一种简便合成多取代呋喃的新方法

邹雯^a 贺峥嵘^b 贺峥杰^{*a}^(a) 南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津化学化工协同创新中心 天津 300071)^(b) 湖北工程学院化学与材料科学学院 孝感 432000)

摘要 在三丁基膦和碱的共同作用下, 炔酯、芳香醛和酰氯顺利发生四组分串联环化反应, 以中等收率生成三或四取代呋喃, 反应经原位生成的磷叶立德活性中间体所进行的分子内 Wittig 反应模式完成, 具有反应条件温和及底物范围广泛的特点, 为多取代呋喃的合成提供了简便的新方法。

关键词 呋喃; 合成; 叔膦; 多组分反应; Wittig 反应

A Facile and New Synthetic Method of Polysubstituted Furans

Zou, Wen^a He, Zheng-Rong^b He, Zhengjie^{*a}^(a) State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Nankai University, Tianjin 300071)^(b) College of Chemistry and Material Science, Hubei Engineering University, Xiaogan 432000)

Abstract With the treatment of tributylphosphine and base, alkynoates, aromatic aldehydes and acyl chlorides readily undergo a four-component cascade annulation reaction, giving tri- or tetra-substituted furans in moderate yields. The reaction presumably proceeds through an intramolecular Wittig reaction step of the *in situ* generated phosphorus ylide intermediate. The annulation reaction features mild reaction conditions and broad substrate scope, and accordingly constitutes a facile and new synthetic method of polysubstituted furans.

Keywords furans; synthesis; phosphines; multicomponent reactions; Wittig reaction

多取代呋喃代表了一类重要的分子结构。这一结构广泛存在于天然产物和药物分子之中^[1]; 带有不同取代基的呋喃化合物也是常用的有机合成中间体^[2], 因此, 如何有效地合成多取代呋喃一直是有机化学家关注的课题, 多年来也报道了一些有效的合成方法^[3]。在已有的合成方法中, 无论是经典的方法^[4], 还是近年来新发展的方法^[5], 均依赖于带有特殊官能团的反应底物的环化反应来实现多取代呋喃的合成, 方法的适用范围以及呋喃环上取代基的类型由此受到相当程度的限制, 因此, 发展从简单易得的原料出发, 且可以灵活引入不同取代基的多取代呋喃合成新方法就显得尤为必要。

近年来, 一系列化学计量叔膦参与的环化反应揭示了一种合成多取代呋喃的新策略^[6]。在这些合成反应中, 原位形成的磷叶立德中间体所进行的分子内 Wittig 反

应, 常常是完成呋喃环构建的关键步骤。根据这一有效的合成策略, 并且作为我们基于磷叶立德化学发展环状化合物串联合成方法学研究课题的一部分^[7], 最近我们以简单的缺电子端烯和酰氯(或者酸酐)为原料, 实现了三丁基膦参与下、以多组分多重串联的方式高效合成四取代呋喃的新方法(Scheme 1), 该反应可能经 C-酰基化/O-酰基化/C-酰基化/分子内 Wittig 反应四重串联步骤完成^[6g]。作为该项研究工作的延续, 我们以简单的炔酯、醛以及酰氯为原料, 进一步实现了三丁基膦参与的四组分串联环化反应, 该反应为合成三或四取代呋喃提供了简便而有效的新途径。

1 结果与讨论

2007 年 Kwon 等^[8]报道, 在温和条件下, 三烷基膦、

* E-mail: zhengjiehe@nankai.edu.cn

Received March 16, 2015; revised March 30, 2015; published online April 10, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21272119, 21121002), and the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2007ABA375).

国家自然科学基金(Nos. 21272119, 21121002)、湖北省自然科学基金(No. 2007ABA375)资助项目。

图式 1 从简单缺电子端烯合成四取代呋喃

Scheme 1 Synthesis of tetrasubstituted furans from simple terminal activated olefins

炔酸酯与芳香醛能够以高收率生成烯醇磷内盐。根据这一研究结果,我们设想,在碱存在下,采用酰氯经 *O*-酰基化反应捕获此烯醇磷盐中间体,然后经分子内 Wittig 反应完成关环,有望实现一种合成多取代呋喃的新方法。根据这一设想,在预先确定的反应条件下,我们首先对模型反应进行了探索(表 1)。在室温和氮气保护下,向丁炔二酸二乙酯(**1a**) (0.30 mmol)和苯甲醛(**2a**) (0.30 mmol)的四氢呋喃(2.0 mL)溶液中,搅拌下按顺序加入三丁基磷(0.45 mmol)、丙酰氯(**3a**) (0.33 mmol)以及三乙胺(0.36 mmol),由此得到的反应混合物在室温下继续搅拌 24 h,然后经硅胶柱层析分离,以 49%收率得到预期的四取代呋喃(**4a**) (表 1, Entry 1)。

根据这一可喜的结果,我们进一步对模型反应条件进行了优化(表 1)。将炔酯与苯甲醛的投料比增加至 1 : 3 时, **4a** 产物收率显著提高至 72%(表 1, Entries 1~3); 保持其他条件不变的情况下,对叔磷进行了筛选: 亲核

性相对较弱的三苯基磷完全不能产生呋喃; 而其他苯基取代的叔磷也仅以低收率生成预期产物(表 1, Entries 4~6)。这一结果与我们以前的研究结果相一致, 亲核性强的三烷基磷有利于原位形成的磷叶立德活性中间体经分子内 Wittig 反应实现关环^[7c]。对有机碱的筛选结果表明, 常用有机胺如 DBU、DMAP 及 DABCO 均能以中等收率完成该反应(表 1, Entries 7~9), 但仍以三乙胺的效果最好。最后, 对不同的溶剂进行了调查, 反应在甲苯、二氯甲烷、乙腈或 1,4-二氧六环介质中均能顺利发生, 但产物收率相对较低(表 1, Entries 10~13)。至此, 我们基本确定了最佳反应条件(表 1, Entry 3)。

在优化的反应条件下, 我们对该反应底物适用范围进行了探索。以丁炔二酸二乙酯(**1a**)、丙酰氯(**3a**)和苯甲醛(**2a**)为代表性反应物, 对一系列芳香醛发生的多组分串联环化反应进行了研究(表 2, Entries 1~10), 发现除 2-氯苯甲醛、4-甲氧基苯甲醛和 4-吡啶甲醛以较低收率生成相应的四取代呋喃外(表 2, Entries 4, 5 和 7), 其他芳香醛均能以中等收率获得预期的产物, 但脂肪醛的尝试均未能获得预期的呋喃产物。以炔酯 **1a** 和苯甲醛(**2a**)为代表性反应物, 对酰氯底物范围进行了探索(表 2, Entries 11~20), 发现该反应对酰氯底物具有很好的适用范围, 不同结构的脂肪酰氯和芳香酰氯均能以中等收率生成相应的四取代呋喃。最后以 4-吡啶甲醛(**2g**)和代表性的酰氯为反应物, 对典型的炔酯进行了研究(表 2, Entries 21~26), 发现苯基丙炔酸甲酯(**1b**)和丙炔酸甲

表 1 模型反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the model reaction conditions

$\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Et} \quad \text{1a} + \text{PhCHO} \quad \text{2a} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl} \quad \text{3a} \xrightarrow[\text{r.t., 24 h}]{\text{phosphine, base}}$					
Entry	Substrate molar ratio ^b	Phosphine	Base	Solvent	Yield ^c / % of 4a
1	1.0 : 1.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	Et ₃ N	THF	49
2	1.0 : 1.5 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	Et ₃ N	THF	58
3	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	Et ₃ N	THF	72
4	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	Ph ₃ P	Et ₃ N	THF	0
5	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	Ph ₂ PMe	Et ₃ N	THF	15
6	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	PhPMe ₂	Et ₃ N	THF	26
7	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	DBU ^d	THF	52
8	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	DMAP ^e	THF	60
9	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	DABCO ^f	THF	53
10	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	Et ₃ N	Toluene	28
11	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	14
12	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	Et ₃ N	CH ₃ CN	15
13	1.0 : 3.0 : 1.1 : 1.5 : 1.2	<i>n</i> -Bu ₃ P	Et ₃ N	1,4-Dioxane	32

^a Typical conditions: under a nitrogen atmosphere and at room temperature, to a solution of acetylenedicarboxylate (**1a**) and benzaldehyde (**2a**) in a solvent (2.0 mL) were sequentially added phosphine, propionyl chloride (**3a**) and base. The resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. ^b Substrate ratio refers to **1a**/**2a**/**3a**/phosphine/base. ^c Isolated yield based on **1a**. ^d 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. ^e 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridine. ^f 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane.

表 2 多取代呋喃的合成^a
Table 2 Synthesis of polysubstituted furans

Entry	R	R ¹	R ²	R ³	4	Yield ^b /%
1	CO ₂ Et	Et	Ph	Et	4a	72
2	CO ₂ Et	Et	4-ClC ₆ H ₄	Et	4b	56
3	CO ₂ Et	Et	3-ClC ₆ H ₄	Et	4c	40
4	CO ₂ Et	Et	2-ClC ₆ H ₄	Et	4d	28
5	CO ₂ Et	Et	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Et	4e	21
6	CO ₂ Et	Et	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	4f	59
7	CO ₂ Et	Et	4-Pyridyl	Et	4g	23
8	CO ₂ Et	Et	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Ph	4h	36
9	CO ₂ Et	Et	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	4i	43
10	CO ₂ Et	Et	2-Furyl	Ph	4j	62
11	CO ₂ Et	Et	Ph	Me	4k	51
12	CO ₂ Et	Et	Ph	<i>i</i> -Pr	4l	49
13	CO ₂ Et	Et	Ph	Bn	4m	51
14	CO ₂ Et	Et	Ph	Ph	4n	56
15	CO ₂ Et	Et	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4o	49
16	CO ₂ Et	Et	Ph	3-ClC ₆ H ₄	4p	44
17	CO ₂ Et	Et	Ph	2-ClC ₆ H ₄	4q	44
18	CO ₂ Et	Et	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4r	54
19	CO ₂ Et	Et	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4s	37
20	CO ₂ Et	Et	Ph	2-Furyl	4j	49
21	Ph	Me	4-Pyridyl	Et	4t	70
22	Ph	Me	4-Pyridyl	Ph	4u	49
23	H	Me	4-Pyridyl	Et	4v	52
24	H	Me	4-Pyridyl	Me	4w	35
25	H	Me	4-Pyridyl	<i>i</i> -Pr	4x	38
26	H	Me	4-Pyridyl	Ph	4y	19

^a For a typical procedure, see Experimental section; ^b Isolated yields.

酯(1c)均能顺利地以中等至偏低的收率获得预期产物。其中, 苯基丙炔酸甲酯生成带有 4 个不同取代基的呋喃(表 2, Entries 21~22); 而丙炔酸甲酯则生成相应的三取代呋喃化合物(表 2, Entries 23~26)。因此, 该反应不仅反应条件温和, 且具有灵活的底物适用范围, 为三或四取代呋喃化合物的合成提供了简便的新途径。

根据我们最近的相关报道及 Kwon 课题组^[6g,8]的工作, 对多取代呋喃的生成提出了如 Scheme 2 的可能机理: 首先, 缺电子炔酯 1 在三丁基膦亲核进攻下生成内盐中间体 A, A 与醛反应形成烯醇磷内盐 B, 然后经分子内双键迁移生成烯醇磷内盐 C, C 与酰氯反应生成中间体 D, 最后, D 在三乙胺碱作用下经原位形成的磷叶立德中间体 E 所进行的分子内 Wittig 反应关环, 生成多取代呋喃产物, 并释放出副产物三丁基膦氧化物(Scheme 2)。由此, 呋喃产物的形成应该经历了一个多组分多重串联的反应过程。

2 结论

在三丁基膦和碱的共同作用下, 炔酯、芳香醛和酰氯顺利发生四组分串联环化反应, 以中等收率生成三或四取代呋喃。反应经原位生成的磷叶立德活性中间体所进行的分子内 Wittig 反应模式完成, 具有反应条件温和、原料简单易得、底物范围广的特点, 且通过选择不同反应底物, 可以实现呋喃环上不同取代基的灵活引入, 因此, 该反应为多取代呋喃的合成提供了简便的新方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

反应均在水和无氮保护下进行, 溶剂按常规方法进行纯化和无水处理; ¹H NMR 和 ¹³C NMR 以四甲基硅烷(TMS)为内标在氘代氯仿或氘代二甲亚砜溶液中测定; 高分辨质谱以 ESI 阳离子模式、并采用 TOF 质量分

图式 2 多取代呋喃的可能形成机理

Scheme 2 A plausible mechanism for formation of polysubstituted furans

析方法测定; 红外光谱采用液膜法或 KBr 压片法测定; 柱层析分离以 200~300 目硅胶为固定相、以石油醚 (60~90 °C)/乙酸乙酯混合物为洗脱剂。所用反应原料均为市售试剂。

3.2 多取代呋喃 4 的合成

在室温和氮气保护下, 将三丁基膦(91 mg, 0.45 mmol)、酰氯(0.33 mmol)和三乙胺(36 mg, 0.36 mmol)在搅拌下按顺序加入炔酯(0.3 mmol)与醛(0.9 mmol)的四氢呋喃(2.0 mL)溶液中, 加毕, 反应混合物继续搅拌 24 h。减压下将反应混合物在旋转蒸发器上脱除溶剂, 粗产物经硅胶(200~300 目)柱层析分离提纯[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=40:1~15:1, 梯度洗脱], 得多取代呋喃产物 4。

2-乙基-5-苯基-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4a**): 淡黄色液体, 收率 72%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.42~7.32 (m, 3H), 4.37 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.03 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.36~1.29 (m, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.9, 163.7, 163.3, 150.9, 129.9, 129.6, 129.4, 126.8, 115.3, 114.37, 62.4, 61.4, 21.9, 15.0, 14.8, 13.1; IR (neat) ν : 2981, 2939, 2907, 1719, 1585, 1494, 1309, 1208, 1033, 789, 765 cm⁻¹. HRMS-ProMALDI calcd for C₁₈H₂₀O₅Na [M+Na]⁺ 339.1203, found 339.1200.

2-乙基-5-(4-氯苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4b**): 淡黄色液体, 收率 56%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.64 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.36 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.30 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.02 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.36~1.29 (m, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.4, 163.2, 163.1, 149.7, 135.2, 129.3, 128.0, 127.8, 115.4, 114.2, 62.2, 61.2, 21.6, 14.7, 14.5, 12.7; IR (neat) ν : 2981, 2935, 1721, 1579, 1386, 1209, 1013, 834, 789 cm⁻¹. HRMS-ProMALDI calcd for C₁₈H₁₉ClO₅Na [M+Na]⁺ 373.0813, found 373.0810.

2-乙基-5-(3-氯苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4c**): 淡

黄色液体, 收率 40%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.35~7.27 (m, 2H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.31 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.03 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.38~1.30 (m, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.7, 162.9, 162.6, 148.5, 134.6, 130.7, 129.9, 128.7, 125.9, 123.9, 115.6, 113.8, 61.8, 60.7, 21.1, 14.1, 14.0, 12.2; IR (neat) ν : 2938, 2907, 1721, 1561, 1386, 1302, 1208, 845, 755, 682 cm⁻¹. HRMS-ProMALDI calcd for C₁₈H₂₀ClO₅ [M+H]⁺ 351.0999, found 351.1001.

2-乙基-5-(2-氯苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4d**): 淡黄色液体, 收率 28%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.53~7.45 (m, 2H), 7.38~7.28 (m, 2H), 4.35~4.30 (m, 2H), 4.23~4.18 (m, 2H), 3.01~2.96 (m, 2H), 1.37~1.30 (m, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.6, 163.3, 162.9, 150.7, 134.2, 132.1, 131.0, 130.2, 128.9, 126.7, 117.6, 113.5, 61.4, 61.0, 21.4, 14.5, 14.2, 12.6; IR (neat) ν : 2980, 2933, 1722, 1470, 1264, 1066, 843, 760, 738 cm⁻¹. HRMS-ProMALDI calcd for C₁₈H₂₀ClO₅ [M+H]⁺ 351.0999, found 351.1002.

2-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4e**): 淡黄色液体, 收率 21%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.37~4.27 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.36~1.26 (m, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.5, 163.3, 162.1, 160.4, 151.1, 128.1, 122.1, 114.3, 113.8, 113.4, 61.8, 60.9, 55.6, 21.3, 14.5, 14.3, 12.6; IR (neat) ν : 2980, 2937, 1717, 1508, 1256, 1208, 1105, 1049, 1030, 854, 765 cm⁻¹. HRMS-ProMALDI calcd for C₁₉H₂₂O₆Na [M+Na]⁺ 369.1314, found 369.1317.

2-乙基-5-(4-硝基苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4f**): 黄色固体, 收率 59%。m.p. 83~85 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.86 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.41 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.07 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.38~1.34 (m, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.3, 162.8, 161.0, 146.1, 133.5,

124.9, 122.8, 116.6, 113.1, 60.6, 59.7, 20.0, 12.9, 12.7, 10.9; IR (KBr) ν : 2980, 2940, 1733, 1713, 1606, 1571, 1514, 1345, 1325, 1232, 1108, 1089, 1030, 858, 839, 730, 686 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 384.1059, found 384.1059.

2-乙基-5-(4-吡啶基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4g**): 黄色液体, 收率 23%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.40~1.32 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.4, 164.3, 162.2, 149.4, 146.4, 136.7, 119.4, 118.6, 114.3, 62.2, 60.9, 21.3, 14.2, 14.1, 12.1; IR (neat) ν : 2960, 2927, 1723, 1463, 1337, 1227, 1113, 1030, 844 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1341, found 318.1342.

2-苯基-5-(4-甲氧基苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4h**)^[9]: 黄色液体, 收率 36%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86~7.82 (m, 4H), 7.43~7.40 (m, 3H), 6.98~6.93 (m, 2H), 4.38~4.31 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 1.36~1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.2, 163.8, 160.8, 154.3, 152.3, 129.4, 129.1, 128.6, 127.2, 121.7, 115.8, 114.4, 114.2, 114.0, 61.6, 61.4, 55.4, 14.2, 14.2; IR (neat) ν : 2959, 2927, 2872, 1731, 1606, 1464, 1258, 1176, 1028, 836, 693, 541 cm^{-1} ; HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 417.1314, found 417.1308.

2-苯基-5-(4-三氟甲基苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4i**): 淡黄色液体, 收率 43%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.40~4.33 (m, 4H), 1.38~1.33 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.5, 154.2, 151.5, 131.2 (q, $J=32.7$ Hz), 129.8, 129.3, 128.6, 127.6, 125.6 (q, $J=3.8$ Hz), 124.0 (q, $J=272.3$ Hz), 122.6, 117.2, 115.9, 61.7, 61.6, 14.1; IR (neat) ν : 2983, 2930, 1730, 1510, 1325, 1169, 1069, 846, 692 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 455.1082, found 455.1077.

2-苯基-2,2'-联呋喃-3,4-二甲酸二乙酯(**4j**): 由糠醛与苯甲酰氯制得. 棕色液体, 收率 62%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38~7.33 (m, 3H), 7.22 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.48~6.45 (m, 1H), 4.31~4.27 (m, 4H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.5, 163.0, 152.5, 146.7, 144.3, 144.2, 130.0, 129.1, 129.0, 127.4, 115.9, 114.3, 113.2, 112.4, 62.1, 61.8, 14.7, 14.5; IR

(neat) ν : 2982, 2936, 1731, 1493, 1235, 1216, 1021, 867, 787 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.1001, found 377.1005.

2-甲基-5-苯基-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4k**): 淡黄色液体, 收率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70~7.66 (m, 2H), 7.41~7.34 (m, 3H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.36~1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.8, 162.6, 157.5, 150.0, 128.8, 128.6, 128.3, 125.7, 114.4, 114.2, 61.4, 60.4, 14.0, 13.8, 13.4; IR (neat) ν : 2982, 2933, 1720, 1568, 1211, 1073, 916, 843, 765 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.1052, found 325.1047.

2-异丙基-5-苯基-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4l**): 淡黄色液体, 收率 49%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.42~7.35 (m, 3H), 4.37 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.74~3.67 (m, 1H), 1.37~1.30 (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.2, 165.9, 163.7, 150.8, 130.0, 129.6, 129.4, 126.8, 115.3, 113.5, 62.4, 61.4, 28.1, 21.6, 15.0, 14.8; IR (neat) ν : 2977, 2934, 1721, 1493, 1211, 1035, 843, 790, 766 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353.1365, found 353.1358.

2-苄基-5-苯基-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4m**): 淡黄色液体, 收率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.38~7.28 (m, 8H), 4.39~4.31 (m, 6H), 1.36~1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.4, 163.2, 159.3, 151.4, 137.2, 129.4, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 127.3, 126.6, 115.2, 115.1, 62.2, 61.3, 33.9, 14.7, 14.5; IR (neat) ν : 3063, 2982, 1719, 1583, 1386, 1211, 785, 764, 695 cm^{-1} ; HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 401.1365, found 401.1355.

2,5-二苯基-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4n**)^[6g,10]: 无色液体, 收率 56%.

2-苯基-5-(4-氯苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4o**)^[6b,11]: 淡黄色液体, 收率 49%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J=7.7$ Hz, 4H), 7.45~7.41 (m, 5H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.5, 164.3, 154.1, 153.2, 136.4, 130.4, 129.6, 129.5, 129.3 (2C), 128.2, 128.1, 116.7, 116.6, 62.4 (2C), 14.9 (2C); IR (neat) ν : 2982, 2930, 1728, 1506, 1218, 1056, 823, 787, 692 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.0819, found 421.0822.

2-苯基-5-(3-氯苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4p**): 淡黄色液体, 收率 44%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

7.90~7.84 (m, 3H), 7.77~7.74 (m, 1H), 7.47~7.42 (m, 3H), 7.37 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.40~4.33 (m, 4H), 1.38~1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.5, 163.3, 153.6, 151.4, 134.4, 130.4, 129.7, 129.6, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 127.4, 127.2, 125.4, 116.4, 115.7, 61.6, 61.5, 14.0 (2C); IR (neat) ν : 3068, 2981, 2935, 1730, 1556, 1475, 1384, 1297, 1021, 784, 692 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.0819, found 421.0817.

2-苯基-5-(2-氯苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4q**): 淡黄色液体, 收率 44%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82~7.78 (m, 2H), 7.59~7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42~7.35 (m, 5H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.0, 163.0, 153.7, 153.5, 134.9, 132.9, 131.8, 130.6, 130.2, 129.5, 129.4, 127.5, 127.1, 118.6, 115.7, 100.7, 62.5, 61.8, 14.8, 14.6; IR (neat) ν : 3063, 2982, 2937, 1729, 1609, 1566, 1492, 1370, 1097, 1070, 970, 844 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.0999, found 399.0990.

2-苯基-5-(4-甲基苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4r**): 淡黄色液体, 收率 54%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.46~7.39 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 4.38~4.33 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 163.9, 153.9, 153.0, 140.0, 129.5, 129.3, 129.15, 129.1, 128.6, 127.5, 127.4, 126.3, 115.7, 115.0, 61.6, 61.5, 21.6, 14.2 (2C); IR (neat) ν : 2982, 2932, 1727, 1488, 1326, 1220, 787, 763, 691 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 401.1365, found 401.1367.

2-苯基-5-(4-硝基苯基)-3,4-呋喃二甲酸二乙酯(**4s**)^[12]: 黄色液体, 收率 37%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.39 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.95~7.90 (m, 2H), 7.64~7.54 (m, 3H), 4.41~4.32 (m, 4H), 1.35~1.29 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.4 (2C), 153.8, 149.6, 147.4, 133.6, 130.3, 128.8, 127.8, 127.6, 127.2, 124.0, 117.8, 115.5, 61.8, 61.5, 13.7 (2C); IR (neat) ν : 2927, 2872, 1731, 1606, 1302, 1176, 1028, 957, 836 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.1240, found 410.1235.

2-苯基-2,2'-联呋喃-3,4-二甲酸二乙酯(**4j**): 由苯甲醛和 2-呋喃甲酰氯制得。棕色液体, 收率 49%。

5-乙基-4-苯基-2-(4-吡啶基)-3-呋喃甲酸甲酯(**4t**): 淡黄色液体, 收率 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

8.67 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.77~7.73 (m, 2H), 7.43~7.33 (m, 3H), 7.27 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.3, 155.8, 150.4, 150.2, 137.6, 132.5, 129.9, 128.6, 127.9, 123.5, 121.2, 118.2, 52.3, 20.3, 13.4; IR (neat) ν : 2953, 2927, 1725, 1593, 1229, 1021, 828, 800, 745 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.1287, found 308.1286.

4,5-二苯基-2-(4-吡啶基)-3-呋喃甲酸甲酯(**4u**): 黄色液体, 收率 49%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.72 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.47~7.43 (m, 5H), 7.34~7.30 (m, 5H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 152.6, 147.1, 143.0, 142.5, 131.4, 129.6, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 126.5, 125.3, 122.0, 100.0, 52.5; IR (neat) ν : 3029, 2953, 1725, 1633, 1265, 1234, 1087, 1032, 953 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1287, found 356.1285.

5-乙基-2-(4-吡啶基)-3-呋喃甲酸甲酯(**4v**): 棕色液体, 收率 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 8.01~7.97 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.76 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.2, 158.8, 152.7, 150.3, 137.3, 121.7, 117.7, 108.6, 52.3, 21.7, 12.2; IR (neat) ν : 2954, 2926, 1724, 1594, 1288, 1207, 944, 807, 778 cm^{-1} ; HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.0974, found 232.0966.

5-甲基-2-(4-吡啶基)-3-呋喃甲酸甲酯(**4w**): 棕色固体, 收率 35%. m.p. 113~115 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.67 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.4, 152.5, 151.9, 149.3, 136.5, 120.9, 117.2, 109.4, 51.5, 13.1; IR (KBr) ν : 2961, 2927, 1645, 1456, 1188, 1083, 988, 859, 619 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.0817, found 218.0819.

5-异丙基-2-(4-吡啶基)-3-呋喃甲酸甲酯(**4x**): 棕色液体, 收率 38%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.67 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.07~3.00 (m, 1H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 163.5, 150.9, 147.3, 139.2, 121.8, 119.1, 107.8, 52.2, 27.9, 20.9; IR (neat) ν : 2966, 2927, 1724, 1592, 1158, 1025, 911, 862, 707 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.1130, found 246.1126.

5-苯基-2-(4-吡啶基)-3-呋喃甲酸甲酯(**4y**): 黄色固

体, 收率 19%. m.p. 110~113 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.85 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 8.73 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.56~7.45 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.2, 154.0, 152.0, 148.7, 132.8, 129.8, 128.8, 128.7, 128.1, 124.1, 121.4, 108.4, 51.9; IR (KBr) ν : 2954, 2925, 1723, 1632, 1315, 1243, 1115, 933, 821, 767 cm^{-1} . HRMS-ProMALDI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 280.0974, found 280.0965.

辅助材料(Supporting Information) 新化合物 4 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn>) 下载.

References and notes

- [1] (a) Dean, F. M. *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*, Butterworths, London, **1963**, pp. 1~28.
(b) Donnelly, D. M. X.; Meegan, M. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Ed.: Katritzky, A. R., Pergamon Press, New York, **1984**, pp. 657~712.
(c) Landquist, J. K. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1, Ed.: Katritzky, A. R., Pergamon Press, New York, **1984**, pp. 144~184.
(d) Cacchi, S. J. *Organomet. Chem.* **1999**, 576, 42.
- [2] (a) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795.
(b) Wong, H. N. C.; Yang, Y. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9583.
(c) Lee, H.-K.; Chan, K.-F.; Hui, C.-W.; Yim, H.-K.; Wu, X.-W.; Wong, H. N. C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 139.
- [3] (a) Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y. T.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1955.
(b) Keay, B. A. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 209.
(c) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 701.
(d) Brown, R. C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 850.
(e) Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2076.
- [4] For representative examples, see:
(a) Calter, M. A.; Zhu, C.; Lachicotte, R. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 209.
(b) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 5277, and references cited therein.
(c) Mross, G.; Holtz, E.; Langer, P. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 8045.
- [5] For selected examples, see:
(a) Barluenga, J.; Riesgo, L.; Vicente, R.; Lopez, L. A.; Tomas, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13528.
(b) Aurrecochea, J. M.; Durana, A.; Perez, E. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 3650.
(c) Li, Y.; Yu, Z. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 8904.
(d) Cao, H.; Jiang, H.; Yao, W.; Liu, X. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1931.
(e) Cao, H.; Jiang, H.; Yuan, G.; Chen, Z.; Qi, C.; Huang, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10553.
- (f) Cao, H.; Jiang, H.; Mai, R.; Zhu, S.; Qi, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 143.
- (g) Wang, Y.; Xu, L.; Ma, D. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 74.
- (h) Zhang, X.; Lu, Z.; Fu, C.; Ma, S. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 2589.
- (i) Liu, W.; Jiang, H.; Zhang, M.; Qi, C. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 966.
- (j) Yang, J.; Wang, C.; Xie, X.; Li, H.; Li, E.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1342.
- (k) Chen, Z.; Huang, G.; Jiang, H.; Huang, H.; Pan, X. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 1134.
- [6] (a) Jung, C.-K.; Wang, J.-C.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4118.
(b) Kao, T.-T.; Syu, S.-E.; Jhang, Y.-W.; Lin, W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3066.
(c) Chen, K.-W.; Syu, S.-E.; Jang, Y.-J.; Lin, W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2098.
(d) Syu, S.-E.; Lee, Y.-T.; Jang, Y.-J.; Lin, W. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2970.
(e) Wang, Y.; Luo, Y.-C.; Hu, X.-Q.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5346.
(f) Hu, J.; Wei, Y.; Tong, X. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3068.
(g) Wang, J.; Zhou, R.; He, Z.-R.; He, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6033.
(h) Fan, Y.-S.; Das, U.; Hsiao, M.-Y.; Liu, M.-H.; Lin, W. J. *Org. Chem.* **2014**, 79, 11567.
(i) Das, U.; Tsai, Y.-L.; Lin, W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4044.
- [7] For recent related reports from our group, see:
(a) Tian, J.; Zhou, R.; Song, H.; He, Z. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 2374.
(b) Tian, J.; Sun, H.; Zhou, R.; He, Z. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 1348.
(c) Zhou, R.; Wang, J.; Yu, J.; He, Z. J. *Org. Chem.* **2013**, 78, 10596.
(d) Zhou, R.; Duan, C.; Yang, C.; He, Z. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 1183.
(e) Yang, M.; Wang, T.; Cao, S.; He, Z. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13506.
(f) Xu, S.; He, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2438 (in Chinese). (徐四龙, 贺峥杰, 有机化学, **2014**, 34, 2438.)
(g) Zhou, R.; Liu, R.; Li, R.; He, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2385 (in Chinese). (周荣, 刘蓉芳, 李瑞丰, 贺峥杰, 有机化学, **2014**, 34, 2385.)
- [8] Zhu, X.-F.; Henry, C. E.; Kwon, O. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6722.
- [9] This compound was reported without its characterization data in the following reference: Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaogoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7937.
- [10] Hsu, D. T.; Lin, C. H. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 9180.
- [11] The synthesis of this compound is reported in reference [6c], but there are some errors in its NMR data.
- [12] A reported compound without characterization data, Koenig, B. *Sci. Synth.* **2002**, 9, 183.

(Qin, X.)