 739, 693 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 323.44 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 4), 340.43 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 27). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C 78.23, H 6.88; found C 77.97, H 6.84.

4q: 绿色液体, 产率 77%; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 277 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.93~0.99 (m, 6H), 1.41~1.55 (m, 4H), 1.57~1.68 (m, 4H), 2.47~2.58 (m, 4H), 4.71~4.92 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.30~7.40 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.5, 13.6, 19.6, 20.0, 21.8, 21.9, 29.8, 30.2, 71.0, 100.7, 101.3, 104.4,

113.5, 117.3, 121.1, 128.3, 128.5, 128.6, 135.5, 143.3, 166.3; IR (CH₂Cl₂) ν : 3057, 3032, 2957, 2923, 2868, 2222, 1785, 1615, 1558, 1541, 1508, 1456, 1138, 954, 736, 696 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 351.21 ([M+H]⁺, 8), 368.20 ([M+NH₄]⁺, 100). Anal. calcd for C₂₃H₂₆O₃: C 78.83, H 7.48; found C 78.56, H 7.51.

4r: 绿色液体, 产率 74%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 286 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.89~0.97 (m, 6H), 1.29~1.38 (m, 4H), 1.39~1.47 (m, 4H), 1.57~1.65 (m, 4H), 2.45~2.55 (m, 4H), 4.65~4.90 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.28~7.38 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 13.9, 14.0, 19.9, 20.3, 22.0, 22.1, 27.7, 27.8, 30.9, 31.0, 70.7, 100.7, 101.3, 104.5, 112.6, 117.4, 121.0, 128.2, 128.3, 128.5, 135.9, 143.4, 168.4; IR (CH₂Cl₂) ν : 3061, 3025, 2957, 2930, 2862, 2226, 1782, 1623, 1536, 1491, 1455, 1096, 964, 738, 697 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 378.97 ([M+H]⁺, 5), 396.30 ([M+NH₄]⁺, 100). Anal. calcd for C₂₅H₃₀O₃: C 79.33, H 7.99; found C 79.26, H 7.95.

4s: 黄色液体, 产率 43%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 301 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.28 (s, 9H), 0.31 (s, 9H), 4.75~4.91 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.38~7.43 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : -0.6, -0.4, 70.8, 92.9, 94.5, 100.4, 100.5, 110.8, 118.9, 128.1, 128.4, 128.6, 135.8, 144.5, 167.2; IR (CH₂Cl₂) ν : 3070, 3037, 2964, 2924, 2858, 2159, 1786, 1624, 1599, 1497, 1460, 1255, 1068, 959, 845, 761, 688 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 383.32 ([M+H]⁺, 3), 400.22 ([M+NH₄]⁺, 100). Anal. calcd for C₂₁H₂₆O₃Si₂: C 65.92, H 6.85; found C 66.04, H 6.80.

4t: 黄色液体, 产率 68%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 281 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 4.68~4.90 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.34~7.40 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 29.0, 29.1, 30.2, 30.4, 70.8, 100.6, 101.3, 112.1, 117.2, 120.1, 120.8, 128.1, 128.5, 128.6, 135.7, 143.2, 166.3; IR (CH₂Cl₂) ν : 3070, 3040, 2972, 2923, 2864, 2217, 1781, 1620, 1558, 1541, 1494, 1454, 1148, 1075, 947, 746, 697 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 351.13 ([M+H]⁺, 13), 368.22 ([M+NH₄]⁺, 100). Anal. calcd for C₂₃H₂₆O₃: C 78.83, H 7.48; found C 78.58, H 7.50.

4u: 绿色液体, 产率 51%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 270 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.24 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.47 (br, 2H, OH), 4.69~4.88 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.26~7.38 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 29.7, 30.8, 65.8, 71.2, 101.3, 114.5, 118.9, 123.5, 125.0,

128.3, 128.6, 128.7, 135.5, 142.1, 165.9; IR (CH₂Cl₂) ν : 3443, 3061, 3037, 2988, 2930, 2861, 2214, 1779, 1622, 1539, 1510, 1456, 1143, 947, 746, 692 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 355.24 ([M+H]⁺, 100). Anal. calcd for C₂₁H₂₂O₅: C 71.17, H 6.26; Found: C 71.39, H 6.28.

5a: 黄色固体, 产率 77%, m.p. 116.2~117.3 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 255, 357 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.24 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.37~7.50 (m, 6H, ArH), 7.57~7.62 (m, 4H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 20.7, 78.7, 80.2, 92.3, 103.4, 110.8, 120.6, 120.9, 121.4, 128.5, 128.7, 130.0, 130.7, 132.3, 132.4, 141.7, 166.9, 169.0; IR (CH₂Cl₂) ν : 3056, 2931, 2852, 2203, 1789, 1763, 1620, 1558, 1540, 1482, 1321, 1199, 999, 762, 692 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 360.17 ([M+NH₄]⁺, 100). Anal. calcd for C₂₂H₁₄O₄: C 77.18, H 4.12; found C 77.45, H 4.09.

5b: 黄色液体, 产率 79%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 278 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.02~1.08 (m, 6H), 1.61~1.70 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.45~2.54 (m, 4H), 6.829 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 13.2, 13.3, 20.5, 21.3, 21.6, 21.8, 22.2, 71.1, 72.1, 92.8, 105.0, 114.1, 117.1, 142.5, 165.7, 168.7; IR (CH₂Cl₂) ν : 2967, 2934, 2873, 2852, 2224, 1796, 1773, 1622, 1375, 1205, 965 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 292.28 ([M+NH₄]⁺, 62). Anal. calcd for C₁₆H₁₈O₄: C 70.06, H 6.61; found C 70.26, H 6.57.

5c: 黄色液体, 产率 77%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 282 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.92~0.98 (m, 6H), 1.43~1.52 (m, 4H), 1.59~1.67 (m, 4H), 2.204 (s, 3H), 2.477~2.559 (m, 4H), 6.826 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 13.4, 13.5, 19.6, 20.0, 20.5, 21.8, 21.9, 29.7, 30.1, 70.9, 72.0, 92.8, 105.1, 114.2, 117.1, 142.5, 165.7, 168.6; IR (CH₂Cl₂) ν : 2965, 2931, 2874, 2225, 1796, 1769, 1627, 1375, 1205, 988 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 303.08 ([M+H]⁺, 6), 320.18 ([M+NH₄]⁺, 53). Anal. calcd for C₁₈H₂₂O₄: C 71.50, H 7.33; found C 71.79, H 7.30.

5d: 黄色液体, 产率 71%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 283 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.89~0.94 (m, 6H), 1.33~1.45 (m, 8H), 1.60~1.66 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.46~2.55 (m, 4H), 6.84 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 13.8, 13.9, 19.9, 20.3, 20.6, 22.052, 22.1, 27.6, 27.8, 30.8, 30.9, 71.0, 72.0, 92.2, 105.2, 113.2, 120.8, 142.3, 167.7, 168.6; IR (CH₂Cl₂) ν : 2930, 2869, 2219, 1791, 1773, 1622, 1375, 1200, 954 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 331.24 ([M+H]⁺, 10), 348.14 ([M+NH₄]⁺, 100).

Anal. calcd for C₂₀H₂₆O₄: C 72.70, H 7.93; found C 72.55, H 7.95.

5e: 棕色液体, 产率 44%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 305 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.24 (s, 9H), 0.25 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 6.84 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : -0.6, 20.6, 92.4, 93.7, 111.6, 119.8, 143.4, 166.5, 168.8; IR (CH₂Cl₂) ν : 2958, 2903, 2851, 2165, 1796, 1767, 1597, 1250, 1213, 1006, 851 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 335.10 ([M+H]⁺, 4), 352.09 ([M+NH₄]⁺, 100), 373.06 ([M+K]⁺, 5). Anal. calcd for C₁₆H₂₂O₄Si₂: C 57.45, H 6.63; found C 57.16, H 6.67.

5f: 黄色液体, 产率 67%; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 279 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.32~1.34 (m, 18H), 2.21 (s, 3H), 6.82 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 20.5, 28.5, 29.1, 30.1, 30.3, 69.5, 70.6, 92.8, 97.9, 117.0, 121.1, 142.5, 167.5, 168.7; IR (CH₂Cl₂) ν : 2974, 2924, 2217, 1788, 1773, 1619, 1369, 1200, 995 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 303.15 ([M+H]⁺, 8), 320.17 ([M+NH₄]⁺, 100). Anal. calcd for C₁₈H₂₂O₄: C 71.50, H 7.33; found C 71.70, H 7.29.

5g: 白色针状, 产率 51%, m.p. 125.8~126.4 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{\max} : 276 nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.54 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 2.02 (b, 2H, OH), 2.22 (s, 3H), 6.86 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 20.6, 30.7, 31.0, 65.5, 66.3, 71.7, 77.2, 83.9, 92.8, 115.1, 118.9, 141.2, 165.2, 168.7; IR (KBr) ν : 3211, 2981, 2936, 2138, 1791, 1746, 1626, 1204, 1166, 956 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 341.94 ([M+H₂O+NH₄]⁺, 100). Anal. calcd for C₁₆H₁₈O₆: C 62.74, H 5.92; found C 62.92, H 5.89.

2 结果与讨论

2.1 Sonogashira 反应的条件优化

为了得到最佳的反应条件, 实验过程中以 5-甲氧基-3,4-二溴-2(5*H*)-呋喃酮(**2a**) (1 mmol)与苯乙炔(4 mmol)的 Sonogashira 偶联反应为例, 利用 GC-MS 检测产物在混合物中的含量变化, 考察了反应温度、反应时间、催化剂种类与用量、碱种类与用量、溶剂等对 Sonogashira 偶联反应的影响, 具体结果如表 1 所示.

表 1 化合物 **2a** 与苯乙炔 Sonogashira 偶联反应的条件优化

Table 1 Optimization of conditions for the Sonogashira reaction of compound **2a** with phenylacetylene

Entry	Pd Catalyst (Dosage/mol%)	CuI/mol%	Base (dosage/equiv.)	Time/h	Solvent	Temp./°C	GC content/%
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	0	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	7
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	5	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	10
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	8	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	12
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	18
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	12	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	18
6	0	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	0
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (1)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	10
8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	25	18
9	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	30	56
10	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	35	28
11	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	45	22
12	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	50	21
13	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3) ^a	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	30	48
14	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3) ^b	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	30	43
15	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (4)	72	CH ₃ CN	30	69
16	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	K ₂ CO ₃ (4)	72	CH ₃ CN	30	11
17	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	Et ₃ N (4)	72	CH ₃ CN	30	22
18	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	72	CH ₃ CN	30	71
19	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	72	PhCH ₃	30	76
20	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	72	DMF	30	53
21	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	24	PhCH ₃	30	19
22	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	36	PhCH ₃	30	30
23	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	48	PhCH ₃	30	40
24	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	60	PhCH ₃	30	64
25	Pd(PPh ₃) ₄ (3)	10	KF (6)	80	PhCH ₃	30	76

^a 10 mol% Ph₃P was added. ^b 10 mol% *n*-Bu₃P was added.

助催化剂碘化亚铜用量对比试验(Entries 1~5)表明,当碘化亚铜用量为 10 mol%时,催化效果较好,同时催化剂的用量也较少(Entry 4). 钯催化剂用量探究试验(Entries 4, 6~8)表明,若不添加钯催化剂时,反应不能发生(Entry 6); 3 mol%的催化剂用量是该反应的最佳用量,但产物的 GC 含量仅为 18% (Entry 4),这可能与反应温度较低有关. 将温度适当上升,果然产物的 GC 含量大幅度上升,但继续升高反而显著下降(Entries 4, 9~12),可能是升高温度更易于形成 1,3-二炔烃副产物的缘故(在优化的反应条件下,通常末端炔烃自身偶联产物的分离产率只有 1%~3%,其他情况下略有升高),故反应温度筛选实验表明 30 °C 是比较合适的 Sonogashira 偶联反应温度(Entry 9).

配体的考察(Entries 9, 13, 14)表明,磷配体的加入降低了产物的 GC 含量,可能的原因是 3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮的 β -位卤素与三苯基磷或者三丁基磷反应,生成具有 C—P 键的季磷盐化合物^[17],这不仅未能起到促进反应的作用,反而减少了参与反应的底物. 由于钯催化剂在 Sonogashira 偶联反应中本质上是以 Pd(0)的形式发挥作用的,近来在 Sonogashira 偶联反应中以 Pd(PPh₃)₄ 为催化剂的报道较多^[18],因此我们也进行了尝试,发现产物的 GC 含量可由 56%提高到 69% (Entry 15). 因此,在后面的实验中,我们以 Pd(PPh₃)₄ 为催化剂继续进行条件优化.

不同的碱对反应也有影响(Entries 15~17),发现起初选用的 KF 还是不错的选择(Entry 15),而且适当提高其用量对反应有利(Entry 18). 但是,为了避免反应体系的碱性太强,6 equiv. 的 KF 宜分次加入. 进一步优化溶剂(Entries 18~20),发现 Sonogashira 偶联反应更容易在极性较小的甲苯中进行(Entry 19). 反应时间筛选实验表明(Entries 19, 21~25),反应时间不足于反应不利,但反应时间为 72 h 后,产物 GC 含量的变化趋于平稳(Entry 19),故确定反应 72 h 作为该条件下的最佳反应时间(Entry 19). 因此,优化后较合适的 Sonogashira 反应条件为:催化剂为 3 mol% Pd(PPh₃)₄ 和 10 mol% CuI、碱为 6 equiv. KF、反应溶剂为甲苯、反应时间 72 h、反应温度 30 °C.

2.2 不同 5-取代-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮底物的影响

在上述优化的条件下,继续以苯乙炔(4 mmol)的 Sonogashira 反应为例,选取不同的底物 **2** 或 **3** (1 mmol),以 5-取代-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮底物的用量为基准计算产物的分离产率,探讨不同底物的影响,结果如表 2 所示.

显而易见,3,4-二氯-2(5H)-呋喃酮时的产率明显低于 3,4-二溴-2(5H)-呋喃酮. 即使升高反应的温度,氯

代-2(5H)-呋喃酮的反应活性依然很低,产率变化依然不明显(Entries 2~4). 这可能是由于卤原子为氯时底物的反应活性较低所致^[19]. 因此,为了取得较高的产率,下面实验中所选的底物均为溴代的 2(5H)-呋喃酮.

表 2 不同中间体对反应的影响

Entry	5-Substituent	X	Substrate	Temp./°C	Yield/%
1	MeO	Br	2a	30	83
2	MeO	Cl	2a'	30	18
3	MeO	Cl	2a'	40	24
4	MeO	Cl	2a'	50	28
5	EtO	Br	2b	30	84
6	EtO	Cl	2b'	50	23
7	PhCH ₂ O	Br	2c	30	84
8	PhCH ₂ O	Cl	2c'	50	31
9	Menthoxy	Br	2d	30	0
10	Menthoxy	Br	2d	50	0
11	Menthoxy	Cl	2d'	50	0
12	AcO	Br	3a	30	77
13	AcO	Cl	3a'	50	25

同时,底物 2(5H)-呋喃酮上 5 位取代基的影响并不明显(包括乙酰氧基),只有空间位阻特别大时(如是孟氧基时,Entries 9~11),无论底物 2(5H)-呋喃酮上的卤原子是溴还是氯,由于其阻碍了催化剂钯与卤原子的氧化加成步骤,故没有生成目标产物——甚至升高反应的温度,仍然没有生成 Sonogashira 偶联产物(Entry 10).

另外,虽然 5-取代-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮分子中不同位置的卤素存在反应活性差异^[8],但对于 Sonogashira 偶联,我们在对反应体系进行条件优化的过程中,使用 GC-MS 进行检测,未发现单偶联产物;而且对分离、提纯后的物质,通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 等测试表明均为二取代产物(图式 1).

2.3 不同炔烃原料的影响

当 5-取代-3,4-二溴-2(5H)-呋喃酮底物不变时,在优化条件下考察不同炔烃原料对反应的影响,发现炔烃原料是芳炔苯乙炔时,反应通常有较高的产率,可达到 80%以上. 换用脂肪族的末端炔时,随着碳链的增长,产率按照戊炔、1-己炔、1-庚炔逐渐降低,可能是因为碳链的增长导致分子空间位阻变大的缘故;而且,这种空间位阻影响产率的现象也表现为炔烃同分异构体中支链炔烃较直链炔烃的产率低,即 3,3-二甲基-1-丁炔时的反应产率明显低于 1-己炔时的反应产率.

由于碱 KF 过量,使得三甲基硅乙炔不稳定,容易脱去三甲基硅基取代基^[20],致使生成的目标产物的产率最低(42%). 同时,含有羟基官能团末端炔 2-甲基-3-

丁炔-2-醇的系列产率也相对较低(48%~58%), 可能是羟基的引入, 降低了炔化物的反应活性^[14e]以及分子空间位阻较大的缘故. 尽管如此, 在该优化条件下的 Sonogashira 偶联反应产率绝大部分在中等以上.

3 结论

利用 5-取代-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮的 Sonogashira 偶联反应合成新型的多官能团二炔结构化合物, 不仅对芳基炔、脂肪炔均具有很好的普遍适用性, 而且合成途径简捷、反应条件温和, 无需额外加入配体, 具有一定的优越性.

References

- (a) Weber, R. W. S.; Kappe, R.; Paululat, T.; Mösker, E.; Anke, H. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 886.
(b) Juan, H. V. E.; Saad, J. R.; Giordano, O. S.; Garcia, C.; Martin, T.; Martin, V. S.; Sosa, M. E.; Tonn, C. E. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 190.
(c) Prasad, K. R.; Gandhi, V. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 275.
(d) Pimentel-Elardo, S. M.; Kozyska, S.; Bugni, T. S.; Ireland, C. M.; Moll, H.; Hentschel, U. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 373.
- (a) Hjelmgaard, T.; Persson, T.; Rasmussen, T. B.; Givskov, M.; Nielsena, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3261.
(b) Guerrero, M. D.; Aquino, M.; Bruno, I.; Terencio, M. C.; Paya, M.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2176.
- Lattmann, E.; Dunn, S.; Niamsanit, S.; Sattayasai, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 919.
- (a) Majo, V. J.; Prabhakaran, J.; Simpson, N. R.; Van Heertum, R. L.; Manna, J. J.; Kumar, J. S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4268.
(b) Wei, M.-X.; Feng, L.; Li, X.-Q.; Zhou, X.-Z.; Shao, Z.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3340.
(c) Lattmann, E.; Sattayasai, N.; Schwalbe, C. S.; Niamsanit, S.; Billington, D. C.; Lattmann, P.; Langley, C. A.; Singh, H.; Dunn, S. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2006**, *3*, 125.
- (a) Jiang, Y.-Q.; Shi, Y.-L.; Shi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7202.
(b) Pérez, M.; Pérez, D. I.; Martínez, A.; Castro, A.; Gómez, G.; Fall, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 3252.
(c) Iskander, G.; Zhang, R.; Chan, D. S.-H.; Black, D. S.; Alamgir, M.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4613.
(d) Wu, Y. H.; Yao, W.-J.; Pan, L.-J.; Zhang, Y.-P.; Ma, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 640.
(e) Cui, H.-L.; Huang, J.-R.; Lei, J.; Wang, Z.-F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 720.
(f) Surmont, R.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5750.
(g) Tejedor, D.; López-Tosco, S.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 33.
- (a) Zhang, X.; Huang, H.-H.; Chen, Q.-H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2005**, *7*, 711.
(b) Bellina, F.; Marchetti, C.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4685.
(c) Besada, P.; Pérez, M.; Gómez, G.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6941.
(d) Hickmann, V.; Alcarazo, M.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042.
(e) Fleck, M.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6015.
(f) Jahjah, R.; Gassama, A.; Bulach, V.; Suzuki, C.; Abe, M.; Hoffmann, N.; Martinez, A.; Nuzillard, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3341.
(g) del Villar, I. S.; Gradillas, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2418.
(h) Huang, H.-C.; Yu, F.; Jin, Z.-C.; Li, W.-J.; Wu, W.-B.; Liang, X.-M.; Ye, J.-X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5957.
(i) Cucarull-González, J. R.; Hernando, J.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4392.
(j) Yang, Y.; Zheng, K.; Zhao, J.-N.; Shi, J.; Lin, L.-L.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5382.
(k) Miles, W. H.; Yan, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1710.
(l) Huang, H.-H.; Zhang, X.; Lin, Z.-Y.; Chen, Q.-H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2003**, *24*, 2000 (in Chinese).
(黄海洪, 张翔, 林紫云, 陈庆华, 高等学校化学学报, **2003**, *24*, 2000.)
(m) Yu, Z.-L.; Hu, S.-Q.; Li, S.-L.; Fu, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1119 (in Chinese).
(郁兆莲, 胡少强, 李森兰, 傅玉琴, 有机化学, **2008**, *28*, 1119.)
- (a) Angell, P.; Zhang, J.; Belmont, D.; Curran, T.; Davidson, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2029.
(b) Aquino, M.; Bruno, I.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4831.
(c) Das Sarma, K.; Zhang, J.; Curran, T. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3311.
(d) Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Curran, T. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2611.
(e) Lattmann, E.; Dunn, S.; Niamsanit, S.; Sattayasai, J.; Sattayasai, N. *Lett. Drug Des. Discov.* **2007**, *4*, 513.
(f) Tanoury, G. J.; Chen, M.; Dong, Y.; Forslund, R. E.; Magdziak, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 185.
(g) Ube, H.; Shimada, N.; Terada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1858.
(h) Kurbangalieva, A. R.; Lodochnikova, O. A.; Devyatova, N. F.; Berdnikov, E. A.; Gnezdilov, O. I.; Litvinov, I. A.; Chmutova, G. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9945.
(i) Guo, J.-B.; Zhang, X.-Y.; Chen, Q.-H. *Acta. Chim. Sinica* **2006**, *64*, 2008 (in Chinese).
(郭金波, 张渐芸, 陈庆华, 化学学报, **2006**, *64*, 2008.)
(j) Pei, Q.; Jin, C.-X.; Niu, M.-L.; Cheng, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 252 (in Chinese).

- (裴强, 金春雪, 牛满丽, 程志红, 有机化学, **2009**, 29, 252.)
- (k) Pei, Q.; Sun, J.-Y.; Jin, C.-X.; Niu, M.-L.; Huang, K.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 698 (in Chinese).
- (裴强, 孙俊永, 金春雪, 牛满丽, 黄克靖, 有机化学, **2010**, 30, 698.)
- 8 (a) Song, X.-M.; Wang, Z.-Y.; Li, J.-X.; Fu, J.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1804 (in Chinese).
- (宋秀美, 汪朝阳, 李建晓, 傅建花, 有机化学, **2009**, 29, 1804.)
- (b) Song, X.-M.; Li, J.-X.; Wang, Z.-Y.; Mo, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 648 (in Chinese).
- (宋秀美, 李建晓, 汪朝阳, 莫阳青, 有机化学, **2010**, 30, 648.)
- (c) Mo, Y.-Q.; Wang, Z.-Y.; Li, J.-X.; Hong, W.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1051 (in Chinese).
- (莫阳青, 汪朝阳, 李建晓, 洪文坤, 有机化学, **2010**, 30, 1051.)
- (d) Song, X.-M.; Tan, Y.-H.; Li, J.-X.; Wang, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1890 (in Chinese).
- (宋秀美, 谭越河, 李建晓, 汪朝阳, 有机化学, **2010**, 30, 1890.)
- 9 (a) Belecki, K.; Crawford, J. M.; Townsend, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12564.
- (b) Tseng, K.-F.; Lin, C.-F.; Lo, Y.-H.; Hu, Y.-L.; Chen, L.-Y.; Yang, S.-H.; Lin, S.-R.; Chang, L.-S.; Wu, M.-J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 35.
- (c) Das, S.; Basak, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2815.
- (d) LaBeaume, P.; Wager, K.; Falcone, D.; Li, J.; Torchilin, V.; Castro, C.; Holewa, C.; Kallmerten, A. E.; Jones, G. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6292.
- (e) Tanaka, H.; Tanaka, Y.; Minoshima, M.; Yamaguchi, S.; Fuse, S.; Doi, T.; Kawauchi, S.; Sugiyama, H.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5942.
- 10 (a) Sud, D.; Wigglesworth, T. J.; Branda, N. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8017.
- (b) Vavilala, C.; Byrne, N.; Kraml, C. M.; Ho, D. M.; Pascal, R. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13549.
- (c) Chen, C.-C.; Chin, L.-Y.; Yang, S.-C.; Wu, M.-J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5652.
- (d) Gredičak, M.; Matanović, I.; Zimmermann, B.; Jerić, I. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6219.
- (e) Roy, S.; Basak, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2283.
- (f) Nechab, M.; Campolo, D.; Maury, J.; Perfetti, P.; Vanthuyne, N.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14742.
- 11 (a) Nishihara, Y.; Inoue, E.; Ogawa, D.; Okada, Y.; Noyori, S.; Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4643.
- (b) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2096.
- (c) Cho, J. H.; Prickett, C. D.; Shaughnessy, K. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3678.
- 12 (a) Nielsen, M. B.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1837.
- (b) López, S.; Fernández-Trillo, F.; Midón, P.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2802.
- (c) Keddie, D. J.; Fairfull-Smith, K. E.; Bottle, S. E. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3135.
- (d) Liu, Z.; Byun, H. S.; Bittman, R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2974.
- (f) Li, Z.-A.; Wu, W.-B.; Ye, C.; Qin, J.-G.; Li, Z. *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, 211, 916.
- 13 (a) Shao, L.-X.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8635.
- (b) Lyapkalo, I. M.; Vogel, M. A. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4019.
- (c) Gómez, A. M.; Barrio, A.; Pedregosa, A.; Uriel, C.; Valverde, S.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2910.
- 14 (a) Bellina, F.; Rossi, R.; Biagetti, M.; Mannina, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7599.
- (b) Rossi, R.; Bellina, F.; Biagetti, M. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3415.
- (c) Ma, S.-M.; Shi, Z.-J.; Yu, Z.-Q. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12137.
- (d) Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5139.
- (e) Boukouvalas, J.; Cote, S.; Ndzi, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 105.
- (f) Chen, W.-M.; Li, B.-Z.; Hu, L.; Sun, P.-H. *Chem. Reag.* **2009**, 31, 677 (in Chinese).
- (陈卫民, 李冰洲, 胡磊, 孙平华, 化学试剂, **2009**, 31, 677.)
- 15 Bellina, F.; Falchi, E.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9091.
- 16 (a) Gondela, E.; Walczak, K. Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3993.
- (b) Lattmann, E.; Kinchington, D.; Dunn, S.; Singh, H.; Ayuko, W. O.; Tisdale, M. J. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, 56, 1163.
- 17 Polezhaeva, N. A.; Volodina, Y. M.; Kalina, I. V.; Sakhibullina, V. G.; Chmutova, G. A.; Galkin, V. I.; Cherkasov, R. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, 72, 1202.
- 18 (a) Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J. *Green Chem.* **2009**, 11, 1821.
- (b) Vikse, K. L.; Henderson, M. A.; Oliver, A. G.; McIndoe, J. S. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7412.
- (c) Takeda, T.; Fix, A. G.; Haley, M. M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3824.
- 19 (a) Ackermann, L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 439.
- (b) Lemay, A. B.; Vulic, K. S.; Ogilvie, W. W. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3615.
- 20 (a) Courme, C.; Gillon, S.; Gresh, N.; Vidal, M.; Garbay, C.; Florent, J. C.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4542.
- (b) Aizpurua, J. M.; Azcune, I.; Fratila, R. M.; Balentova, E.; Sagartzazu, A. M.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1584.

(A1012242 Zhao, C.)