

无过渡金属催化 2-重氮-3,5-二氧化-6-炔酯/炔酮/炔酰胺的区域选择性 逆转环化: 重氮 γ -吡喃酮和重氮 3(2H)-呋喃酮衍生物的合成

陆声乐 涂现侠 刘为顺 沈利亭 毛善检 邓桂胜*

(湖南师范大学 化学生物学与中药分析教育部重点实验室 长沙 410081)

(湖南师范大学 有机功能分子组装与应用重点实验室 长沙 410081)

摘要 在六氟锑酸/乙醇的体系中, 80 °C条件下, 2-重氮-3,5-二氧化-6-炔酯/炔酮/炔酰胺环化生成重氮 γ -吡喃酮衍生物; 然而, 在乙酸/三乙胺/1,2-二氯乙烷体系中, 25 °C条件下, 其环化反应主要生成重氮 3(2H)-呋喃酮。在 Rh(II)催化下, 这些重氮化合物与烯烃可以进行有效的分子间环丙烷化。

关键词 重氮 γ -吡喃酮; 重氮 3(2H)-呋喃酮; 合成; 环丙烷化; 区域选择性

Transition Metal-Free-Catalyzed Regioselective Reversal in the Cyclization of 2-Diazo-3,5-dioxo-6-ynoates/ynones/ynamide: Synthesis of Diazo γ -Pyrone and Diazo 3(2H)-Furanones

Lu, Shengle Tu, Xianxia Liu, Weishun Shen, Liting

Mao, Shanjian Deng, Guisheng*

(Key Laboratory of Chemical Biology and Traditional Chinese Medicine Research, Ministry of Education,
Hunan Normal University, Changsha 410081)

(Key Laboratory of the Assembly and Application of Organic Functional Molecules, Hunan Normal University,
Changsha 410081)

Abstract For HSbF₆/EtOH system, diazo γ -pyrones were cleanly obtained starting from 2-diazo-3,5-dioxo-6-ynoates/ynones/ynamide at 80 °C, whereas diazo 3(2H)-furanones were predominantly generated in HOAc-Et₃N-1,2-dichloroethane system at 25 °C. These diazo compounds can undergo an efficient Rh(II)-catalyzed intermolecular cyclopropanation with alkene.

Keywords diazo γ -pyrone; diazo 3(2H)-furanone; synthesis; cyclopropanation; regioselectivity

γ -吡喃酮和 3(2H)-呋喃酮等作为基本的结构单元广泛存在于天然产物中^[1]。据报道, 具有这些结构的化合物具有广泛的生物活性^[2]和药理活性^[3]。此外, 它们也是有价值的有机合成砌块^[4]。近十多年来, 官能团化的 γ -吡喃酮和 3(2H)-呋喃酮衍生物的构建和合成应用已经引起极大的关注。 γ -吡喃酮和 3(2H)-呋喃酮衍生物的基本结构单元通常由不同的原料经两种完全不同的途径构建。到目前为止, 大量的合成方法已经被报道^[5]。然而, 它们普遍存在某些缺点, 如非原子经济性、使用昂

贵金属作为催化剂、苛刻的反应条件或官能团不相容性。

1,3-二羰基化合物 SM 是重要的有机合成原料^[6n]。羰基氧对炔键的亲核进攻, 经 6-endo-dig 环化构建 γ -吡喃酮(Scheme 1, Path a), 经 5-exo-dig 环化构建 3(2H)-呋喃酮(Scheme 1, Path b)。这种由同一原料制备两种不同的杂环化合物的策略具有 100%原子经济性。为了实现这个目标, 化学工作者们已经进行了许多尝试, 如碱酸催化转化^[6a~6m]。然而, 在相关报道中, γ -吡喃酮始终是主要产物, 3(2H)-呋喃酮总是次要产物^[6d]。迄今, 试图通

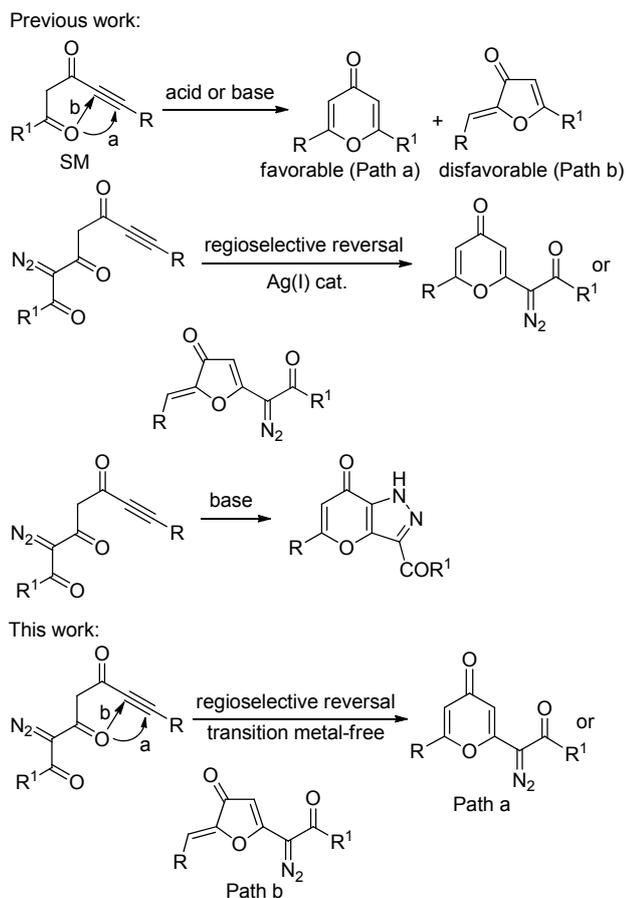
* Corresponding author. E-mail: gsdeng@hunnu.edu.cn

Received December 7, 2017; revised March 6, 2018; published online April 12, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372071) and the Hunan Provincial Natural Science Foundation (No. 2016JJ2080).

国家自然科学基金(No. 21372071)及湖南省自然科学基金(No. 2016JJ2080)资助项目。

过酸碱催化实现其区域选择性逆转环化, 选择性构建 3(2*H*)-呋喃酮的任何努力都未获得成功。



图式 1 1,3-二羰基前体环化的可能方式

Scheme 1 Possible mode of the cyclization of 1,3-dicarbonyl precursors

重氮官能团具有多方面的反应性能, 因此, 重氮化合物是重要的有机合成中间体^[7]. 重氮 γ -吡喃酮和重氮 3(2*H*)-呋喃酮是不同寻常的官能团化杂环化合物, 它们的选择性构建是我们探索的目标. 最近, 我们报道了 Ag(I)催化 2-重氮-3,5-二氧化代-6-炔酯/炔酮/炔酰胺区域选择性逆转合成重氮 γ -吡喃酮和重氮 3(2*H*)-呋喃酮衍生物的方法(Scheme 1)^[8]. 虽然这种 Ag(I)催化环化是一种实用且有效的方法, 但无过渡金属催化的区域选择性逆转环化一直是化学工作者探索的目标(Scheme 1). 我们最近还报道了三乙胺介入 2-重氮-3,5-二氧化代-6-炔酯的环化, 得到吡喃[3,2-*c*]吡啶-7(1*H*)-酮衍生物 (Scheme 1)^[9]. 此外, 在 HSBF₆-MeOH 反应体系中, 2-重氮-3,5-二氧化代-6-炔酯转化为重氮 γ -吡喃酮; 在 HOAc-1,2-二氯乙烷(DCE)反应体系中, 则生成重氮 3(2*H*)-呋喃酮^[8]. 但这种酸催化形成重氮 3(2*H*)-呋喃酮的效率低下, 反应时间长达数天. 特别需要指出的是, 在延长反应时间的情况下, 重氮 3(2*H*)-呋喃酮可以逆向转化为相应的重氮 γ -吡

喃酮. 在长时间存放过程中, 也发现重氮 3(2*H*)-呋喃酮的这种自发转化. 因此, 有必要提高这种酸催化合成重氮 3(2*H*)-呋喃酮的反应活性. 在此, 我们报道酸调控的 2-重氮-3,5-二氧化代-6-炔酯(炔酮, 炔酰胺)区域选择性逆转环化的结果.

1 结果与讨论

采用文献报道方法制备 2-重氮-3,5-二氧化代-6-炔酯/炔酮/炔酰胺 **1a**~**1s**^[8]. 首先, 使用 2-重氮-3,5-二氧化代-7-对甲基基-6-庚炔酯 **1b** 作为底物, 对反应条件进行优化(表 1). 在 60 °C 条件下, MeOH 作溶剂, HSBF₆ 催化的底物 **1b** 的环化反应产生重氮吡喃酮 **2b**, 但没有观察到相应的重氮 3(2*H*)-呋喃酮(**3b**)和吡喃[3,2-*c*]吡啶-7(1*H*)-酮(**4b**) (表 1, Entry 1). 此外, 还考察了 TsOH、H₂SO₄、HCl、三氟醋酸(TFA)、H₃PO₄、TfOH、HOAc 等多种质子酸, 均获得了较好的产率(表 1, Entries 1~8). 在考察的酸中, HSBF₆ 具有最好的反应活性和选择性, 用于有效地构建重氮 γ -吡喃酮 **2b**. 然后, 考察了溶剂对形成重氮 γ -吡喃酮 **2b** 的影响. 通过薄层色谱(TLC)监测, 当使用四氢呋喃(THF)、CH₃CN 和 EtOAc 作为溶剂时, 没有发现目标产物形成(表 1, Entries 9~11). 基于反应活性, 在考察的溶剂中, EtOH 最有利于重氮 γ -吡喃酮 **2b** 的形成(表 1, Entry 12). 最后, 当温度升高到 80 °C 时, 反应时间进一步缩短, 而且对反应选择性没有影响(表 1, Entry 13). 因此, 形成重氮 γ -吡喃酮 **2b** 的最优反应条件是: 80 °C, EtOH 作为溶剂, HSBF₆ 作为催化剂.

随后, 我们对合成重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3b** 的反应条件进行了探讨. 在室温下, DCE 作为溶剂, HOAc 作为催化剂, 主要得到重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3b** 及很少量的 **2b**, 没有观察到 **4b** 的形成; 其不足之处在于反应时间长(表 1, Entry 14). 基于基本反应原理, 我们推测, 碱也许能够增强该反应活性. 当 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU, 1 equiv.)被用作碱时, 正如预期的那样, 反应活性增强, 反应时间大大缩短; 然而, 这种 DBU 介入的反应只得到 **4b**, 没有观察到目标产物 **3b** 的形成(表 1, Entry 15). 幸运的是, 当用 *i*-Pr₂NEt (DIPEA)代替 DBU 时, **3b** 成为主要产物(表 1, Entry 16). Et₃N 是形成 **3b** 的最合适的碱(表 1, Entry 17). 然后, 以 Et₃N 作为碱, 在 25 °C 下, 进一步考察溶剂对形成 **3b** 的影响. 二氯甲烷(DCM)作溶剂时, 需要稍长的反应时间(表 1, Entry 18); *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作溶剂时, 只生成产物 **4b** (表 1, Entry 19); 当 THF 和 CH₃CN 作溶剂时, 则无反应发生(表 1, Entries 20, 21). 此外, 我们还发现 Et₃N 的用量对形成 **3b** 的反应活性及选择性有明显影响: 小于 1 equiv. 的 Et₃N 不仅降低了反应活性, 也降低了 **3b** 的选择

性(表 1, Entries 22, 23). 因此, 制备 **3b** 的最佳条件是: 25 °C, DCE 作溶剂, HOAc (10 mol%)作催化剂和 Et₃N (1 equiv.)作为碱(Table 1, Entry 17).

基于形成 **2b** 的优化条件, 考察了不同底物 **1** 转换成重氮 γ -吡喃酮 **2** 的情况, 其结果见表 2 中 Method A. 当 R¹=OEt 时, 不同的 R (芳基、芳香族杂环、乙烯基、环丙基和脂肪基)均可得到较好的产率, 其产率和反应时间没有明显变化(表 2, Method A, Entries 1~12). 当 R¹=NEt₂ 时, 由于有未知副产物的生成, **2n** 的产率较低(表 2, Method A, Entry 14). 当 R¹=Ph 时, R 为各种芳香取代基, 同样获得相应的 γ -吡喃酮 **2**, 产率较高(表 2, Method A, Entries 15~18).

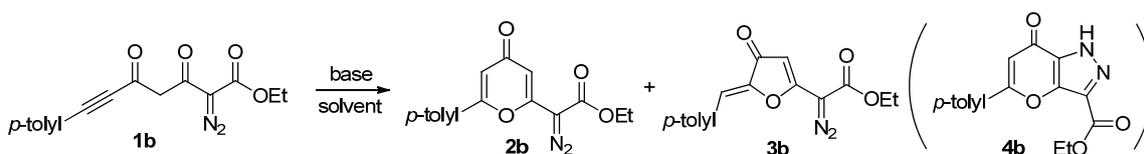
基于形成 **3b** 的优化条件, 探讨了各种底物 **1a**~**1s** 转化为相应重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3** 的可能性, 其结果见表 2 中 Method B. 当 R¹=OEt, 且 R 为芳基、芳香杂环、烯基和环丙基时, 均获得相应的重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3**, 产率 80%~96% (表 2, Method B, Entries 1~11). 令人奇怪的是, 底物 **1l** (R¹=OEt, R=Bu)得到的并不是预期的

产物 **3l**, 而是相应的重氮 γ -吡喃酮衍生物 **2l**, 产率为 98% (表 2, Method B, Entry 12). 当底物为 **1n** 时, 获得预期的产物 **3n**, 选择性高且产率高(表 2, Method B, Entry 14). 类似地, 当 R¹=Ph 和 R=Ar 时, 得到期望的重氮 3(2*H*)-呋喃酮衍生物 **3o**~**3r**, 选择性较高(表 2, Method B, Entries 15~18).

值得注意的是, 无论 Method A 还是 Method B, 底物 **1m** (R=Et₃Si, R¹=OEt)并不形成预期的产物 **2m** 或 **3m**, 只有未知的荧光物质产生(表 2, Method A and Method B, Entry 13). Et₃Si 导致这些环化反应不能进行的原因目前尚不清楚. 此外, 无论 Method A 还是 Method B, 底物 **1s** (R=*n*-Bu, R¹=Ph)的环化反应仅仅形成 3-苯甲酰基-5-丁基吡喃[3,2-*c*]吡啶-7(1*H*)-酮(**4s**), 而没有预期产物 **2s** 和 **3s** (Table 2, Method A and Method B, Entry 19), 其原因也不清楚.

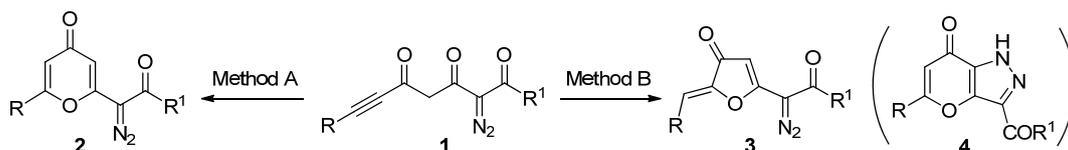
基于这些实验结果, 我们提出了 Method A 中形成重氮 γ -吡喃酮 **2** 和 Method B 中形成重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3** 的合理机理, 分别见 Schemes 2 和 3. 强酸催化通常倾向

表 1 环化反应的条件优化^a
Table 1 Optimization of the cyclization



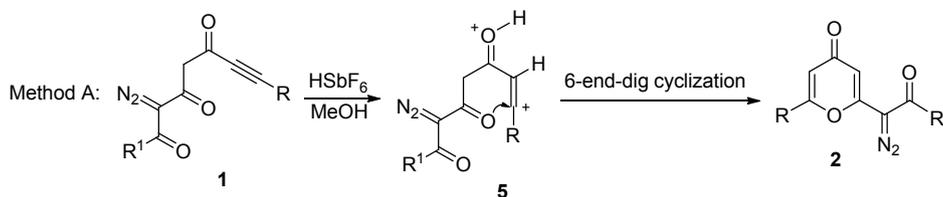
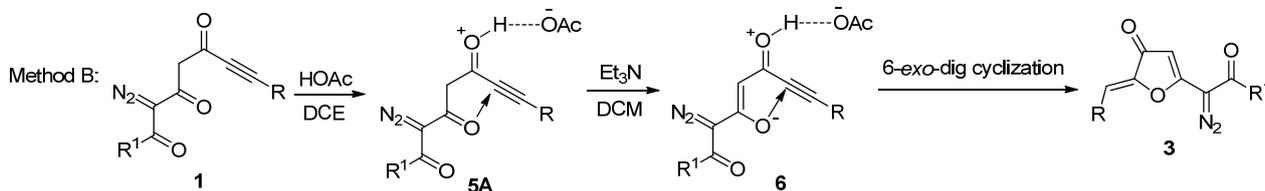
Entry	Catalyst	Base	Solvent	T/°C	t/h	Yield ^b /%	n(2b) : n(3b) : n(4b) ^c
1	HSbF ₆	—	MeOH	60	22	95	100 : 0 : 0
2	TsOH	—	MeOH	60	34	90	100 : 0 : 0
3	H ₂ SO ₄	—	MeOH	60	35	84	100 : 0 : 0
4	HCl	—	MeOH	60	24	90	100 : 0 : 0
5	TFA	—	MeOH	60	34	87	100 : 0 : 0
6	H ₃ PO ₄	—	MeOH	60	26	85	100 : 0 : 0
7	TfOH	—	MeOH	60	34	93	100 : 0 : 0
8	HOAc	—	MeOH	60	37	89	100 : 0 : 0
9	HSbF ₆	—	THF	60	0.5	NR ^d	—
10	HSbF ₆	—	MeCN	60	9.5	NR ^d	—
11	HSbF ₆	—	EtOAc	60	9.5	NR ^d	—
12	HSbF ₆	—	EtOH	60	9	95	100 : 0 : 0
13	HSbF₆	—	EtOH	80	6	95	100 : 0 : 0
14	HOAc	—	DCE	25	144	94	7 : 93 : 0 ^[8]
15	HOAc	DBU (1 equiv.)	DCE	25	1	80	0 : 0 : 100
16	HOAc	DIPAE (1 equiv.)	DCE	25	7	72	11 : 89 : 0
17	HOAc	Et₃N (1 equiv.)	DCE	25	1	96	2 : 98 : 0
18	HOAc	Et ₃ N (1 equiv.)	DCM	25	1.5	88	4 : 96 : 0
19	HOAc	Et ₃ N (1 equiv.)	DMF	25	8	63	0 : 0 : 100
20	HOAc	Et ₃ N (1 equiv.)	THF	25	24	NR ^d	—
21	HOAc	Et ₃ N (1 equiv.)	MeCN	25	0.5	NR ^d	—
22	HOAc	Et ₃ N (0.5 equiv.)	DCE	25	16	80	15 : 85 : 0
23	HOAc	Et ₃ N (0.1 equiv.)	DCE	25	34	75	21 : 79 : 0

^a Reaction conditions: ethyl 2-diazo-3,5-dioxo-7-*p*-tolylhept-6-ynoate (**1b**, 0.2 mmol), catalyst (10 mol%), solvent (4 mL). ^b Total yield of isolated products (**2b**+**3b**+**4b**). ^c The ratio was determined by ¹H NMR spectroscopic analysis (500 MHz) and was confirmed by separation by column chromatography. ^d Starting material was recovered.

表2 重氮 γ -吡喃酮 **2** 和重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3** 的区域选择性合成^aTable 2 Regioselective synthesis of diazo γ -pyrones **2** and diazo 3(2*H*)-furanones **3**

Entry	R/R ¹ (1)	Method A			Method B		
		<i>t</i> /h	Yield ^b /%	<i>n</i> (2) : <i>n</i> (3) : <i>n</i> (4) ^c	<i>t</i> /h	Yield ^b /%	<i>n</i> (2) : <i>n</i> (3) : <i>n</i> (4) ^c
1	Ph/OEt (1a)	9.0	88	100 : 0 : 0	1.5	92	5 : 95 : 0
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ /OEt (1b)	6.0	95	100 : 0 : 0	1.0	96	2 : 98 : 0
3	<i>p</i> - ^{<i>t</i>} PrC ₆ H ₄ /OEt (1c)	4.0	95	100 : 0 : 0	6.0	92	6 : 94 : 0
4	3,5- ^{<i>t</i>} Bu ₂ C ₆ H ₃ /OEt (1d)	6.5	95	100 : 0 : 0	7.5	89	8 : 92 : 0
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ /OEt (1e)	2.0	93	100 : 0 : 0	7.0	88	11 : 89 : 0
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ /OEt (1f)	4.0	91	100 : 0 : 0	3.0	89	10 : 90 : 0
7	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ /OEt (1g)	2.0	90	100 : 0 : 0	2.5	92	9 : 91 : 0
8	3-Thienyl/OEt (1h)	2.5	90	100 : 0 : 0	6.0	94	10 : 90 : 0
9	(<i>E</i>)-Me(CH ₂) ₆ CH=CH/OEt (1i)	3.5	88	100 : 0 : 0	3.5	88	10 : 90 : 0
10	Me ₂ C=CH/OEt (1j)	10	85	100 : 0 : 0	5.0	83	12 : 88 : 0
11	Cyclopropyl/OEt (1k)	2.0	86	100 : 0 : 0	7.5	85	15 : 85 : 0
12	<i>n</i> -Bu/OEt (1l)	6.0	96	100 : 0 : 0	8.0	92	98 : 2 : 0
13	Et ₃ Si/OEt (1m)			— ^d			— ^d
14	Ph/NEt ₂ (1n)	1.5	60	100 : 0 : 0	4.0	80	12 : 88 : 0
15	Ph/Ph (1o)	1.5	88	100 : 0 : 0	1.5	94	7 : 93 : 0
16	<i>p</i> - ^{<i>t</i>} PrC ₆ H ₄ /Ph (1p)	3.0	90	100 : 0 : 0	5.5	87	12 : 88 : 0
17	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ /Ph (1q)	4.5	89	100 : 0 : 0	6.0	85	11 : 89 : 0
18	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ /Ph (1r)	2.0	85	100 : 0 : 0	2.0	83	5 : 95 : 0
19	<i>n</i> -Bu/Ph (1s)	3.0	94	0 : 0 : 100	4.0	93	0 : 0 : 100

^aMethod A: The reaction was carried out by using **1** (0.2 mmol) and HSBF₆ (10 mol%) in EtOH (4 mL) at 80 °C. Method B: The reaction was carried out by using **1** (0.2 mmol), Et₃N (0.2 mmol) and HOAc (10 mol%) in DCE (4 mL) at 25 °C. ^bIsolated total yield (**2**+**3**+**4**). ^cThe ratio was determined by ¹H NMR spectroscopic analysis (500 MHz) and was confirmed by separation by column chromatography. ^dNo anticipated product was observed.

图2 重氮 γ -吡喃酮 **2** 形成的合理机理Scheme 2 Possible mechanism for the formation of diazo γ -pyrone **2**图3 重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3** 形成的合理机理及 Et₃N 的促进环化作用Scheme 3 Proposed mechanism for the formation of diazo 3(2*H*)-furanone **3** and Et₃N-promoted cyclization

于形成 γ -吡喃酮^[6,10]。在 HSBF₆ 作为催化剂的情况下, 2-重氮-3,5-二氧代-6-炔酮(炔酯、炔酰胺)**1** 首先质子化形成双正离子活性中间体 **5**。随后, 羰基氧原子进攻双正离子活性中间体中带正电荷的烯基碳^[11], 经 6-*exo*-dig

环化提供重氮 γ -吡喃酮 **2** (Method A, Scheme 2)。在 HOAc/DCE 的弱酸反应体系中, 2-重氮-3,5-二氧代-6-炔酮(炔酯、炔酰胺)**1** 首先质子化形成鎓盐 **5A**^[12]。我们推测鎓盐 **5A** 有利于发生 5-*exo*-dig 环化, 从而主要产生重

氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3**. 在 Et₃N (1 equiv.)作用下, 铈盐 **5A** 转化为中间体 **6**. 中间体 **6** 中烯醇氧负离子的亲核性明显强于铈盐 **5A** 中的羰基氧原子. 因此, 后续的 5-*exo-dig* 环化速率明显加快, 导致反应时间大大缩短(Method B, Scheme 3). 在上述选择性环化反应中, 溶剂效应和酸性扮演重要的角色. 溶剂也能导致反应体系酸性改变^[13], 从而影响该环化反应的区域选择性. 不过, 其原因目前并不很清楚.

重氮化合物已经被广泛应用于有机合成中^[7], 但重氮 γ -吡喃酮和重氮 3(2*H*)-呋喃酮的合成应用则很少探讨^[8]. 我们发现, 这些重氮杂环化合物能在温和条件下与烯烃发生环丙烷反应, 形成新颖的 α -环丙基 γ -吡喃酮和 α -环丙基 3(2*H*)-呋喃酮. 例如, 在 DCE 中, Rh₂(OAc)₄ (5 mol%)催化重氮 γ -吡喃酮 **2b** 与对甲基苯乙烯反应, 形成相应的 α -环丙基 γ -吡喃酮 **7**; 类似地, 重氮 3(2*H*)-呋喃酮 **3b** 与对甲基苯乙烯的环丙烷化反应, 生成 α -环丙基 3(2*H*)-呋喃酮 **8** (Scheme 4). 这些分子间环丙烷化反应都具有高的化学选择性.

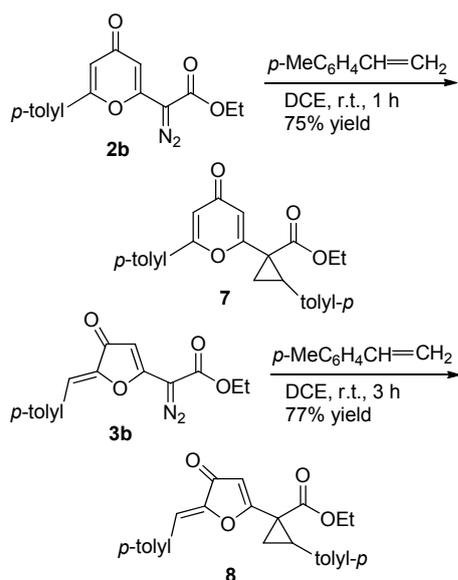


图 4 重氮 γ -吡喃酮和重氮 3(2*H*)-呋喃酮的环丙烷化

Scheme 4 Cyclopropanation of diazo γ -pyrone and diazo 3(2*H*)-furanone

2 结论

提供一种无过渡金属催化的有效方法, 由同一种原料区域选择性逆转构建重氮 γ -吡喃酮和重氮 3(2*H*)-呋喃酮. 在 HSbF₆/EtOH 体系中, 强酸 HSbF₆ 促进分子内 6-*endo-dig* 环化, 获得系列重氮 γ -吡喃酮. 在 HOAc/Et₃N/DCE 反应体系中, 有利于 5-*exo-dig* 环化, 构建系列重氮 3(2*H*)-呋喃酮. 在该区域选择性切换的环化反应中, 溶剂和酸性扮演重要角色. 基于实验结果, 提出了

合理的反应机理. 同时, 首次探讨了重氮 γ -吡喃酮和重氮 3(2*H*)-呋喃酮环丙烷化反应, 提供新颖的 α -环丙基 γ -吡喃酮和 α -环丙基 3(2*H*)-呋喃酮.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 均由 Bruker Varian-500 型核磁共振仪检测(用四甲基硅烷作为内标, CDCl₃ 作溶剂). HRMS 光谱使用 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL 检测. 使用 Merck 25 TLC 铝板(硅胶 60 GF254, 0.25 mm), 通过薄层色谱法(TLC)监测反应进程. 所有的反应都在具有搅拌子的圆底烧瓶中进行. 除非另有说明, 否则所有的实验都是在空气环境下进行的. 除非特别说明, 否则所有试剂和溶剂都是从阿拉丁购买, 且未经处理. DCM 和 THF 使用前分别经 CaH₂ 和金属钠分别处理, 使用前进行重蒸. 柱层析硅胶(300~400 目)购自青岛海阳化工有限公司.

3.2 实验方法

3.2.1 重氮 γ -吡喃酮 **2** 的一般合成方法(Method A)

在 80 °C 下, 将底物 **1a** (0.2 mmol, 57 mg)滴加到六氟锑酸(10 mol%)的乙醇(4 mL)溶液中, 然后搅拌 9 h. 将反应混合物抽滤, 浓缩, 残渣柱层析分离, 得到 2-重氮-2-(2-氧代-6-苯基-4*H*-吡喃-2-基)乙酸乙酯(**2a**)^[8], 黄色固体, 产率 88%. m.p. 149~150 °C (lit.^[8] 149~150 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.64~7.48 (m, 5H), 6.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.13, 161.50, 153.14, 131.42, 131.11, 130.78, 129.15, 125.51, 110.81, 110.79, 62.15, 14.35.

2-重氮-2-(6-氧代-6-对甲基苯基-4*H*-吡喃-2-基)乙酸乙酯(**2b**)^[8]: 黄色固体, 产率 95%. m.p. 136~137 °C (lit.^[8] 136~137 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.29 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.09, 161.31, 157.80, 152.67, 133.07, 127.65, 125.67, 124.43, 110.77, 110.2, 62.12, 14.32.

2-重氮-2-[4-氧代-6-(4-正丙基苯基)-4*H*-吡喃-2-基]乙酸乙酯(**2c**)^[8]: 黄色固体, 产率 95%. m.p. 129~130 °C (lit.^[8] 129~130 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.36 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.63 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 1.68~1.61 (m, 2H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR

(125 MHz, CDCl₃) δ : 178.13, 161.74, 161.39, 152.89, 146.72, 129.24, 128.24, 125.46, 110.80, 110.18, 64.46, 62.08, 37.78, 24.11, 14.32, 13.63.

2-[6-(3,5-二叔丁基苯基)-4-氧代-4*H*-吡喃酮-2-基]-2-重氮乙酸乙酯(**2d**)^[8]: 黄色固体, 产率 95%. m.p. 164~166 °C (lit.^[8] 164~166 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.57~7.49 (m, 3H), 6.97 (d, J =2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J =2.1 Hz, 1H), 4.38 (q, J =7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J =7.0 Hz, 3H), 1.34 (s, 18H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ : 178.35, 162.39, 161.38, 152.94, 151.87, 130.10, 125.81, 119.89, 110.78, 110.45, 62.07, 35.49, 31.23, 14.32.

2-重氮-2-[6-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-4*H*-吡喃-2-基]乙酸乙酯(**2e**)^[8]: 黄色固体, 产率 93%. m.p. 153~154 °C (lit.^[8] 153~154 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.58 (d, J =9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J =9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J =2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J =2.2 Hz, 1H), 4.37 (q, J =7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.36 (t, J =7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.28, 162.14, 161.61, 152.77, 127.21, 123.07, 114.58, 110.65, 109.28, 62.14, 55.47, 14.36.

2-[6-(4-氯苯基)-4-氧代-4*H*-吡喃-2-基]-2-重氮乙酸乙酯(**2f**)^[8]: 黄色固体, 产率 91%. m.p. 180~182 °C (lit.^[8] 180~182 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J =2.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J =2.1 Hz, 1H), 4.36 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J =7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 177.88, 161.24, 160.47, 153.23, 137.70, 129.51, 129.25, 126.78, 110.99, 110.82, 62.22, 14.34.

2-重氮-2-[6-(4-氟苯基)-4-氧代-4*H*-吡喃-2-基]乙酸乙酯(**2g**)^[8]: 黄色固体, 产率 90%. m.p. 175~176 °C (lit.^[8] 175~176 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.65~7.16 (m, 4H), 6.95 (d, J =2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J =2.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J =7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 177.90, 165.52, 163.51, 160.97 (d, J =77.7 Hz), 153.13, 127.75 (d, J_{C-F} =8.8 Hz), 127.07, 116.4 (d, J_{C-F} =22.2 Hz), 110.80, 110.67, 62.19, 14.33.

2-重氮-2-[4-氧代-6-(噻吩-3-基)-4*H*-吡喃-2-基]乙酸乙酯(**2h**)^[8]: 黄色固体, 产率 90%. m.p. 132~134 °C (lit.^[8] 132~134 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 (d, J =3.0, 1H), 7.42 (dd, J =5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J =5.0 Hz, 0H), 6.90 (d, J =1.5, 1H), 6.49 (d, J =1.5, 1H), 4.35 (q, J =7.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J =7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ : 178.06, 161.23, 157.77, 152.68, 132.96, 127.61, 125.67, 124.37, 110.63, 110.09, 62.07,

14.27.

(*E*)-2-重氮-2-(4-氧代-6-苯乙烯基-4*H*-吡喃-2-基)乙酸乙酯(**2i**)^[8]: 黄色固体, 产率 88%. m.p. 128~130 °C (lit.^[8] 128~130 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.82 (s, 1H), 6.35 (dt, J =15.5, 7.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J =15.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.32 (q, J =7.0 Hz, 2H), 2.18~2.09 (m, 2H), 1.42~1.34 (m, 2H), 1.31~1.23 (m, 11H), 0.84 (t, J =7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.34, 161.31, 159.75, 152.35, 140.31, 121.64, 111.89, 110.47, 61.95, 32.69, 31.60, 28.96, 28.91, 28.37, 22.47, 14.23, 13.92.

2-重氮-2-[6-(2-甲基丙烯-1-基)-4-氧代-4*H*-吡喃-2-基]乙酸乙酯(**2j**)^[8]: 黄色液体, 产率 85%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.83 (s, 1H), 5.99 (d, J =2.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.32 (q, J =7.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.29 (t, J =7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.22, 161.40, 161.32, 153.01, 146.71, 116.92, 113.68, 110.42, 61.92, 27.70, 20.79, 14.22.

2-重氮-2-(6-环丙基-4-氧代-4*H*-吡喃-2-基)乙酸乙酯(**2k**)^[8]: 黄色固体, 产率 86%. m.p. 94~95 °C (lit.^[8] 94~95 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.81 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.31 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.80~1.72 (m, 1H), 1.31 (t, J =7.1 Hz, 3H), 1.05~0.99 (m, 2H), 0.95~0.87 (m, 2H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ : 177.78, 167.43, 161.31, 152.19, 110.68, 110.44, 61.92, 14.23, 13.56, 7.82.

2-(6-正丁基-4-氧代-4*H*-吡喃-2-基)-2-重氮乙酸乙酯(**2l**)^[8]: 黄色液体, 产率 96%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.84 (d, J =2.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J =2.2 Hz, 1H), 4.32 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, J =7.5 Hz, 2H), 1.58~1.54 (m, 2H), 1.39~1.30 (m, 5H), 0.91 (t, J =7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ : 178.01, 166.88, 161.20, 153.03, 112.67, 109.98, 64.04, 61.74, 32.64, 28.24, 21.66, 14.09, 13.37.

2-重氮-*N,N*-二乙基-2-(4-氧代-6-苯基-4*H*-吡喃-2-基)乙酰胺(**2n**): 黄色固体, 产率 60%. m.p. 102~104 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.67~7.48 (m, 5H), 6.67 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J =2.0 Hz, 1H), 3.44 (q, J =7.1 Hz, 4H), 1.23 (t, J =7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ : 178.11, 161.89, 160.06, 155.80, 131.44, 130.85, 129.15, 125.59, 110.65, 109.97, 61.99, 42.00, 13.19; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₈N₃O₃ (M+H) 312.1343, found 312.1343.

2-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)-6-苯基-4*H*-吡喃-4-酮(**2o**)^[8]: 黄色固体, 产率 88%. m.p. 128~129 °C (lit.^[8]

128~129 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.67~7.42 (m, 10H), 7.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 185.12, 178.23, 161.88, 153.23, 136.54, 132.70, 131.43, 130.59, 129.07, 128.89, 127.35, 125.47, 112.46, 110.96, 72.21.

2-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)-6-(4-正丙基苯基)-4*H*-吡喃-4-酮(**2p**)^[8]: 黄色固体, 产率 90%. m.p. 115~116 °C (lit.^[8] 115~1116 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.67~7.24 (m, 9H), 7.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.68~1.61 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 185.13, 178.32, 162.10, 153.03, 146.77, 136.55, 132.65, 129.17, 128.86, 127.98, 127.34, 125.41, 112.39, 110.29, 72.24, 37.71, 24.10, 13.62.

2-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-4*H*-吡喃-4-酮(**2q**)^[8]: 黄色固体, 产率 89%. m.p. 125~126 °C (lit.^[8] 125~126 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.67~6.92 (m, 9H), 7.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 185.16, 178.28, 162.15, 161.97, 152.84, 136.65, 132.67, 128.88, 127.38, 127.17, 122.91, 114.50, 112.37, 109.46, 72.20, 55.42.

2-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)-6-(4-氟苯基)-4*H*-吡喃-4-酮(**2r**)^[8]: 黄色固体, 产率 85%. m.p. 114~115 °C (lit.^[8] 114~115 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.66~7.10 (m, 9H), 7.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 185.04, 178.13, 165.43, 163.41, 161.01, 153.33, 136.50, 132.73, 128.92 (d, $J_{\text{C-F}}=8.5$ Hz), 127.70 (d, $J_{\text{C-F}}=8.8$ Hz), 127.37 (d, $J_{\text{C-F}}=5.3$ Hz), 116.33 (d, $J_{\text{C-F}}=22.3$ Hz), 112.25, 110.71, 72.11.

5-叔丁基-3-苯基吡喃[3,2-*c*]吡啶-7(1*H*)-酮(**4s**)^[9]: 白色固体, 产率 94%. m.p. 220~221 °C (lit.^[8] 220~221 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 14.08 (s, 1H), 8.34~7.51 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 2.79 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.81~1.41 (m, 4H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 186.15, 171.99, 170.62, 147.72, 136.62, 133.27, 130.55, 128.37, 110.71, 33.91, 29.28, 22.14, 13.69.

3.2.2 重氮 3(2*H*)-咪喃酮 **3** 的一般合成方法(Method B)

在室温下, 将 **1a** (0.2 mmol, 57 mg)和 HOAc (10 mol%)溶于 DCE (4 mL)溶剂中, 然后将 Et_3N (0.2 mmol)缓慢滴加到上述搅拌的混合物中. 继续搅拌 1 h, 然后抽滤, 浓缩. 残渣柱层析分离, 得到白色固体 **3a** (49.8

mg, 产率 87.4%)及白色固体 **2a** (2.6 mg, 产率 4.6%), $n(\mathbf{3a}) : n(\mathbf{2a})=95 : 5$.

(*Z*)-2-(5-苯亚甲基-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基)-2-重氮乙酸乙酯(**3a**)^[8]: 黄色固体, m.p. 143~144 °C (lit.^[8] 143~144 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.70~7.38 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 184.64, 166.65, 160.81, 144.99, 131.72, 131.07, 129.81, 128.88, 111.69, 103.86, 62.54, 14.24.

(*Z*)-2-重氮-2-[5-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基]乙酸乙酯(**3b**)^[8]: 黄色固体, 产率 94%, $n(\mathbf{3b}) : n(\mathbf{2b})=98 : 2$. m.p. 120~121 °C (lit.^[8] 120~121 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.38 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 184.66, 166.26, 160.87, 144.60, 140.43, 131.09, 129.67, 128.87, 111.92, 103.90, 62.49, 30.83, 14.23.

(*Z*)-2-重氮-2-[4-氧代-5-(4-正丙基苯亚甲基)-4,5-二氢咪喃-2-基]乙酸乙酯(**3c**)^[8]: 黄色固体, 产率 86%, $n(\mathbf{3c}) : n(\mathbf{2c})=98 : 2$, m.p. 89~90 °C (lit.^[8] 88~89 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.21 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.67~1.59 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 184.59, 166.23, 160.83, 145.15, 144.65, 131.10, 129.14, 129.05, 111.91, 103.89, 62.46, 37.86, 24.10, 14.20, 13.64.

(*Z*)-2-[5-(3,5-二叔丁基苯亚甲基)-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基]-2-重氮乙酸乙酯(**3d**)^[8]: 黄色固体, 产率 82%, $n(\mathbf{3d}) : n(\mathbf{2d})=94 : 6$, m.p. 145~147 °C (lit.^[8] 145~147 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.34 (s, 18H); ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ : 184.77, 166.16, 160.93, 151.41, 144.75, 130.98, 125.52, 124.55, 113.14, 104.14, 62.49, 34.83, 31.29, 14.25.

(*Z*)-2-重氮-2-(5-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基)乙酸乙酯(**3e**)^[8]: 黄色固体, 产率 78%, $n(\mathbf{3e}) : n(\mathbf{2e})=89 : 11$. m.p. 99~100 °C (lit.^[8] 99~100 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 178.28, 162.14, 161.61, 152.77, 127.21, 123.07, 114.58, 110.65, 109.28, 62.14, 55.47, 14.36.

(*Z*)-2-[5-(4-氯苯亚甲基)-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基]-2-重氮乙酸乙酯(**3f**)^[8]: 黄色固体, 产率 80%, $n(\mathbf{3f}) : n(\mathbf{2f}) = 90 : 10$. m.p. 145~146 °C (lit.^[8] 145~146 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 184.47, 166.77, 160.72, 145.10, 135.84, 132.14, 130.24, 129.22, 110.32, 103.87, 62.64, 14.27.

(*Z*)-2-重氮-2-[5-(4-氟苯亚甲基)-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基]乙酸乙酯(**3g**)^[8]: 黄色固体, 产率 84%, $n(\mathbf{3g}) : n(\mathbf{2g}) = 91 : 9$. m.p. 146~147 °C (lit.^[8] 146~147 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.66~7.09 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 184.46, 166.61, 164.27, 161.50 (d, $J=191.7$ Hz), 144.64, 133.01 (d, $J=9.0$ Hz), 128.03, 116.13 (d, $J=22.7$ Hz), 110.45, 103.88, 62.57, 14.23.

(*Z*)-2-重氮-2-[4-氧代-5-(噻吩-3-基亚甲基)-4,5-二氢咪喃-2-基]乙酸乙酯(**3h**)^[8]: 黄色固体, 产率 85%, $n(\mathbf{3h}) : n(\mathbf{2h}) = 90 : 10$. m.p. 142~144 °C (lit.^[8] 142~144 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=5.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ: 184.57, 166.07, 160.87, 144.25, 133.18, 130.16, 128.52, 126.67, 105.94, 104.33, 62.57, 14.28.

2-重氮-2-((*Z*)-4-氧代-5-[(*E*)-3-苯基亚烯丙基]-4,5-二氢咪喃-2-基)乙酸乙酯(**3i**)^[8]: 黄色固体, 产率 79%, $n(\mathbf{3i}) : n(\mathbf{2i}) = 90 : 10$, m.p. 110~112 °C (lit.^[8] 110~112 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.44 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=15.0, 12.0$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.24 (dt, $J=15.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.22 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.45~1.24 (m, 13H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 184.24, 165.29, 161.10, 146.71, 144.32, 121.90, 113.20, 104.63, 62.45, 33.57, 31.71, 29.14, 29.04, 28.75, 22.26, 14.26, 14.03.

(*Z*)-2-重氮-2-[5-(3-甲基-2-亚丁烯基)-4-氧代-4,5-二氢咪喃基]乙酸乙酯(**3j**)^[8]: 黄色液体, 产率 73%, $n(\mathbf{3j}) : n(\mathbf{2j}) = 88 : 12$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.70 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.18 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ: 184.39, 164.98, 149.35, 144.57, 130.92, 117.33, 109.80, 104.71, 62.44, 26.96, 19.12, 14.26.

(*Z*)-2-[5-(环丙基亚甲基)-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基]-2-重氮乙酸乙酯(**3k**)^[8]: 黄色固体, 产率 72%, $n(\mathbf{3k}) : n(\mathbf{2k}) = 85 : 15$. m.p. 122~123 °C (lit.^[8] 122~123 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.22 (s, 1H), 5.49 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.80~1.69 (m, 1H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.08~1.01 (m, 2H), 0.72~0.60 (m, 2H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ: 183.04, 165.83, 161.10, 147.46, 122.12, 104.37, 62.41, 14.24, 9.55, 9.29.

(*Z*)-2-(5-苯亚甲基-4-氧代-4,5-二氢咪喃-2-基)-2-重氮-*N,N*-二乙基乙酰胺(**3n**)^[8]: 黄色固体, 产率 70%, $n(\mathbf{3n}) : n(\mathbf{2n}) = 88 : 12$. m.p. 134~136 °C (lit.^[8] 134~136 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.66~7.36 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.44 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 6H); ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ: 184.48, 169.27, 159.61, 145.50, 131.89, 131.14, 129.80, 128.93, 111.42, 103.23, 42.01, 13.22; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₈N₃O₃ (M+H) 312.1343, found 312.1343.

(*Z*)-2-苯亚甲基-5-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)咪喃-3(2*H*)-酮(**3o**)^[8]: 黄色固体, 产率 87%, $n(\mathbf{3o}) : n(\mathbf{2o}) = 93 : 7$. m.p. 109~110 °C (lit.^[8] 109~110 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.69~7.37 (m, 10H), 6.75 (s, 1H), 6.34 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 184.97, 184.61, 166.76, 144.63, 136.12, 133.06, 131.65, 131.16, 129.95, 128.99, 128.91, 127.43, 112.17, 105.05, 71.98.

(*Z*)-5-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)-2-(4-正丙基苯亚甲基)咪喃-3(2*H*)-酮(**3p**)^[8]: 黄色固体, 产率 76%, $n(\mathbf{3p}) : n(\mathbf{2p}) = 88 : 12$, m.p. 88~89 °C (lit.^[8] 88~89 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.69~7.20 (m, 9H), 6.75 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.60 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.68~1.61 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 185.00, 184.66, 166.38, 145.36, 144.31, 136.15, 133.01, 131.24, 129.12, 129.07, 128.97, 127.42, 112.54, 105.16, 72.00, 37.90, 24.19, 13.71.

(*Z*)-5-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)-2-(4-甲氧基苯亚甲基)咪喃-3(2*H*)-酮(**3q**)^[8]: 黄色固体, 产率 72%, $n(\mathbf{3q}) : n(\mathbf{2q}) = 89 : 11$. m.p. 132~133 °C (lit.^[8] 132~133 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.69~6.89 (m, 9H), 6.70 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 184.82, 184.69, 165.83, 161.01, 143.66, 136.20, 133.03, 132.97, 128.94, 127.42, 124.27, 114.49, 112.37, 105.24, 71.92, 55.32.

(*Z*)-5-(1-重氮-2-氧代-2-苯乙基)-2-(4-氟苯亚甲基)咪喃-3(2*H*)-酮(**3r**)^[8]: 黄色固体, 产率 79%, $n(\mathbf{3r}) : n(\mathbf{2r}) = 95 : 5$. m.p. 101~102 °C (lit.^[8] 101~102 °C); ¹H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.68~7.04 (m, 9H), 6.67 (s, 1H), 6.33 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 184.79, 184.49, 166.77, 164.25, 162.26, 144.26 (d, $J=2.50$ Hz), 136.03, 133.06 (d, $J=8.0$ Hz), 128.94, 127.89 (d, $J=3.5$ Hz), 127.40, 116.21 (d, $J=21.7$ Hz), 110.91, 104.93, 71.85.

3.3 环丙烷化反应的一般过程

3.3.1 重氮 γ -吡喃酮环丙烷化的一般方法

向具搅拌子的 10 mL 圆底烧瓶中加入 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1 mg, 0.025 mmol), 充入氮气. 在室温和快速搅拌下, 向其中逐滴加入对甲基苯乙烯(59 mg, 0.5 mmol)和 **2b** (149 mg, 0.5 mmol)的无水 DCE (2 mL)溶液, 反应 3 h. 然后, 抽滤, 浓缩, 残渣柱层析分离, 得到 1-(4-氧代-6-对甲基苯基-4H-吡喃-2-基)-2-对甲基苯环丙烷羧酸乙酯(**7**), 黄色液体(146 mg, 产率 75%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~6.91 (m, 8H), 6.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.25~4.18 (m, 2H), 3.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=9.0$, 5.5 Hz, 1H), 2.02 (dd, $J=7.5$, 5.5 Hz, 1H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 180.09, 170.44, 164.18, 162.29, 141.68, 137.19, 131.21, 129.50, 129.02, 128.48, 127.69, 125.69, 118.30, 110.28, 61.99, 35.40, 33.21, 21.44, 20.93, 19.61, 14.15; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_4$ (M+H) 389.1747, found 389.1751.

3.3.2 重氮 3(2H)-呋喃酮环丙烷化的一般方法

向具搅拌子的 10 mL 圆底烧瓶中加入 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1 mg, 0.025 mmol), 充入氮气. 然后, 向其中逐滴加入对甲基苯乙烯(59 mg, 0.5 mmol)和 **3b** (149 mg, 0.5 mmol)的无水 DCE (2 mL)溶液, TLC 监测反应进程. 搅拌 1 h 后, 抽滤, 浓缩, 然后柱层析分离, 得到(Z)-1-[5-(4-甲基苯亚甲基)-4-氧代-4,5-二氢呋喃-2-基]-2-对甲基苯环丙烷羧酸乙酯(**8**), 黄色液体(150 mg, 产率 77%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.46~6.92 (m, 8H), 6.50 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.30~4.25 (m, 2H), 3.38 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (dd, $J=8.0$, 5.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, $J=9.0$, 4.5 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 187.76, 176.90, 169.60, 145.27, 140.36, 137.39, 131.43, 130.92, 129.54, 129.19, 129.03, 128.37, 128.37, 112.62, 109.68, 62.09, 36.30, 32.02, 21.58, 20.98, 14.16; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_4$ (M+H) 389.1747, found 389.1750.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a~2l**, **2n~2s**, **3a~3k**, **3n~3r**, **4s**, **7** 和 **8** 的 NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)下载.

References

- For 4-pyrone see: (a) Caturla, F.; Jiménez, J.-M.; Godessart, N.; Amat, M.; Cárdenas, A.; Soca, L.; Beleta, J.; Ryder, H.; Crespo, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3874.
(b) Abe, I.; Utsumi, Y.; Oguro, S.; Morita, H.; Sano, Y.; H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1362.
(c) Puerta, D. T.; Mongan, J.; Tran, B. L.; McCammon, J. A.; Cohen, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14148.
(d) Sibi, M. P.; Zimmerman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13346.
(e) Hollick, J. J.; Rigoreau, L. J.; Cano-Soumillac, C.; Cockcroft, X.; Curtin, N. J.; Frigerio, M.; Golding, B. T.; Guiard, S.; Hardcastle, I. R.; Hickson, I. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1958.
For 3(2H)-furanone see: (f) Li Y.; Hale K. *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 1267.
(g) Mitchell, J. M.; Finney, N. S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4274.
(h) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Yamaguchi, S.; Mukaiyama, T.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2287.
- (a) Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2025.
(b) Sharma, P.; Powell, K. J.; Burnley, J.; Awaad, A. S.; Moses, J. E. *Synthesis* **2011**, 2865.
(c) Hayakawa, I.; Takemura, T.; Fukasawa, E.; Ebihara, Y.; Sato, N.; Nakamura, T.; Suenaga, K.; Kigoshi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 1077.
(d) Martens, S.; Mithofer, A. *Phytochemicals* **2005**, *66*, 2399.
(e) Veitch, N. C.; Grayer, R. *J. Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 555.
(f) Crozier, A.; Jaganath, I. B.; Clifford, M. N. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1001.
(g) Hansen, M. R.; Hurley, L. H. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 249.
- For 4-pyrone see: (a) Grarey, D.; Ramirez, M.; Gonzales, S.; Wertsching, A.; Tith, S.; Keefe, K.; Peña, M. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4853.
(b) Ishibashi, Y.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2997.
(c) Jo, Y. J.; Cho, I. H.; Song, C. K.; Shin, H. W.; Kim, Y. S. *J. Food Sci.* **2011**, *76*, C368.
(d) Li, D.-F.; Hu, P.-P.; Liu, M.-S.; Kong, X.-L.; Zhang, J.-C.; Hider, R. C.; Zhou, T. *J. Agric. Food. Chem.* **2013**, *61*, 6597.
(e) Shahrisa, A.; Esmati, S.; Miri, R.; Firuzi, O.; Edraki, N.; Nejati, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 388.
For 3(2H)-furanone see: (f) Shin, S. S.; Byun, Y.; Lim, K. M.; Choi, J. K.; Lee, K.-W.; Moh, J. H.; Kim, J. K.; Jeong, Y. S.; Kim, J. Y.; Choi, Y. H.; Koh, H.-J.; Park, Y.-H.; Oh, Y. I.; Noh, M.-S.; Chung, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 792.
- Kankanala, J.; Kirby, K. A.; Liu, F.; Miller, L.; Nagy, E.; Wilson, D. J.; Parniak, M. A.; Sarafianos, S. G.; Wang, Z. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5051.
- For 4-pyrone see: (a) Obydenov, D. L.; Pan'kina, E. O.; Sosnovskikh, V. Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12532.
(b) Dong, S.; Fang, C.; Tang, W.; Lu, T.; Du, D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3882.
(c) Henrot, M.; Jean, A.; Peixoto, P. A.; Maddaluno, J.; Paolis, M. *D. J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5190.
(d) Danda, A.; Kesave-Reddy, N.; Golz, C.; Strohmman, C.; Kumar, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2632.
(e) Beye, G. E.; Karagiannis, A.; Kazemeini, A.; Ward, D. E. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 954.
For 3(2H)-furanone see: (f) Sadamitsu, Y.; Komatsuki, K.; Saito, K.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3191.
(g) Qiu, H.; Deng, Y.; Marichev, K. O.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1584.
(h) He, H.; Qi, C.; Hu, X.; Ouyang, L.; Xiong, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4957.
(i) Inagaki, S.; Nakazato, M.; Fukuda, N.; Tamura, S.; Kawano, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5583.
- (a) Marei, M. G.; El-Ghanam, M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat.*

- Elem.* **1995**, *107*, 1.
- (b) Marei, M. G.; El-Ghanam, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3509.
- (c) Marei, M. G.; Aly, D. M.; Mishrikey, M. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3419.
- (d) Marei, M. G.; Mishrikey, M. M.; El-Kholy, I. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1849.
- (e) El-Kholy, I. E.; Mishrikey, M. M.; Marei, M. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1421.
- (f) Kuroda, H.; Izawa, H. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1944.
- (g) Yoshida, M.; Fujino, Y.; Doi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4526.
- (h) Yoshida, M.; Fujino, Y.; Saito, K.; Doi, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9993.
- (i) Kuroda, H.; Izawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 780.
- (j) Preindl, J.; Jouvin, K.; Laurich, D.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1.
- (k) García, H.; Iborra, S.; Primo, J.; Miranda, M. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432.
- (l) Brennan, C. M.; Johnson, C. D.; McDonnell, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 957.
- (m) Liu, C.; Zhang, Z.; Zhang, J.; Liu X.; Xie, M. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 1233.
- [7] Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**.
- [8] Wang, F.; Lu, S.; Chen, B.; Zhou, Y.; Yang, Y.; Deng, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6248.
- [9] Deng, G.; Wang, F.; Lu, S.; Cheng, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4651.
- [10] (a) Yoshida, M.; Fujino, Y.; Doi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4526.
(b) Preindl, J.; Jouvin, K.; Laurich, D.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 237.
- [11] Vasilyev, A. V.; Walspurger, S.; Chassaing, S.; Pale, P.; Sommer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5740.
- [12] Vasilyev, A. V.; Walspurger, S.; Haouas, M.; Sommer, J.; Pale, P.; Rudenko, A. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3483.
- [13] (a) Kawata, M.; Ten-no, S.; Kato, S.; Hirata, F. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1111.
(b) Bordwell, F. G.; McCallum, R. J.; Olmstead, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1424.
(c) Shukla, S. K.; Kumar, A. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 2456.
(d) Bachrach, S. M.; Dzierlenga, M. W. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 5674.
(e) Murlowska, K.; Sadlej-Sosnowska, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5590.

(Cheng, F.)