无过渡金属催化条件下咪唑衍生物与炔基溴的炔基化反应研究

于敬阳 彭进松 岳亦霞 赵宇卓 陈春霞*

(东北林业大学理学院化学化工系 哈尔滨 150040)

摘要 以炔基溴和咪唑衍生物为反应原料, 详细探讨了无过渡金属催化条件下的咪唑类芳香炔胺化合物的合成方法. 研究表明, 以 *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂、碳酸钾为碱, 于 80 °C 下反应 12 h 即可获得中等偏上收率的碳-氮偶联产物. 通过上述方法合成得到了系列芳香炔胺衍生物, 其结构经 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 表征.

关键词 无过渡金属催化; 咪唑衍生物; 炔基溴; 碳-氮交叉偶联; 芳香炔胺

Transition-Metal-Free Alkynylation of Imidazoles with Alkynyl Bromides

Yu, Jingyang Peng, Jinsong Yue, Yixia Zhao, Yuzhuo Chen, Chunxia*

(Department of Chemistry and Chemical Engineering, College of Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040)

Abstract Transition-metal-free alkynylation of imidazoles with alkynyl bromides was examined in detail. With K₂CO₃ as base in *N,N*-dimethylformamide (DMF) at 80 °C for 12 h, the reaction afforded the corresponding carbon-nitrogen cross-coupling products in moderate yield. Imidazole-based aromatic ynamines were synthesized by the above method, and the structure was characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR spectra.

Keywords transition-metal-free; imidazoles; alkynyl bromides; C—N cross-coupling; aromatic ynamines

炔胺是一类氮原子与炔基官能团直接相连的重要化合物, 许多芳香炔胺衍生物, 如 *N*⁹-炔基腺嘌呤、7-乙炔基茶碱等, 具有抗肿瘤^[1]、抑制磷酸二酯酶活性^[2]、调节代谢型谷氨酸受体活性^[3]等多种生理作用, 此外, 芳香炔胺还可作为有机中间体应用于材料^[4]和复杂分子^[5]的合成之中, 如图 1 所示. 炔胺化合物的合成及应用研究一直受到化学家的广泛关注^[6], 常见的炔胺合成方法包括强碱性条件下杂取代炔化物的亲核取代反应、胺基化物的消除合成法、炔丙基胺的异构化及炔胺交换法等^[6a,6b,7]. 但是, 这些传统的合成方法普遍存在收率不高、选择性差和原子经济性低等缺点^[7], 难以满足学术界和工业界对炔胺类化合物大量制备的要求. 因此, 开发高效、高选择性和原子经济性的温和合成方法已成为该研究领域的重要内容.

近十年来, 过渡金属催化碳-氮交叉偶联反应因条件温和、反应效率高等特点, 已发展成为一项成熟的催化技术应用到炔基酰胺化合物的合成中^[8]. 近年报道的

图 1 重要芳香炔胺化合物及合成中间体

Figure 1 Important aromatic alkynylamines and synthetic intermediates

铜催化 *N*—H 和端炔化合物的氧化脱氢交叉偶联反应, 可直接利用简单原料一步构建炔胺结构, 也有望成为另一个具有普遍应用性的催化合成方法^[9]. 然而, 通过铜

* E-mail: ccx1759@163.com

Received January 7, 2014; revised March 25, 2014; published online April 15, 2014.

Project supported by the Scientific Research Fund of Heilongjiang Provincial Education Department (No. 12533023).

黑龙江省教育厅科学技术研究(No. 12533023)资助项目.

催化方式利用炔基卤代烃的碳-氮偶联反应合成杂芳香炔胺类化合物时,目标产物收率普遍较低;此外,反应体系中需要添加 20%左右的具有特殊结构的 β -二羰基或邻菲罗啉型有机配体,既增加了合成成本,另一方面也为产物的分离纯化带来了不便^[10]. 近年来,无过渡金属催化的碱直接促进的碳-碳和碳-杂交叉偶联反应引起了合成化学家的重视^[11],我们也一直努力致力于该领域的研究工作^[12]. 在此,论文拟通过碱促进的咪唑衍生物与炔基溴直接脱溴化氢来合成芳香炔胺化合物^[13],如图 2 所示.

图 2 碱促进的咪唑衍生物与炔基溴的炔基化反应

Figure 2 Base-promoted alkylation of imidazoles with alkynyl bromides

1 结果与讨论

1.1 控制条件筛选与优化

以 2-苯基苯并咪唑和苯乙炔基溴为底物,无过渡金属催化下的反应控制条件优化结果如表 1 所示. 由表 1 可知,当以碳酸钾为碱,在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中反应 3 h,不同温度条件对反应结果影响较大. 在 80 °C 条件下反应效果较好,温度过低,主反应速率变慢,单位时间产率降低;温度过高,2-苯基苯并咪唑对苯乙炔基溴亲核加成反应生成烯基溴副产物 **1b** 会加强^[14,15],实验研究也证实 **1b** 的形成并不是通过主产物 **1a** 转化得到的^[10b,16],主产物 **1a** 收率也会随着温度的上升而逐渐降低(表 1, Entries 1~6). 为促进该反应的顺利进行,溶剂的选择至关重要:非极性溶剂,如甲苯和四氢呋喃(THF),其它强极性溶剂,如 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMA)和 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)对反应过程都不利,无交叉偶联产物生成(表 1, Entries 7~11). 选择不同碱性物质如碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钾和氢氧化钠时,碱性较弱的碳酸铯反应效果与碳酸钾相当;碱性增强,亲核加成副反应产率随之上升,不利于炔基化反应过程(表 1, Entries 12~15). 以碳酸钾为碱, *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂,在 80 °C 条件下研究时间对炔基化过程的影响表明,随着反应时间的延长,产率会随之增加,12 h 后产率增加变化不再明显(表 1, Entries 16~19). 关于无过渡金属参与的偶联反应存在较大争议^[11,17],近年研究也表明,偶联反应的发生可能是体系中(如碱、配体或溶剂)所含痕量过渡金属在起催化作用^[17]. 为此,我们对 K_2CO_3 碱中所含痕量过渡金属进行了检测^[12a],其含量

分别为铜 1 mg/kg, 钼 2 mg/kg, 镍 2 mg/kg, 铁 3 mg/kg. 以 5 mol% CuI 为催化剂考察过渡金属铜对该化学反应影响时发现, CuI 的存在提高了亲核加成反应的产率,碳-氮偶联反应的产率较无 CuI 时降低了 15%(表 1, Entries 5, 20),此结果也暗示着反应体系中铜的存在对交叉偶联反应不利. 简言之,2-苯基苯并咪唑和苯乙炔基溴在无金属催化条件下进行交叉偶联反应,以 DMF 作溶剂, K_2CO_3 为碱, 80 °C 下反应 12 h 效果较佳.

表 1 苯乙炔基溴与 2-苯基苯并咪唑交叉偶联反应控制条件筛选与优化^a

Table 1 Reaction condition optimization of alkylation of 2-phenyl-1*H*-benzo[d]imidazole with (bromoethynyl)benzene

Entry	Temp./°C	Base	Solvent	Time/h	Yield ^b /%	
					1a	1b
1	120	K_2CO_3	DMF	3	16	64
2	110	K_2CO_3	DMF	3	27	45
3	100	K_2CO_3	DMF	3	35	32
4	90	K_2CO_3	DMF	3	44	20
5	80	K_2CO_3	DMF	3	47	18
6	70	K_2CO_3	DMF	3	38	14
7	80	K_2CO_3	THF	3	痕量	0
8	80	K_2CO_3	甲苯	3	0	0
9	80	K_2CO_3	DMA	3	0	24
10	80	K_2CO_3	1,4-二氧六环	3	0	22
11	80	K_2CO_3	NMP	3	0	17
12	80	CS_2CO_3	DMF	3	42	25
13	80	KOtBu	DMF	3	27	44
14	80	KOH	DMF	3	15	39
15	80	NaOH	DMF	3	34	35
16	80	K_2CO_3	DMF	6	50	20
17	80	K_2CO_3	DMF	12	51	22
18	80	K_2CO_3	DMF	24	50	25
19	80	K_2CO_3	DMF	36	49	31
20 ^c	80	K_2CO_3	DMF	3	32	34

^a 反应条件: 2-苯基苯并咪唑(116 mg, 0.6 mmol), 苯乙炔基溴(91 mg, 0.5 mmol), 碱(0.6 mmol), 溶剂(1.2 mL). ^b 柱色谱分离提纯. ^c 加入 5 mol% CuI (5 mg, 0.025 mmol)作为催化剂.

1.2 底物取代基对化学反应的影响

1.2.1 反应适用范围研究

在获得较佳反应控制条件后,论文探讨了不同取代的咪唑衍生物与炔基溴底物进行碳-氮交叉偶联反应的情况,其研究结果如表 2 所示. 芳香炔基溴与脂肪炔基溴底物都能有效参与该类化学反应(表 2, Entries 1, 9),

咪唑或苯并咪唑 2 位上无取代基时可获得中等以上收率的芳香炔胺产物(表 2, Entries 1, 9); 2 位连有甲基或具有一定空间位阻的芳基取代基时, 产率中等偏下(表 2, Entries 2~4); 苯并咪唑 2 位为芳基取代基且在位阻效应相当的条件下, 富电子芳香体系对反应有利(表 2,

Entries 5~7); 芳香炔基溴芳香环上连有吸电子取代基时对反应不利, 吸电子能力越强收率越低(表 2, Entries 1, 5, 8). 此外, 当使用不对称取代苯并咪唑底物(如 5-氯-1*H*-苯并咪唑)时, 得到混合产物, 其区域选择性比例接近 1:1(表 2, Entry 10).

表 2 反应底物对碳-氮交叉偶联反应的影响研究^a

Table 2 Effect of imidazoles and alkynyl bromides on the reaction

Entry	Alkynyl bromide	Imidazole	Product	Yield ^b /%
1				74 (65) ^c
2				43
3				29
4				27
5				61
6				36
7				71

续表

Entry	Alkynyl bromide	Imidazole	Product	Yield ^b /%
8				38
9				54
10				59 (1.1 : 1)

^a 反应条件: 咪唑底物 0.6 mmol, 炔基溴底物 0.5 mmol, K₂CO₃ 0.6 mmol, DMF 1.2 mL, 80 °C, 12 h. ^b 柱色谱分离提纯. ^c 咪唑 12.0 mmol, 苯乙炔溴 10.0 mmol, K₂CO₃ 12.0 mmol, DMF 30 mL, 80 °C, 72 h.

2 结论

本文详细研究了咪唑类衍生物与炔基溴在无过渡金属催化条件下发生的炔基化反应过程, 以碳酸钾为碱, 在 80 °C 条件下于 DMF 溶剂中反应 12 h 即可获得中等产率的咪唑类芳香炔胺类化合物. 在上述标准条件下, 通过改变两种偶联底物的结构合成了系列目标产物, 探讨了该合成方法的适用范围与局限性. 总之, 在此报道的合成方法为咪唑类芳香炔胺物质的获得提供了一条步骤少、成本低、后处理简单和产品收率相对较高的途径, 为该类化合物的物性和应用研究奠定了基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标, 德国 Bruker 公司; MP470 全自动熔点仪, 济南海能仪器公司. 所有化学试剂均为分析纯, 安耐吉化学, 溶剂经无水处理.

3.2 底物及目标产物通用合成方法

3.2.1 苯并咪唑类底物的合成

在装有搅拌子、回流冷凝管的 50 mL 圆底烧瓶中, 依次加入邻苯二胺(0.277 g, 2.5 mmol)、苯甲酸(0.61 g, 5 mmol)和 20 mL 乙二醇, 加热到 190 °C 下回流 3 h, 待反应混合物冷却至室温后加入 25 mL 蒸馏水, 有黄色固体析出, 抽滤、洗涤, 干燥, 95% 乙醇重结晶, 得到目标产物 2-苯基苯并咪唑^[18] 0.42 g, 收率 86%. m.p. 295~297

°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 12.92 (s, 1H, NH), 8.20~8.18 (m, 2H), 7.62~7.57 (m, 2H), 7.53~7.43 (m, 3H), 7.21~7.18 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 150.8, 137.9, 137.9, 131.8, 129.4, 127.8, 125.7, 123.1, 122.8, 121.3, 121.1, 116.8, 111.2.

3.2.2 炔基溴底物的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中依次加入苯乙炔(1.532 g, 15 mmol), NBS (2.94 g, 16.5 mmol), AgNO₃ (0.25 g, 1.5 mmol)和 30 mL 丙酮, 室温下搅拌反应 3 h, 浓缩, 柱色谱分离提纯(洗脱剂: 石油醚)得无色液体^[16] 2.67 g, 产率 98.5%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.45~7.42 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.24~7.22 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 128.5, 128.4, 128.4, 132.4, 132.4, 122.8, 77.4, 75.3.

3.2.3 芳香炔胺产物的合成

在 10 mL 密封反应管中依次加入 2-苯基苯并咪唑 (116 mg, 0.6 mmol)、苯乙炔基溴(91 mg, 0.5 mmol)、碳酸钾(83 mg, 0.6 mmol)和 1.2 mL 无水 DMF 溶剂, 于 80 °C 下反应 6 h. 待反应混合物冷却至室温后, 加入 5 mL 蒸馏水, 乙酸乙酯萃取三次合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离[硅胶, 洗脱剂为 V(石油醚): V(乙酸乙酯)=20:1 的混合溶剂]得白色固体 74 mg, 产率 51%. m.p. 193~195 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.81~7.79 (m, 2H), 7.49~7.48 (m, 1H), 7.43~7.42 (m, 1H), 7.33~7.32 (m, 1H), 7.32~7.31 (m, 1H), 7.25~7.24 (m, 2H), 7.26~7.25 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.23~7.22 (m, 1H), 7.22~7.21 (m, 2H); ¹³C

NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 152.1, 141.6, 135.9, 131.5, 131.2, 129.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 124.7, 124.6, 120.7, 120.0, 111.2, 77.4, 75.3.

3.3 产物表征分析

(Z)-1-(1-苯基-2-溴乙烯基)-2-苯基苯并咪唑(**1b**)^[14]: 白色固体, m.p. 151~153 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.94 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.84~7.81 (m, 2H), 7.41~7.37 (m, 4H), 7.36~7.31 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.24~7.15 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 142.3, 141.5, 138.7, 131.2, 130.9, 130.8, 129.6, 128.9, 128.8, 128.2, 127.7, 126.7, 123.3, 123.1, 115.5, 115.3, 80.7. HRMS-ESI calcd for C₂₁H₁₅BrN₂Na [M+Na]⁺ 397.0316; found 397.0319.

1-(2-苯基乙炔基)咪唑(**2**)^[10b]: 白色固体, m.p. 42~43 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.84 (s, 1H), 7.54~7.50 (m, 2H), 7.39~7.36 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 140.0, 131.7, 129.3, 129.0, 128.5, 121.7, 121.0, 78.1, 70.3.

2-甲基-1-(2-苯基乙炔基)咪唑(**3**)^[10b]: 淡黄色固体, m.p. 32~33 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.49~7.44 (m, 2H), 7.35~7.31 (m, 3H), 7.05 (d, J =1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J =1.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 148.6, 131.4, 128.6, 128.3, 127.6, 121.2, 121.1, 78.1, 72.5, 13.2.

2-(2-甲氧基苯基)-1-(2-苯基乙炔基)苯并咪唑(**4**): 棕色固体, m.p. 76~78 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.30~8.26 (m, 2H), 7.82~7.80 (m, 1H), 7.66~7.63 (m, 1H), 7.57~7.51 (m, 2H), 7.41~7.35 (m, 5H), 7.07~7.04 (m, 2H), 3.89 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 161.6, 152.9, 142.2, 136.6, 132.3, 131.5, 130.9, 130.3, 128.7, 128.6, 124.3, 124.0, 121.8, 121.5, 119.9, 114.1, 110.9, 78.1, 75.4, 55.4. HRMS-ESI calcd for C₂₂H₁₆N₂NaO [M+Na]⁺ 347.1160; found 347.1162.

2-苯基-1-[2-(2-氯苯基)乙炔基]咪唑(**5**): 白色固体, m.p. 67~69 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.17~8.14 (m, 2H), 7.49~7.42 (m, 5H), 7.32~7.23 (m, 3H), 7.17~7.16 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 149.5, 135.8, 133.1, 129.8, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 126.6, 123.9, 121.6, 83.9, 69.5. HRMS-ESI calcd for C₁₇H₁₁ClN₂Na [M+Na]⁺ 301.0508; found 301.0511.

2-苯基-1-[2-(2-氯苯基)乙炔基]苯并咪唑(**6**): 白色固体, m.p. 87~89 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.35~8.33 (m, 2H), 7.86~7.84 (m, 1H), 7.75~7.73 (m, 1H), 7.55~7.51 (m, 4H), 7.47~7.38 (m, 3H), 7.32~7.24

(m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 152.7, 142.2, 136.6, 135.4, 132.8, 130.8, 129.6, 129.5, 128.9, 128.8, 128.6, 126.7, 124.6, 121.9, 120.4, 111.3, 82.5, 72.9. HRMS-ESI calcd for C₂₁H₁₃ClN₂Na [M+Na]⁺ 351.0665; found 351.0669.

2-(4-氯苯基)-1-[2-(2-氯苯基)乙炔基]苯并咪唑(**7**): 黄色固体, m.p. 92~94 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.33~8.31 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.85~7.82 (m, 1H), 7.74~7.72 (m, 1H), 7.55~7.51 (m, 3H), 7.49~7.47 (m, 1H), 7.44~7.38 (m, 2H), 7.35~7.29 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 151.6, 142.1, 137.0, 136.6, 135.5, 132.8, 130.1, 129.8, 129.6, 128.9, 127.3, 126.7, 124.8, 124.7, 121.7, 120.4, 111.3, 82.2, 73.2. HRMS-ESI calcd for C₂₁H₁₂Cl₂N₂Na [M+Na]⁺ 385.0275; found 385.0278.

2-(4-甲氧苯基)-1-[2-(2-氯苯基)乙炔基]苯并咪唑(**8**): 白色固体, m.p. 97~99 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.34~8.32 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.82~7.80 (m, 1H), 7.72~7.70 (m, 1H), 7.56~7.54 (m, 1H), 7.49~7.47 (m, 1H), 7.42~7.36 (m, 2H), 7.34~7.28 (m, 2H), 7.07~7.04 (d, J =9.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 166.7, 142.5, 136.5, 132.7, 132.5, 131.6, 131.4, 129.5, 129.2, 129.0, 128.7, 128.3, 125.1, 124.8, 121.3, 120.6, 111.6, 77.8, 75.9, 56.0. HRMS-ESI calcd for C₂₂H₁₅ClN₂NaO [M+Na]⁺ 381.0771; found 381.0773.

2-(4-甲基苯基)-1-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯并咪唑(**9**): 棕色固体, m.p. 84~86 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.19~8.17 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.84~7.81 (m, 1H), 7.73~7.71 (m, 1H), 7.65~7.63 (m, 2H), 7.55~7.51 (m, 2H), 7.42~7.34 (m, 2H), 7.12~7.07 (m, 2H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.7, 153.1, 142.2, 141.1, 136.6, 133.5, 129.4, 128.6, 126.1, 124.4, 124.2, 120.2, 117.8, 116.0, 115.9, 111.0, 77.7, 74.4, 21.6. HRMS-ESI calcd for C₂₂H₁₅FN₂Na [M+Na]⁺ 349.1117; found 349.1121.

1-(辛-1-炔基)-苯并咪唑(**10**)^[10a]: 黄色粘稠液体. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.36 (td, J =7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (td, J =7.6, 1.3 Hz, 1H), 2.46 (t, J =7.0 Hz, 2H), 1.64 (q, J =7.2 Hz, 2H), 1.52~1.42 (m, 2H), 1.38~1.26 (m, 4H), 0.90 (t, J =6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 143.9, 141.8, 134.7, 124.4, 123.6, 120.5, 110.8, 73.6, 68.0, 31.2, 28.5, 28.5, 22.4, 18.3, 14.0.

1-(2-苯基乙炔基)-5-氯苯并咪唑(**11a**)^[10b]: 无色粘稠液体. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.18 (s, 1H), 7.85

(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.63~7.60 (m, 3H), 7.46~7.42 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 144.7, 142.8, 133.2, 131.8, 129.8, 129.2, 128.6, 125.4, 121.1, 120.8, 111.7, 75.9, 73.8.

1-(2-苯基乙炔基)-6-氯苯并咪唑(**11b**)^[10b]: 无色粘稠液体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.63~7.60 (m, 2H), 7.46~7.43 (m, 3H), 7.37 (dd, $J=8.4$, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 144.2, 140.4, 133.2, 131.9, 130.8, 129.3, 128.6, 125.0, 121.7, 120.8, 111.2, 75.6, 74.1.

References and note

- [1] (a) Joshi, R. V.; Xu, Z.-Q.; Ksebati, M. B.; Kessel, D.; Corbett, T. H.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1089.
(b) Phadtare, S.; Kessel, D.; Corbett, T. H.; Renis, H. E.; Court, B. A.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 421.
- [2] Reisch, J.; Seeger, U. *Arch. Pharm.* **1977**, 310, 851.
- [3] (a) Parsons, C. G. R.; Jirgensons, A.; Jaunzeme, I.; Kalvinsh, I.; Henrich, M.; Vanejevs, M.; Weil, T.; Kaus, V.; Danysz, W.; Jatzke, C. *WO 2007023290*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, 147, 118074].
(b) Himmelsback, F.; Huel, N.; Langkopf, E.; Eckhard, M.; Kauffmann-Hefer, I.; Tadayyon, M.; Thomas, L. *WO 2005058901*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 145, 88317].
- [4] Paley, M. S.; Frazier, D. O.; Abeledyem, H.; McManus, S. P.; Zutaut, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3247.
- [5] (a) Townsend, S. D.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5096.
(b) Chen, Z.; Zeng, W.; Jiang, H.; Liu, L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5385.
(c) Yamasaki, R.; Terashima, N.; Sotome, I.; Komagawa, S.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 480.
(d) Xu, H.; Zhang, Y.; Huang, J.; Chen, W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3704.
(e) Laroche, C.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9229.
(f) Nadipuram, A. K.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3798.
- [6] (a) Ficini, J. *Tetrahedron* **1976**, 32, 1449.
(b) Zificsak, C. A.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7575.
(c) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2840.
(d) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5064.
(e) Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.-Z.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 560.
- [7] He, C.-X. *Chem. Reag.* **1992**, 14, 291 (in Chinese).
(贺灿欣, 化学试剂, **1992**, 14, 291.)
- [8] (a) Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. *Synthesis* **2013**, 45, 17.
(b) Priebbenow, D. L.; Becker, P.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6155.
(c) DeKorver, K. A.; Walton, M. C.; North, T. D.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4862.
(d) Sueda, T.; Oshima, A.; Teno, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3996.
(e) Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3272.
(f) Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2000.
(g) Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4630.
(h) Dooleweerd, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9447.
(i) Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368.
- [9] (a) Wang, L.; Huang, H.; Priebbenow, D. L.; Pan, F. F.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3478.
(b) Laouiti, A.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Marrot, J.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6.
(c) Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 833.
- [10] (a) Laroche, C.; Li, J.; Freyer, M. W.; Ketwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6462.
(b) Burley, G. A.; Davies, D. L.; Griffith, G. A.; Lee, M.; Sing, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 980.
(c) Das, B.; Salvanna, N.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6497.
(d) Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151.
- [11] (a) Mehta, V. P.; Punji, B. *RSC Adv.* **2013**, 3, 11957.
(b) Arancon, R. A. D.; Lin, C. S. K.; Vargas, C.; Luque, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 10.
- [12] (a) Chen, C.; Chen, C.; Li, B.; Tao, J.; Peng, J. *Molecules* **2012**, 17, 12506.
(b) Peng, J.; Zong, C.; Ye, M.; Chen, T.; Gao, D.; Wang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1225.
- [13] Wu, Z.; Pan, Y.; Zhou, X. *Synthesis* **2011**, 2255.
- [14] Peng, J.; Shang, G.; Chen, C.; Miao, Z.; Li, B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1242.
- [15] Yamagishi, M.; Okazaki, J.; Nishigai, K.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 34.
- [16] Under our standard conditions, a bromide source (NaBr, KBr or Bu_4NBr) can't react with **1a** even through prolonging reaction time and increasing reaction temperature. **1a** was completely recovered.
- [17] (a) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5586.
(b) Thomé, I.; Nijs, A.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 979.
(c) Leadbeater, N. E. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 1007.
- [18] Li, Y.; Ma, H.-Q.; Wang, Y.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 210 (in Chinese).
(李焱, 马会强, 王玉炉, 有机化学, **2008**, 28, 210.)

(Lu, Y.)