基于钯纳米粒子催化分子内 Heck 反应合成 3-取代苯并呋喃衍生物的研究

黄 锦 付荣辉 敬林海 秦大斌 黄 昆 汪 伟*

(西华师范大学化学化工学院应用化学研究所 化学合成与污染控制四川省重点实验室 南充 637002)

摘要 发展了一个简单、高效合成 3-取代苯并呋喃类化合物的方法。该方法是利用邻溴芳基苯丙烯基醚的分子内 Heck 反应实现的, 简单的钯纳米粒子催化体系对该分子内 Heck 反应表现出了很高的催化活性, 能以高达 96% 的收率得到一系列 3-取代苯并呋喃类化合物。

关键词 苯并呋喃; 分子内 Heck 偶联反应; 钯纳米粒子

A Convenient Access to 3-Substituted Benzofuran Derivatives via Palladium Nanoparticles-Catalyzed Intramolecular Heck Reaction

Huang, Jin Fu, Ronghui Jing, Linhai Qin, Dabin Huang, Kun Wang, Wei*

(Chemical Synthesis Pollution Control Key Laboratory of Sichuan Province, Institute of Applied Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637002)

Abstract A concise and efficiently route for the synthesis of 3-substituted benzofurans via the intramolecular Heck reaction of bromoaryl 3-phenylallyl ethers has been developed. This simple and highly efficient palladium nanoparticles-catalyzed system showed good catalytic activity. The desired products were afforded in good to high yields (45%~96%).

Keywords benzofuran; intramolecular Heck reaction; palladium nanoparticles

苯并呋喃类化合物广泛存在于自然界中, 许多天然产物^[1]、药物中间体^[2]、生物活性分子^[3]和有机材料^[4]中均含有苯并呋喃结构单元。如图 1 所示的 Amiodarone 胺碘酮是治疗心律不整的药物^[5], 此外, 许多含有苯并呋喃骨架的天然产物, 如 Lespedezavirgatal, Pterolinus A, Anigopreissin A 等具有抗肿瘤^[6]、抗真菌^[7]、抗氧化^[8]、抗自由基活性^[9]、镇痛消炎^[10]、杀虫^[11]等生物活性。

苯并呋喃具有重要的生物和药理活性, 一直受到广泛关注。该类化合物的合成也一直是有机合成研究的热点, 合成方法有经典的路易斯酸催化的缩合反应^[12]、过渡金属催化邻位二取代芳烃的氧化环化反应^[13]、过渡金属催化的 C—H 键活化反应等^[14]。然而, 这些方法通常得到的是 2,3-位双取代苯并呋喃类化合物, 如何选择性合成 2-位或 3-位取代的苯并呋喃类化合物成了科研工作者的另一热点。例如, Pei 课题组^[15]用 1-(2-羟基

苯基)-2-氯乙酮和格氏试剂作原料, 在不同的反应条件下很好地控制了反应的区域选择性, 分别得到了 C(2)和 C(3)位取代的苯并呋喃衍生物(Eqs. 1, 5)。随后, Maiti 课题组^[16]用苯酚作原料, 在钯催化剂作用下分别与烯烃或肉桂酸发生分子间环化反应, 以非常高的收率和区域选择性得到了 2-位或 3-位取代的苯并呋喃衍生物(Eqs. 2, 6)。王磊^[17]和尹双凤课题组^[18]用苯酚作原料, 分别与溴代炔烃或端炔发生加成和 C—H 键活化反应, 非常高效得到了 2-取代苯并呋喃类化合物(Eq. 3)。DeBoef 课题组^[19]、Evano 课题组^[20]和孙江涛课题组^[21]利用苯并呋喃 C(2)位官能团化反应得到了一系列 2-位取代的苯并呋喃类化合物(Eq. 4)。

相较于 2-取代苯并呋喃的合成, 3-取代产物由于区域选择性合成更加困难, 相关报道也较少。江焕峰课题组^[22]用钯催化 *N*-对甲苯磺酰脲和碘代芳烃的串联

* Corresponding author. E-mail: wangwei1987@cwnu.edu.cn

Received July 23, 2018; revised August 29, 2018; published online September 17, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21602144), and the Science and Technology Program of Sichuan Province (No. 2018JY0485).

国家自然科学基金(No. 21602144)、四川省科技计划(No. 2018JY0485)资助项目。

图 1 含苯并呋喃骨架的天然产物和药物分子

Figure 1 Representative natural products and biologically active compounds that contain a benzofuran core

反应, 以非常高的区域选择性得到了 3-取代苯并呋喃衍生物(Eq. 7). Ohmura 课题组^[23]利用铱催化邻甲氧基芳炔分子内 C—H 键加成的串联反应得到了 3-取代苯并呋喃类化合物(Eq. 8). 上述报道的合成 2-位或 3-位取代苯并呋喃的方法通常需要复杂的反应底物和催化体系. 因此, 寻找简单高效的反应体系选择性地合成 C(2)或 C(3)位取代的苯并呋喃具有重要意义.

我们课题组之前报道了钯和四膦配体组成的催化体系^[24], 利用该催化体系实现了邻卤苯酚与炔烃的 Sonogashira 偶联和环化串联反应, “一锅法”高效合成了一系列 2-取代苯并呋喃衍生物(Eq. 9). 然而, 该四膦配体的合成较为复杂, 很大程度上限制了反应的应用. 因此, 我们将之前报道的简单高效的钯纳米粒子催化体系^[25]用于苯并呋喃的合成之中, 通过烯丙基邻芳基醚的分子内 Heck 反应得到一系列 3-取代的苯并呋喃类

化合物(Eq. 10). 对于分子内 Heck 反应的研究已有许多报道^[26], 我们之前研究的钯纳米粒子体系对分子间的 Heck 偶联反应表现出很高的活性, 最高的 TON 能达到

9300000, 在这些工作基础之上, 我们相信, 该催化体系对分子内的 Heck 反应同样可以表现出很高的反应活性。

1 结果与讨论

1.1 反应条件的筛选

基于前期对钯纳米粒子催化的 Heck 反应的研究^[25](Scheme 1), 首先选用 1-[(3-苯基丙-2-烯基)氧基]-2-碘苯(**1a**)作为模板底物, 利用 Pd(COD)Cl₂ 作催化剂, 四丁基溴化铵(TBAB)作添加剂, 考察了反应所用溶剂和碱对反应收率的影响(表 1)。

图式 1 钯纳米粒子催化的分子间 Heck 偶联反应

Scheme 1 Palladium nanoparticles-catalyzed the intermolecular Heck reaction

首先, 以 1 mol% [Pd(COD)Cl₂]作催化剂, 醋酸钠作碱, 2 equiv. 的 TBAB 作添加剂, *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)为溶剂, 温度 100 °C 下对邻碘苯醚 **1a** 的分子内 Heck 偶联反应进行了考察。在该条件下反应 24 h, 通过气相色谱检测到了偶联产物 3-苯基苯并呋喃(**2a**), 反应收率为 58%(表 1, Entry 1)。由于碱的强弱对偶联反应的影响较大, 为了进一步提高反应收率, 对碱进行了筛选(表 1, Entries 2~9)。随着碱性的增强, 反应的收率增加(表 1, Entries 2~4), 当用碱性更强的 K₃PO₄ 和 KOH 时, 底物 **1a** 定量转化为产物 **2a**(表 1, Entries 5, 7), 这说明钯纳米粒子催化体系在分子内 Heck 反应中表现出了优异的催化活性。当碱性进一步增强时, 反应收率反而降低(84%, 表 1, Entry 8); 而使用碱性较弱的有机碱时, 反应收率非常不理想(46%, 表 1, Entry 9)。基于此, 我们选择 K₃PO₄ 作碱, 对反应溶剂和反应时间进行筛查(表 1, Entries 10~17)。通过实验发现, 当缩短反应时间为 8 h 时, 不同溶剂中反应产率仍很高(81%~96%, 表 1, Entries 10~15); 当用二甲基甲酰胺(DMF)或 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)作溶剂时, 反应能定量转化(表 1, Entries 16, 17)。综合以上实验结果, 我们选择 K₃PO₄ 作碱, DMA 作溶剂继续进行后续的反应条件优化。

表 1 优化反应条件^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base	Solvent	Time/h	Yield ^b /%
1	NaOAc	DMA	24	58
2	Na ₂ CO ₃	DMA	24	62
3	K ₂ CO ₃	DMA	24	79
4	CS ₂ CO ₃	DMA	24	68
5	K ₃ PO ₄	DMA	24	100
6	NaOH	DMA	24	97
7	KOH	DMA	24	100
8	<i>t</i> -BuOK	DMA	24	84
9	Et ₃ N	DMA	24	46
10	K ₃ PO ₄	Toluene	8	85
11	K ₃ PO ₄	<i>o</i> -Xylol	8	81
12	K ₃ PO ₄	<i>n</i> -Butanol	8	92
13	K ₃ PO ₄	1,4-Dioxane	8	96
14	K ₃ PO ₄	NMP	8	96
15	K ₃ PO ₄	H ₂ O	8	94
16	K ₃ PO ₄	DMF	8	100
17	K ₃ PO ₄	DMA	8	100

^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), TBAB (0.5 mmol), base (1 mmol), solvent (1.5 mL), [Pd(COD)Cl₂] (1 mol%) under nitrogen. ^b GC yields.

由于邻碘苯醚 **1a** 的反应活性较高, 为了考察钯源对该分子内 Heck 反应的影响, 我们选用活性较低的邻溴苯醚 **1a'** 作底物, 对反应进行优化(表 2)。升高反应温度到 120 °C, 延长反应时间至 24 h, 当用 2 mol% 的 PdCl₂ 作催化剂时达到中等收率 66%(表 2, Entry 1)。然而, 用其它钯前体如 Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂, [Pd(CH₃CN)Cl₂] 时, 反应收率显著下降(7%~29%, 表 2, Entries

表 2 钯源对分子内 Heck 反应的影响

Table 2 Effect of palladium sources on the intramolecular Heck reaction

Entry	[Pd]	Yield ^b /%
1	PdCl ₂	66
2	Pd(OAc) ₂	29
3	Pd(dba) ₂	14
4	Pd ₂ (dba) ₃	7
5	[Pd(CH ₃ CN)Cl ₂]	9
6	[Pd(PhCN)Cl ₂]	15
7	[Pd(C ₃ H ₅)Cl ₂]	91
8	[Pd(COD)Cl ₂]	97

^a Reaction conditions: **1a'** (0.5 mmol), TBAB (0.5 mmol), K₃PO₄ (1 mmol), DMA (1.5 mL), [Pd] (2 mol%) under nitrogen. ^b GC yields.

2~6); 当用之前分子内 Heck 反应所用的钯源 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ [25a] 和 $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ [25b] 时, 反应的收率最高可达 97% (表 2, Entries 7, 8). 基于此, 确定了该分子内 Heck 反应的最佳反应条件为: 使用 1~2 mol% 的 $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ 作催化剂, 1 equiv. 的 TBAB 作添加剂, 2 equiv. 的 K_3PO_4 作碱, 在 DMA 中反应温度为 100~120 °C 反应 24 h.

1.2 反应底物拓展

在上述最佳反应条件下, 我们对钯纳米粒子催化的分子内 Heck 反应的底物适用性进行了研究, 实验结果见表 3. 首先对邻溴芳基醚 **1** 苯环上的取代基及其取代位置进行了考察. 实验结果表明, 该催化体系对苯环上含不同电性和空间位阻的底物都表现出了非常高的催化活性, 都能以中等到优秀的分离收率得到 3-苯基取代的苯并呋喃 **2** (53%~95%, 表 3, **2a**~**2j**), 相较于 Caddick 等 [26b] 报道的钯和卡宾配体催化的分子内 Heck 反应 (61%), 该催化体系表现出了简单和高效的优势. 但该反应的催化活性仍受到底物结构的影响, 当邻溴芳基醚苯环 C(4) 位置为吸电子基团 (F, Cl, Br) 时, 比苯环为供电子基团 (Me, OMe) 获得的收率高, 最高的分离收率达到 95% (表 3, **2c**, **2e** vs. **2f**, **2g**, **2h**). 然而, 随着取代基吸电子能力增强, 反应的产率会降低 (88%→78%, 表 3, **2h** vs. **2i**, **2j**). 此外, 该反应的活性受底物苯环上的空间位阻影响较大. 例如, 当苯环 C(4) 和 C(5) 位置上引入甲基时, 底物 **1c** 和 **1d** 均能以较高的产率实现分子内 Heck 反应 (表 3, **2c**, **2d**). 当苯环 C(3) 位置上存在甲基时, 底物 **1b** 只能以 53% 的收率转化为目标产物 **2b**, 这可能是由于邻位甲基的空间位阻较大, 致使氧化加成和迁移插入的步骤难以进行. 尤其值得一提的是, 该催化体系对于杂环底物 2-溴-3-[(3-苯基丙-2-烯基)氧基]吡啶 (**1k**), 也能以 45% 的收率得到相应的目标产物 **2k**, 再次证明钯纳米粒子催化体系对官能团有很好的容忍性.

继而, 我们又将双键上的苯基替换成氢原子, 对该类烯丙基邻卤芳基醚底物的分子内 Heck 反应进行了研究, 实验结果见表 4. 研究表明, 当苯环上无取代基或 C(4) 位置存在氯取代基时, 分子内 Heck 反应都可以顺利进行, 并能取得优秀的产率 (88%~94%, 表 4, **2l**, **2m**). 此外, 对于烯丙基萘醚的底物 **1n**, 反应也能以 65% 的收率得到萘并呋喃产物 **2n**. 值得注意的是, 当以 1-溴-2-[(3-苯基丙-2-烯基)氧基]萘 (**1o**) 作反应底物时, 并没有检测到目标产物, 而是以 76% 的收率得到了产物 2-甲基-1-苯基萘并 [2,1-*b*] 呋喃, 该异常的实验结果引起了我们对芳基丙烯基溴代萘醚的关注, 对于它的研究也正在进行中.

表 3 肉桂基芳基醚类化合物分子内 Heck 反应底物拓展

Table 3 Scope of the intramolecular Heck reaction of cinnamyl aryl ethers

Unless otherwise noted, reaction was performed with 0.5 mmol of **1**, 0.5 mmol of TBAB, 1 mmol of K_3PO_4 , 0.01 mmol of $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ in 1.5 mL of DMA at 120 °C; Isolated yields. ^b 1 mol% $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$, 100 °C.

2 结论

以简单高效的钯纳米粒子作催化剂, 实现了邻卤芳基醚的分子内 Heck 反应; 利用该反应高效、高选择性地合成了一系列 3-取代的苯并呋喃类化合物. 基于此方法合成的 3-取代苯并呋喃类化合物非常容易进行结构修饰和衍生化, 苯并呋喃骨架广泛存在于天然产物和药物分子中, 因而此方法也可以为药物分子和天然产物的合成提供新思路.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有对空气和水敏感的操作均使用标准的 Schlenk 瓶, 在氮气保护下进行. ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR 在 Bruker Avance II-400 核磁共振仪上测定, 以氘代氯仿作溶剂, TMS 为内标; 熔点用 X-4 型显微熔点测定仪测

表 4 烯丙基芳基醚类化合物分子内 Heck 反应底物拓展
Table 4 Scope of the intramolecular Heck reaction of allyl aryl ethers

^a Unless otherwise noted, reaction was performed with 0.5 mmol of **1**, 0.5 mmol of TBAB, 1 mmol of K_3PO_4 , 0.01 mmol of $[Pd(COD)Cl_2]$ in 1.5 mL of DMA at 120 °C; Isolated yields. ^b 1 mol% $[Pd(COD)Cl_2]$, 100 °C.

定, 温度未校正; 质谱用 Waters Q-TOF Premier 或 Bruker micrOTOF-Q II 测定, APCI 源; 反应收率在 GC-6890 (ALLTECH™, SE-30™, 30 mm×0.32 mm×0.25 μm) 气相色谱仪上测得。N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,4-二氧六环、三乙胺、甲苯等试剂使用前按照文献方法处理。其它试剂均为分析纯或化学纯, 未经纯化直接使用。

3.2 实验方法

3.2.1 邻卤芳基醚化合物 **1a~1o** 的制备

将酚类化合物(5 mmol)、肉桂基溴(6 mmol)、 K_2CO_3 (12 mmol) 加入到圆底烧瓶中, 然后加入 40 mL 丙酮, 搅拌下回流 20 h。反应结束后冷却至室温, 向反应体系中加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 所得有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂。所得粗产品经柱层析分离(石油醚和乙酸乙酯洗脱体系)得到目标化合物 **1a~1o**。

3.2.2 3-取代苯并呋喃化合物 **2a~2n** 的制备

将化合物 **1** (0.5 mmol)、 K_3PO_4 (1 mmol)、TBAB (0.5 mmol)、 $[Pd(COD)Cl_2]$ (1~2 mol%) 加入到一个带有搅拌子的干燥 Schlenk 反应管中, 用氮气置换 5 次后, 加入 1.5 mL 新鲜蒸馏的 DMA, 然后升高温度到 120 °C 反应 24 h。反应结束后, 冷至室温, 加入 3 mL 水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取(3 mL×3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂。所得粗产物经柱层析分离后得到目标化合物 **2a~2n**。

3-苄基苯并呋喃(**2a**)^[23]: 无色液体, 100 mg (96 mg, **1a'** 作底物), 产率 96% (92%)。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33~7.14 (m, 7H), 4.02 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.56, 142.16, 139.21, 128.67, 128.54, 128.03, 126.39, 124.24, 122.37, 119.92, 119.72, 111.47, 30.01; MS (APCI) m/z : 209.10 ($[M+H]^+$).

3-苄基-4-甲基苯并呋喃(**2b**): 无色液体, 59 mg, 产率 53%; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36~7.12 (m, 8H), 6.93 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 142.80, 139.86, 131.83, 128.51, 128.48, 127.68, 126.93, 126.30, 126.02, 124.25, 123.87, 109.25, 31.30, 19.33; MS (APCI) m/z : 223.11 ($[M+H]^+$).

3-苄基-5-甲基苯并呋喃(**2c**)^[23]: 无色液体, 88 mg, 产率 79%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37~7.15 (m, 8H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.97, 142.34, 139.31, 131.81, 128.62, 128.51, 128.10, 126.32, 125.50, 119.63, 119.38, 110.94, 29.95, 21.35; MS (APCI) m/z : 222.17.

3-苄基-6-甲基苯并呋喃(**2d**): 无色液体, 90 mg, 产率 81%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32~7.24 (m, 7H), 7.24~7.17 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 156.01, 141.56, 139.33, 134.44, 128.61, 128.46, 126.29, 125.55, 123.75, 119.51, 119.35, 111.65, 30.02, 21.59; MS (APCI) m/z : 223.18 ($[M+H]^+$).

3-苄基-5-甲氧基苯并呋喃(**2e**): 白色固体, 89 mg, 产率 75%。m.p. 103~104 °C; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36~7.25 (m, 6H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.89~6.80 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.75, 150.57, 143.06, 139.16, 128.66, 128.60, 128.54, 126.40, 119.77, 112.81, 111.86, 102.60, 55.92, 30.02; MS (APCI) m/z : 239.15 ($[M+H]^+$).

3-苄基-5-氯苯并呋喃(**2f**): 无色液体, 112 mg, 产率 92%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39~7.36 (m, 3H), 7.34~7.20 (m, 6H), 3.98 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.96, 143.55, 138.64, 129.41, 128.65, 128.57, 128.06, 126.58, 124.51, 119.58, 119.54, 112.47, 29.83; MS (APCI) m/z : 242.07 ($[M+H]^+$).

3-苄基-5-溴苯并呋喃(**2g**): 无色液体, 136 mg, 产率 95%。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64~7.11 (m, 9H), 3.98 (s, 2H); MS (APCI) m/z : 309.06 ($[M+Na]^+$).

3-苄基-5-氟苯并呋喃(**2h**): 白色固体, 99 mg, 产率 88%。m.p. 47~49 °C; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :

7.41 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.34 ~7.20 (m, 5H), 7.03 (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.20, 157.83, 151.77, 143.86, 138.72, 128.88, 128.59 (d, $J=2.9$ Hz), 126.53, 120.02, 112.08, 111.91 (d, $J=18.1$ Hz), 105.49 (d, $J=24.8$ Hz), 29.93; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ : -121.21; MS (APCI) m/z : 227.09 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-苄基-5-三氟甲基苯并呋喃(**2i**)^[23]: 无色液体, 117 mg, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38~7.17 (m, 5H), 4.04 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.92, 143.85, 138.44, 128.68, 128.58, 128.12, 126.66, 121.49, 121.45, 120.28, 117.59, 117.55, 111.88, 29.77; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ : -60.82; MS (APCI) m/z : 277.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-苄基-5-三氟甲氧基苯并呋喃(**2j**): 无色液体, 114 mg, 产率 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (s, 1H), 7.38~7.21 (m, 7H), 7.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.20, 146.47, 143.58, 138.70, 128.62, 128.58, 126.79, 126.57, 120.61 (q, $J=255$ Hz), 120.23, 119.68, 116.25, 105.18, 29.87; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ : -58.11; MS (APCI) m/z : 293.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-苄基呋喃[3,2-*b*]吡啶(**2k**): 无色液体, 47 mg, 产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.27~7.18 (m, 2H), 4.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 148.34, 146.35, 145.33, 141.02, 139.07, 128.85, 128.61, 126.47, 121.55, 119.03, 118.57, 28.77; MS (APCI) m/z : 210.13 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-甲基苯并呋喃(**2l**)^[27]: 无色液体, 62 mg (58 mg, **1l** 作底物), 产率 94% (88%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.50 (m, 1H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.31~7.20 (m, 2H), 2.25 (s, $J=1.2$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z : 133.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5-氯-3-甲基苯并呋喃(**2m**)^[27]: 无色液体, 88 mg, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, $J=1.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 152.59, 141.73, 129.40, 126.87, 123.23, 118.15, 114.41, 111.27, 6.77; MS (APCI) m/z : 167.03 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1-甲基萘并[2,1-*b*]呋喃(**2n**): 无色液体, 59 mg, 产率 65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (d, $J=8.3$

Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.67~7.52 (m, 3H), 7.48 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 153.33, 141.16, 130.60, 129.08, 128.95, 126.17, 125.29, 124.08, 123.12, 117.58, 112.71, 99.99, 11.39; MS (APCI) m/z : 183.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-甲基-1-苯基萘并[2,1-*b*]呋喃(**3**)^[28]: 无色液体, 98 mg, 产率 76%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.56~7.43 (m, 5H), 7.38 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.27, 151.22, 134.22, 130.76, 130.53, 128.81, 128.63, 127.91, 127.57, 125.61, 124.53, 123.99, 123.21, 122.31, 121.87, 118.99, 112.07, 12.34; MS (APCI) m/z : 259.18 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- (a) Lin, Y.-L.; Tsai, Y.-L.; Kuo, Y.-H.; Liu, Y.-H.; Shiao, M.-S. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1500.
(b) Boto, A.; Alvarez, L. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**, pp. 97~152.
(c) La Clair, J. J.; Rheingold, A. L.; Burkart, M. D. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2045.
(d) Simonetti, S. O.; Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 941.
- (a) Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2670.
(b) Carlsson, B.; Singh, B. N.; Temciuc, M.; Nilsson, S.; Li, Y. L.; Mellin, C.; Malm, J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 623.
(c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1423.
(d) Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Servi, S.; Koca, M.; Kizirgil, A.; Kazaz, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 300.
- (a) Brown, E. V.; Coleman, R. L. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 717.
(b) Mechoulam, R.; Breuer, A.; Järbe, T. U. C.; Hiltunen, A. J.; Glaser, R. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1037.
(c) Day, S.-H.; Chiu, N.-Y.; Tsao, L.-T.; Wang, J.-P.; Lin, C.-N. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1560.
(d) Bowyer, P. W.; Tate, E. W.; Leatherbarrow, R. J.; Holder, A. A.; Smith, D. F.; Brown, K. A. *ChemMedChem* **2008**, 3, 402.
(e) Song, Y.-B.; Li, D.; Yang, Y.-H.; Ji, H.-R.; Liu, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1516 (in Chinese).
(宋永彬, 李丹, 杨昇卉, 纪红蕊, 刘波, 有机化学, **2018**, 38, 1516.)
- (a) Ziegert, R. E.; Toräng, J.; Knepper, K.; Bräse, S. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 147.
(b) Tsuji, H.; Mitsui, C.; Ilies, L.; Sato, Y.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11902.
(c) Walker, B.; Tamayo, A. B.; Dang, X. D.; Seo, J. H.; Garcia, A.; Tantiwatt, M.; Nguyen, T. Q. *Adv. Funct. Mater.* **2009**, 19, 3063.
(d) Zhang, P.; Yang, Y.-W.; Zheng, X.-L.; Huang, W. H.; Ma, Z.; Shen, Z. R. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 270.
(e) Aiken, S.; Allsopp, B.; Booth, K.; Gabbott, C. D.; Heron, B. M.; Rice, C. R. *Tetrahedron* **2014**, 70, 9352.
- [5] Radadiya, A.; Shah, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 356.

- [6] (a) Itokawa, H.; Ibraheim, Z. Z.; Qiao, Y. F.; Takeya, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1869.
 (b) Lee, K.-H.; Huang, B.-R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 333.
 (c) Lumb, J.-P.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2870.
 (d) Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Faridi, U.; Darokar, M. P.; Luqman, S.; Khanuja, S. P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 911.
- [7] Stipanovic, R. D.; Bell, A. A.; Howell, C. R. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1809.
- [8] (a) Doe, M.; Shibue, T.; Haraguchi, H.; Morimoto, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1765.
 (b) Kapche, G. D. W. F.; Fozing, C. D.; Donfack, J. H.; Fotso, G. W.; Amadou, D.; Tchana, A. N.; Bezabih, M.; Moundipa, P. F.; Ngadjui, B. T.; Abegaz, B. M. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 216.
 (c) Buckingham, J.; Ranjit, V.; Munasinghe, N. *Dictionary of Flavonoids*, Taylor and Francis Group, Boca Raton, **2015**.
- [9] Chen, Y.; Wei, X.; Xie, H.; Deng, H. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 929.
- [10] (a) Wang, L.-Q.; Zhao, Y.-X.; Hu, J. M.; Jia, A.-Q.; Zhou, J. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 159.
 (b) Liu, W.; Jiang, X.; Zhang, W.; Jiang, F.; Fu, L. *Org. Chem. Curr. Res.* **2016**, *5*, 1000164.
- [11] Findlay, J. A.; Buthelezi, S.; Li, G.; Seveck, M.; Miller, J. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1214.
- [12] (a) Guo, X.; Yu, R.; Li, H.; Li, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17387.
 (b) Kundu, D.; Samim, M.; Majee A.; Hajra, A. *Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 406.
 (c) Ackermann, L.; Kaspar, L. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6149.
- [13] (a) Willis, M. C.; Taylor D.; Gillmore, A. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4755.
 (b) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694.
 (c) Markina, N. A.; Chen Y.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2701.
- [14] (a) Ichake, S. S.; Konala, A.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 54.
 (b) Lee, J. H.; Kim, M.; Kim, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6153.
 (c) Agasti, S.; Dey, A.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6544.
- [15] Pei, T.; Chen, C.-Y.; DiMichele, L.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4972.
- [16] (a) Sharma, U.; Naveen, T.; Maji, A.; Manna, S.; Maiti, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12669.
 (b) Agasti, S.; Sharma, U.; Naveen, T.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5375.
- [17] Wang, S.-H.; Li, P.-H.; Yu, L.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5968.
- [18] Liu, L.; Ji, X.; Dong, J.; Zhou, Y.; Yin, S.-F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3138.
- [19] Deight, T. A.; Rue, N. R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137.
- [20] Theunissen, C.; Wang, J.-J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3465.
- [21] Xu, G.-Y.; Liu, K.; Sun, J.-T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 72.
- [22] Gao, Y.; Xiong, W.-F.; Chen, H.-J.; Wu, W.-Q.; Peng, J.-W.; Gao, Y.-L.; Jiang, H.-F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7456.
- [23] Torigoe, T.; Ohmura, T.; Suginome, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10415.
- [24] Zhou, R.; Wang, W.; Jiang, Z.-J.; Wang, K.; Zheng, X.-L.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, R.-X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6023.
- [25] (a) Wang, W.; Yang, Q.; Zhou, R.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, R.-X.; Li, X.-J. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *697*, 1.
 (b) Wang, W.; Zhou, R.; Jiang, Z.-J.; Wang, K.; Fu, H.-Y.; Zheng, X.-L.; Chen, H.; Li, R.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 616.
 (c) Wang, W.; Zhou, R.; Jiang, Z.-J.; Wang, X.; Fu, H.-Y.; Zheng, X.-L.; Chen, H.; Li, R.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2579.
- [26] (a) Larock, R. C.; Stinn, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4687.
 (b) Caddick, S.; Kofie, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9347.
 (c) Node, M.; Ozeki, M.; Planas, L.; Nakano, M.; Takita, H.; Mori, D.; Tamatani, S.; Kajimoto, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 190.
 (d) Zhou, W.; An, G.-H.; Zhang, G.-Q.; Han, J.-L.; Pan, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5833.
 (e) Yang, H.-L.; Sun, P.; Zhu, Y.; Yan, H.; Lu, L.-H.; Liu, D.-F.; Rong, G.-W.; Mao, J.-Cheng. *Catal. Commun.* **2013**, *38*, 21.
 (f) Gu, Z.-Y.; Liu, C.-G.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2379.
 (g) Adak, A. K.; Mandal, A.; Manna, S. K.; Mondal, S. K.; Ghosh, D.; Kundu, D.; Samanta, S.; Ray, J. K. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 452.
- [27] Cho, B. S.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2237.
- [28] Wang, W.; Huang, J.; Zhou, R.; Jiang, Z.-J.; Fu, H.-Y.; Zheng, X.-L.; Chen, H.; Li, R.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2442.

(Lu, Y.)