离子液体中氯钯化启动的串联环化构建饱和 γ -丁内酯反应研究李建晓^a 李春生^a 杨少容^{*,a} 罗 维^b(^a 华南理工大学化学与化工学院)(^b 华南理工大学分析测试中心 广州 510640)

摘要 室温条件下, 发展了一种串联高效、高选择性地构建官能团化的饱和 γ -丁内酯的新方法. 实验表明, 以易得的炔烃衍生物和 4-戊烯酸为底物, PdCl_2 为催化剂, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂, 离子液体 $[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$ 为溶剂, 无添加配体的情况下, 以中等及优良的产率(69%~93%)合成了系列官能团化的饱和 γ -丁内酯衍生物. 其结构均经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS 及 HRMS 确证. 该方法具有反应条件温和、底物适用范围广、环境友好等优点, 为含饱和 γ -丁内酯结构单元的天然产物及复杂药物分子的合成提供了一种新途径.

关键词 离子液体; 氯钯化; 炔烃; 4-戊烯酸; 饱和 γ -丁内酯

Chloropalladation Triggering the Cascade Annulation to Construct Functionalized Saturated γ -Lactones in Ionic LiquidsLi, Jianxiao^a Li, Chunsheng^a Yang, Shaorong^{*,a} Luo, Wei^b(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640)(^b Analytical and Testing Center, South China University of Technology, Guangzhou 510640)

Abstract A highly efficient and mild palladium-catalyzed cascade annulation has been developed to afford functionalized γ -lactones in moderate to good yields with high regio- and diastereo-selectivities in ionic liquids. Their structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. Moreover, this reaction provided a novel and convenient methodology for the construction of naturally occurring biologically active γ -lactones.

Keywords ionic liquids; chloropalladation; alkynes; pent-4-enoic acid; saturated γ -lactones

饱和的 γ -丁内酯化合物是重要的五元氧杂环化合物, 近年来被广泛应用于合成化学、生物化学等多个领域^[1]. 特别是作为一种具有广泛生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎等生物活性的药效团^[2], 饱和的 γ -丁内酯化合物已成为目前新型药物研究与开发的热点和重点^[3]. 同时, 随着合成化学和药物化学的发展, 饱和的 γ -丁内酯衍生物的合成策略也备受关注并在近年来得到极大的发展^[4]. 其中, 过渡金属催化的交叉偶联反应作为合成杂环化合物最经典的策略, 在构建氮杂以及氧杂环的化合物方面显示其高效性^[5], 尤其是在合成饱和的 γ -丁内酯类化合物中显示其独特的、最具效力的优势. 在这类反应中, 比较具有代表性的过渡金属分别为 Pd ^[6], Au ^[7], Ru ^[8], Co ^[9]等.

另外, 绿色化学(或环境友好化学)已经引起化学家

的足够重视, 并成为当前国际科学研究的热点与前沿^[10]. 同样地, 绿色有机合成作为绿色化学的一个重要组成部分也愈来愈受到关注^[11]. 近年来, 寻找可替代的绿色溶剂是绿色有机合成努力的方向之一. 目前, 可替代的新型反应介质主要包括水^[12]、超临界流体^[13]、全氟烃^[14]、液态聚乙二醇^[15]和离子液体^[16]等. 离子液体作为新兴的绿色化学溶剂, 反应可在均相催化反应体系中进行, 对水和空气稳定, 便于反应操作和处理, 易回收, 有望解决化学反应过程中出现的污染问题^[17].

因此, 我们课题组在前期工作的研究基础上^[18,19], 进一步以系列炔烃衍生物和易得的 4-戊烯酸为底物, 在离子液体中研究了它们的串联环化反应. 结果表明, 以 PdCl_2 作催化剂, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 作氧化剂, 离子液体 $[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$ 作溶剂, 室温条件下能以较高产率(69%~

* E-mail: lisryang@scut.edu.cn

Received November 14, 2014; revised December 3, 2014; published online December 15, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21102047, 31101221).

国家自然科学基金(Nos. 21102047, 31101221)资助项目.

93%)简捷、高选择性地合成系列官能团化的饱和 γ -丁内酯衍生物(Eq. 1).

1 结果与讨论

1.1 串联环化反应的条件优化

为了得到优化的反应条件,实验过程中以苯基丙炔酸甲酯(**1a**)与 4-戊烯酸(**2a**)为底物对串联环化反应进行了研究,考察了离子液体的种类、催化剂的种类以及氧化剂的种类等对反应的影响,具体结果如表 1 所示.

离子液体的考察(Entries 2~7)发现,当使用 $[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$ 作溶剂时,反应有较好的 GC 转化率和较

高的选择性;其他离子液体,如 $[\text{Bmim}]\text{Cl}$, $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$, $[\text{Bmim}]\text{PF}_6$, $[\text{BuPy}]\text{Cl}$ 以及 $[\text{C}_2\text{OHmim}]\text{Cl}$, 反应的 GC 转化率和选择性并没有提高,故认为该条件下, $[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$ 是较为合适的离子液体. 温度对比试验(Entries 7, 8)表明,当升高温度至 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 时,反应的 GC 转化率并未提高,反而反应的选择性出现略微的降低(Entry 8).

氧化剂的筛选表明(Entries 7, 9~12),当使用 2 equiv. $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 作氧化剂时,反应有较好的转化率和较高的选择性,其他氧化剂,诸如 O_2 , BQ, DDQ 以及 AgNO_3 , 反应的 GC 转化率和选择性并没有得到提高. 进一步地,催化剂种类筛选实验表明(Entries 7, 13~17),当使用 PdCl_2 作为催化剂,反应具有较好的 GC 转化率和选择性(Entry 7),故确定 PdCl_2 作为该条件下的最佳催化剂. 常规溶剂的进一步考察(Entries 18~20)显示, DMF, CH_3CN 以及 THF 的使用,反应的 GC 转化率和选择性均出现不同程度的降低.

因此,优化后较合适的反应条件为:室温下,反应溶剂为 $0.5\text{ mL } [\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$, 催化剂为 $3\text{ mol}\% \text{ PdCl}_2$, 氧化剂为 2 equiv. $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

表 1 苯基丙炔酸甲酯(**1a**)与 4-戊烯酸(**2a**)的串联环化反应的条件优化^a

Table 1 Optimization of conditions for the cascade annulation reaction of **1a** with **2a**

Entry	Cat. [Pd]	Oxidant	Solvent	GC yield/%	Z/E ^b
1	—	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Bmim}]\text{Cl}$	—	—
2	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Bmim}]\text{Cl}$	Trace	—
3	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{BuPy}]\text{Cl}$	Trace	—
4	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$	—	—
5	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Bmim}]\text{PF}_6$	Trace	—
6	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{OHmim}]\text{Cl}$	17	98/2
7	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	93	98/2
8 ^c	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	93	90/10
9	PdCl_2	O_2 balloon	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	81	93/7
10	PdCl_2	BQ	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	27	93/7
11	PdCl_2	DDQ	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	36	93/7
12	PdCl_2	AgNO_3	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	88	93/7
13	PdBr_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	73	96/4
14	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	67	77/23
15	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	—	—
16	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	76	98/2
17	$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$	71	98/2
18	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	DMF	40	57/43
19	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	85	54/46
20	PdCl_2	$\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	THF	64	56/44

^a 反应条件: **1a** (0.25 mmol), **2a** (0.3 mmol), 3 mol% 钯催化剂, 2 equiv. 氧化剂, 离子液体(0.5 mL), 空气氛围下反应 12 h; ^b GC-MS 确定 Z/E 比例; ^c 反应在 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 进行; $[\text{Bmim}]\text{Cl}$: 氯化 1-丁基-3-甲基咪唑; $[\text{BuPy}]\text{Cl}$: 氯化 *N*-丁基吡啶; $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$: 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐; $[\text{Bmim}]\text{PF}_6$: 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐; $[\text{C}_2\text{OHmim}]\text{Cl}$: 氯化 1-(2-羟乙基)-3-甲基咪唑; $[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}$: 氯化 1-羧甲基-3-甲基咪唑.

1.2 不同炔烃原料的影响

在优化条件下, 我们进一步考查此催化体系的普适性(表 2). 从表 2 可知: 总的来说, 无论是芳基炔烃还是脂肪类炔烃, 在优化条件下都能以较高的收率和选择性得到目标化合物. 首先, 对芳基炔酸酯的考察表明: 当苯环连接供电子基, 比如甲基、乙基、苯基以及苯氧基时(**1c**~**1f**), 反应通常都能得到中等到良好的收率; 二取代的苯基炔酸酯(**1g**), 也能实现较高产率的转化; 同时, 反应也从侧面说明了芳环上取代基位置的不同, 对反应几乎没有显著影响(**3c**, **3d**). 进一步地, 当苯环连接吸电子基, 比如溴原子以及三氟甲基时(**1h**, **1i**), 也都能实现中等到优秀产率的转化. 其次, 烷基炔酸酯(**1l**, **1m**) 在优化条件下也能实现高产率的转化. 接下来, 对不同炔酸酯种类的考察表明, 无论是甲酯、乙酯、叔丁酯还是苄酯, 反应均能实现优良产率的转化. 值得注意的是, 4-苯基-3-丁炔-2-酮(**1n**)在优化条件下能以 93% 的收率得到目标化合物. 最后, 反应活性不高的炔氯(如 **1p**), 也能以 74% 的收率得到预期的产物.

表 2 炔烃与 4-戊烯酸的串联环化反应^a

Table 2 Cascade annulation reaction of alkynes with pent-4-enoic acid

Entry	1	R ¹	R ²	R ³	Time/h	3	Yield ^b /%
1	1a	Ph	COOMe	H	12	3a	87
2	1b	Ph	COOEt	H	12	3b	91
3	1c	2-MeC ₆ H ₄	COOEt	H	12	3c	83
4	1d	4-EtC ₆ H ₄	COOEt	H	12	3d	86
5	1e	4-PhC ₆ H ₄	COOEt	H	12	3e	80
6	1f	4-PhOC ₆ H ₄	COOEt	H	16	3f	75
7	1g	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	COOEt	H	16	3g	72
8	1h	4-BrC ₆ H ₄	COOEt	H	12	3h	80
9	1i	4-CF ₃ C ₆ H ₄	COOEt	H	18	3i	69
10	1j	Ph	COOt-Bu	H	12	3j	81
11	1k	Ph	COOBn	H	12	3k	78
12	1l	Me	COOEt	H	16	3l	83
13	1m	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	COOMe	H	16	3m	88
14	1n	Ph	COMe	H	24	3n	93
15	1o	Ph	COOMe	Me	12	3o	85
16	1p	4-BrC ₆ H ₄	Cl	H	24	3p	74

^a 反应条件: **1** (0.25 mmol), **2** (0.3 mmol), 3 mol% PdCl₂, 2 equiv. CuCl₂·2H₂O, 0.5 mL [C₂O₂mim]Cl, 空气氛围下室温反应; ^b 分离产率.

根据上述实验结果以及参考相关文献描述, 该反应

的可能机理是: 在离子液体中, 炔烃化合物在金属钯催化下发生反式卤钯化反应形成烯基钯中间体^[18]; 接下来, 4-戊烯酸碳碳双键插入到烯基钯中间体的 C-Pd 键中, 同时, 羟基与钯物种配位^[18h,18i], 最终经过还原消除得到目标化合物.

1.3 离子液体的循环使用

以苯基丙炔酸甲酯(**1a**)与 4-戊烯酸(**2a**)的串联环化反应为模板, 3 mol% PdCl₂ 为催化剂, 2 equiv. CuCl₂·2H₂O 为氧化剂, 0.5 mL [C₂O₂mim]Cl 为溶剂, 室温下考察离子液体循环使用情况, 实验结果见表 3.

表 3 离子液体的循环使用性能^a
Table 3 Reusability of the ionic liquid

Run	Time/h	Yield ^b /%	Z/E ^b
1	12	93	98/2
2	12	92	98/2
3	16	85	89/11
4	24	64	75/25
5 ^c	12	93	98/2

^a 苯基丙炔酸甲酯(**1a**) (0.5 mmol), 4-戊烯酸(**2a**) (0.6 mmol), 0.5 mL [C₂O₂mim]Cl, 空气氛围下室温反应; ^b GC 转化率; ^c 加入 1 equiv. HCl.

离子液体的循环使用考察表明: 该催化体系可以循环利用 3 次而催化效率没有明显降低. 当使用第 4 次时, 由于体系卤离子浓度以及 H⁺ 浓度降低, 目标化合物的 Z/E 比和收率均出现明显降低; 如若再次加入等物质的量的 HCl 时, 反应体系重新表现出较高的催化活性和选择性(表 3, Run 5). 这一方面为离子液体的再生提供了可能, 另一方面也证实了上述推测的正确性.

1.4 产物结构表征

所得化合物的结构经 IR、¹H NMR、¹³C NMR、MS 和 HRMS 确证. 红外测试结果表明, 目标化合物波数在 3048~3030 cm⁻¹ 的较强吸收峰为 C=C-H 伸缩振动吸收峰, 波数在 1788~1780 cm⁻¹ 的吸收峰为 C=O 伸缩振动吸收峰, 波数在 1640~1600 cm⁻¹ 的吸收峰为 C=C 伸缩振动吸收峰. 分析目标化合物的 ¹H NMR 可知, δ 为 4.43~4.87 处出现的多重峰为饱和 γ-丁内酯 C(5)位饱和氢的化学位移.

2 结论

本文实现了以易得的炔烃衍生物和 4-戊烯酸为底物, 通过串联环化反应构建系列饱和 γ-丁内酯衍生物. 研究表明: 在 PdCl₂ (3 mol%), 2 equiv. CuCl₂, 0.5 mL [C₂O₂mim]Cl, 室温条件下, 各种炔烃衍生物与 4-戊烯酸均能以中等及优良的产率得到目标化合物, 而且反应表现出较好的区域选择性和立体选择性. 另外, 该反应条件温和, 易于操作和处理, 为含饱和 γ-丁内酯结构

单元的天然产物及复杂药物分子的合成提供了一种简便的途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

美国 PERKIN-ELIMER 1730 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片; 德国 Bruker 公司 400 MHz DRX-400 核磁共振仪, 溶剂 CDCl_3 , 内标 TMS; 美国 LCQ Deca XP MAX 液相色谱-质谱联用仪(或美国 FINNIGAN TRACE DSQ 质谱仪, 70 eV); 河南省予华仪器有限公司 X-5 型显微熔点仪。

所有试剂均为市售分析纯, 未经进一步纯化。离子液体 ($[\text{Bmim}]\text{Cl}^{[20]}$, $[\text{Bmim}]\text{BF}_4^{[21]}$, $[\text{Bmim}]\text{PF}_6^{[21]}$, $[\text{Bu-Py}]\text{Cl}^{[22]}$, $[\text{C}_2\text{OHmim}]\text{Cl}^{[23]}$, $[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{Cl}^{[24]}$) 参考相应文献合成。

3.2 实验方法

25 mL 烧瓶中加入 0.25 mmol 炔烃(**1a**~**1p**), 0.3 mmol 4-戊烯酸(**2**), 3 mol% PdCl_2 , 0.5 mL 离子液体, 空气氛围下室温磁力搅拌, TLC 跟踪。反应结束后, 往溶液中加入 10 mL 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3), 萃取, 有机层无水硫酸镁干燥, 减压旋干得粗品, 柱层析得 **3a**~**3p**。目标化合物的结构经 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 和 HRMS 确证。

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-苯丙烯酸甲酯(**3a**): 黄色液体, 产率 87%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52~7.41 (m, 5H), 4.50~4.43 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.16 (dd, $J=16.8$, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=16.4$, 6.4 Hz, 1H), 2.55~2.48 (m, 2H), 1.99~1.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.0, 167.1, 140.2, 137.7, 130.3, 128.6, 128.1, 122.3, 74.9, 51.8, 37.0, 31.1, 29.6; IR (KBr) ν : 3045, 2930, 1780, 1718, 1625, 1500, 1447, 1415, 1156 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 128, 171, 189, 216, 244, 276, 294. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.0732, found 295.0725.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-苯丙烯酸乙酯(**3b**): 黄色液体, 产率 91%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.44 (m, 5H), 4.46 (dt, $J=13.2$, 6.8 Hz, 1H), 4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J=16.8$, 7.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=16.4$, 6.4 Hz, 1H), 2.55~2.44 (m, 2H), 1.99~1.90 (m, 2H), 1.25 (t, $J=8.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.5, 167.1, 140.1, 137.8, 130.3, 128.6, 128.1, 122.4, 75.0, 60.7, 37.0, 31.1, 29.8, 14.2; IR (KBr) ν : 3043, 2920, 1786, 1730, 1625, 1510, 1442, 1155 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 128, 155, 173, 218, 276, 308. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.0888,

found 309.0883.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-(2-甲基苯)丙烯酸乙酯(**3c**): 黄色液体, 产率 83%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=18.0$, 10.0 Hz, 3H), 4.68~4.58 (m, 1H), 4.16 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J=17.6$, 7.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=18.0$, 5.6 Hz, 1H), 2.51 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17~1.94 (m, 2H), 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 165.3, 135.7, 135.6, 130.2, 129.7, 128.3, 125.8, 75.0, 60.7, 35.7, 31.7, 29.8, 19.3, 14.2; IR (KBr) ν : 3042, 2926, 1785, 1718, 1610, 1511, 1503, 1454, 1400, 1149 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 105, 115, 195, 223, 251, 290, 322. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.1045, found 323.1039.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-(4-乙基苯)丙烯酸乙酯(**3d**): 黄色液体, 产率 86%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.81 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.13 (dd, $J=13.8$, 7.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=13.8$, 6.0 Hz, 1H), 2.69~2.47 (m, 4H), 2.39 (dt, $J=14.4$, 6.4 Hz, 1H), 2.08 (dt, $J=21.2$, 8.4 Hz, 1H), 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.6, 167.5, 145.9, 143.4, 136.0, 128.1, 127.6, 127.4, 78.5, 61.3, 37.6, 28.7, 28.5, 27.2, 15.4, 13.4; IR (KBr) ν : 3048, 2921, 1784, 1713, 1616, 1533, 1500, 1458, 1402, 1146 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 128, 177, 207, 267, 281, 336. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.1201, found 337.1198.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-(4-苯基苯)丙烯酸乙酯(**3e**): 黄色液体, 产率 80%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~7.55 (m, 4H), 7.47~7.35 (m, 5H), 4.83 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J=13.8$, 7.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, $J=13.8$, 6.0 Hz, 1H), 2.69~2.49 (m, 2H), 2.41 (dt, $J=14.4$, 6.4 Hz, 1H), 2.09 (dt, $J=17.8$, 8.4 Hz, 1H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.5, 167.4, 142.9, 142.3, 140.2, 137.5, 128.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.1, 126.8, 78.5, 61.4, 37.7, 28.5, 27.2, 13.4; IR (KBr) ν : 3046, 2928, 1788, 1716, 1622, 1556, 1510, 1500, 1451, 1404, 1148 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 133, 165, 191, 238, 281, 304, 327, 384. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1201, found 385.1195.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-(4-苯氧基苯)丙烯酸乙酯(**3f**): 黄色液体, 产率 75%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=$

8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.81 (dt, $J=13.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.13 (dd, $J=13.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=13.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.66~2.48 (m, 2H), 2.46~2.34 (m, 1H), 2.06 (dt, $J=20.4, 8.6$ Hz, 1H), 0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.5, 167.4, 158.6, 156.2, 142.5, 133.1, 129.9, 129.8, 127.6, 124.1, 119.6, 117.7, 78.5, 61.4, 37.7, 28.5, 27.2, 13.6; IR (KBr) ν : 3038, 2930, 1788, 1716, 1629, 1552, 1500, 1438, 1400, 1156 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 105, 115, 150, 177, 207, 281, 335, 370, 400. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.1150, found 401.1146.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-(3,5-二甲基苯)丙烯酸乙酯(**3g**): 黄色液体, 产率 72%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.81 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J=13.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=13.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J=26.4, 13.6, 7.2$ Hz, 2H), 2.45~2.24 (m, 7H), 2.14~2.01 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.6, 167.5, 143.4, 138.4, 137.8, 131.0, 127.4, 125.8, 78.5, 61.3, 37.5, 28.5, 27.2, 21.1, 13.4; IR (KBr) ν : 3046, 2924, 1783, 1718, 1600, 1523, 1456, 1406, 1128 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 128, 177, 206, 251, 290, 336. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.1201, found 337.1195.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-(4-溴苯)丙烯酸乙酯(**3h**): 黄色液体, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.59~4.52 (m, 1H), 4.41~4.31 (m, 2H), 2.65 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.50~2.39 (m, 2H), 2.28 (td, $J=13.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.77 (dt, $J=17.8, 9.2$ Hz, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.0, 167.0, 135.8, 134.7, 132.0, 130.2, 128.7, 123.8, 78.0, 61.9, 37.4, 28.4, 27.3, 14.1; IR (KBr) ν : 3046, 2931, 1784, 1718, 1622, 1540, 1508, 1465, 1404, 1152 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 128, 149, 207, 269, 304, 342, 358, 386. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.9993, found 386.9992.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-(4-三氟甲基苯)丙烯酸乙酯(**3i**): 黄色液体, 产率 69%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.63~4.55 (m, 1H), 4.46~4.33 (m, 2H), 2.72~2.59 (m, 2H), 2.56~2.39 (m, 2H), 2.35~2.27 (m, 1H), 1.79 (td, $J=17.6, 9.2$ Hz, 1H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 175.9, 166.8, 140.5, 134.1, 131.3 (q, $J=32.0$ Hz), 129.1, 125.8 (q, $J=3.6$ Hz),

125.1 (q, $J=270.0$ Hz), 77.9, 61.9, 37.4, 28.4, 27.3, 14.1; IR (KBr) ν : 3029, 2925, 1786, 1640, 1614, 1450, 1403, 1156 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 173, 227, 292, 331, 357, 376. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.0762, found 377.0755.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-苯丙烯酸叔丁酯(**3j**): 黄色液体, 产率 81%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.31 (m, 5H), 4.85~4.78 (m, 1H), 3.11 (dd, $J=13.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=13.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.66~2.48 (m, 2H), 2.40 (dt, $J=21.8, 11.2$ Hz, 1H), 2.14~1.99 (m, 1H), 1.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.6, 166.3, 141.9, 139.0, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 82.2, 78.6, 37.6, 29.7, 28.5, 27.3; IR (KBr) ν : 3046, 2928, 1780, 1720, 1623, 1516, 1425, 1400, 1145 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 105, 113, 178, 245, 273, 308, 336. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.1201, found 337.1200.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-苯丙烯酸苄酯(**3k**): 黄色固体, 产率 78%. m.p. 116.2~117.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, $J=12.0$ Hz, 4H), 7.22 (dd, $J=16.8, 9.6$ Hz, 4H), 6.89 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.90 (q, $J=12.4$ Hz, 2H), 4.84~4.76 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=13.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J=13.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.64~2.44 (m, 2H), 2.36 (dt, $J=13.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J=20.8, 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.5, 167.2, 143.4, 138.4, 134.6, 129.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.5, 78.4, 67.4, 37.8, 28.5, 27.2; IR (KBr) ν : 3048, 2926, 1786, 1718, 1626, 1526, 1440, 1403, 1149 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 133, 147, 177, 207, 265, 281, 327, 370. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1045, found 371.1040.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-2-丁烯酸乙酯(**3l**): 黄色液体, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.55~4.47 (m, 1H), 4.15 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.13 (dd, $J=16.4, 7.8$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=16.8, 5.6$ Hz, 1H), 2.51 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07~1.99 (m, 1H), 1.97~1.88 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 166.5, 140.2, 120.8, 74.4, 60.7, 34.8, 31.5, 29.8, 26.5, 14.2; IR (KBr) ν : 2921, 2860, 1784, 1746, 1622, 1312, 1157 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 85, 115, 165, 181, 218, 246. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.0732, found 247.0732.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-2-辛烯酸甲酯(**3m**): 黄色液体, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.53~4.47 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.13 (dd, $J=16.4, 7.8$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=16.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.53 (t,

$J=6.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.07~1.98 (m, 1H), 1.95~1.87 (m, 1H), 1.67 (dt, $J=14.0$, 7.2 Hz, 2H), 1.36~1.28 (m, 2H), 0.91 (t, $J=6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.1, 166.7, 145.3, 120.3, 74.4, 51.8, 39.2, 34.6, 31.5, 31.0, 29.6, 26.5, 22.4, 13.9; IR (KBr) ν : 2928, 2853, 1781, 1738, 1629, 1315, 1146 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 113, 149, 167, 191, 207, 235, 288. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.1201, found 289.1198.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-苯丙甲酮(**3n**): 黄色液体, 产率 93%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.36 (m, 5H), 4.81~4.73 (m, 1H), 3.09~2.94 (m, 2H), 2.67~2.48 (m, 2H), 2.40 (dt, $J=14.0$, 6.4 Hz, 1H), 2.02 (dt, $J=21.2$, 8.8 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.1, 176.5, 140.9, 137.9, 137.4, 130.4, 129.0, 128.8, 78.6, 38.7, 30.5, 28.4, 27.6 ppm; IR (KBr) ν : 3044, 2926, 1782, 1724, 1622, 1506, 1428, 1403, 1139 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 129, 159, 176, 219, 243, 278. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.0782, found 279.0777.

(*S,Z*)-3-氯-2-[(4,4-二甲基-5-氧代-2-四氢呋喃基)甲基]-3-苯丙烯酸甲酯(**3o**): 黄色液体, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.29 (m, 5H), 4.76~4.67 (m, 1H), 3.91 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J=14.0$, 6.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, $J=14.0$, 5.6 Hz, 1H), 2.23 (dd, $J=12.8$, 6.0 Hz, 1H), 1.97~1.91 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 181.3, 167.4, 142.7, 138.7, 129.3, 128.2, 128.1, 128.0, 74.9, 61.3, 42.6, 40.4, 37.9, 25.1, 24.5, 13.3; IR (KBr) ν : 3030, 2931, 1788, 1723, 1630, 1506, 1424, 1400, 1148 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 85, 151, 177, 191, 207, 292, 336. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.1201, found 337.1201.

(*S,Z*)-[3-(4-溴苯基)-2,3-二氯烯丙基]-5-二氢呋喃-2(3*H*)-酮(**3p**): 黄色液体, 产率 74%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.87 (tt, $J=12.6$, 6.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=14.8$, 8.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=14.8$, 4.4 Hz, 1H), 2.57~2.46 (m, 1H), 2.45~2.30 (m, 2H), 1.76 (tt, $J=12.8$, 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.0, 135.6, 133.3, 132.0, 130.4, 123.6, 121.3, 78.0, 43.5, 28.3, 27.2; IR (KBr) ν : 3046, 2922, 1786, 1728, 1622, 1545, 1425, 1403, 1146 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 115, 149, 193, 230, 275, 327, 348. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.9392, found 348.9386.

辅助材料(Supporting Information) 提供了所有新化合物核磁 ^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] (a) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Dierker, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 197.
(b) Devalankar, D. A.; Karabal, P. U.; Sudalai, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1280.
- [2] (a) Tener, G. M.; van Tamelen, E. E.; Strong, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3623.
(b) He, M.; Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1823.
(c) Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747.
(d) Woods, J. R.; Mo, H.; Bieberich, A. A.; Alavanja, T.; Colby, D. A. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 27.
- [3] (a) Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 43.
(b) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426.
- [4] (a) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3401.
(b) Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7201.
(c) Berkenbusch, T.; Bruckner, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11461.
(d) Greatrex, B. W.; Kimber, M. C.; Taylor, D. K.; Fallon, G.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5307.
(e) Liu, G.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 127.
(f) Huang, L.; Jiang, H.; Qi, C.; Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17652.
(g) Zhou, L.; Tan, C. K.; Jiang, X.; Chen, J. F.; Yeung, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15474.
- [5] Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**.
- [6] Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4373.
- [7] Shu, C.; Liu, M. Q.; Sun, Y. Z.; Ye, L. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4958.
- [8] Steward, K. M.; Gentry, E. C.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7329.
- [9] Kramer, J. W.; Joh, D. Y.; Coates, G. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5581.
- [10] (a) Horváth, I. T.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169.
(b) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 588.
(c) Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4467.
- [11] Lu, X. Y. *Prog. Chem.* **1998**, *10*, 123 (in Chinese).
(陆熙炎, 化学进展, **1998**, *10*, 123.)
- [12] (a) Lindstroem, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751.
(b) Li, C. J.; Chen, J. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68.
- [13] Leitner, W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746.
- [14] Horváth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641.
- [15] Zhang, S. B.; Ding, M. X.; Gao, L. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 159 (in Chinese).
(张锁波, 丁孟贤, 高连勋, 有机化学, **2002**, *22*, 159.)
- [16] (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
(b) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
- [17] Deng, Y. Q. *Ionic Liquids-Properties Preparation and Application*, China Petrochemical Press, Beijing, **2006** (in Chinese).
(邓友全, 离子液体-性质制备与应用, 中国石化出版社, 北京,

- 2006.)
- [18] (a) Yang, S.; Jiang, H.; Chen, H.; Xu, Y.; Luo, W. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2121.
(b) Yang, S.; Jiang, H.; Li, Y.; Chen, H.; Luo, W.; Xu, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2930.
(c) Li, J.; Yang, S.; Huang, L.; Chen, H.; Jiang, H. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11529.
(d) Li, J.; Yang, S.; Jiang, H.; Wu, W.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12477.
(e) Li, J.; Yang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2407 (in Chinese).
(李建晓, 杨少容, 有机化学, **2013**, *33*, 2407.)
(f) Yang, S.; Ling, C.; Ma, J.; Zhang, L.; Li, J.; Luo, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1148 (in Chinese).
(杨少容, 凌厂围, 马建业, 张蕾, 李建晓, 罗维, 有机化学, **2014**, *34*, 1148.)
(g) Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Qi, C.; Deng, Z.; Jiang, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1516.
(h) Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1381.
(i) Li, J.; Yang, W.; Yang, S.; Huang, L.; Wu, W.; Sun, Y.; Jiang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7219.
- [19] (a) Wu, W.; Jiang, H. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1736.
(b) Wu, W.; Jiang, H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2483.
- [20] Huddleston, J. G.; Willauer, H. D.; Swatloski, R. P.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **1998**, 1765;
- [21] Park, S.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8395.
- [22] Chum, H. L.; Koch, V. R.; Miller, L. L.; Osteryoung, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3264.
- [23] Branco, L. C.; Rosa, J. N.; Ramos, J. J. M.; Afonso, C. A. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3671.
- [24] Miao, C. X.; He, L. N.; Wang, J. Q.; Wang, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2209.

(Cheng, F.)