3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物的合成研究

郑纯智^a 朱星星^b 赵德建^a 贾洪斌^a 张继振^{*,a}^(a) 江苏理工学院化学与环境工程学院 常州 213001^(b) 常州大学石油化工学院 常州 213164

摘要 报道了 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物的简易而且高效的合成方法. 其特点是原料易得、价格低廉、反应条件温和、收率高. 该方法以异苯并呋喃-1(3H)-酮(苯酐)及其衍生物为原料, 经过自由基溴代合成了 3-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物, 随后与三苯基膦发生亲核取代反应, 接着在三乙胺的作用下发生消除反应生成 Wittig 试剂, 最后与脂肪族醛或者芳香族醛发生 Wittig 反应得到目标化合物. 目标产物及其中间体有 13 个是新化合物.

关键词 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3H)-酮; 衍生物; 季磷盐; Wittig 反应; 合成

Synthesis of 3-Alkylidene(arylidene)isobenzofuran-1(3H)-one and Their Derivatives

Zheng, Chunzhi^a Zhu, Xingxing^b Zhao, Dejian^a Jia, Hongbin^a Zhang, Jizhen^{*,a}^(a) School of Chemistry and Environmental Engineering, Jiangsu Technology of University, Changzhou 213001^(b) School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164

Abstract This paper reports a novel and highly efficient synthesis of 3-alkylidene(arylidene)isobenzofuran-1(3H)-one and the corresponding derivatives. The new method is characterized with raw material easy to get, low manufacturing cost, mild reaction conditions and high yields. Isobenzofuran-1(3H)-one (phthalide) and their derivatives were used as starting material. After reacted through free-radical bromination with *N*-bromobutanamide (NBS), the starting materials were converted to the corresponding 3-bromoisobenzofuran-1(3H)-one and their derivatives, followed by nucleophilic substitution with triphenylphosphine. Then the corresponding Wittig reagents were obtained through elimination reaction by triethylamine, which further react with fatty aldehydes or aromatic aldehydes to afford the target compounds. Thirteen target products and intermediates are new compounds.

Keywords 3-alkylidene(arylidene)isobenzofuran-1(3H)-one; derivatives; quaternary alkylphosphonium salt; Wittig reaction; synthesis

苯酐类化合物广泛存在于伞形科(Umbelliferae)、菊科(Asteraceae)和海桐花科(Pittosporaceae)等药用植物中^[1], 被认为是当归、川芎等传统中药药理活性的基础物质, 可作为合成一些杂环化合物的中间体^[2]. 而 3-羟基苯酐(图 1)是苯酐类化合物的重要一类, 3-羟基苯酐用作抗动脉粥样硬化^[3]及具有抗癫痫作用已有报道^[4]. 3-亚烷基(亚芳基)苯酐(图 1)属于 3-羟基苯酐类化合物, 3-亚烷基(亚芳基)苯酐本身具有止痉作用, 是有效的除草剂、杀虫剂、农药^[5], 广泛用作合成各种药物^[6,7]和天然产物的中间体. 部分 3-亚烷基苯酐药理活性主要为抗肿瘤、抗菌、保肝等功效^[8]. 前人研究了 3-烷基(亚烷基)苯酐的抗血小板的活性, 认为不同的 3 位取代基以及构

图 1 3-羟基苯酐和 3-亚烷基(亚芳基)苯酐的结构式

Figure 1 Constitutional formulas of 3-hydroxyphthalide and 3-alkylidene (arylidene) phthalide

型影响生物活性^[9]. 以半数有效浓度(EC₅₀)和/或者半抑制浓度(IC₅₀)值为参数, 一系列 3-亚烷基(亚芳基)苯酐类化合物具有较强的瞬时受体电位锚蛋白 1 型离子通道

* E-mail: zhangjizhen_9@aliyun.com

Received December 9, 2013; revised March 12, 2014; published online May 9, 2014.

(TRPA1)和/或者瞬时受体电位 M-8 型离子通道 (TRPM8)通道的作用,有望发展成为新的瞬时受体电位 (TRP)通道的模板^[10],而藁苯内酯和脱氢藁苯内酯活性较低.文献报道^[11],3-烃基苯酐的羟基衍生物具有促心动、抗心血管病等药理作用,芳环上取代基的类型和位置对生物活性有影响.

在 3-亚烷基苯酐类化合物中,3-亚甲基苯酐类化合物具有重要的研究价值.它是由原白头翁素(Proto-anemonin)中的环内双键和苯环或者取代苯环稠合而成的,原白头翁素具有抗菌、抗肿瘤和杀虫等生物活性^[11~16],并且认为原白头翁素中较大内应力的五元环和亚甲基是具有生物活性的因素^[13].然而,原白头翁素的环外双键容易发生[2+2]的环加成生成没有生物活性的白头翁素(Anemonin).原白头翁素中的环内双键和苯环或者取代苯环稠合,保留环外双键(亚甲基)和五元环的结构,所得到的化合物如果具有和 3-亚烷基苯酐类化合物或者原白头翁素类似的生物活性,并且提高稳定性,将具有重要的意义.由于苯环上取代基的类型和位置影响生物活性,根据上述设想,设计合成 3-亚烷基(亚芳基)苯酐类化合物[3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物],为今后研究这类化合物的生物活性及构效关系,筛选具有良好药效的化合物打下基础.

3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的合成方法较多,除了前文综述的方法之外^[17],还有如下方法:以羧酸芳酯为原料,经过 Fries 重排,接着和三氟甲磺酸酐反应得到三氟甲磺酸酯,最后在醋酸钨与 1,3-双二苯基膦丙烷形成的六元环螯合物催化下,和一氧化碳发生环合重排反应,合成了 3-亚烷基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物^[10],如果羧酸部分是乙酸,则得到 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物.在高温下,邻苯二甲酸酐与乙酸酐或者芳酸反应得到 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮或者 3-亚芳基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮^[6,18~20].以邻溴苯乙酮和乙二酸钾单乙酯为原料,在三氟醋酸钨催化下合成了产物^[21].上述方法要么反应条件苛刻(例如高温),要么催化剂昂贵(例如醋酸钨、三氟醋酸钨等)或者原料不易制备等.为了克服上述缺陷,本研究小组以邻乙烯基苯甲酸甲酯及其衍生物为原料,水解之后进行环合,接着发生消去反应得到 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物^[17,22].由于邻乙烯基苯甲酸甲酯及其衍生物是通过邻甲基苯甲酸甲酯及其衍生物发生自由基溴代, Wittig 反应制备的,使得反应步骤较长.为了改进文献报道中的不足,本文提出了一条新的合成路径:以原料易得、价格低廉的异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(苯酐)及其衍生物为原料,经过以下反应合成了 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物

(图 2).

1f ~ 3f: $R^1 = 5\text{-CN}$; 1g ~ 3g: $R^1 = 5\text{-CO}_2\text{CHMe}_2$; 1h ~ 3h: $R^1 = 6\text{-Cl}$;
1i ~ 3i: $R^1 = 6\text{-Br}$; 1j ~ 3j: $R^1 = 6\text{-NO}_2$
4a: $R^1 = R^2 = \text{H}$; 4b: $R^1 = 4\text{-Br}$, $R^2 = \text{H}$; 4c: $R^1 = 4\text{-OMe}$, $R^2 = \text{H}$;
4d: $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = \text{H}$; 4e: $R^1 = 5\text{-Br}$, $R^2 = \text{H}$; 4f: $R^1 = 5\text{-CN}$, $R^2 = \text{H}$;
4g: $R^1 = 5\text{-CO}_2\text{CHMe}_2$, $R^2 = \text{H}$; 4h: $R^1 = 6\text{-Cl}$, $R^2 = \text{H}$;
4i: $R^1 = 6\text{-Br}$, $R^2 = \text{H}$; 4j: $R^1 = 6\text{-NO}_2$, $R^2 = \text{H}$; 4k: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$;
4l: $R^1 = 5\text{-Br}$, $R^2 = i\text{-Pr}$; 4m: $R^1 = 5\text{-Br}$, $R^2 = \text{Ph}$;
4n: $R^1 = 5\text{-Br}$, $R^2 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; 4o: $R^1 = 6\text{-Br}$, $R^2 = \text{Ph}$

图 2 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的合成路线

Figure 2 The synthetic route of 3-alkylidene(arylidene)-isobenzofuran-1(3*H*)-one and their derivatives

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

WRS-1B 型数字显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司),温度未校正; AVANCE 500 III 型和 AVANCE 400 III 超导傅里叶变换核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司),TMS 为内标; PROTÉGÉ 460 和 200 型傅里叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司),溴化钾压片或者全反射红外光谱(ATR)(简称反射)法; 5975I 型质谱仪(美国 Agilent 公司);元素分析仪 EA2400 II(美国 PerkinElmer 公司).试剂和溶剂均为化学纯或分析纯,柱层析采用 200~300 目硅胶(安徽良臣硅源材料有限公司),薄层层析采用青岛海洋化工厂生产的 GF254 硅胶;固体商业试剂除非特别说明外,未经纯化直接使用;四氯化碳经五氧化二磷干燥蒸馏后使用,甲苯经钠丝处理蒸馏后使用;二氯甲烷和吡啶经氢化钙干燥蒸馏后使用;化合物 1b 按照文献[23]制备,化合物 1c 按照文献[24]制备,化合物 1d、1e 和 1j 按照文献[25]制备,化合物 1g 按照文献[26]制备,化合物 1h 和 1i 按照文献[27]制备.

1.2 3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的合成通法

在 100 mL 的三口烧瓶中加入 30 mmol 化合物 1, 用 40 mL 干燥的四氯化碳溶解,再加 6.40 g (36 mmol) *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和 0.06 g 偶氮二异丁腈(AIBN)或者白炽灯光照(200 W),搅拌下加热回流,TLC 检测反应进程.反应结束后,冷却至室温,抽滤,并用少量的四氯

化碳洗涤, 将滤液浓缩后配成二氯甲烷的浓溶液, 硅胶柱层析 [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 1 \sim 1 : 3$] 分离, 蒸出溶剂, 得到化合物 **2**。

3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2a**)^[28]: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.41 (s, 1H, CH).

3,4-二溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2b**)^[29]: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.62~6.59 (m, 1H, ArH), 6.62 (s, 1H, CH).

4-甲氧基-3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2c**)^[30]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, CH), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 4.00 (s, 3H, OCH_3).

5-氯-3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2d**)^[31]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.62~7.59 (m, 2H, ArH), 7.35 (s, 1H, CH).

3,5-二溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2e**)^[31]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79~7.73 (m, 3H, ArH), 7.34 (s, 1H, CH).

5-氰基-3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2f**)^[32]: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.26 (s, 1H, ArH), 8.12 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H, ArH), 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 6.73 (s, 1H, CH).

5-异丙氧甲酰基-3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2g**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (s, 1H, CH), 5.35~5.28 (m, 1H, CH), 1.42 (d, $J=8.0$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.44, 164.11, 148.86, 137.43, 132.07, 127.29, 125.91, 124.76, 74.20, 70.00, 21.88; IR (反射) ν : 2988, 2901, 1789, 1711, 1262, 1077, 985, 697 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 301.0 ($[\text{M}^+ + 3]$, 16), 299.0 ($[\text{M}^+ + 1]$, 16), 239.0 ($[\text{M} - \text{OCHMe}_2]^+$, 55), 219.1 ($[\text{M} - \text{Br}]^+$, 100), 132.1 ($[\text{M} - \text{CO}_2\text{CHMe}_2 - \text{Br}]^+$, 100), 79.1 ($[\text{Br}^+]$, 3), 81.0 ($[\text{Br}^+]$, 3). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$: C 48.18, H 3.71, Br 26.71; found C 48.29, H 3.72, Br 26.65.

6-氯-3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2h**)^[27]: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (s, 1H, ArH), 7.75 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, CH).

3,6-二溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2i**)^[27]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J=2$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.51 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, ArH),

7.36 (s, 1H, CH).

6-硝基-3-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**2j**)^[33]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.77 (s, 1H, ArH), 8.65 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, CH).

1.3 3-(溴三苯基正膦基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的合成通法

在 100 mL 的三口烧瓶中加入 20 mmol 化合物 **2** 和 30 mL 干燥的甲苯或氯仿, 搅拌溶解后加入 6.29 g (24 mmol) 三苯基膦, 氮气保护下加热回流, TLC 检测反应进程. 反应结束后, 稍冷却后加入 30 mL 无水乙醚, 室温下搅拌, 抽滤, 用 30 mL $\times 2$ 无水乙醚洗涤固体. 真空干燥得到化合物 **3**。

3-(溴三苯基正膦基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3a**)^[34,35]: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.92 (s, 1H, CH), 7.88~7.82 (m, 9H, ArH), 7.73~7.71 (m, 1H, ArH), 7.68~7.64 (m, 6H, ArH), 7.61~7.59 (m, 2H, ArH), 7.15~7.13 (m, 1H, ArH).

3-(溴三苯基正膦基)-4-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3b**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.37 (s, 1H, CH), 8.06 (dd, $J=12.0, 4.0$ Hz, 6H, ArH), 7.80~7.75 (m, 4H, ArH), 7.65~7.61 (m, 6H, ArH), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.44~7.40 (m, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.78, 140.98, 139.95, 135.90 (d, $^3J_{\text{CCP}}=3.0$ Hz), 134.64 (d, $^2J_{\text{CCP}}=10.0$ Hz), 133.69, 130.34 (d, $^2J_{\text{CCP}}=12.0$ Hz), 127.86, 125.61, 116.69, 114.94 (d, $^1J_{\text{CP}}=84.0$ Hz), 75.10 (d, $^1J_{\text{CP}}=58.0$ Hz); IR (反射) ν : 2989, 2753, 1789, 1438, 1253, 1111, 1037, 989, 751, 724, 686 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 341.4 ($[\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 2), 262.2 ($[\text{PPh}_3]^+$, 100), 211.0 ($[\text{M} - \text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 88), 132.1 ($[\text{M} - \text{PPh}_3\text{Br} - \text{Br}]^+$, 16). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_2\text{P}$: C 56.35, H 3.46, Br 28.84, P 5.59; found C 56.26, H 3.45, Br 28.78, P 5.60.

4-甲氧基-3-(溴三苯基正膦基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3c**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.51 (s, 1H, CH), 7.93~7.88 (m, 6H, ArH), 7.80~7.76 (m, 3H, ArH), 7.65~7.60 (m, 6H, ArH), 7.56~7.52 (m, 1H, ArH), 7.22~7.16 (m, 2H, ArH), 3.36 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.02, 154.43, 135.24 (d, $^3J_{\text{CCP}}=3.0$ Hz), 134.46 (d, $^2J_{\text{CCP}}=10.0$ Hz), 133.30, 129.88 (d, $^2J_{\text{CCP}}=13.0$ Hz), 128.69, 127.09, 117.63, 116.86, 114.94 (d, $^1J_{\text{CP}}=84.0$ Hz), 74.74 (d, $^1J_{\text{CP}}=59.0$ Hz), 55.49; IR (KBr) ν : 3068, 3009, 2764, 1783, 1607, 1493, 1436, 1283, 1110, 1025, 995, 746, 689, 535 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 341.3 ($[\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 5), 262.2 ($[\text{PPh}_3]^+$, 100), 163.1

$[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 88), 132.1 $[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}-\text{OMe}]^+$, 9). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrO}_3\text{P}$: C 64.17, H 4.39, Br 15.81, P 6.13; found C 64.06, H 4.38, Br 15.84, P 6.14.

3-(溴三苯基正膦基)-5-氯异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3d**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.32 (s, 1H, CH), 7.95~7.83 (m, 9H, ArH), 7.72~7.65 (m, 7H, ArH), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.33, 143.06, 141.96, 136.07 (d, $^3J_{\text{CCP}}=2.5$ Hz), 134.79 (d, $^2J_{\text{CCP}}=10.0$ Hz), 131.76, 130.64 (d, $^2J_{\text{CCP}}=12.5$ Hz), 127.34, 124.78, 124.76, 114.60 (d, $^1J_{\text{CP}}=83.7$ Hz), 74.47 (d, $^1J_{\text{CP}}=46.0$ Hz); IR (反射) ν : 3055, 2763, 1780, 1584, 1437, 1112, 1033, 1005, 728, 690 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 508.6 $[\text{M}]^+$, 2), 341.3 $[\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 3), 262.2 $[\text{PPh}_3]^+$, 100), 167.0 $[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 65), 132.0 $[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}-\text{Cl}]^+$, 2). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{BrClO}_2\text{P}$: C 61.26, H 3.76, Br 15.67, Cl 6.95, P 6.08; found C 61.14, H 3.75, Br 15.70, Cl 6.96, P 6.09.

3-(溴三苯基正膦基)-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3e**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.33 (s, 1H, CH), 7.94~7.84 (m, 9H, ArH), 7.72~7.67 (m, 8H, ArH), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.16, 142.39, 136.29, 135.10 (d, $^3J_{\text{CCP}}=3.0$ Hz), 134.40 (d, $^2J_{\text{CCP}}=10.0$ Hz), 130.69 (d, $^2J_{\text{CCP}}=13.0$ Hz), 129.91, 128.19, 126.28, 124.24, 113.94 (d, $^1J_{\text{CP}}=85.0$ Hz), 73.24 (d, $^1J_{\text{CP}}=60.0$ Hz); IR (反射) ν : 2988, 2807, 1790, 1580, 1439, 1113, 998, 723, 687 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 341.3 $[\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 1), 262.2 $[\text{PPh}_3]^+$, 51), 211.1 $[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 8), 132.1 $[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}-\text{Br}]^+$, 1). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_2\text{P}$: C 56.35, H 3.46, Br 28.84, P 5.59; found C 56.24, H 3.45, Br 28.88, P 5.60.

3-(溴三苯基正膦基)-6-氯异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3h**)^[35]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.11 (s, 1H, CH), 7.93~7.84 (m, 9H, ArH), 7.71~7.67 (m, 7H, ArH), 7.56~7.54 (m, 1H, ArH), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH).

3-(溴三苯基正膦基)-6-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3i**): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.09 (s, 1H, CH), 7.92~7.84 (m, 10H, ArH), 7.71~7.66 (m, 7H, ArH), 7.20 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.01, 140.15, 138.32, 136.21 (d, $^3J_{\text{CCP}}=3.0$ Hz), 134.92 (d, $^2J_{\text{CCP}}=10.0$ Hz), 130.77 (d, $^2J_{\text{CCP}}=12.0$ Hz), 129.32, 128.09, 126.30, 125.54, 114.72 (d, $^1J_{\text{CP}}=84.0$ Hz), 75.14 (d, $^1J_{\text{CP}}=59.0$ Hz); IR (反射) ν : 3064, 2986, 1775, 1584, 1437, 1111, 995, 723, 689 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 262.2 $[\text{PPh}_3]^+$, 100), 211.0 $[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}]^+$, 52), 132.1 $[\text{M}-\text{PPh}_3\text{Br}-\text{Br}]^+$, 5). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_2\text{P}$: C

56.35, H 3.46, Br 28.84, P 5.59; found C 56.25, H 3.45, Br 28.89, P 5.60.

1.4 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的制备通法

1.4.1 多聚甲醛外部解聚法

在 100 mL 的三口烧瓶中加入 8.44 mmol 化合物 **3** 和 60 mL 二氯甲烷, 搅拌下溶解, 滴加 5.0 mL 三乙胺, 此时溶液颜色有淡黄色变为橙色, 滴完后向反应液通入甲醛气体(在另一个烧瓶中加入多聚甲醛, 油浴加热至 160 $^{\circ}\text{C}$ 解聚产生甲醛气体), 通气约 3 h, 室温反应, TLC 检测反应进程. 反应结束后加入 150 mL 石油醚, 此时有大量白色固体析出, 布氏漏斗放少量硅胶抽滤, 滤液中加入适量的硅胶旋蒸至干, 硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{二氯甲烷}): V(\text{石油醚})=1:1\sim1:5$], 层析液旋蒸得目标产品 **4**.

1.4.2 多聚甲醛内部解聚法

在 100 mL 的三口烧瓶中加入 8.44 mmol 化合物 **3** 和 60 mL 二氯甲烷, 搅拌下溶解之后向溶液中加入 2.53 g (84.40 mmol) 多聚甲醛, 氮气保护下滴加 5.0 mL 三乙胺, 此时溶液颜色有淡黄色变为橙色, 升温至 80 $^{\circ}\text{C}$, TLC 检测反应进程. 反应结束后加入 150 mL 石油醚, 此时有大量白色固体析出, 布氏漏斗放少量硅胶抽滤, 滤液中加入适量的硅胶旋蒸至干, 硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{二氯甲烷}): V(\text{石油醚})=1:1\sim1:5$], 层析液旋蒸得目标产品 **4**.

3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4a**)^[17,35,36]: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.08 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, ArH), 7.95~7.87 (m, 2H, ArH), 7.71 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 5.62 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.32 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$).

3-亚甲基-4-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4b**)^[17]: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90~7.92 (m, 2H, ArH), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.42 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$).

3-亚甲基-4-甲氧基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4c**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52~7.45 (m, 2H, ArH), 7.16 (dd, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 5.49 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.00 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.98, 155.32, 150.13, 131.85, 127.11, 126.63, 116.85, 115.54, 95.62, 55.85; IR (反射) ν : 2986, 2920, 1765, 1655, 1603, 1492, 1444, 1265, 1058, 1010, 955, 862, 760 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 176.0 $[\text{M}]^+$, 59), 161.0 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 9), 148.0 $[\text{M}-\text{CO}]^+$, 8), 134.0 $[\text{M}-\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}]^+$, 2), 105.0 $[\text{M}-\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}-\text{CO}-\text{H}]^+$, 100). Anal. calcd

for $C_{10}H_8O_3$: C 68.18, H 4.58; found C 68.09, H 4.57.

3-亚甲基-5-氯异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4d**): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.55 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H, ArH), 5.29 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$), 5.24 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.70, 150.64, 141.32, 140.45, 131.13, 126.51, 123.46, 120.90, 92.60; IR (KBr) ν : 2922, 1773, 1666, 1609, 1432, 1280, 1021, 885, 785, 690 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 180.0 ($[M^+]$, 100), 182.0 ($[M^++2]$, 43), 152.0 ($[M-CO]^+$, 26), 138.0 ($[M-CH_2=C=O]^+$, 50), 110.0 ($[M-CH_2=C=O-CO]^+$, 47). Anal. calcd for $C_9H_5ClO_2$: C 59.86, H 2.79, Cl 19.63; found C 59.94, H 2.80, Cl 19.60.

3-亚甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4e**)^[17]: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.88 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.71~7.72 (m, 1H, ArH), 5.29 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, $=CH_2$), 5.24 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, $=CH_2$).

3-亚甲基-5-氰基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4f**): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.86 (t, $J=4.0$ Hz, 1H, ArH), 5.41 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$), 5.36 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.82, 150.21, 139.20, 133.54, 128.18, 126.34, 124.79, 118.26, 117.15, 93.86; IR (KBr) ν : 2924, 1779, 1463, 1377, 1024, 959, 722 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 171.1 ($[M^+]$, 43), 145.1 ($[M-CN]^+$, 15), 143.1 ($[M-CO]^+$, 18), 129.1 ($[M-CH_2=C=O]^+$, 24), 101.1 ($[M-CH_2=C=O-CO]^+$, 14). Anal. calcd for $C_{10}H_5NO_2$: C 70.18, H 2.94, N 8.18; found C 70.26, H 2.94, N 8.19.

3-亚甲基-5-异丙氧甲酰基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4g**): 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.60 (s, 1H, ArH), 8.17 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H, ArH), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 5.87 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$), 5.40 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$), 5.24~5.17 (m, 1H, CH), 1.36 (d, $J=4.0$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.98, 164.57, 150.98, 139.20, 136.63, 131.60, 127.95, 125.79, 122.78, 94.42, 69.84, 22.02; IR (反射) ν : 2971, 2921, 1778, 1704, 1665, 1438, 1258, 1080, 1012, 892, 757, 687 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 232.1 ($[M^+]$, 68), 204.0 ($[M-CO]^+$, 3), 190.0 ($[M-CH_2=C=O]^+$, 70), 173.0 ($[M-OCHMe_2]^+$, 100), 162.0 ($[M-CH_2=C=O-CO]^+$, 26), 145.0 ($[M-CO_2CHMe_2]^+$, 19). Anal. calcd for $C_{13}H_{12}O_4$: C 67.23, H 5.21; found C 67.28, H 5.22.

3-亚甲基-6-氯异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4h**): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 8.00

(d, $J=1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.93 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 5.66 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$), 5.35 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, $=CH_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.99, 150.41, 137.19, 135.59, 135.20, 126.03, 124.56, 123.38, 93.46; IR (KBr) ν : 3091, 2927, 1771, 1592, 1471, 1295, 1256, 837 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 180.0 ($[M^+]$, 31), 182.1 ($[M^++2]$, 16), 152.1 ($[M-CO]^+$, 10), 138.0 ($[M-CH_2=C=O]^+$, 81), 110.1 ($[M-CH_2=C=O-CO]^+$, 58). Anal. calcd for $C_9H_5ClO_2$: C 59.86, H 2.79, Cl 19.63; found C 59.90, H 2.79, Cl 19.61.

3-亚甲基-6-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4i**)^[17]: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.29 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, $=CH_2$), 5.25 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, $=CH_2$).

1.5 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的制备通法

在 100 mL 的三口烧瓶中加入 8.44 mmol 化合物 **3** 和 60 mL 二氯甲烷, 搅拌下溶解之后向溶液中加入 8.44 mmol 醛, 在氮气保护下缓慢滴入 5.0 mL 三乙胺, 此时溶液颜色有淡黄色变为橙色, 滴毕, 室温搅拌 12 h, TLC 检测反应进程. 反应结束后加入 150 mL 石油醚, 此时有大量白色固体析出, 布氏漏斗放少量硅胶抽滤, 滤液中加入适量的硅胶旋蒸至干, 硅胶柱层析[洗脱剂: V (二氯甲烷): V (石油醚)=1:1~1:5], 层析液旋蒸得目标产品 **4**.

3-苯亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4k**)^[37]: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96~7.74 (m, 3H, ArH), 7.58~7.46 (m, 4H, ArH), 7.44~7.33 (m, 2H, ArH), 6.93 [s, 1H, $PhCH=(E$ 构型)], 6.44 [s, 1H, $PhCH=(Z$ 构型)].

3-亚异丁基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4l**): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96~7.62 (m, 3H, ArH), 5.78 [d, $J=10.4$ Hz, 1H, i -PrCH=(E 构型)], 5.50 [d, $J=9.6$ Hz, 1H, i -PrCH=(Z 构型)], 3.14~3.05 [m, 1H, $(CH_3)_2CH$], 1.22 [d, $J=6.4$ Hz, 6H, $CH_3(E$ 构型)], 1.15 [d, $J=6.8$ Hz, 6H, $CH_3(Z$ 构型)]; IR (KBr) ν : 2962, 1779, 1604, 1427, 1034, 996, 872, 786 cm^{-1} . Anal. calcd for $C_{12}H_{11}BrO_2$: C 53.96, H 4.15, Br 29.91; found C 54.07, H 4.14, Br 29.94.

3-苯亚甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4m**)^[38]: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96~7.35 (m, 8H, ArH), 6.98 [s, 1H, $PhCH=(E$ 构型)], 6.44 [s, 1H, $PhCH=(Z$ 构型)].

3-对甲氧基苯亚甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4n**): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91~7.39 (m, 5H, ArH), 7.02~6.94 (m, 2H, ArH), 6.91 [s, 1H, $ArCH=(E$ 构

型)], 6.38 [s, 1H, ArCH=(Z 构型)], 3.89, 3.86 [s, 3H, CH₃O (E, Z 构型)]; IR (KBr) ν : 1784, 1605, 1512, 1458, 1304, 1252, 1012, 871, 833, 685 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₁BrO₃: C 58.03, H 3.35, Br 24.13; found C 57.90, H 3.36, Br 24.16.

3-苯亚甲基-6-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(**4o**)^[38]: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.08~7.60 (m, 3H, ArH), 7.46~7.36 (m, 5H, ArH), 6.97 [s, 1H, PhCH=(E 构型)], 6.45 [s, 1H, PhCH=(Z 构型)].

2 结果与讨论

2.1 化合物 3 合成路线的探讨

首先由化合物 **1** 和 NBS 在自由基引发剂偶氮二异丁腈或者光照条件下, 经过自由基溴代反应合成化合物 **2**, 结果见表 1. 化合物 **2** 转化成季磷盐 **3** 文献[35]采用了如下过程: 将 3-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮与三苯基膦混合后加入干燥的苯, 氮气保护下升温至 90~95 °C, 反应 24 h 得到产物, 产率并不高, 仅为 73.2%, 采用 3-溴-6-氯异苯并呋喃-1(3H)-酮按照上述方法反应产率更低, 仅为 51.6%; 由于反应时间较长, 反应过夜后溶剂苯往往挥发较多, 需要继续补加适量的干燥苯; 在反应后处

理的过程中, 抽滤得到的固体用热的乙腈进行洗涤处理. 当季磷盐 **3** 在苯环上有取代基时, 用热的乙腈后处理, 发现乙腈废液冷却后会析出大量的白色固体, 经核磁测试证明是季磷盐 **3**, 致使产率较低. 后来尝试用室温下的乙腈后处理, 得到的乙腈废液放入冰柜中冷却仍有部分固体(季磷盐 **3**)析出, 试验的效果不佳.

在季磷盐 **3** 的合成过程中, 反应溶剂以及后处理溶剂的选择至关重要. 在查阅类似合成文献的基础上^[22,36,39,40], 反应溶剂采用干燥甲苯或氯仿, 后处理的溶剂采用无水乙醚, 结果见表 2. 产率和文献方法相比明显提高, 反应时间缩短. 当苯环连有供电子基团时均能高产率地得到对应的季磷盐 **3**, 而当苯环连有吸电子基团时, 出现了两种情况: 当连有强吸电子基团硝基时, 化合物 **2** 用氯仿溶解后加入三苯基膦, 反应体系剧烈放热, 即使三苯基膦缓慢加入时放热也很剧烈, 之后进行加热回流反应, 经检测证明没有得到季磷盐 **3j**; 尝试降低温度并且缓慢加入三苯基膦, 仍然没有得到产物. 而当苯环连有氰基或异丙氧甲酰基时能够得到对应的季磷盐 **3**, 由于生成的产物属于活泼的季磷盐, 对空气和水不稳定^[41], 这二种季磷盐 **3** 没有分离出来, 直接进行下一步反应.

表 1 3-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物 **2** 的合成

Table 1 Synthesis of 3-bromoisobenzofuran-1(3H)-one and their derivatives **2**

Compd.	R ¹	Initiator	Time/h	Yield ^a /%	m.p./°C
2a	H	AIBN	1	80.8	82.8~83.7 (78~80 ^[23])
2b	4-Br	AIBN	3	96.4	88.5~89.7 (89~90 ^[24])
2c	4-OMe	AIBN	4	88.0	98.6~99.6
2d	5-Cl	AIBN	3	65.8	90.5~95.2
2e	5-Br	AIBN	3	69.7	98.4~99.3
2f	5-CN	<i>hν</i>	4	89.7	95.4~96.2
2g	5-CO ₂ CHMe ₂	<i>hν</i>	1	82.1	88.4~90.1
2h	6-Cl	AIBN	3	72.6	58.0~59.8 (57~58 ^[27])
2i	6-Br	AIBN	3	68.3	62.4~63.8 (64~65 ^[27])
2j	6-NO ₂	AIBN	12	84.5	122.7~123.8

^a Isolated yield after column chromatography.

表 2 3-(溴三苯基正膦基)异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物 **3** 的合成

Table 2 Synthesis of 3-(bromotriphenylphosphoranyl)isobenzofuran-1(3H)-one and their derivatives **3**

Compd.	R ¹	Solvent	Time/h	Yield ^a /%	m.p./°C
3a	H	PhCH ₃	5	94.6	249.4~250.6 (250~254 ^[35])
3b	4-Br	PhCH ₃	12	79.6	230.2~230.8
3c	4-OMe	PhCH ₃	12	79.8	225.0~227.5
3d	5-Cl	PhCH ₃	12	88.5	232.2~237.6
3e	5-Br	PhCH ₃	12	85.2	229.2~230.1
3f	5-CN	CHCl ₃	12	— ^b	—
3g	5-CO ₂ CHMe ₂	CHCl ₃	12	— ^b	—
3h	6-Cl	PhCH ₃	8	99.1	232.1~232.4 (229~232 ^[35])
3i	6-Br	PhCH ₃	8	94.9	234.0~234.2
3j	6-NO ₂	CHCl ₃	—	— ^c	—

^a Isolated yield; ^b No separation; ^c No reaction.

2.2 目标产物 4 合成路线的探讨

化合物 **3** 在弱碱三乙胺的作用下形成 Wittig 试剂, 再与脂肪醛或者芳香醛发生 Wittig 反应, 即可得到目标产物 **4**. 甲醛气体通过多聚甲醛解聚得到, 将多聚甲醛用油浴加热至 160 °C (外部解聚法), 通过氮气把生成的甲醛气体引入至反应瓶中进行 Wittig 反应. 实验过程中, 经常出现导入甲醛气体的玻璃管堵塞, 即使加大气流也会堵塞, 所以每隔半小时都会暂停反应, 对玻璃导管进行疏通, 使得实验较为繁琐, 而在进行疏通的时候反应体系难免接触空气和水分, 这对于苯环上连有吸电子取代基的衍生物而言是不利的, 产率很低; 并且高温解聚的甲醛气体经过快速流动的氮气带出之后, 部分未来得及反应的甲醛气体被吹出反应瓶, 既浪费大量的多聚甲醛, 又对人体造成伤害及环境污染. 于是, 考虑直接将多聚甲醛置于反应瓶中进行内部解聚, 把多聚甲醛直接加入反应瓶中, 加热回流使得多聚甲醛慢慢解聚, 氮气保护下反应, 多聚甲醛利用率较高, 对人体伤害及环境污染都非常小. 实验结果表明, 后者产率比前者要高. 结果见表 3.

2.3 目标产物 4 顺反异构体构型的探讨

Wittig 试剂与异丙醛或者芳香醛发生 Wittig 反应, 生成的目标产物 **4** 存在顺反异构体 (图 3). 对于反式构型由于环外碳碳双键质子的化学位移受到五元环内酯中氧原子的作用较大, 使得反式烯氢去屏蔽效应更强, 相对而言, 苯环的去屏蔽效应不明显, 致使 *E* 式构型碳碳

双键质子出现在低场, *Z* 式构型碳碳双键质子出现在高场^[6]. 对于顺反异构体的比例可以根据环外碳碳双键质子化学位移信号峰的积分面积进行确定, 可知反式产物比顺式产物比例高, 结果见表 4. **4l** 和 **4n** 是新化合物, 由于顺反异构体较难分离, 得到的是顺反异构体的混合物, **4l** 和 **4n** 没有进行核磁共振碳谱、质谱的表征. **4l** 和 **4n** 在 294.5 K, 混频时间为 300 ms 的条件下测试了 2D NOE, **4l** 中 δ 5.50 的氢和 4 位的氢相关, 说明 *Z* 式构型碳碳双键质子出现在高场, **4n** 中 δ 6.38 的氢也与其 4 位的氢相关. 这与文献中类似化合物的结论是一致的.

图 3 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **4** 的构型

Figure 3 The configuration of 3-alkylidene(arylidene)-isobenzofuran-1(3*H*)-one and their derivatives **4**

3 结论

本文以原料易得、价格较低的异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(苯酞)及其衍生物为原料, 采用新的合成路径, 经过三步反应得到 14 个 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物, 其中 7 个新化合物, 中间体有 8

表 3 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **4** 的合成
Table 3 Synthesis of 3-methyleneisobenzofuran-1(3*H*)-one and their derivatives **4**

Compd.	R ¹	External depolymerization		Internal depolymerization		m.p./°C
		Time/h	Yield ^a /%	Time/h	Yield ^a /%	
4a	H	3	54.3	5	65.8	55.8~56.3 (53.2~54.7 ^[17])
4b	4-Br	3	43.6	8	54.3	79.3~81.4 (78.8~80.2 ^[17])
4c	4-OMe	3	51.4	8	64.3	110.4~114.5
4d	5-Cl	3	28.7	8	37.8	107.5~112.4
4e	5-Br	3	45.7	8	58.1	97.5~98.6 (98.5~99.2 ^[17])
4f	5-CN	3	5.6	24	20.1	Viscous liquid
4g	5-CO ₂ CHMe ₂	3	12.8	20	60.5	85.8~88.9
4h	6-Cl	3	49.3	8	66.1	109.9~112.8
4i	6-Br	3	34.6	8	47.3	94.5~95.3 (95.7~95.8 ^[17])
4j	6-NO ₂	—	—	—	—	—

^a Isolated yield after column chromatography.

表 4 3-亚烷基(亚芳基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **4** 的合成
Table 4 Synthesis of 3-alkylidene(arylidene)isobenzofuran-1(3*H*)-one and their derivatives **4**

Compd.	R ¹	R ²	Time/h	Yield/%	Z/E ratio
4k	H	Ph	12	88.3	1 : 1.6
4l	5-Br	<i>i</i> -Pr	12	51.3	1 : 2.0
4m	5-Br	Ph	12	64.7	1 : 2.3
4n	5-Br	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	12	47.3	1 : 2.5
4o	6-Br	Ph	12	83.3	1 : 2.4

个是新化合物(中间体 **2g**、**3b**、**3c**、**3d**、**3e**、**3f**、**3g**、**3i**)，由于中间体 **3f** 和 **3g** 属于活泼的季磷盐，对空气和水不稳定，所以中间体 **3f** 和 **3g** 的结构没有表征。目标产物 **4** 如果存在顺反异构体，得到的是顺反异构体的混合物，反式构型产物比顺式构型产物的比例高，并且反式产物烯键上质子的化学位移较大，顺式的化学位移较小。

References

- [1] Gijbels, M. J. M.; Bos, R.; Scheffer, J. J. C.; Svendsen, A. B. *Planta Med.* **1983**, *47*, 3.
- [2] Ciattini, P. G.; Mastropietro, G.; Morera, E.; Ortari, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3763.
- [3] Mimura, Y.; Kobayashi, S.; Okabe, M.; Kimura, I.; Horikoshi, I.; Kimura, M. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 1660.
- [4] Shi, H.; Cui, Y.-Y.; Zhou, T.-H. *Acta Pharm. Sin.* **1996**, *31*, 466 (in Chinese). (仕华, 崔燕岩, 周同惠, 药学学报, **1996**, *31*, 466.)
- [5] Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. *Chem. Commun.* **2002**, 298.
- [6] Javad, S.; Hossein, N.; Ali, A. K.; Ramezan, S. J.; Shiva, D. K. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *270*, 236.
- [7] Sinay, T. G.; Sysko, R. J. *EP 0331314*, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 77211h].
- [8] Xiao, B.-K.; Huang, R.-Q.; Yang, J.-Y.; Dong, J.-X.; Zhen, B.; Liu, S.-C. *Lishizhen Med. Mater. Med. Res.* **2013**, *24*, 854 (in Chinese). (肖炳坤, 黄荣清, 杨建云, 董俊兴, 甄蓓, 刘曙晨, 时珍国医国药, **2013**, *24*, 854.)
- [9] Yang, H.; Hu, G.-Y.; Chen, J.; Wang, Y.; Wang, Z.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5210.
- [10] Ortari, G.; Schiano M. A.; Morera, E.; Nalli, M.; Di, M. V.; De, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5614.
- [11] Yoshiyasu, F.; Fuzen, O.; Sensuke, K.; Yoshio, O. *JP 61007267*, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 85185y].
- [12] Zhu, Z.-Y.; Yang, Y.; Tao, Y.; Wu, Y.-H.; Wu, G.-Q. *J. Univ. Sci. Technol. China* **1987**, *17*, 336 (in Chinese). (朱胄远, 杨云, 陶莹, 莫东荣, 伍越环, 吴恭谦, 中国科学技术大学学报, **1987**, *17*, 336.)
- [13] Wu, Y.-H.; Zhu, Z.-Y.; Xi, Y.; Liu, L.; Wu, G.-Q.; Zhang, C. *J. Univ. Sci. Technol. China* **1991**, *21*, 163 (in Chinese). (伍越环, 朱胄远, 席英, 刘雷, 吴恭谦, 张超, 中国科学技术大学学报, **1991**, *21*, 163.)
- [14] Mares, D.; Bonora, A.; Sacchetti, G.; Rubini, M.; Romagnoli, C. *Cell Biol. Int.* **1997**, *21*, 397.
- [15] Sun, X.-M.; Mao, Y.-H. *J. Anhui Univ. Nat. Sci. Ed.* **1991**, *1*, 65 (in Chinese). (孙熊鸣, 毛羽华, 安徽大学学报(自然科学版), **1991**, *1*, 65.)
- [16] Xi, M.-M.; Zhang, S.-Q.; Wang, X.-Y.; Fang, K.-Q.; Gu, Y. *Int. J. Pharm.* **2005**, *298*, 91.
- [17] Zhang, J.-Z.; Wu, J.; Wang, Y.-Z.; Zhao, D.-J.; Jia, H.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2344 (in Chinese). (张继振, 吴健, 王雅珍, 赵德建, 贾洪斌, 有机化学, **2012**, *32*, 2344.)
- [18] Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, B.; Toupet, L.; van de Weghe, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979.
- [19] Weiss, R. *Org. Synth.* **1943**, *2*, 61.
- [20] Vejdeck, Z. J.; Newmacek, O.; Musil, V.; Simek, A.; Czech, C. *Chem. Commun.* **1964**, *29*, 776.
- [21] Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F.; Stabile, P.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067.
- [22] Wu, J.; Zhang, J.-Z.; Wang, Y.-Z.; Jia, H.-B. *Chem. Res. Appl.* **2012**, *24*, 791 (in Chinese). (吴健, 张继振, 王雅珍, 贾洪斌, 化学研究与应用, **2012**, *24*, 791.)
- [23] Hormann, R. E.; Potter, D. W.; Chortyk, O.; Tice, C. M.; Carlson, G. R.; Meyer, A.; Opie, T. R. *US 20146*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2009**, *149*, 571286].
- [24] Xiao, X. S.; Antony, S.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1408.
- [25] Abaev, V. T.; Dmitriev, A. S.; Gutnov, A. V.; Podelyakin, S. A.; Butin, A. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1195.
- [26] Petersen, H. *WO 9819513*, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 4572].
- [27] Pokhodylo, N. T.; Matychuk, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 140.
- [28] Zhang, H.-Y.; Zhang, S.-L.; Liu, L.; Luo, G.-S.; Duan, W.-H.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *75*, 368.
- [29] Xiao, X.-S.; Antony, S.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1408.
- [30] Menear, K. A.; Javadi, M. H.; Gomez, S.; Hummersone, M. G.; Lence, C. F.; Martin, N. M. B.; Rudge, D. A.; Roberts, C. A.; Blades, K. *US 192156*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 198435].
- [31] Abaev, V. T.; Dmitriev, A. S.; Gutnov, A. V.; Podelyakin, S. A.; Butin, A. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1195.
- [32] Susumu, K.; Nobuhiro, H.; Takeaki, M.; Wataru, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3160.
- [33] Wang, J.-Y.; Johnson, D. M. *Polym. Int.* **2009**, *58*, 1234.
- [34] Iulia M.; Ion C.; Sorana I.; Elena M.; Mihaela, H. *Rev. Roum. Chim.* **2010**, *55*, 1039.
- [35] Fumio, S.; Shoji, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2698.
- [36] Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228.
- [37] Sagadevana A.; Hwanga K. C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3421.
- [38] Islam A. M.; Khalil A. M.; El-Maghraby A. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1274.
- [39] Priyadip, D.; Manoj, K. K.; Amal, K. M.; Eringathodi, S.; Bishwajit, G.; Amitava, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2263.
- [40] Hu, R. R.; Jose, L. M.; Mario, R.; Chunmei, D.; Cathy, K. W. J.; Jacky, W. Y. L.; Matthew, M. F. Y.; Gabriel, R.; Ben Z. T. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 232.
- [41] Maryanoef, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 86.

(Li, L.; Lu, Z.)