

碱促进的新颖苯并呋喃类化合物的合成

赵云辉^a 刘文杰^a 孙兴文^{*,a} 林国强^{*,b}^(^a 复旦大学化学系 上海 200433)^(^b 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)

摘要 水杨醛或水杨酮类化合物与溴代巴豆酸甲酯在 *N,N'*-二甲基甲酰胺溶液中, 以碳酸铯为碱, 在 70 °C 下一步生成苯并呋喃类化合物, 产率中等到良好. 产物的双键构型通过单晶衍射确定为 *E*-式构型, 所有目标化合物都通过核磁共振谱和高分辨质谱对其结构进行了确证.

关键词 苯并呋喃; α,β -不饱和酯; 碳酸铯; 溴代巴豆酸甲酯; 水杨醛

A Novel Strategy for the Synthesis of Benzofuran Derivatives

Zhao, Yunhui^a Liu, Wenjie^a Sun, Xingwen^{*,a} Lin, Guoqiang^{*,b}^(Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433)^(Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai)

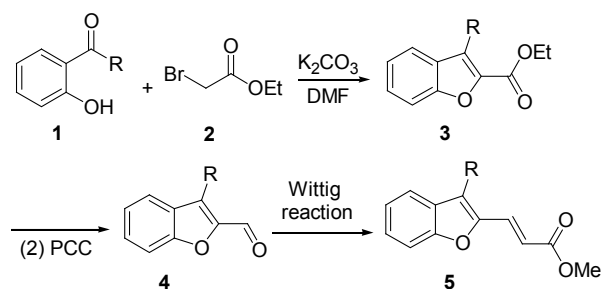
Abstract A novel method for the synthesis of benzofuran analogues via condensation of 2-hydroxybenzaldehyde or 2-hydroxyphenyl ketone with methyl 4-bromocrotonate was reported. Moderate to good yield was obtained with cesium carbonate as base in DMF at 70 °C. The new-generated double bond was (*E*)-configuration determined by X-ray diffraction. All benzofuran derivatives were determined by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS techniques.

Keywords benzofuran derivatives; α,β -unsaturated esters; cesium carbonate; methyl-4-bromocrotonate; salicylaldehyde

苯并呋喃衍生物及其类似物广泛存在于天然产物中^[1]. 很多含有苯并呋喃结构的化合物具有抗 HIV、抗肿瘤、抗真菌和延缓心血管老化的活性^[2]. 苯并呋喃衍生物也是一些天然产物和医药分子的重要骨架和合成砌块^[3,4].

目前有以下几种途径可以从廉价易得的化学品出发合成苯并呋喃类化合物^[5]. 常用的起始原料有 2-烯丙基苯酚^[6]、邻溴甲基苯酚^[7]、邻二卤代苯^[8]、2-溴苄溴^[9]以及 2-卤代苯酚^[10]等; 2,3-位取代的苯并呋喃化合物则是以 2-炔基苯酚为原料, 而 2-炔基苯酚一般是以 2-卤代苯酚为前体经 Sonogashira 偶联制得^[11]; 上述合成方法基本建立在金属催化的基础上, 以水杨醛或水杨酮为原料, 在碱的作用下与 α -溴代酯反应也能直接获得苯并呋喃化合物^[12]; 而要转化成苯并呋喃取代的 α,β -不饱和酯则要先将 **3** 的酯基还原、氧化, 再进行 Wittig 反应才能

得到(Scheme 1)^[13].



Scheme 1

水杨醛与溴代巴豆酸甲酯于室温或低温在碱的作用下能发生成醚反应^[14], 然而我们最近发现, 在加热的条件下, 这两种物质在碱的作用下能一步成环形成苯并呋喃取代的 α,β -不饱和酯, 本文将详细报道这一研究成果.

* E-mail: sunxingwen@fudan.edu.cn

Received May 22, 2012; revised June 3, 2012; published online June 6, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21072031, 20802009), the Ph.D. Programs Foundation of Chinese Ministry of Education (No. 200802461011) and the Shanghai Natural Science Foundation (No. 10ZR1404100).

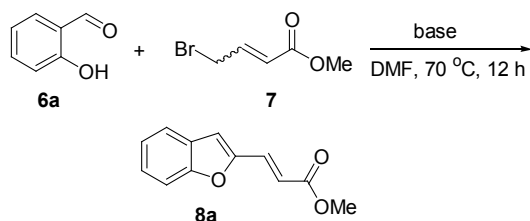
国家自然科学基金(Nos. 21072031, 20802009)、教育部博士点(新教师)基金(No. 200802461011)和上海市自然科学基金(No. 10ZR1404100)资助项目.

1 结果与讨论

我们首先以碳酸钾为碱, 水杨醛(**6a**)与溴代巴豆酸甲酯(**7**)以 1:1 的物质的量在 DMF 体系中加热反应 6 h, 得到 50% 的苯并呋喃取代的 α,β -不饱和酯 **8a**, 延长反应时间至 12 h, 产率提高到 68%; 当使用 Cs_2CO_3 为碱时, 反应产率有适当的提高; 而使用其它的碱 Na_2CO_3 , KF , CsF , NaOH 等, 都几乎得不到反应产物, 以 K_3PO_4 为碱也能得到 60% 的产率. 碱的使用减至 1 equiv. 时, 也能得到 65% 的产率; 增加水杨醛或溴代巴豆酸甲酯的使用量对反应产率没什么影响; 温度的降低会导致反应产率的急剧下降; 溶剂更换为 THF 时, 反应效果也不好; 将水杨醛与 Cs_2CO_3 先反应 0.5 h, 再加入溴代巴豆酸甲酯继续反应, 产率会有一定程度的下降(表 1).

表 1 反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	6a/equiv.	7/equiv.	Base	Yield/% of 8a
1 ^a	1.0	1.0	K_2CO_3 (1.5 equiv.)	50
2	1.0	1.0	K_2CO_3 (1.5 equiv.)	68
3	1.0	1.0	Cs_2CO_3 (1.5 equiv.)	73
4	1.0	1.0	Na_2CO_3 (1.5 equiv.)	Trace
5	1.0	1.0	NaOH (1.5 equiv.)	—
6	1.0	1.0	KF (1.5 equiv.)	—
7	1.0	1.0	CsF (1.5 equiv.)	5
8	1.0	1.0	K_3PO_4 (1.5 equiv.)	60
9	1.0	1.5	Cs_2CO_3 (2.0 equiv.)	70
10	1.5	1.0	Cs_2CO_3 (2.0 equiv.)	72
11 ^b	1.0	1.0	Cs_2CO_3 (1.5 equiv.)	25
12 ^c	1.0	1.0	Cs_2CO_3 (1.5 equiv.)	72
13	1.0	1.0	Cs_2CO_3 (1.0 equiv.)	65
14 ^d	1.0	1.0	Cs_2CO_3 (1.5 equiv.)	trace
15 ^e	1.0	1.0	Cs_2CO_3 (1.5 equiv.)	10
16 ^f	1.0	1.0	Cs_2CO_3 (1.5 equiv.)	50

^a 反应 6 h; ^b 溶剂为 THF; ^c 加入添加剂 4 Å MS; ^d 反应温度 25 °C; ^e 反应温度 45 °C; ^f 水杨醛与碳酸铯先反应 30 min, 再加入溴代巴豆酸甲酯.

产物的绝对构型通过单晶衍射得到了确定, 双键为(E)-式(图 1).

优化好反应条件后, 我们对反应底物的普适性做了研究(表 2). 从表 2 可以看出, 所有底物均能以中等到良好的反应产率得到产物. 水杨醛上的不同取代基团对产率会有一定的影响: 在苯环上带有吸电子基团的水杨醛反应后得到的产率相对较低; 而带有供电子基团的底物反应产率良好. 5-羟基水杨醛为底物来考察成环和成醚

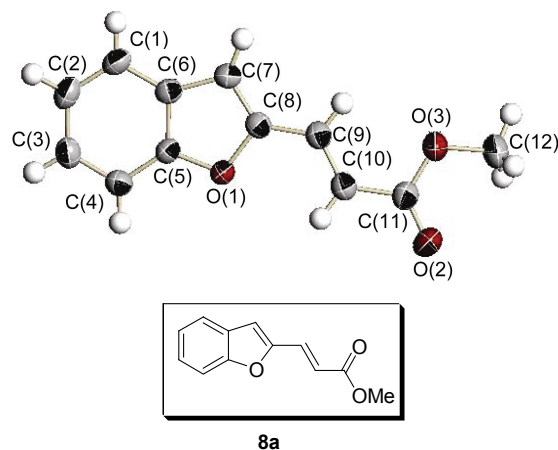


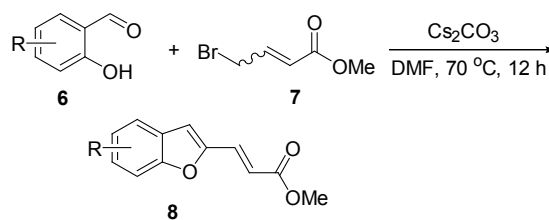
图 1 产物 **8a** 的单晶衍射

Figure 1 X-ray crystal structure of **8a**

反应的优先顺序, 结果得到了 40% 产率的成环产物, 而几乎没有检测到成醚反应的产物, 说明在这个反应体系中成环反应占据主导地位.

表 2 底物拓展

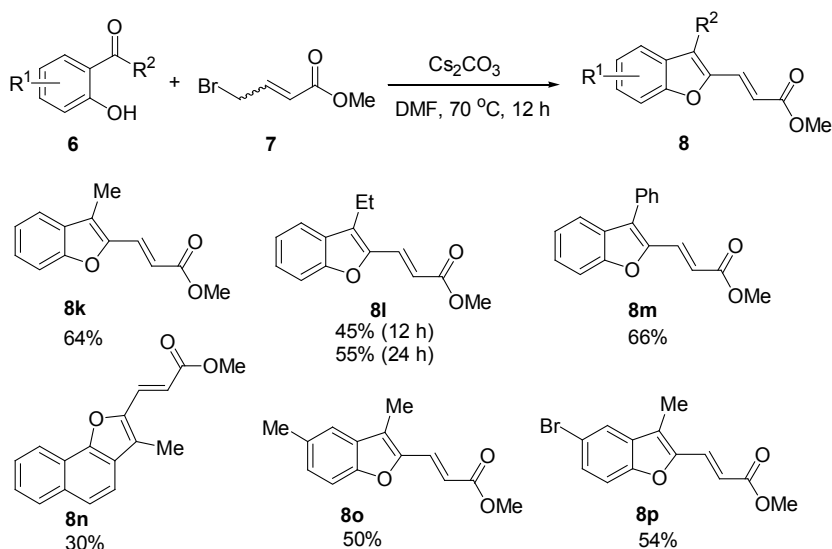
Table 2 Scope of substrates



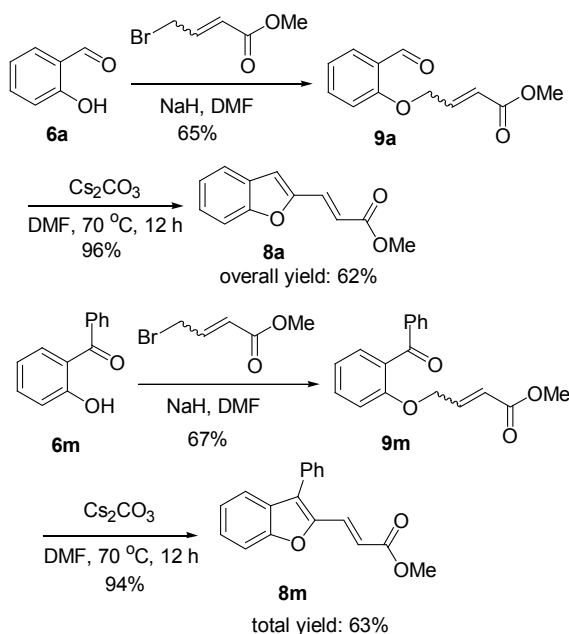
Entry	R	Product	Yield/%
1	H	8a	73
2	5-F	8b	57
3	5-Cl	8c	59
4	5-Br	8d	55
5	5-Me	8e	76
6	3-OMe	8f	72
7	4-OMe	8g	75
8	5-OMe	8h	70
9	5,6-Benzo	8i	66
10	5-OH	8j	40

水杨醛与溴代巴豆酸甲酯在这个反应体系中能得到较好的结果, 水杨醛与溴代巴豆酸甲酯反应是否也能得到 2,3-取代的苯并呋喃化合物, 以丰富产物结构. 我们首先以邻羟基苯乙酮为底物, 在前面优化好的实验条件下反应, 以 64% 的产率得到了成环的苯并呋喃化合物 **8k**. 于是对反应底物也进行了拓展(Scheme 2), 从下图可以得出, 反应基本上能以中等产率得到产物.

完成了底物拓展后, 对反应机理进行了研究: 首先以氢化钠合成了水杨醛、水杨酮与溴代巴豆酸甲酯成醚的产物 **9a** 和 **9m**, **9a** 和 **9m** 在等量碱的作用下几乎以定量的产率转化成苯并呋喃化合物(Scheme 3).



Scheme 2

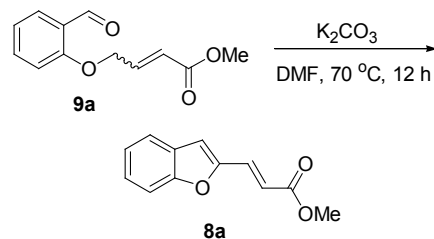


Scheme 3

对碱的使用量对反应产率的影响做了研究. 当 Cs_2CO_3 的使用量从 2 equiv. 降低到 0.1 equiv. 时, 成环转化基本完全; 当进一步降低到 0.01 equiv. 或不加时, 只有很少部分能转化成成环产物甚至不发生反应.

综合上述实验事实, 我们提出如下反应机理: 水杨醛或水杨酮在碱的作用下先形成成醚产物 **9**, 生成的化合物 **9** 在碱的作用下迅速变成负离子中间体 **I**, 亲核加成成环得到中间体 **II**, **II** 的氧负离子同时充当碱夺取质子得到中间体 **III**, **III** 脱水形成苯并呋喃化合物(图 2). 整个反应速率受制于第一步成醚反应.

表 3 碱的用量对成环反应的影响
Table 3 The influence of the amount of base



Entry	$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{equiv.}$	Yield/%
1	2.0	96
2	0.3	95
3	0.1	96
4	0.01	Trace
5	—	NP

2 结论

以水杨醛和水杨酮为原料, 在碱的促进下与溴代巴豆酸甲酯在加热条件下一步合成了苯并呋喃取代的 α,β -不饱和酯, 产率从中等到良好, 底物普适性较好.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 XT-4A 型显微熔点测定仪, 温度未校正; 核磁共振仪: BrukerAM400 (400 MHz), 以 TMS 为内标, 氘代氯仿为溶剂; IR 光谱在 Perkin-Elmer 983 型红外光谱仪上测定. 所用的药品均为市售的分析纯或化学纯, 除特别注明外, 未经进一步处理.

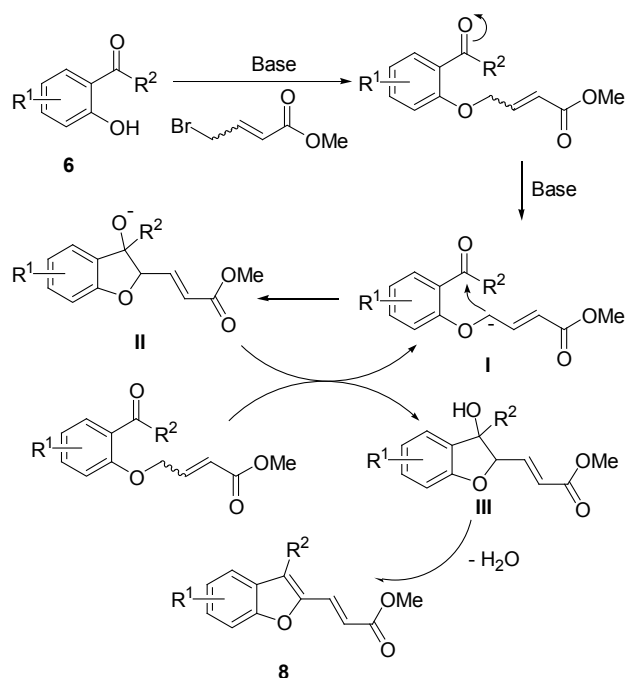


图2 可能的反应机理
Figure 2 Plausible mechanism

3.2 实验方法

制备苯并呋喃化合物的一般步骤: 在氮气保护下, (*E*)-溴代巴豆酸酯的DMF溶液(1 mL)加入到水杨醛和碳酸铯(652 mg, 2 mmol)的DMF溶液中(4 mL). 反应体系在 70 °C 下搅拌 12 h, 然后冷却至室温, 将固体过滤并用乙酸乙酯洗涤, 溶剂减压旋蒸. 粗产物柱层析[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1]得到纯净的苯并呋喃的衍生物.

(*E*)-3-(苯并呋喃-2-)-丙烯酸甲酯(**8a**): 白色固体. m.p. 86~87 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60~7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J*=0.8, 8.8 Hz, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.59 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 156.6, 152.3, 131.6, 128.4, 126.6, 123.4, 121.8, 118.6, 111.5, 111.3, 51.9; IR (film) ν: 3109, 2948, 2847, 1698, 1637, 1439, 1452 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀O₃Na [M+Na]⁺ 225.0528, found 225.0526.

(*E*)-3-(5-氟苯并呋喃-2-)-丙烯酸甲酯(**8b**): 白色固体. m.p. 128~129 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=4.4, 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (td, *J*=2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.0, 160.7, 160.6, 160.4, 158.2, 154.0, 151.8, 131.2, 129.2, 129.1, 128.9, 119.3, 114.5, 114.2, 112.3, 111.1, 107.4, 107.0, 52.0; IR (film) ν: 3119,

2957, 1727, 1645, 1588, 1552, 1469, 1435 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₉FO₃Na [M+Na]⁺ 243.0433, found 243.0428.

(*E*)-3-(5-氯苯并呋喃-2-)-丙烯酸甲酯(**8c**): 白色固体. m.p. 161~162 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.51~7.47 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=1.6, 13.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 153.9, 153.7, 131.1, 129.7, 129.0, 126.7, 121.3, 119.5, 112.5, 110.4, 52.0; IR (film) ν: 3112, 2966, 1727, 1641, 1576, 1543, 1441 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₉ClO₃Na [M+Na]⁺ 259.0138, found 259.0135.

(*E*)-3-(5-溴苯并呋喃-2-)-丙烯酸甲酯(**8d**): 白色固体. m.p. 141~142 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.0, 160.7, 160.6, 160.4, 158.2, 154.0, 151.8, 131.2, 129.2, 129.1, 128.9, 119.3, 114.5, 114.2, 112.3, 111.1, 107.4, 107.0, 52.0; IR (film) ν: 3085, 2954, 1727, 1640, 1576, 1547, 1449 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₉BrO₃Na [M+Na]⁺ 304.9612, found 304.9627.

(*E*)-3-(5-甲基苯并呋喃-2-)-丙烯酸甲酯(**8e**): 白色固体. m.p. 97~98 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.54 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 154.1, 152.4, 132.9, 131.7, 128.5, 128.0, 121.5, 118.2, 111.2, 110.1, 51.9, 21.3; IR (film) ν: 2945, 1718, 1638, 1552, 1462, 1438 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₂O₃Na [M+Na]⁺ 239.0684, found 239.0668.

(*E*)-3-(7-甲氧基苯并呋喃-2-)-丙烯酸甲酯(**8f**): 白色固体. m.p. 85~86 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.12~7.10 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (dd, *J*=2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 154.1, 152.4, 132.9, 131.7, 128.5, 128.0, 121.5, 118.2, 111.2, 110.1, 51.9, 21.3; IR (film) ν: 3033, 2951, 1723, 1637, 1592, 1490, 1437 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₂O₄Na [M+Na]⁺ 255.0633, found 255.0628.

(*E*)-3-(6-甲氧基苯并呋喃-2-)-丙烯酸甲酯(**8g**): 白色固体. m.p. 98~99 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s,

1H), 6.45 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 159.8, 157.0, 151.7, 131.5, 122.0, 121.8, 116.8, 113.0, 111.6, 95.5, 55.7, 51.8; IR (film) ν : 3119, 2954, 1727, 1645, 1590, 1551, 1436 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 255.0633, found 255.0635.

(*E*)-3-(5-甲氧基苯并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8h**): 白色固体. m.p. 99~100 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.97~6.93 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.0, 156.1, 152.9, 150.5, 131.4, 128.7, 118.1, 115.7, 111.8, 111.2, 103.3, 55.7, 51.7; IR (film) ν : 3122, 2969, 1712, 1644, 1585, 1546, 1475 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 255.0633, found 255.0635.

(*E*)-3-(萘-[2,1-*b*]并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8i**): 白色固体. m.p. 129~130 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.60~7.55 (m, 3H), 7.49 (td, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.58 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 153.7, 157.0, 151.8, 131.5, 130.4, 129.0, 127.9, 127.6, 127.0, 125.2, 124.1, 123.5, 117.4, 112.2, 110.2, 51.9; IR (film) ν : 3055, 2984, 1712, 1633, 1576, 1521, 1451 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 275.0686, found 275.0684.

(*E*)-3-(5-羟基苯并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8j**): 白色固体. m.p. 192~193 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.39 (s, 1H), 7.63 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=2.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.7, 154.3, 152.7, 149.8, 132.2, 129.3, 117.6, 116.5, 112.7, 112.1, 106.4, 52.1; IR (film) ν : 3440, 2948, 1691, 1634, 1593, 1546, 1451 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 241.0477, found 241.0446.

(*E*)-3-(3-甲基苯并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8k**): 白色固体. m.p. 90~91 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 154.7, 148.1, 129.6, 129.3, 126.5, 122.7, 120.5, 120.0, 116.6, 111.1, 51.6, 8.1; IR (film) ν : 3067, 2942, 1706, 1628, 1572, 1453, 1439 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$

$[\text{M} + \text{Na}]^+$ 239.0684, found 239.0683.

(*E*)-3-(3-乙基苯并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8l**): 白色固体. m.p. 66~67 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 154.9, 147.6, 129.3, 128.8, 126.8, 126.5, 122.7, 120.3, 116.8, 111.3, 51.7, 17.1, 14.9; IR (film) ν : 3051, 2963, 1713, 1634, 1567, 1452 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 253.0841, found 253.0841.

(*E*)-3-(3-苯基苯并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8m**): 白色固体. m.p. 160~161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51~7.48 (m, 5H), 7.45~7.41 (m, 1H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.2, 154.8, 148.0, 131.0, 130.3, 129.4, 129.0, 128.2, 126.9, 125.7, 123.3, 120.9, 118.7, 111.4, 51.7; IR (film) ν : 3055, 2945, 1722, 1624, 1567, 1450 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 301.0841, found 301.0858.

(*E*)-3-(3-甲基萘-[2,1-*b*]并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8n**): 白色固体. m.p. 109~110 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.59~7.54 (m, 2H), 7.50~7.45 (m, 2H), 7.58 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 150.8, 147.9, 132.6, 129.4, 128.4, 126.5, 126.0, 125.1, 123.6, 121.8, 120.9, 120.5, 117.8, 115.4, 51.7, 8.4; IR (film) ν : 3042, 2951, 1695, 1631, 1434 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 289.0841, found 289.0858.

(*E*)-3-(3,5-二甲基苯并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8o**): 白色固体. m.p. 101~102 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 153.2, 148.4, 132.3, 129.8, 129.5, 128.0, 120.5, 119.8, 116.3, 110.7, 51.6, 21.2, 8.3; IR (film) ν : 3036, 2945, 1711, 1618, 1573, 1434 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 258.0849, found 258.0841.

(*E*)-3-(3-甲基-5-溴苯并呋喃-2)-丙烯酸甲酯(**8p**): 白色固体, m.p. 140~141 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.61~7.57 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H),

2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.2, 153.4, 149.4, 131.6, 129.4, 128.9, 122.8, 119.6, 117.8, 115.9, 112.7, 51.8; IR (film) ν : 3064, 2920, 1715, 1636, 1573, 1450 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 316.9789, found 316.9784.

References

- [1] (a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
(b) Donnelly, D. M. X.; Meegnan, M. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Ed.: Katritzky, A. R., Pergamon Press, New York, **1984**, p. 657.
(c) Cagninant, P.; Cagninant, D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, *18*, 337.
- [2] (a) Erber, S.; Ringshandl, R.; von Angerer, E. *Anti-Cancer Drug Des.* **1991**, *6*, 417.
(b) Yoo, S.; Kim, S.-K.; Lee, S.-H.; Kim, N.-J.; Lee, D.-W. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2311.
(c) Gangjee, A.; Devraj, R.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3798.
(d) Malamas, M. S.; Sredy, J.; Moxham, C.; Katz, A.; Xu, W.; McDevitt, R.; Adebayo, F. O.; Sawick, D. R.; Seestauer, L.; Sullivan, D.; Taylor, J. R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1293.
(e) Ebiike, H.; Masubuchi, M.; Liu, P.; Kawasaki, K.; Morikami, K.; Sogabe, S.; Hayase, M.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shindoh, H.; Shiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 607.
(f) Kawasaki, K.; Masabuchi, M.; Morikami, K.; Sogabe, S.; Aoyama, T.; Ebiike, H.; Niizuma, S.; Hayase, M.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shindoh, H.; Shiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 87.
(g) Masabuchi, M.; Kawasaki, K.; Ebiike, H.; Ikeda, Y.; Tsujii, S.; Sogabe, S.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1833.
(h) Masubuchi, M.; Ebiike, H.; Kawasaki, K.; Sogabe, S.; Morikami, K.; Shiratori, Y.; Tsujii, S.; Fujii, T.; Sakata, K.; Hayase, M.; Shindoh, H.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4463.
- [3] (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A. *Heterocycles* **2002**, *56*, 613.
(b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1423.
(c) Hou, X.-L.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Wong, H. N. C. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2007**, *18*, 187.
(d) Byun, J. H.; Kim, H. Y.; Kim, Y. S.; Mook-Jung, I.; Kim, D. J.; Lee, W. K.; Yoo, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5591.
(e) Patil, S. A.; Patil, R.; Miller, D. D. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2531.
(f) De Luca, L.; Nieddu, G.; Porcheddu, A.; Giacomelli, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1.
(g) Suh, J.; Yi, K. Y.; Lee, Y.-S.; Kim, E.; Yum, E. K.; Yoo, S.-E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6362.
- [4] Chen, Y.; Chen, S.; Lu, X.; Cheng, H.; Ou, Y.; Cheng, H.; Zhou, G.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1851.
- [5] Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5563.
- [6] (a) Tsai, T.-W.; Wang, E.-C.; Huang, K.-S.; Li, S.-R.; Wang, Y.-F.; Lin, Y.-L.; Chen, Y.-H. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1771.
(b) van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Madeley, L. G.; Kuzvidza, S.; Moleele, S. S.; Thornton, N.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7746.
- [7] (a) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Nieddu, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3955.
(b) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Nieddu, G. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 517.
- [8] (a) Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4755.
(b) Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11513.
(c) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694.
(d) Ackermann, L.; Kaspar, L. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6149.
(e) Carril, M.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Dominguez, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1467.
(f) Lu, B.; Wang, B.; Zhang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5337.
- [9] Farago, J.; Kotschy, A. *Synthesis* **2009**, 85.
- [10] (a) Guthrie, E. J.; Macritchie, J.; Hartley, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4987.
(b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Bigot, A.; Pfeifferkorn, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1093.
(c) Chittimalla, S. K.; Chang, T.-C.; Liu, T.-C.; Hsieh, H.-P.; Liao, C.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2586.
(d) Sales, Z. S.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 891.
- [11] (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.
(b) Fuerstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.
(c) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.
(d) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15022.
(e) Grigg, R.; Sridharan, V.; Sykes, D. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8952.
(f) Isono, N.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1329.
- [12] Guo, H.-F.; Shao, H.-Y.; Yang, Z.-Y.; Xue, S.-T.; Li, X.; Liu, Z.-Y.; He, X.-B.; Jiang, J.-D.; Zhang, Y.-Q.; Si, S.-Y.; Li, Z.-R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1819.
- [13] Matsunaga, N.; Kaku, T.; Itoh, F.; Tanaka, T.; Hara, T.; Miki, H.; Iwasaki, M.; Aono, T.; Yamaoka, M.; Kusaka, M.; Tasaka, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2251.
- [14] (a) Han, X.; Ye, L.-W.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3394.
(b) Li, N.; Song, J.; Tu, X.-F.; Liu, B.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2016.

(Cheng, F.)