3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物合成新方法

王雅珍^a 朱星星^b 林伟^a 郑纯智^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-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物简易、高效的合成方法。其特点是原料易得且价格低廉、反应条件温和、收率高。该方法以 2-甲基苯甲酸及其衍生物为原料, 经过酯化、自由基溴代和三苯基膦发生亲核取代反应合成了 2-[(溴三苯基正膦基)甲基]苯甲酸甲酯及其衍生物; 随后发生 Wittig 反应、羧酸酯碱性条件下水解得到 2-乙烯基苯甲酸及其衍生物; 接着和碘(NBS)发生环化反应, 生成 3-碘(溴)甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物; 最后消除卤化氢得到目标化合物。

关键词 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮; 3-碘(溴)甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮; 衍生物; 季磷盐; Wittig 反应; 合成

A Novel Synthetic Method of 3-Methyleneisobenzofuran-1(3H)-one and Their Derivatives

Wang, Yazhen^a Zhu, Xingxing^b Lin, Wei^a Zheng, Chunzhi^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 A novel and highly efficient synthesis of 3-methyleneisobenzofuran-1(3H)-one and the corresponding derivatives was reported. The new method was characterized with raw material easy to get, low manufacturing cost, mild reaction conditions and high yields. 2-Methylbenzoic acid and their derivatives were used as starting material, methyl 2-((bromotriphenylphosphoryl)methyl)benzoate and their derivatives were synthesized through esterification, free-radical bromination with *N*-bromobutanamide (NBS) and nucleophilic substitution with triphenylphosphine. After Wittig reaction and hydrolysis of carboxylic esters, 2-vinylbenzoic acid and their derivatives were obtained. Then through cyclization reaction with iodine (NBS), 3-iodo(bromo)methylisobenzofuran-1(3H)-one and their derivatives were obtained, which further react by elimination hydrogen halide with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene to afford the target compounds. Eleven intermediates were new compounds.

Keywords 3-methyleneisobenzofuran-1(3H)-one; 3-iodo(bromo)methylisobenzofuran-1(3H)-one; derivatives; quaternary alkylphosphonium salt; Wittig reaction; synthesis

3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物是由原白头翁素(Protoanemonin)的环内双键与苯环或者取代苯环稠合而成。原白头翁素具有抗菌、抗肿瘤和杀虫等生物活性^[1~6], 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^[3]。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)(图 1)^[5,7]。将原白头翁素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原白头翁素类似的生物活性, 并且提高稳定性, 将具有重要

图 1 原白头翁素和白头翁素的构造式

Figure 1 Constitutional formulas of protoanemonin and anemonin

的意义。考虑到苯环上取代基的类型和位置可能会影响生物活性, 本文设计合成 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物。

* E-mail: zhangjizhen_9@aliyun.com

Received May 13, 2015; revised June 11, 2015; published online July 8, 2015

3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮的合成文献较多,但衍生物的合成文献较少. 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮的合成除了前文综述的方法之外^[8,9],还有如下方法:邻乙炔基苯甲酸在(乙腈)[(2-联苯)二叔丁基膦]六氟锑酸金(I)催化下,发生分子内环合反应得到产物^[10].在Pd/C、三苯基膦和碘化亚铜的催化体系下,邻溴苯甲酸和三甲基硅基乙炔关环反应合成目标产物^[11].在催化剂CH₃CO₂M(M=Na、K、Cs)或者K₂CO₃或者CH₃CO₂M/Al₂O₃作用下,邻苯二甲酸酐和乙酸高温反应(240℃),得到3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮^[12,13].上述合成方法大多用到价格昂贵的催化剂,有的用到重金属,或者反应条件苛刻(例如高温),并且多数原料也需要合成.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^[8].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通过自由基溴代,形成季磷盐和发生Wittig反应制备的^[14],使得反应步骤较长.我们又以原料易得、价格低廉的异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(苯酞)及其衍生物为原料,经过自由基溴代和三苯基膦发生亲核取代反应得到季磷盐,接着发生消除反应生成Wittig试剂,最后和甲醛发生Wittig反应得到3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物^[9].由于后二步反应产率较低,有必要继续探讨合成路线.本文以2-甲基苯甲酸及其衍生物为原料,采用新的合成方法,经过以下反应较高产率合成了3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物(Scheme 1),为3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的合成提供了一条新途径.

1 结果与讨论

1.1 2-[(溴三苯基正膦基)甲基]苯甲酸甲酯及其衍生物4的合成路线探讨

以2-甲基苯甲酸及其衍生物为原料合成2-[(溴三苯基正膦基)甲基]苯甲酸甲酯及其衍生物4,需要三步反应.考虑到化合物1中的羧基可能和第二步反应中的*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、第四步反应中的三乙胺反应,首先把羧基转化成酯,少量未反应的羧酸经过碳酸钠水溶液洗涤除掉.对于自由基溴代反应,控制NBS和化合物2等物质的量,从而避免了二溴代产物的生成.反应后NBS转化成丁二酰亚胺,在四氯化碳中难溶,抽滤除去.第三步反应生成的季磷盐4在乙醚中难溶,而少量杂质易溶,季磷盐4的氯仿溶液加到适量的乙醚中,4析出沉淀,而杂质溶解在乙醚中.三步反应总产率在69.5%~85.2%.

1.2 3-碘甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物7的合成路线探讨

邻乙烯基苯甲酸经间氯过氧苯甲酸环氧化得到2-环氧乙基苯甲酸,然后在对甲苯磺酸催化下,发生三元环开环、同时再环合反应,得到3-羟甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮^[8,14].3-羟甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮如果采用一步法得到最终产物3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮,需要用强酸在高温下分子内脱水,在这种条件下内酯易水解,难以得到产物.文献[8,14]采用了先把羟基转化成卤素或者TsO,然后在碱的作用下脱卤化氢或者TsOH,得到3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物,这种方法步骤较多,产率较低.考虑到碘和碳碳双键亲电加成

图式1 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物9的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of 3-methylenisobenzofuran-1(3*H*)-one and derivatives 9

所形成的碘鎓离子比较稳定, 然后利用羧酸根阴离子和三元环碘鎓离子发生分子内的 S_N2 反应, 从而得到 3-碘甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **7**. 由于碘代物在碱性条件下容易消除碘化氢, 得到最终产物. 与文献方法相比^[8,14], 本文采用的方法步骤少、产率较高. 环合反应的可能机理^[15,16]如 Scheme 2: 邻乙烯基苯甲酸及其衍生物 **6** 在碱性条件下形成羧酸根阴离子 **A**, 碳碳双键与单质碘发生亲电加成形成三元环的碘鎓离子 **B**, 然后羧酸根阴离子从三元环碘鎓离子的背面进攻碳原子, 发生分子内的 S_N2 反应, 形成 3-碘甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **7**.

图式 2 环合反应机理

Scheme 2 The reaction mechanism of cyclization

3-碘甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **7** 的合成有两种方法: (1)将化合物 **6** 溶于乙腈中, 氮气保护下一次性加入单质碘反应; (2)化合物 **6** 在碱性条件下逐滴加入碘和碘化钾的水溶液, 合成 3-碘甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物. 碘在水中的溶解度虽然很小, 但在碘化钾溶液中溶解度却明显增大, 加碘化钾的目的是增加单质碘在水中的溶解度. 两种方法的后处理相同, 收率见表 1.

表 1 3-碘甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **7** 的合成^a
Table 1 Synthesis of 3-(iodomethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-one and their derivatives **7**

Compd.	R	Method 1		Method 2		m.p./°C
		Time/h	Yield ^b /%	Time/h	Yield ^b /%	
7a	H	3	67.7	2	80.2	69.2~70.7 (67.6 ^[17])
7b	4-Br	6	68.5	3	71.4	133.6~135.8
7c	4-NO ₂	6	78.4	3	76.1	125.3~126.7
7d	5-Cl	6	90.0	3	75.9	130.4~134.3
7e	5-Br	6	90.4	3	80.6	140.7~142.2
7f	6-Br	6	94.9	3	75.2	115.2~115.9

^a reaction condition: method 1: I₂/CH₃CN, method 2: I₂/KI/NaHCO₃/H₂O;

^b Isolated yield.

1.3 3-溴甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **8** 的合成条件探索

在化合物 **7** 的合成中用到了单质碘和碘化钾, 价格

都比较高, 如果能用溴化物代替单质碘和碘化钾合成 3-溴甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **8** 将具有意义. 仅文献报道了 **8** 的合成方法^[18]: 二氯甲烷为溶剂, 邻乙烯基苯甲酸和 NBS 在手性催化剂 2,4-二甲氧基苯氨基硫代甲酸奎尼丁酯催化下, 低温(−60 °C)、避光、氮气保护下反应 4 d, 粗产物柱层析得到 3-溴甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮.

以 **6a** 为原料, 本文研究了溶剂、溴化试剂和溴化试剂用量对产率的影响. 试验中发现, 用 DMF 代替二氯甲烷作溶剂, 产率明显提高, 而用乙醚和乙腈作溶剂, 产率非常低; 探讨了三种溴化试剂(单质液溴、单质液溴与溴化钾配成的溶液、NBS)对产率的影响, 当以 NBS 作为溴化试剂、并且 **6a** 和 NBS 的物质的量比 1 : 1.2 时收率最高, 在氮气保护下室温(25 °C)反应较理想, 3-溴甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮的产率 89.8%. 反应机理和 Scheme 2 类似.

1.4 3-碘(溴)甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物消去反应条件探索

化合物 **7** 消除碘化氢生成 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物. 探讨了两种消除碘化氢的方法: 方法一以无水乙醇为溶剂, 用弱碱无水乙酸钠消除碘化氢, 收率较高, 但是要求在绝对无水的环境下反应, 一旦有水存在, 消除反应产率降低. 方法二以苯为溶剂, 用 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)有机碱消除碘化氢, 反应无需绝对无水, 产率几乎是定量的, 故选用方法二发生消除反应. 考察了 DBU 用量对产率的影响, 增加 DBU 的用量产率提高, 但 DBU 和 **7a** 的物质的量比超过 1.83 时, 收率增加不明显, 故确定 DBU : **7a** 的物质的量比为 1.83. DBU 是热敏性有机碱, 适当增加反应温度能够提高反应收率. 试验发现反应温度 80 °C 较理想. 化合物 **8** 消除溴化氢也存在类似的情况. 由于消除碘化氢比消除溴化氢容易, 所以消除碘化氢的产率更高.

2 结论

本文以原料易得、价格低廉的 2-甲基苯甲酸及其衍生物为原料, 采用新的合成路径, 经过经典的有机反应得到 6 个 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物. 中间体 2-[(溴三苯基正膦基)甲基]-4-羧基苯甲酸甲酯(**4d**)是新化合物, 中间体 3-碘(溴)甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **7** 和 **8** 有 10 个是新化合物. 3-碘甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **7** 的合成采用二种方法: 方法一是化合物 **6** 和单质碘在乙腈溶剂中反应, 方法二是化合物 **6** 在碱性条件下和单质碘的水溶液反应. **7a** 和 **7b** 的产率方法二高, **7c**~**7f** 的产率方法一高. 探索了 3-溴甲基

异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **8** 的合成工艺, *N,N'*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 化合物 **6** 和 NBS 的物质的量比为 1 : 1.2, 氮气保护下室温反应 6 h, 产率最高. 3-碘(溴)甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **7** 和 **8** 易发生消除 HX 的反应, 高产率得到目标产物.

3 实验部分

2.1 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 AVANCE400 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, 氯仿经氯化钙干燥蒸馏后使用.

2.2 实验过程

2.2.1 2-[(溴三苯基正膦基)甲基]苯甲酸甲酯及其衍生物 **4** 合成通法

在 250 mL 三口烧瓶中加入 40 mmol 化合物 **1** 和 80 mL 甲醇, 搅拌下室温缓慢滴加 2 mL 浓硫酸, 滴完后加热回流若干小时, TLC 跟踪反应进程[展开剂: *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚) = 1 : 4]. 反应毕, 冷却至室温, 旋蒸除去未反应的甲醇, 剩余物加入 40 mL 无水乙醚, 有机相分别用水、饱和碳酸钠溶液和食盐水(25 mL×2)洗涤, 无水硫酸镁干燥有机相, 蒸去乙醚, 即得 2-甲基苯甲酸甲酯及其衍生物 **2**. 将化合物 **2** 溶于 30 mL 四氯化碳中, 搅拌下再加 7.12 g (40 mmol) *N*-溴代丁二酰胺亚胺以及 0.51 g (2.1 mmol) 过氧化苯甲酰, 加热回流几小时, TLC 跟踪反应进程[展开剂: *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚) = 1 : 4]. 冷却至室温, 抽滤, 滤液分别用饱和亚硫酸氢钠溶液、碳酸钠溶液和食盐水(25 mL×2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸去四氯化碳, 即得 2-溴甲基苯甲酸甲酯及其衍生物 **3**. 将化合物 **3** 溶于 50 mL 氯仿中, 搅拌下加入 9.44 g (36 mmol) 三苯基膦, 控制温度在 0~5 °C 反应几小时, TLC 跟踪反应进程[展开剂: *V*(乙酸乙酯) : *V*(石油醚) = 1 : 4]. 氯仿溶液分别用饱和亚硫酸氢钠溶液、饱和碳酸钠溶液和食盐水(25 mL×2)洗涤, 将反应液缓慢倒入 100 mL 无水乙醚中, 析出大量固体, 放入冰箱 1 h, 抽滤, 用无水乙醚(30 mL×4)洗涤, 真空干燥得产物 (**4**).

2-[(溴三苯基正膦基)甲基]苯甲酸甲酯(**4a**)^[19,20]: 白色固体, 产率 75.2%. m.p. 230.4~231.2 °C(文献值^[21] 232~233 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, ArH), 7.68~7.63 (m, 7H, ArH), 7.57~7.52 (m, 6H, ArH), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.41~7.38 (m, 1H, ArH), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 5.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H, CH₂), 3.60 (s, 3H, CH₃).

2-(溴三苯基正膦基)甲基-3-溴苯甲酸甲酯(**4b**)^[22]: 白色固体, 产率 77.3%. m.p. 216.3~217.6 °C(文献值^[22] 217.6~218.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82~7.63 (m, 5H, ArH), 7.68~7.63 (m, 12H, ArH), 7.32~7.28 (m, 1H, ArH), 5.65 (s, 2H, CH₂), 3.61 (s, 3H, CH₃).

2-(溴三苯基正膦基)甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(**4c**)^[23]: 白色固体, 产率 69.5%. m.p. 222.3~229.1 °C(文献值^[23] 217~229 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.80~7.77 (m, 3H, ArH), 7.68~7.60 (m, 13H, ArH), 5.70 (s, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, CH₃).

2-(溴三苯基正膦基)甲基-4-氯苯甲酸甲酯(**4d**): 白色固体, 产率 77.6%. m.p. 221.4~224.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80~7.56 (m, 5H, ArH), 7.73~7.68 (m, 6H, ArH), 7.65~7.60 (m, 6H, ArH), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 6.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H, CH₂), 3.48 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.79, 139.62, 135.12 (d, ³*J*_{CCP} = 3.0 Hz), 134.39 (d, ²*J*_{CCP} = 9.8 Hz), 133.32, 132.79, 132.70, 130.13 (d, ²*J*_{CCP} = 12.6 Hz), 129.06, 127.64, 117.41 (d, ¹*J*_{CP} = 85.6 Hz), 52.25, 28.59 (d, ¹*J*_{CP} = 47.4 Hz); IR (KBr) ν: 3051, 2957, 2853, 1709, 1655, 1437, 1283, 1110, 891, 850 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 355.2 ([CH₂PPh₃Br]⁺, 2), 277.2 ([CH₃PPh₃]⁺, 80), 262.2 ([PPh₃]⁺, 100), 185.2 ([M + 2 - PPh₃Br]⁺, 30), 183.2 ([M - PPh₃Br]⁺, 100), 169.1 ([M - CH₂PPh₃Br]⁺, 4). Anal. calcd for C₂₇H₂₃BrClO₂P: C 61.68, H 4.41, Br 15.20, Cl 6.74, P 5.89; found C 61.57, H 4.40, Br 15.22, Cl 6.75, P 5.90.

2-(溴三苯基正膦基)甲基-4-溴苯甲酸甲酯(**4e**)^[22]: 白色固体, 产率 80.2%. m.p. 209.1~214.8 °C(文献值^[22] 206.8~218.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82~7.75 (m, 4H, ArH), 7.68~7.63 (m, 12H, ArH), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.40~7.36 (m, 1H, ArH), 5.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H, CH₂), 3.62 (s, 3H, CH₃).

2-(溴三苯基正膦基)甲基-5-溴苯甲酸甲酯(**4f**)^[24]: 白色固体, 产率 78.9%. m.p. 223~226.1 °C(文献值^[22] 215~230 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.89~7.87 (m, 1H, ArH), 7.79~

7.76 (m, 3H, ArH), 7.72~7.61 (m, 13H, ArH), 5.62 (d, $J=16.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.62 (s, 3H, CH₃).

2.2.2 2-乙烯基苯甲酸及其衍生物 6 合成通法

在 250 mL 三口烧瓶中加入 25 mmol 化合物 4, 用 100 mL 二氯甲烷溶解, 搅拌下一次性加入 7.5 g (250 mmol) 多聚甲醛, 氮气保护下缓慢滴加 15 mL 三乙胺, 体系升温至 80 °C, 反应 10 h. 旋蒸除去 50 mL 二氯甲烷, 加入 200 mL 石油醚, 析出大量三氯氧磷白色固体, 布氏漏斗放少量柱层析硅胶, 然后抽滤, 滤液中加入适量的硅胶旋蒸至干, 然后硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{石油醚})=2:1$], 层析液旋蒸, 真空干燥即得化合物 5. 将化合物 5 加入 25 mL 10% 氢氧化钠水溶液中, 升温至 70 °C, 搅拌 3 h. 冷却至室温, 搅拌下向反应液中缓慢滴加浓盐酸调至 $\text{pH} \leq 2$, 析出白色固体, 抽滤, 用水洗涤, 真空干燥得到化合物 6.

2-乙烯基苯甲酸(6a)^[18,25]: 白色固体, 产率 78.2%. m.p. 92.6~93.5 °C(文献值^[25] 94~95 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.06~8.04 (m, 1H, ArH), 7.62~7.54 (m, 3H, ArH), 7.39~7.35 (m, 1H, =CH), 5.68 (dd, $J=17.5, 1.0$ Hz, 1H, =CH₂), 5.39 (dd, $J=11.0, 1.0$ Hz, 1H, =CH₂).

2-乙烯基-3-溴苯甲酸(6b)^[26]: 白色固体, 产率 76.2%. m.p. 120.1~121.4 °C(文献值^[8] 120.4~120.6 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.81~7.76 (m, 2H, ArH), 7.21 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.99~6.92 (m, 1H, =CH), 5.56 (dd, $J=11.2, 1.2$ Hz, 1H, =CH₂), 5.39 (dd, $J=18.0, 1.2$ Hz, 1H, =CH₂).

2-乙烯基-3-硝基苯甲酸(6c)^[27]: 白色固体, 产率 74.2%. m.p. 165.3~165.8 °C(文献值^[28] 165~166 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.19~8.15 (m, 1H, ArH), 7.92~7.90 (m, 1H, ArH), 7.52 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.25~7.18 (m, 1H, =CH), 5.46 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, =CH₂), 5.28 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, =CH₂).

2-乙烯基-4-氯苯甲酸(6d)^[29]: 白色固体, 产率 76.7%. m.p. 152.3 °C(熔点未见文献报道); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.58~7.51 (m, 2H, ArH), 7.35~7.32 (m, 1H, =CH), 5.69 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, =CH₂), 5.44 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, =CH₂).

2-乙烯基-4-溴苯甲酸(6e)^[8]: 白色固体, 产率 77.7%. m.p. 168.1~169.5 °C(文献值^[8] 168.9~170.4 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.56~7.49 (m, 2H, ArH, =CH), 5.68 (d, $J=17.5$ Hz, 1H, =CH₂), 5.44 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, =CH₂).

2-乙烯基-5-溴苯甲酸(6f)^[8]: 白色固体, 产率

75.2%. m.p. 132~133.2 °C(文献值^[8] 132.4~133.8 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.17 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.66 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.54~7.46 (m, 2H, ArH, =CH), 5.68 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, =CH₂), 5.42 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, =CH₂).

2.2.3 3-碘甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物 7 合成通法

方法一: 在 100 mL 三口烧瓶中加 6.8 mmol 化合物 (6), 加 35 mL 乙腈溶解, 搅拌下加单质碘 3.45 g (13.6 mmol), 氮气保护, 室温反应几小时, TLC 跟踪反应进程[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:4$]. 向反应液加 30 mL 饱和硫代硫酸钠溶液, 搅拌均匀后, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机层分别用饱和碳酸氢钠溶液、硫代硫酸钠溶液和食盐水(25 mL×2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 旋蒸除掉乙酸乙酯和乙腈, 残余物乙醇重结晶, 真空干燥得化合物 7.

方法二: 在 250 mL 三颈瓶中加入 6 mmol 化合物 6, 加 60 mL 的饱和碳酸氢钠溶液使其溶解, 搅拌均匀后滴加 I₂ 和 KI 的水溶液(1.50 g 的 I₂ 和 3.60 g 的 KI 溶于 30 mL 水中), 室温反应几小时, TLC 跟踪反应进程[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:4$]. 向反应液加 30 mL 饱和硫代硫酸钠溶液, 搅拌均匀后, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机层分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和硫代硫酸钠溶液和饱和食盐水(25 mL×2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 旋蒸除掉乙酸乙酯, 残余物乙醇重结晶, 真空干燥得化合物 7.

3-碘甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮(7a)^[30]: 淡黄色固体. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.75~7.71 (m, 1H, ArH), 7.62~7.59 (m, 2H, ArH), 5.49 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, CH), 3.65 (dd, $J=11.2, 5.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.59 (dd, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H, CH₂).

3-碘甲基-4-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(7b): 淡黄色固体. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 5.38 (t, $J=3.6$ Hz, 1H, CH), 4.04 (dd, $J=11.6, 4.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.92 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.86, 147.63, 137.87, 132.21, 128.73, 124.44, 116.05, 78.28, 7.21; IR (KBr) ν : 3448, 1763, 1458, 1303, 1256, 1068, 964, 758, 619 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 353.9 ([M⁺+2], 21), 351.9 ([M⁺], 21), 227.0 ([M+2-I]⁺, 69), 225.0 ([M-I]⁺, 66), 213.0 ([M+2-CH₂I]⁺, 71), 211.0 ([M-CH₂I]⁺, 68), 185.0 ([*m*-BrC₆H₄CO+2]⁺, 19), 183.0 ([*m*-BrC₆H₄CO]⁺, 17), 182.0 ([M-ICH₂CHO]⁺, 3), 155.0 ([*m*-BrC₆H₄]⁺, 11), 127.0 ([I⁺], 13), 104.1 ([M-Br-CH₂I-CO]⁺, 7).

Anal. calcd for $C_9H_6BrIO_2$: C 30.63, H 1.71, Br 22.64, I 35.96; found C 30.59, H 1.71, Br 22.67, I 35.99.

3-碘甲基-4-硝基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**7c**): 淡黄色固体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 8.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.01 (t, $J=3.2$ Hz, 1H, CH), 4.07 (dd, $J=11.6, 3.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.92 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 167.00, 143.23, 142.94, 132.42, 131.70, 129.96, 129.61, 79.33, 7.30; IR (KBr) ν : 3105, 2925, 1782, 1466, 1309, 1078, 1027, 969, 748, 600 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 320.0 ($[M^{++}+1]$, 24), 319.0 ($[M^{++}]$, 1), 192.1 ($[M-I]^+$, 100), 178.1 ($[M-CH_2I]^+$, 37), 149.2 ($[M-ICH_2CHO]^+$, 2), 127.0 ($[I]^+$, 4), 104.1 ($[M-NO_2-CH_2I-CO]^+$, 23). Anal. calcd for $C_9H_6INO_4$: C 33.88, H 1.90, I 39.78, N 4.39; found C 33.84, H 1.90, I 39.82, N 4.40.

3-碘甲基-5-氯异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**7d**): 淡黄色固体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.62~7.57 (m, 2H, ArH), 5.46 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 3.62 (dd, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.58 (dd, $J=10.8, 4.4$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.17, 149.83, 141.09, 130.79, 127.04, 125.11, 122.77, 77.90, 5.05; IR (KBr) ν : 3031, 1758, 1592, 1265, 1211, 1063, 958, 848, 676 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 310.0 ($[M^{++}+2]$, 8), 308.0 ($[M^{++}]$, 24), 183.1 ($[M+2-I]^+$, 34), 181.1 ($[M-I]^+$, 88), 169.0 ($[M+2-CH_2I]^+$, 39), 167.0 ($[M-CH_2I]^+$, 100), 139.0 ($[p-ClC_6H_4CO]^+$, 24), 138.2 ($[M-ICH_2CHO]^+$, 8), 127.0 ($[I]^+$, 19), 113.0 ($[p-ClC_6H_4+2]^+$, 7), 111.0 ($[p-ClC_6H_4]^+$, 20). Anal. calcd for $C_9H_6ClIO_2$: C 35.04, H 1.96, Cl 11.49, I 41.14; found C 35.01, H 1.96, Cl 11.50, I 41.17.

3-碘甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**7e**): 淡黄色固体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80~7.73 (m, 3H, ArH), 5.46 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 3.62 (dd, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.58 (dd, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.29, 149.92, 133.68, 129.61, 127.17, 125.77, 125.59, 77.88, 4.89; IR (KBr) ν : 3034, 1757, 1421, 1306, 1211, 1068, 674 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 354.0 ($[M^{++}+2]$, 27), 352.0 ($[M^{++}]$, 27), 227.0 ($[M+2-I]^+$, 83), 225.0 ($[M-I]^+$, 79), 213.0 ($[M+2-CH_2I]^+$, 100), 211.0 ($[M-CH_2I]^+$, 96), 185.0 ($[p-BrC_6H_4CO+2]^+$, 18), 183.0 ($[p-BrC_6H_4CO]^+$, 19), 182.1 ($[M-ICH_2CHO]^+$, 5), 155.0 ($[p-BrC_6H_4]^+$, 16), 127.0 ($[I]^+$, 14), 104.0 ($[M-Br-CH_2I-CO]^+$, 4). Anal. calcd for $C_9H_6BrIO_2$: C 30.63, H 1.71, Br 22.64, I 35.96;

found C 30.60, H 1.71, Br 22.66, I 35.99.

3-碘甲基-6-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**7f**): 淡黄色固体. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.84~7.82 (m, 1H, ArH), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.45 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 3.62 (dd, $J=11.2, 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.58 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 167.72, 148.17, 137.33, 128.39, 127.36, 124.99, 122.78, 78.41, 8.99; IR (KBr) ν : 3018, 1763, 1467, 1296, 1205, 1070, 950, 821, 627, 514 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 354.0 ($[M^{++}+2]$, 22), 352.0 ($[M^{++}]$, 22), 227.0 ($[M+2-I]^+$, 68), 225.0 ($[M-I]^+$, 63), 213.0 ($[M+2-CH_2I]^+$, 100), 211.0 ($[M-CH_2I]^+$, 93), 185.0 ($[m-BrC_6H_4CO+2]^+$, 18), 183.0 ($[m-BrC_6H_4CO]^+$, 19), 182.1 ($[M-ICH_2CHO]^+$, 5), 155.0 ($[m-BrC_6H_4]^+$, 16), 127.0 ($[I]^+$, 14), 104.0 ($[M-Br-CH_2I-CO]^+$, 4). Anal. calcd for $C_9H_6BrIO_2$: C 30.63, H 1.71, Br 22.64, I 35.96; found C 30.60, H 1.71, Br 22.66, I 36.00.

2.2.4 3-溴甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **8** 合成通法

在 50 mL 三口烧瓶中加入 2 mmol 化合物 **6**, 加 10 mL DMF 溶解, 搅拌下加 427 mg (2.4 mmol) NBS, 氮气保护下, 室温反应 6 h, TLC 跟踪反应进程[展开剂: V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:4]. 向反应液加 50 mL 水, 充分搅拌后, 用乙醚(30 mL $\times$ 3)萃取, 有机层分别用饱和亚硫酸氢钠溶液、碳酸氢钠溶液和食盐水(25 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压旋蒸, 残余物真空干燥得化合物 **8**.

3-溴甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**8a**)^[18]: 白色固体, 产率 89.8%. m.p. 61.5~61.9 $^{\circ}C$ (文献值^[18] 60.2~62.2 $^{\circ}C$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.73 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.65~7.59 (m, 2H, ArH), 5.70 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 3.77 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, CH_2).

3-溴甲基-4-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**8b**): 白色固体, 产率 89.2%. m.p. 119.9~120.3 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82~7.32 (m, 3H, ArH), 5.67 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 3.79 (dd, $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.74 (dd, $J=10.8, 5.6$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.45, 148.86, 133.67, 129.61, 127.13, 125.97, 125.46, 77.92, 31.78; IR (KBr) ν : 1764, 1419, 1303, 1209, 1054, 973, 674, 618 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 307.9 ($[M^{++}+4]$, 8), 305.9 ($[M^{++}+2]$, 16), 304.0 ($[M^{++}]$, 8), 213.0 ($[M+2-CH_2Br]^+$, 100), 211.0 ($[M-CH_2Br]^+$, 90), 185.0 ($[m-BrC_6H_4CO+2]^+$, 14), 183.0 ($[m-BrC_6H_4CO]^+$, 15), 157.0 ($[m-BrC_6H_4+2]^+$, 10), 155.0 ($[m-BrC_6H_4]^+$,

11), 104.0 ($[\text{M}-\text{Br}-\text{CH}_2\text{Br}-\text{CO}]^+$, 3). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_2$: C 35.33, H 1.98, Br 52.23; found C 35.30, H 1.98, Br 52.27.

3-溴甲基-4-硝基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**8c**): 白色固体, 产率 82.9%. m.p. 104.6~106.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.57~8.51 (m, 1H, ArH), 8.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.34 (t, $J=2.8$ Hz, 1H, CH), 4.23 (dd, $J=12.0, 3.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.11 (dd, $J=12.0, 2.8$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.98, 141.70, 136.63, 131.88, 130.86, 130.52, 129.56, 79.31, 31.74; IR (KBr) ν : 3096, 1779, 1466, 1300, 1194, 1058, 960, 792 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 274.0 ($[\text{M}^++3]$, 28), 273.0 ($[\text{M}^++2]$, 3), 272.0 ($[\text{M}^++1]$, 28), 192.1 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 44), 178.1 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 100), 149.1 ($[\text{M}-\text{BrCH}_2\text{CHO}]^+$, 2), 104.1 ($[\text{M}-\text{NO}_2-\text{CH}_2\text{Br}-\text{CO}]^+$, 38). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_4$: C 39.73, H 2.22, Br 29.37, N 5.15; found C 39.70, H 2.22, Br 29.39, N 5.16.

3-溴甲基-5-氯异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**8d**): 白色固体, 产率 71.0%. m.p. 114.3~116.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 5.67 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, CH), 3.79 (dd, $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (dd, $J=10.4, 5.6$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.32, 148.77, 141.12, 130.84, 127.06, 125.01, 123.01, 77.95, 31.77; IR (KBr) ν : 3029, 1758, 1459, 1365, 1210, 1077, 984, 845, 642 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 264.0 ($[\text{M}^++4]$, 5), 262.0 ($[\text{M}^++2]$, 20), 260.0 ($[\text{M}^+]$, 15), 169.0 ($[\text{M}+2-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 80), 167.1 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 100), 139.0 ($[\text{p}-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$, 30), 113.0 ($[\text{p}-\text{ClC}_6\text{H}_4+2]^+$, 9), 111.0 ($[\text{p}-\text{ClC}_6\text{H}_4]^+$, 26). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClO}_2$: C 41.34, H 2.31, Br 30.56, Cl 13.56; found C 41.31, H 2.31, Br 30.59, Cl 13.57.

3-溴甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**8e**): 白色固体, 产率 94.5%. m.p. 109.9~110.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82~7.79 (m, 2H, ArH), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.67 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 3.78 (dd, $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.55, 148.88, 133.70, 129.66, 127.17, 125.99, 125.46, 77.96, 31.77; IR (KBr) ν : 3062, 1762, 1466, 1269, 1210, 1063, 974, 835 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 308.0 ($[\text{M}^++4]$, 8), 306.0 ($[\text{M}^++2]$, 16), 304.0 ($[\text{M}^+]$, 8), 213.0 ($[\text{M}+2-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 100), 211.0 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 92), 185.0 ($[\text{p}-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}+2]^+$, 14), 183.0 ($[\text{p}-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$, 15), 157.0 ($[\text{p}-\text{BrC}_6\text{H}_4+2]^+$, 10), 155.0 ($[\text{p}-\text{BrC}_6\text{H}_4]^+$, 12), 104.1 ($[\text{M}-\text{Br}-\text{CH}_2\text{Br}-\text{CO}]^+$,

3). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_2$: C 35.33, H 1.98, Br 52.23; found C 35.29, H 1.98, Br 52.28.

3-溴甲基-6-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**8f**): 白色固体, 产率 97.9%. m.p. 129.4~130.9 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (s, 1H, ArH), 7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 5.66 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 3.78 (dd, $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.72 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.86, 145.82, 137.43, 128.87, 128.55, 124.15, 124.06, 78.45, 31.79; IR (KBr) ν : 3057, 1764, 1471, 1296, 1200, 1074, 962, 826.8, 631 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 308.0 ($[\text{M}^++4]$, 8), 306.0 ($[\text{M}^++2]$, 17), 304.0 ($[\text{M}^+]$, 9), 213.0 ($[\text{M}+2-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 100), 211.0 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 96), 185.0 ($[\text{m}-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}+2]^+$, 16), 183.0 ($[\text{m}-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$, 17), 157.0 ($[\text{m}-\text{BrC}_6\text{H}_4+2]^+$, 12), 155.0 ($[\text{m}-\text{BrC}_6\text{H}_4]^+$, 13), 104.0 ($[\text{M}-\text{Br}-\text{CH}_2\text{Br}-\text{CO}]^+$, 4). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_2$: C 35.33, H 1.98, Br 52.23; found C 35.28, H 1.98, Br 52.28.

2.2.5 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物 **9** 合成通法

在 100 mL 三颈瓶中加 1 mmol 化合物 **7** 或者 **8**, 加 30 mL 苯溶解, 搅拌下加 278 mg (1.83 mmol) 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU), 加热回流 2 h, TLC 检测反应进程[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚})=1:4$]. 反应结束后, 室温冷却, 加 15 mL 饱和氯化铵溶液, 充分搅拌后, 用乙醚(25 mL $\times$ 3)萃取, 有机层用饱和食盐水(20 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 滤液旋至浓溶液. 柱层析分离[$V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚})=1:1$], 层析液旋蒸至干, 真空干燥得化合物 **9**.

3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**9a**)^[31]: 白色固体, 产率 98.6% (−HI), 90.5% (−HBr). m.p. 55.8~56.3 °C (文献值^[32] 54~55 °C); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.09 (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, = CH_2), 5.32 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, = CH_2).

3-亚甲基-4-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**9b**)^[8]: 白色固体, 产率 99.1% (−HI), 91.6% (−HBr). m.p. 77.9~79.1 °C (文献值^[8] 78.8~80.2 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.92~7.90 (m, 2H, ArH), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, = CH_2), 5.42 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, = CH_2).

3-亚甲基-4-硝基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**9c**)^[8]: 白色固体, 产率 92.9% (−HI), 89.6% (−HBr). m.p. 101.5~101.9 °C (文献值^[8] 101.2~102.3 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 8.27 (d, $J=$

7.5 Hz, 1H, ArH), 7.81 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.20 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 5.78 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂).

3-亚甲基-5-氯异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**9d**)^[9]: 白色固体, 产率 98.6% (—HI), 92.9% (—HBr). m.p. 107.5~112.4 °C (文献值^[9] 107.5~112.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, =CH₂), 5.24 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, =CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.70, 150.64, 141.32, 140.45, 131.13, 126.51, 123.46, 120.90.

3-亚甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**9e**)^[8]: 白色固体, 产率 99.6% (—HI), 85.6% (—HBr). m.p. 97.5~98.6 °C (文献值^[8] 98.5~99.2 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 (s, 1H, ArH), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.72~7.71 (m, 1H, ArH), 5.29 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 5.24 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, =CH₂).

3-亚甲基-6-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**9f**)^[8]: 白色固体, 产率 99.9% (—HI), 94.1% (—HBr). m.p. 94.5~95.3 °C (文献值^[8] 95.7~95.8 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 5.30 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, =CH₂), 5.25 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, =CH₂).

辅助材料(Supporting Information) 合成化合物的核磁共振氢谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Yoshiyasu, F.; Fuzen, O.; Sensuke, K.; Yoshio, O. *JP 61007267*, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 85185y].
- [2] 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.)
- [3] 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.)
- [4] Mares, D.; Bonora, A.; Sacchetti, G.; Rubini, M.; Romagnoli, C. *Cell Biol. Int.* **1997**, 21, 397.
- [5] Sun, X.-M.; Mao, Y.-H. *J. Anhui Univ., Nat. Sci.* **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.)
- [6] Xi, M.-M.; Zhang, S.-Q.; Wang, X.-Y.; Fang, K.-Q.; Gu, Y. *Int. J. Pharm.* **2005**, 298, 91.
- [7] Kitamura, T.; Kawakami, Y.; Imagawa, T.; Kawanisi, M. *Tetrahedron* **1980**, 36, 1183.
- [8] 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.)
- [9] Zheng, C.-Z.; Zhu, X.-X.; Zhao, D.-J.; Jia, H.-B.; Zhang, J.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1881 (in Chinese).
(郑纯智, 朱星星, 赵德建, 贾洪斌, 张继振, 有机化学, **2014**, 34, 1881.)
- [10] Li, Z.; Li, J.; Yang, N.; Chen, Y.; Zhou, Y.; Ji, X.; Zhang, L.; Wang, J.-F.; Xie, X.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10802.
- [11] Rambabu, D.; Kumar, G. P.; Kumar, B. D.; Kapavarapu, R.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2989.
- [12] Zhang, B.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4712.
- [13] Láková, M.; Chovancová, J.; Veverková, E.; Toma, Š. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14995.
- [14] 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.)
- [15] Li, S.-B.; Li, Y.; Li, Y.-L. *J. Lanzhou Univ., Nat. Sci.* **1993**, 29, 256.
(李绍白, 李瀛, 李裕林, 兰州大学学报(自然科学版), **1993**, 29, 256.)
- [16] Mali, R. S.; Patil, S. R. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 167.
- [17] Rengewitsch. *Doklady Chem.* **1962**, 146, 787.
- [18] Chen, J.; Zhou, L.; Tan, C. K.; Yeung, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 999.
- [19] Judd, L. W.; Davis, A. P. *Chem. Commun. (Cambridge, United Kingdom)* **2010**, 46, 2227.
- [20] Laufer, S. A.; Ahrens, G. M.; Karcher, S. C.; Hering, J. S.; Niess, R. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7912.
- [21] Ding, W. Y.; Pu, J. Q.; Zhang, C. M.; Cao, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1369.
- [22] Wu, J. *M.S. Thesis*, Changzhou University, Changzhou, **2012** (in Chinese).
(吴健, 硕士论文, 常州大学, 常州, **2012**.)
- [23] Soederberg, B. C.; Shriver, J. A.; Wallace, J. M. *Org. Synth.* **2003**, 80, 75.
- [24] Quagliato, D. A.; Andrate, P. M.; Fan, Y. *US 20070203116*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, 147, 322990].
- [25] Mejia-Oneto, J. M.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3241.
- [26] Gao, C.-S.; Zhao, L.-C.; Chen, X.-D.; Fan, X.-F.; Xie, X.-H.; Zhou, P.-Y. *Macromolecules* **2007**, 40, 5718.
- [27] Kamata, M.; Yamashita, T.; Imaeda, T.; Tanaka, T.; Masada, S.; Kamaura, M.; Kasai, S.; Hara, R.; Sasaki, S.; Takekawa, S.; Asami, A.; Kaisho, T.; Suzuki, N.; Ashina, S.; Ogino, H.; Nakano, Y.; Nagisa, Y.; Kato, K.; Kato, K.; Ishihara, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2353.
- [28] Ishihara, Y.; Kamata, M.; Takekawa, S.; Suzuki, N.; Kato, K. *WO 2003035624*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 353842].
- [29] Cheng, Y.; Choquette, D.; Harmange, J.-C.; Tasker, A. *US 20080161346*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 128760].
- [30] Reich, S. H.; Melnick, M.; Pino, M. J.; Fuhry, M. A. M.; Trippe, A. J.; Appelt, K.; Davies II, J. F.; Wu, B.-W.; Musick, L. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2781.
- [31] Shang, R.; Fu, Y.; Li, J. B.; Zhang, S. L.; Guo, Q. X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5738.
- [32] Nishio, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 561.

(Zhao, X.)