

钯催化双芳基化反应合成咔唑醌衍生物的研究

李 雪^{†,a,b} 宋子锐^{†,a} 陈 鑫^{a,b} 蔡轶超^a
刘雅婕^a 陈春霞^{*,a,b} 彭进松^{*,a}^(a) 东北林业大学 化学化工与资源利用学院 哈尔滨 150040)^(b) 东北林业大学 材料科学与工程学院 哈尔滨 150040)

摘要 以 2-氨基萘醌和邻二溴苯为起始原料, 详细探讨了钯催化“一锅法”合成咔唑醌类化合物的方法. 研究表明, 以氯化钯为催化剂、2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯为配体、碳酸钾为碱、*N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂, 于 160 °C 下反应 72 h 获得 81% 产率的 N-H/C-H 双芳基化串联反应产物. 在此标准条件下, 通过改变邻二卤代芳烃的结构, 研究了该合成方法的适用范围与局限性, 合成得到的系列咔唑醌衍生物经 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 结构表征.

关键词 钯催化; 咔唑醌; 胺化; 芳基化; 串联反应

Synthesis of Carbazolequinones by Pd-Catalyzed Double Arylation Process

Li, Xue^{†,a,b} Song, Zirui^{†,a} Chen, Xin^{a,b} Cai, Yichao^a
Liu, Yajie^a Chen, Chunxia^{*,a,b} Peng, Jinsong^{*,a}^(a) College of Chemistry, Chemical Engineering and Resource Utilization, Northeast Forestry University, Harbin 150040)^(b) Material Science and Engineering College, Northeast Forestry University, Harbin 150040)

Abstract Starting from 2-aminonaphthalene-1,4-dione and *o*-dibromoarene, palladium-catalyzed one-pot synthesis of carbazolequinone was examined in detail. With PdCl₂ as the catalyst, 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (Xphos) as ligand and K₂CO₃ as base in *N,N*-dimethylformamide (DMF) at 160 °C for 72 h, the annulation reaction afforded the corresponding product by N-H/C-H double arylation process in 81% yield. With different *o*-dihaloarenes, a series of carbazolequinone derivatives were synthesized to examine the scope and limitation of the above method, and the structure of products was characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR spectra.

Keywords palladium-catalyzed; carbazolequinones; amination; arylation; tandem reaction

咔唑类天然产物广泛存在于九里香属、山小橘属、黄皮属等芸香科植物中, 研究表明此类生物碱具有抗菌、消炎、抗氧化、抗癌和抗老年痴呆等多种生物活性^[1]. 以咔唑生物碱为先导化合物, 通过结构修饰与优化已经开发出了如 Pirlindole(抗抑郁)、Frovatriptan(夫罗曲坦, 抗偏头疼)和 Bacatocarlin(抗胆管癌)等多种上市药物. 在众多咔唑生物碱中, 咔唑醌因同时具有吲哚和醌两种药效基团, 使其呈现出广泛的生物活性, 如抗肿瘤^[2]、抗病毒^[3]、抗疟疾^[4]等. 目前, 咔唑醌类化合物已

被广泛应用于药物化学的研究领域中, 图 1 为具有代表性的天然咔唑醌类化合物^[5]. 近十年来, 科学家们也一直努力致力于咔唑醌类化合物的合成研究, 其基本骨架的高效合成方法得到了很大的发展^[1]. 这些方法通常在合成得到官能化的吲哚^[6]或芳胺^[7]后, 以偶联反应^[6b,7,8]、烯烃复分解反应^[9]或其他环化方法^[10]为基础, 通过碳-碳或碳-氮共价键的合成来实现咔唑醌骨架的构建. 但是, 这些合成方法存在反应步骤多、产率低和反应条件苛刻等缺点. 因此, 设计和开发多共价键形成的

* Corresponding authors. E-mail: ccx0109@nefu.edu.cn; jspeng1998@nefu.edu.cn

Received September 28, 2019; revised November 28, 2019; published online December 19, 2019.

Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2572017AB25) and the National Innovation Experiment Program for University Students (No. 201810225098).

中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2572017AB25)和大学生创新训练(No. 201810225098)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

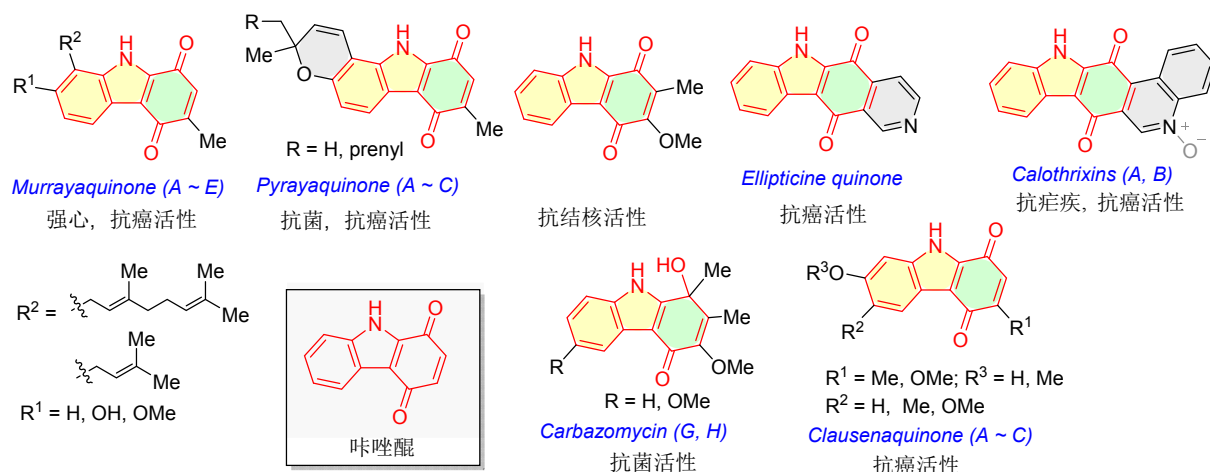


图1 代表性咪唑醌类化合物
Figure 1 Representative carbazolequinones

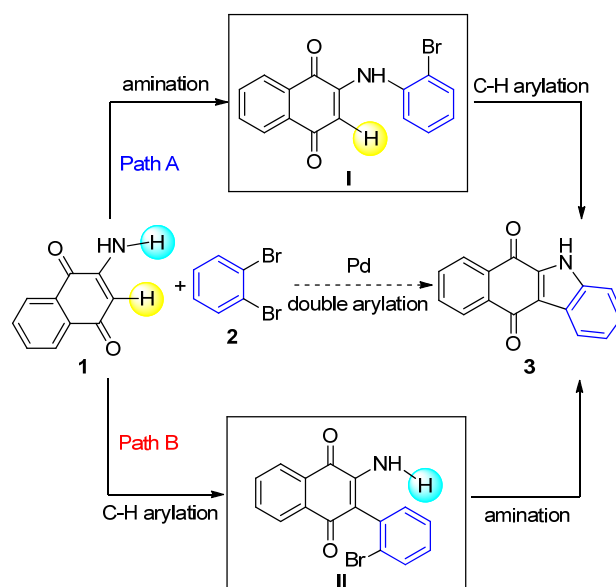
简洁高效、高步骤经济性的“一瓶”串联反应, 已成为合成咪唑醌衍生物的重要策略和发展趋势^[11].

近年来, 过渡金属催化交叉偶联反应因简单、高效和反应条件温和等特点, 已发展成为一项成熟的催化技术, 被广泛应用到有机合成之中^[12], 钯催化碳-氮和碳-碳交叉偶联反应尤其引起了合成化学家的广泛关注^[13]. 多年以来, 我们一直努力通过将钯催化不同偶联反应过程有效结合起来以“一瓶”方式实现复杂环状结构有效合成研究工作^[14]. 在此, 本文以简单易得的 2-氨基萘醌和邻二卤代芳烃为原料, 通过钯催化 N—H/C—H 双芳基化(Path A)或 C—H/N—H 双芳基化(Path B)途径实现“一瓶法”合成苯并咪唑醌衍生物, 如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 控制条件筛选与优化

以 2-氨基萘醌为底物, 钯催化双芳基化反应合成咪唑醌类衍生物的反应控制条件优化结果如表 1 所示. 由表 1 可知, 以 Xphos 为配体, 碳酸钾为碱, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中反应 72 h, 不同的催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯、醋酸钯、双三苯基膦二氯化钯对该反应的催化效果明显差于氯化钯(表 1, Entries 1~4), 当使用氯化钯为催化剂时即可获得 81%的产率. 以氯化钯为催化剂, 1,2-双(二苯基)乙烷、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、三苯基膦、三环己基膦为配体时, 该反应过程几乎不发生(表 1, Entries 5~8), 以 2-二环己基膦-2'-甲基联苯、2-二环己基膦-2'-(*N,N*-二甲胺)联苯、2-二环己基膦-2'-(*N,N*-二甲胺)联苯为配体时, 也不利于反应的进行(表 1, Entries 9~12). 反应中加入碱的强弱对反应结果影响较大: 碳酸钾和碳酸铯为碱时, 反应效果较好(表 1, Entries 3, 13), 苯、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、2-二环己基膦



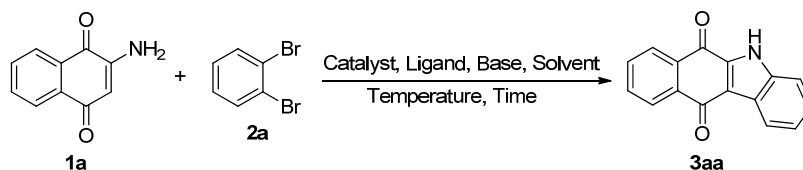
图式1 钯催化咪唑醌类化合物的合成途径

Scheme 1 Palladium-catalyzed synthesis of carbazolequinones

而磷酸钾、叔丁醇钠、碳酸氢钠、氢氧化钠和三乙胺的使用对反应过程不利(表 1, Entries 14~18). 为促进该反应的顺利进行, 溶剂的选择至关重要: 非极性和弱极性溶剂, 如甲苯、乙腈、四氢呋喃效果差于极性溶剂, 在极性溶剂中如 1,4-二氧六环、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷(表 1, Entries 19~24), DMF 作为溶剂反应效果最好(表 1, Entry 3). 此外, 反应温度和反应时间对反应结果影响也较大: 反应温度为 100 °C 时, 反应速率明显变慢, 产率降低; 随着温度的升高, 产率会随之增高(表 1, Entries 25~27). 在 160 °C 条件下研究反应时间对反应效果的影响表明, 随着反应时间的延长, 反应产率也会随之增加, 当时间延长到 72h, 反应的产率可以达到 81%(表 1, Entries 3, 28, 29).

表 1 钯催化合成咔唑醌化合物控制条件的筛选与优化^a

Table 1 Reaction condition optimization of Palladium-catalyzed synthesis of carbazolequinones



Entry	Catalyst/ligand ^b	Base	Solvent	Temp./°C ^c	Time/h	Yield ^d /%
1	Pd ₂ (dba) ₃ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	23
2	Pd(OAc) ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	40
3	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	81
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	11
5	PdCl ₂ /DPPE	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	Trace
6	PdCl ₂ /DPPF	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	Trace
7	PdCl ₂ /PCy ₃	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	Trace
8	PdCl ₂ /PPh ₃	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	Trace
9	PdCl ₂ /MePhos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	25
10	PdCl ₂ / ^t BuXphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	20
11	PdCl ₂ /Davephos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	28
12	PdCl ₂ /Johnphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	72	5
13	PdCl ₂ /Xphos	Cs ₂ CO ₃	DMF	160	72	70
14	PdCl ₂ /Xphos	K ₃ PO ₄	DMF	160	72	13
15	PdCl ₂ /Xphos	NaO ^t Bu	DMF	160	72	23
16	PdCl ₂ /Xphos	NaHCO ₃	DMF	160	72	35
17	PdCl ₂ /Xphos	NaOH	DMF	160	72	5
18	PdCl ₂ /Xphos	Et ₃ N	DMF	160	72	Trace
19	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMA	160	72	57
20	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMSO	160	72	35
21	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	Toluene	160	72	38
22	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	Acetonitrile	160	72	26
23	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	THF	160	72	10
24	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	1,4-Dioxane	160	72	10
25	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	100	72	31
26	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	120	72	40
27	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	140	72	61
28	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	24	51
29	PdCl ₂ /Xphos	K ₂ CO ₃	DMF	160	48	63

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.6 mmol), base (0.6 mmol), catalyst (10 mol%, 0.02 mmol), ligand (20 mol%, 0.04 mmol) and solvent (2.0 mL), 72 h, air.

^b Abbreviations: dba = dibenzylideneacetone, Xphos = 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, DPPE = 1,1-bis(diphenylphosphino)ethane, DPPF = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, MePhos = 2-dicyclohexylphosphino-2'-methylbiphenyl, ^tBuXphos = 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, Davephos = 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl, JohnPhos = (2-di-*tert*-butylphosphino)biphenyl, ^c 160 °C (oil temperature). The accurate reaction temperature was the reflux temperature of the solvent employed (Entries 1~29). ^d Isolated yield after chromatography.

简言之, 2-氨基萘醌和邻二溴苯在钯催化条件下进行偶联环化反应, 以氯化钯为催化剂, Xphos 为配体, 碳酸钾为碱, DMF 为溶剂, 160 °C 下反应 72 h 效果较佳。

1.2 邻二卤代芳烃对化学反应的影响

在获得标准反应条件后, 探讨了带有不同取代基团的邻二卤代芳烃底物对反应结果的影响, 如表 2 所示。将邻二溴苯替换成邻氯溴苯、邻溴碘苯和邻二碘苯(表 2, Entries 1~4), 邻溴碘苯和邻二碘苯参与的反应都能有良好的产率, 而邻氯溴苯却不参与反应。因区域选择性, 当使用不对称取代的邻二溴代芳烃底物时, 反应可

能生成混合产物, 为了避免这种潜在的选择性问题, 不同取代类型的邻溴碘苯(表 2, Entries 5~9, 12~16, 18)和对称取代的邻二溴代芳烃(表 2, Entries 10, 11, 17)被作为底物使用, 该合成方法具有较强的底物适应性及官能团耐受性。

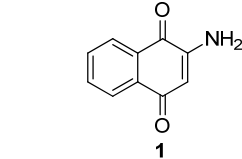
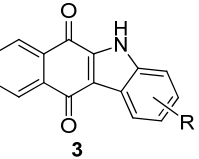
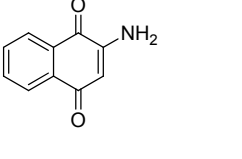
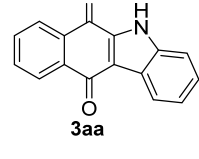
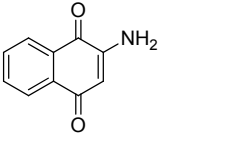
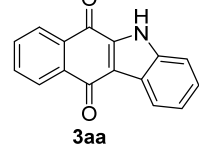
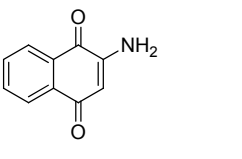
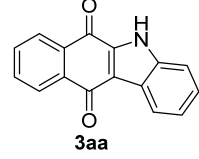
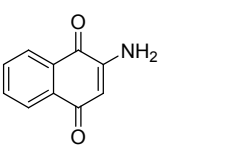
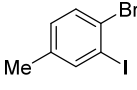
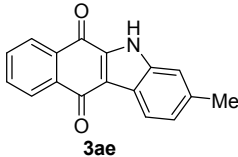
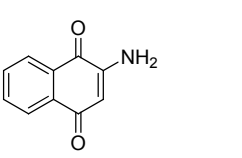
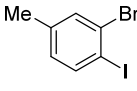
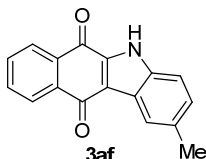
对于钯催化偶联反应, 芳基卤代烃 C—I 键活性强于 C—Br 键, 利用这一特点, 为了确定此双芳基化串联反应的具体途径(Scheme 1), 5-甲基-2-溴碘苯(**2e**)和 4-甲基-2-溴碘苯(**2f**)两种底物被选择与 2-氨基萘醌反应, 分别专一性地得到了两种已知结构的产物 **2ac**^[15]和 **2af**^[16]。

上述结果表明, 此串联反应是通过分子间 *N*-芳基化反应和分子内碳-氢芳基化反应进行的, 最终环化得到喹啉酮产物 **3**.

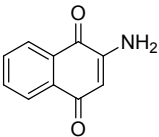
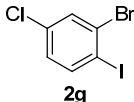
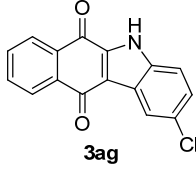
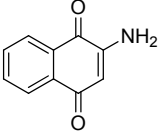
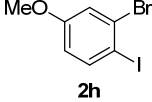
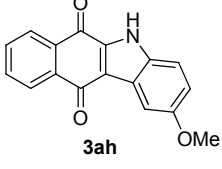
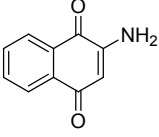
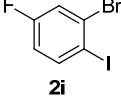
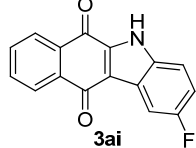
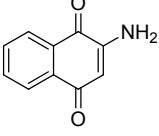
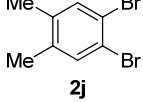
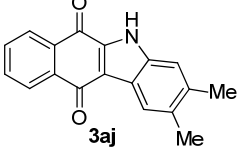
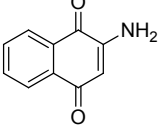
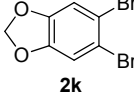
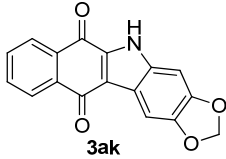
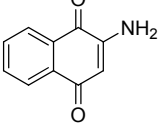
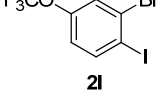
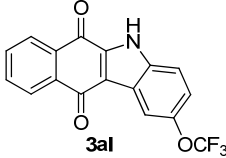
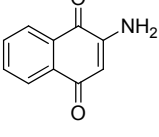
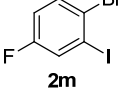
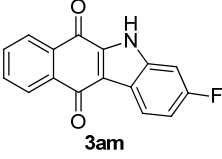
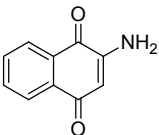
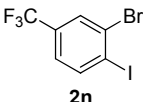
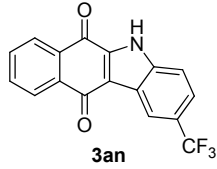
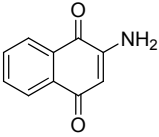
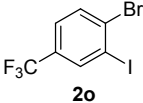
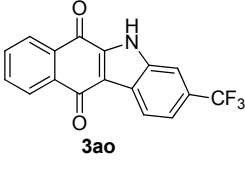
当邻二卤代芳烃碘取代基的间位和对位连有供电子基团, 如甲基、甲氧基等时反应更容易进行并且得到较高的产率(表 2, Entries 5, 6, 8, 12), 而连有吸电子基团, 如卤素、三氟甲基时对反应不利, 反应收率相对偏低(表 2, Entries 7, 9, 13~16). 对称双取代的邻二溴代芳

烃也表现出类似的结果, 供电子取代基底物所获得的产率高于吸电子基产率(表 2, Entries 10, 11, 17). 需要注意的是, 当使用对称取代的四溴芳烃底物 **2q** 时, 反应只能实现一次环化过程, 另外两个相邻的碳-溴键发生了还原反应(表 2, Entry 17). 此外, 当邻溴碘苯的溴取代基的邻位连有甲基时, 由于取代基的空间位阻效应, 反应不能正常发生(表 2, Entry 18).

表 2 邻二卤代芳烃底物对反应的影响^a
Table 2 Effect of *o*-dihaloarenes on the reaction

Entry	1	2	Product 3	Yield ^b /%
1				81
2				0 ^c
3				69
4				76
5				56
6				60

续表

Entry	1	2	Product 3	Yield ^b /%
7		 2g	 3ag	32
8		 2h	 3ah	44
9		 2i	 3ai	32
10		 2j	 3aj	49
11		 2k	 3ak	53
12		 2l	 3al	58
13		 2m	 3am	30
14		 2n	 3an	27
15		 2o	 3ao	20

续表

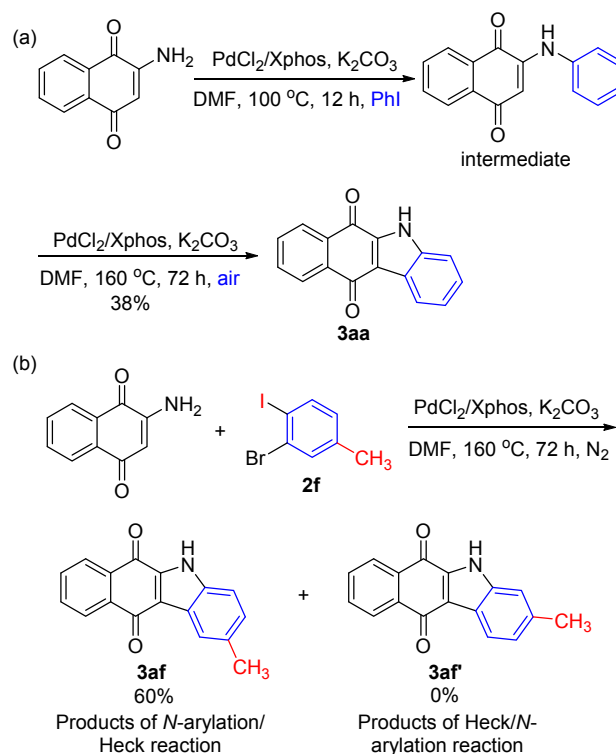
Entry	1	2	Product 3	Yield ^b /%
16				41
17				33
18				0 ^c

^a Reaction conditions: 2-aminonaphthalene-1,4-dione (0.2 mmol), *o*-dihaloarene (0.6 mmol), base (0.6 mmol), catalyst (10 mol%, 0.02 mmol), ligand (20 mol%, 0.04 mmol) and solvent (2.0 mL), 160 °C (oil temperature), 72 h, air. ^b Isolated yield after chromatography. ^c The substrate was completely recovered.

1.3 反应机理探讨

为了阐明反应可能发生的途径,我们在标准条件下,以 2-氨基萘醌和碘苯为底物进行反应,实验结果表明,反应能生成 *N*-芳基化中间产物(Scheme 2a),并且该中间体在空气为氧化剂条件下,可通过分子内交叉脱氢偶联反应生成环化产物 **3aa**,产率 38%。另一方面,使用不对称取代的邻溴碘苯作为底物,如 4-甲基-2-溴碘苯(**2f**),该串联反应专一性地生成了 9-甲基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮产物(**3af**)^[16](先 *N*-H 后 *C*-H 双芳基化产物,60%产率);此反应并没有生成 3-甲基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮产物 **3af'**^[15](先 *C*-H 后 *N*-H 双芳基化产物)(Scheme 2b)。基于上述实验结果,该双芳基化串联反应的可能机理如 Scheme 3 所示。

首先,邻二卤代芳烃在 Pd(0)的作用下进行氧化加成反应得到中间体 **4**,在碱性条件下与 2-氨基萘醌中的氨基官能团作用生成氨基钯中间体 **5**,中间体 **5** 经还原消除反应,生成 *N*-芳基化中间产物 **6** 和 Pd(0)。此后, Pd(0)再次经过氧化加成反应生芳基钯中间体 **7**,随后分子内烯烃对 *C*-Pd 键迁移插入生成 **8**,再经 β -氢消除反应即得到目标产物 **3** (Heck 途径, Scheme 3)。对于第二步芳基化关环反应,其途径也可能是通过协同金属化-去质子化过渡态 **9**^[17],实现碳-氢键活化断裂并生成六元钯环中间产物 **10**,**10** 经还原消除反应生成终产物 **3aa**(碳-氢键活化途径, Scheme 3)和活性物种 Pd(0),实现了整个催化循环。

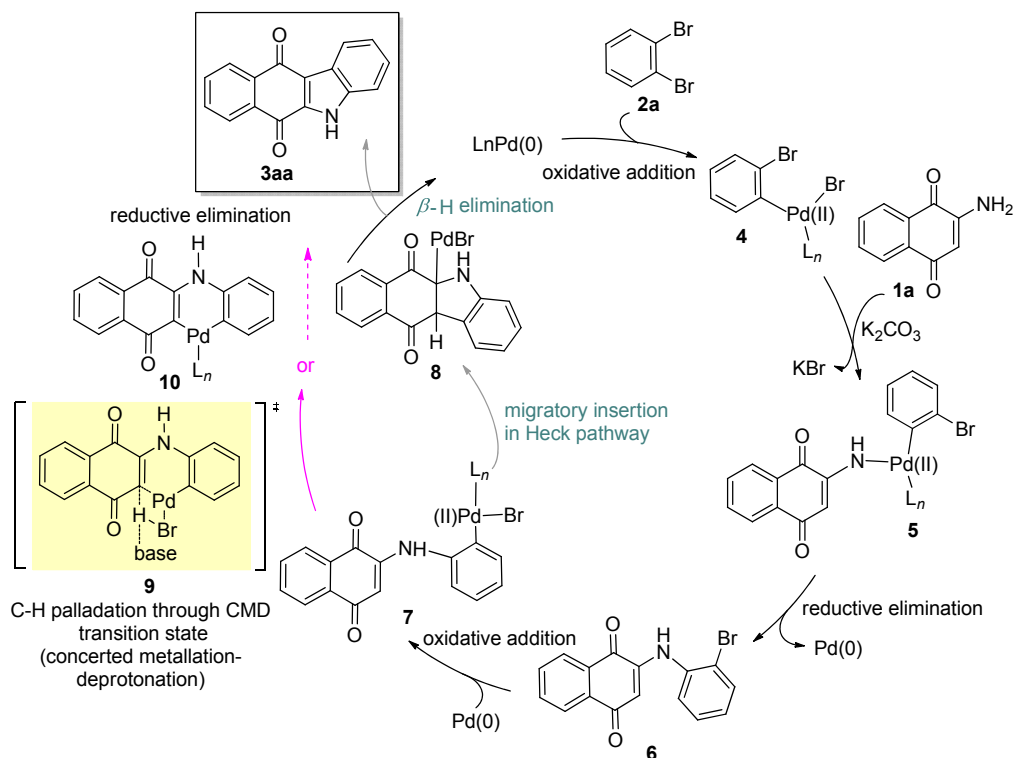


图式 2 反应机理的研究

Scheme 2 Investigation on the reaction mechanism

2 结论

本文详细研究了 2-氨基萘醌和邻二溴苯在钯催化作用下合成呋唑醌衍生物的反应过程,以氯化钯为催化



图式 3 钯催化双芳基化合成咔唑醌反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism for the synthesis of carbazolequinones by Pd-catalyzed double arylation

剂、Xphos 为配体, 碳酸钾为碱, 在 160 °C 条件下于 DMF 中反应 72 h 即可获得较高产率的产物. 在上述标准条件下, 通过改变邻二卤代芳烃的结构合成了系列目标产物, 探讨了该合成方法的适用范围与局限性. 总之, 该合成方法为咔唑醌类物质提供了一条简单高效的合成途径, 为该类化合物在药物化学以及材料化学研究领域的应用奠定了基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 以 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, 德国 Bruker 公司; MP470 全自动熔点仪, 济南海能仪器公司. 所有化学试剂均为分析纯, 安耐吉化学, 溶剂经无水处理.

3.2 底物及目标产物合成方法

3.2.1 2-氨基萘醌的合成方法

在装有搅拌子、干净的圆底烧瓶中, 加入 6.25 g NaN_3 并将其全部溶于 15 mL 水和 5 mL 冰醋酸中, 再依次向 NaN_3 溶液中加入 1,4-萘醌(5 g, 29 mmol)和 100 mL 四氢呋喃, 在室温下反应 6 h, 停止反应, 向圆底烧瓶中加入适量的水进行淬灭, 再加入饱和 NaHCO_3 溶液和二氯甲烷反复萃取三次, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产物. 然后通过柱层析分离将产物提纯[硅胶,

洗脱剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$]得到 2-氨基萘醌橙色固体^[18] 3.5 g, 产率 70%.

3.2.2 咔唑醌衍生物的合成

向 10 mL 密封反应管中依次加入 2-氨基萘醌(34.6 mg, 0.2 mmol)、邻二溴苯(141.6 mg, 0.6 mmol)、氯化钯(3.6 mg, 0.02 mmol)、Xphos(19.1 mg, 0.04 mmol)、碳酸钾(83 mg, 0.6 mmol)和 2 mL 无水 DMF 溶剂, 加热至 160 °C 下反应 72 h, 待反应混合物冷却至室温后, 加入 5 mL 蒸馏水, 乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离[硅胶, 洗脱剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1$]得橙黄色固体(3aa), 40.1 mg, 产率 81%. m.p. 301~303 °C (Lit.^[19] 301~303 °C); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.07 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.11 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.91~7.75 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 180.4, 177.6, 138.2, 137.2, 134.2, 134.1, 133.2, 132.6, 127.0, 126.1, 126.0, 124.0, 123.9, 122.4, 117.4, 113.9.

3-甲基-5H-苯并咔唑-6,12-二酮(3ae)^[15]: 产率 56% (29.3 mg). 橙黄色固体, m.p. 271~274 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.92 (s, 1H), 8.08~8.04 (m, 3H), 7.85~7.78 (m, 2H), 7.35~7.33 (d, $J=8.0$ Hz 1H),

7.18~7.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.8, 177.8, 139.2, 137.4, 137.2, 134.6, 134.5, 133.6, 133.1, 126.5, 126.4, 126.3, 122.5, 122.3, 118.0, 113.7, 22.1.

9-甲基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3af**): 产率 60% (31.4 mg). 橙黄色固体, m.p. 258~260 °C (Lit.^[16] 257~260 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.91 (s, 1H), 8.05 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.83~7.75 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.2, 177.4, 136.9, 136.6, 134.1, 134.0, 133.2, 133.0, 132.6, 128.8, 126.0, 125.9, 124.2, 121.6, 116.8, 113.5, 21.2.

2-氯-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3ag**)^[15]: 产率 32% (18.0 mg). 橙黄色固体, m.p. 318~320 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.25 (s, 1H), 8.11 (d, $J=10.1$ Hz, 3H), 7.90~7.85 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.0, 177.4, 138.1, 136.5, 134.3, 133.8, 133.3, 132.5, 128.4, 127.0, 126.1, 123.4, 124.7, 121.1, 116.6, 115.6.

2-甲氧基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3ah**): 产率 44% (24.4 mg). 橙黄色固体, m.p. 288~290 °C (Lit.^[16] 297~298 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.08 (s, 1H), 8.16 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.93~7.85 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.2, 177.2, 156.9, 137.0, 134.1, 133.4, 133.1, 132.7, 126.0, 125.9, 124.8, 118.4, 117.0, 115.0, 102.0, 55.3.

2-氟-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3ai**): 产率 32% (17.1 mg). 橙黄色固体, m.p. 260~262 °C (Lit.^[16] >250 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.17 (s, 1H), 8.10~8.05 (m, 2H), 7.85~7.77 (m, 3H), 7.61~7.55 (m, 1H), 7.34~7.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.0, 177.3, 159.4 (160.2, 158.7, d, $^1J_{\text{C-F}}=239$ Hz), 138.4, 134.8, 134.3, 133.9, 133.2, 132.5, 126.1, 124.2 (124.2, 124.1, d, $^3J_{\text{C-F}}=12$ Hz), 117.2 (117.3, 117.2, d, $^4J_{\text{C-F}}=5.3$ Hz), 115.8 (115.9, 115.7, d, $^2J_{\text{C-F}}=27$ Hz), 115.5 (115.6, 115.5, d, $^3J_{\text{C-F}}=10$ Hz), 106.6, 106.5.

8,9-二甲基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3aj**): 产率 49% (30.2 mg). 橙黄色固体, m.p. 265~267 °C (Lit.^[11b] 266~269 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.87 (s, 1H), 8.11 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.89~7.76 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 2.37 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.3, 177.3, 137.4, 136.7, 136.4, 134.1, 134.0, 133.2, 133.1, 132.7, 126.0, 125.9, 122.4, 121.9, 117.1, 113.5, 20.4, 20.0.

5*H*-苯并[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-*H*]呋唑-6,12-二酮(**3ak**): 产率 53% (30.9 mg), 橙黄色固体, m.p. 312~314 °C (Lit.^[11b] >310 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.90 (s, 1H), 8.07~8.00 (m, 2H), 7.85~7.71 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.11 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.4, 175.9, 148.7, 146.5, 135.5, 134.6, 133.9, 133.7, 133.1, 132.8, 125.9, 125.8, 118.6, 117.9, 101.7, 99.2, 93.2.

2-三氟甲氧基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3al**): 产率 58% (38.4 mg). 橙黄色固体, m.p. 274~276 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.29 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.9$ Hz, 3H), 7.80 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.6, 177.9, 145.4, 139.2, 137.0, 134.8, 134.3, 133.8, 133.0, 126.6, 124.4, 121.8, 121.2, 119.7, 117.8, 116.1, 114.2; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332.05290, found 332.05246.

3-氟-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3am**)^[15]: 产率 30% (16.2 mg). 橙黄色固体, m.p. 265~267 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.15 (s, 1H), 8.11 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.86~7.73 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.28 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.5, 177.8, 159.9 (160.9, 159.0, d, $^1J_{\text{C-F}}=239$ Hz), 138.8, 135.3, 134.7, 134.4, 133.7, 133.0, 126.5, 124.7 (124.7, 124.6, d, $^3J_{\text{C-F}}=11$ Hz), 117.7 (117.8, 117.7, d, $^4J_{\text{C-F}}=5.4$ Hz), 116.3 (116.4, 116.2, d, $^2J_{\text{C-F}}=27$ Hz), 116.0 (116.1, 116.0, d, $^3J_{\text{C-F}}=10$ Hz), 107.1, 107.0.

2-三氟甲基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3an**): 产率 27% (17.3 mg). 橙黄色固体, m.p. 262~264 °C (Lit.^[15] 257~260 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.38 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.85~7.75 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.7, 177.9, 140.0, 139.4, 134.9, 134.2, 133.9, 132.9, 126.6, 126.3, 124.8, 124.6, 124.1, 123.4, 120.02, 119.0, 115.5.

3-三氟甲基-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3ao**)^[15]: 产率 20% (12.8 mg). 橙黄色固体, m.p. 268~270 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.41 (s, 1H), 8.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.86~7.75 (m, 3H), 7.60 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.6, 178.0, 139.8, 137.4, 135.0, 134.3, 133.9, 132.9, 127.3, 127.0, 126.7, 126.0, 124.0, 123.8, 120.3, 117.4, 111.6.

3-溴-5*H*-苯并呋唑-6,12-二酮(**3ap**): 产率 41% (26.7 mg). 橙黄色固体, m.p. 298~300 °C; ^1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ : 13.12 (s, 1H), 8.08~8.22 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 7.60~7.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.6, 177.8, 139.3, 138.2, 134.8, 134.3, 133.7, 133.0, 127.4, 126.5, 124.5, 123.2, 122.8, 120.1, 116.7, 114.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.9817, found 323.1689, 325.1657.

5H-苯并咪唑-6,12-二酮(**3aq**): 产率 33% (26.5 mg). 橙黄色固体, m.p. 301~303 °C (Lit.^[19] 301~303 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.14 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.94~7.86 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.8, 178.0, 138.7, 137.7, 134.7, 134.5, 133.7, 133.1, 127.5, 126.6, 126.5, 124.5, 124.3, 122.8, 117.9, 114.3.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3aa**~**3aq** 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/>)上下载.

References

- [1] (a) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
(b) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.
(c) Norman, A. R.; Norcott, P.; McErlean, C. S. P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4001.
- [2] (a) Yang, X.-H.; Gao, J.-H.; Guo, J.; Zhao, Z.-H.; Zhang, S.-L.; He, Y. *Life Sci.* **2019**, *219*, 20.
(b) Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L.; Heath, G. A.; Mahon, P. J.; Smith, G. D.; Waring, P.; Wilkes, B. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4958.
(c) Khan, Q. A.; Lu, J.; Hecht, Sidney, M. H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 438.
- [3] Zhang, K.; Xu, H.-J.; Liu, Z.-B.; Song, C.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1142 (in Chinese).
(张坤, 徐红进, 刘咨博, 宋传君, 有机化学, **2019**, *39*, 1142.)
- [4] (a) Ji, F.-X.; Huang, H.; Li, M.-Y.; Guo, Y.-Q.; Song, C.-J.; Chang, J.-B.; *Synthesis* **2018**, *50*, 3921.
(b) Mori-Quiroz, L. M.; Dekarske, M. M.; Prinkki, A. B.; Clift, M. D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12257.
(c) Lee, S.; Kim, K.-H.; Cheon, C.-H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2785.
- [5] (a) Furukawa, H.; Wu, T. S.; Ohta, T.; Kuoh, C. S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4123.
(b) Rickards, R. W.; Rothschild, J. M.; Willis, A. C.; Chazal, N. M.; Kirk, J.; Kirk, K.; Saliba, K. J.; Smith, G. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13513.
(c) Moon, Y.; Jeong, Y.; Kook, D.; Hong, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3918.
(d) Sieveking, I.; Thomas, P.; Estévez, J. C.; Quiñones, N.; Cuéllar, M. A.; Villena, J.; Christian E. B.; Fierro, A.; Tapia, R. A.; Maya, J. D.; López-Muñoz, R.; Cassels, B. K.; Estévez, R. J.; Salas, C. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4609.
- [6] (a) Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L.; Heath, G. A.; Mahon, P. J.; Smith, G. D.; Waring, P.; Wilkes, B. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4958.
(b) Scott, T. L.; Söderberg B. C. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6323.
- (c) Ramkumar, N.; Nagarajan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11046.
- [7] (a) Moon, Y.; Jeong, Y.; Kook, D.; Hong, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3918.
(b) Sieveking, I.; Thomas, P.; Estévez, J. C.; Quiñones, N.; Cuéllar, M. A.; Villena, J.; Espinosa-Bustos, C.; Fierro, A.; Tapia, R. A.; Maya, J. D.; López-Muñoz, R.; Cassels, B. K.; Estévez, R. J.; Salas, C. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4609.
- [8] (a) Ramkumar, N.; Nagarajan, R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 87838.
(b) Kaliyaperumal, S. A.; Banerjee, S.; Kumar, U. K. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6105.
(c) Bolibruch, K.; Khoumeri, O.; Polovkovych, S.; Novikov, V.; Terme, T.; Vanelle, P. *Synlett* **2014**, 2765.
(d) Sridharan, V.; Martín, M. A.; Menéndez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4614.
- [9] Nishiyama, T.; Choshi, T.; Kitano, K.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3876.
- [10] (a) Indumathi, T.; Fronczek, F. R.; Prasad, K. J. R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5361.
(b) Dethe, D. H.; Murhade, G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6953.
(c) Abe, T.; Ikeda, T.; Yanada, R.; Ishikura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3356.
(d) Bhattacharjee, D.; Ram, S.; Chauhan, A. S.; Sheetal, Y.; Das, P. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 5934.
- [11] (a) Xu, S.; Nguyen, T.; Pomilio, I.; Vitale, M. C.; Velu, S. E. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5928.
(b) Guo, J.; Kiran, I. N. C.; Reddy, R. S.; Gao, J.-S.; Tang, M.-Q.; Liu, Y.-Y.; He, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2499.
(c) Do, H. H.; Ejaz, S. A.; Molenda, R.; Ohlendorf, L.; Villinger, A.; Khan, S. U.; Lecka, J.; Sevigny, J.; Iqbal, J.; Ehlers, P.; Langer, P. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 2545.
(d) Singh, S.; Samineni, R.; Pabbaraja, S.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3372.
(e) Lin, K.; Jian, Y.; Zhao, P.; Zhao, C.-S.; Pan, W.-D.; Liu, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 590.
(f) Guo, J.; Kiran, I. N. C.; Gao, J. S.; Reddy, R. S.; He, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3481.
- [12] Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- [13] Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- [14] (a) Li, X.; Chen, X.; Wang, H.; Chen, C.; Sun, P.; Mo, B.; Peng, J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4014.
(b) Yue, Y.; Peng, J.; Wang, D.; Bian, Y.; Sun, P.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5481.
(c) Yu, Y.; Yue, Y.; Wang, D.; Li, X.; Chen, C.; Peng, J. *Synthesis* **2016**, *48*, 3941.
(d) Zhao, G.; Chen, C.; Yue, Y.; Yu, Y.; Peng, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2827.
(e) Wang, H.; Chen, C.; Huang, Z.; Yao, L.; Li, B.; Peng, J. *Synthesis* **2015**, *47*, 2457.
(f) Chen, C.; Shang, G.; Zhou, J.; Yu, Y.; Li, B.; Peng, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1872.
- [15] Lisboa, C. S.; Lucas N. C.; Garden S. J. G. *Dyes Pigm.* **2016**, *134*, 618.
- [16] Sridharan, V.; Martín, M. A.; Menéndez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 27, 4614.
- [17] (a) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.
(b) Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.
- [18] Josey, B. J.; Inks, E. S.; Wen, X.-J.; Chou, C. J. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1007.
- [19] Patil, P.; Nimonkar, A.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2331.

(Cheng, F.)