铜催化萘胺分子内去芳构化芳基化反应

芦 军 梁仁校 贾义霞*

(浙江工业大学化工学院 杭州 310014)

摘要 发展了碘化亚铜催化的芳基碘化物与萘胺的分子内 Ullmann 类型偶联反应, 实现了萘胺分子内去芳构化芳基化反应, 以良好至优异的收率合成了一系列 3*H*-吲哚衍生物。

关键词 Ullmann 偶联; 萘胺; 芳基化; 去芳构化

Copper-Catalyzed Intramolecular Dearomative Arylation of Naphthylamines

Lu, Jun Liang, Renxiao Jia, Yixia*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract A CuI-catalyzed intramolecular dearomative arylation of naphthylamines is developed through a Ullmann-type cross-coupling reaction, which led to a range of fused 3*H*-indole derivatives in good to excellent yields.

Keywords Ullmann coupling; naphthylamine; arylation; dearomatization

近年来, 过渡金属催化的芳香化合物去芳构化反应已成为非芳香环状化合物构筑的重要方法, 并被应用于天然产物及生物活性分子的合成中^[1]。苯酚、苯胺及 N-H 吲哚或吡咯等芳香化合物基于酮-烯醇互变异构, 利用过渡金属催化的交叉偶联反应, 实现了与卤代芳烃、烯丙醇酯等亲电试剂的交叉偶联去芳构化反应^[2-4]。此外, 利用迁移插入策略, *N*-取代吲哚、吡咯、苯并呋喃、呋喃以及萘等芳香化合物环内碳-碳双键参与的新型 Heck 反应及其串联反应也得到了快速发展, 成为重要的去芳构化反应方法^[5]。尽管如此, 目前上述去芳构化反应使用的过渡金属催化剂主要为钯、铑等贵金属。相比, 铜、镍等廉价金属在去芳构化反应中的应用报道较少。显然, 发展价格低廉、低毒甚至无毒的过渡金属催化的去芳构化反应, 实现杂环化合物的高效合成, 具有重要的学术价值和应用前景。

铜催化的 Ullmann 偶联反应可高效构建碳-氮键和碳-氧键^[6]。相比较, 芳基卤代烃与碳基亲核试剂的 Ullmann 类交叉偶联反应构建碳-碳键的研究仍较少。2007 至 2010 年, Jiang, Cacchi 及 Bach 等研究小组先后

报道了铜催化碘代芳烃与烯胺酮的分子内 C—C 键偶联反应, 实现了吲哚衍生物的快捷合成(图 1a)^[7]。2009 年, Buchwald 小组^[8]利用手性钯催化剂, 实现了萘胺分子内不对称去芳构化芳基化反应, 合成了一系列手性 3*H*-吲哚类化合物。受上述工作启发, 本工作组以廉价金属铜为催化剂, 研究卤代芳烃与萘胺的分子内交叉偶联去芳构化反应, 构建 3*H*-吲哚衍生物^[9]。

(a) Previous work: Cu-catalyzed intramolecular arylation of enamines

(b) This work: Cu-catalyzed dearomative arylation of naphthylamines

图 1 铜催化烯胺分子内芳基化及萘胺去芳构化芳基化反应
Figure 1 Cu-catalyzed intramolecular enamine arylation and dearomative arylation of naphthylamines

* Corresponding author. E-mail: yxjia@zjut.edu.cn

Received May 29, 2021; revised July 31, 2021; published online August 17, 2021.

Dedicated to the 100th anniversary of Chemistry at Nankai University.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21702184, 22071217, 91956117).

国家自然科学基金(Nos. 21702184, 22071217, 91956117)资助项目。

1 结果与讨论

以 *N*-邻碘苯基-1-萘胺(**1a**)为模型底物研究分子内去芳构化芳基化反应, 结果见表 1. 在 CuI 催化下, 以 1,10-菲罗啉为配体, 叔丁醇锂为碱, 底物 **1a** 在 100 °C 下四氢呋喃溶液中反应 36 h, 以 20% 的收率获得去芳构化产物 **2a**(表 1, Entry 1). 受此鼓舞, 首先对溶剂效应进行了考察, 发现溶剂对产物收率有明显影响. 当反应在 1,4-二氧六环溶剂中进行时, 产物 **2a** 的收率提高至 50%(表 1, Entry 2), 而在非极性溶剂甲苯中收率仅为 23%(表 1, Entry 3). 令人高兴的是, 极性非质子溶剂二甲基亚砜对反应有显著的促进作用, 产物 **2a** 的收率可达 92%(表 1, Entry 4). 随后, 在二甲基亚砜溶剂中对碱进行了考察. 反应在有机碱三乙胺存在时不能发生, 而在无机碱磷酸钾和碳酸钾下分别以 85% 和 89% 的收率获得目标产物(表 1, Entries 5~7). 配体实验表明 1,10-菲罗啉是较优配体, 以卡宾 IMes 及 *L*-脯氨酸为配体时产物收率分别为 27% 和 29%(表 1, Entries 8, 9), 而无配体参与时产物收率为 25%(表 1, Entry 10). 此外, 与碘化物相比, 以芳基溴化物为底物时目标产物的收率降低至 66%(表 1, Entry 11). 当使用氯化亚铜为催化剂时, 反应收率为 72%(表 1, Entry 12), 而无铜催化剂时不发生反应(表 1, Entry 13), 说明碘化亚铜催化剂在反应中起关键作用. 基于上述对催化剂、溶剂、配体、碱的筛选, 我们确定了较优的反应条件为: 以 10 mol% CuI 为催化剂,

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Condition optimization

Entry	Solvent	Base	Ligand	Yield ^b /%
1	THF	^t BuOLi	1,10-Phen	20
2	Dioxane	^t BuOLi	1,10-Phen	50
3	Toluene	^t BuOLi	1,10-Phen	23
4	DMSO	^t BuOLi	1,10-Phen	92
5	DMSO	Et ₃ N	1,10-Phen	NR
6	DMSO	K ₃ PO ₄	1,10-Phen	85
7	DMSO	K ₂ CO ₃	1,10-Phen	89
8	DMSO	^t BuOLi	IMes	27
9	DMSO	^t BuOLi	<i>L</i> -Proline	29
10	DMSO	^t BuOLi	—	25
11 ^c	DMSO	^t BuOLi	1,10-Phen	66
12 ^d	DMSO	^t BuOLi	1,10-Phen	72
13 ^e	DMSO	^t BuOLi	1,10-Phen	NR

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), CuI (0.02 mmol), ligand (0.024 mmol), and base (0.3 mmol) in solvent at 120 °C for 36 h. ^b Isolated yield. ^c **1a'** (0.2 mmol) was used instead of **1a**. ^d 0.02 mmol CuCl was used instead of CuI. ^e Without CuI.

12 mol% 1,10-菲罗啉为配体, 1.5 equiv. ^tBuOLi 为碱, 在二甲基亚砜溶剂中 120 °C 下反应 36 h.

获得上述较优条件后, 对反应底物普适性进行了考察. 如表 2 所示, 首先对萘环胺基邻位 R 基团的取代基效应进行了探索. 当取代基为甲基、乙基或苯基时, 反应以良好至优异的收率获得目标产物 **2a**~**2c**, 其中苯基取代的产物 **2c** 的收率略低(83%). 随后考察了一系列芳香取代基对反应的影响. 研究发现无论是给电子基(**2d**, **2e**)还是吸电子基(**2f**, **2g**), 相应的反应都获得良好至优异的收率. 此外, 具有一定位阻效应的邻甲基(**2h**)和 3,5-二甲基(**2i**)底物也取得良好的收率. 进一步, 萘环胺基邻位的杂芳基呋喃及稠环 2-萘基也能良好地兼容, 分别以 68% 和 89% 的收率获得相应的去芳构化芳基化产物 **2j** 和 **2k**. 随后对萘环胺基 4-位的取代基也进行了考察, 发现一系列芳基(如对甲苯基、对氯苯基、苯基等)均能良好地兼容, 以良好至优异的收率(85%~96%)获得相应的目标产物 **2l**~**2o**. 最后, 对碘代芳基环上的取代基进行了简单的拓展, 分别以 74% 和 48% 获得相应的目标产物 **2p** 和 **2q**.

完成上述研究后, 我们对反应产物进行了简单的合成转化. 如图 2 所示, 克级规模实验表明 3.0 mmol 的标准底物 **1a** 在较优反应条件下可以 89% 的收率获得产物 **2a**. 产物 **2c** 与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)在四氢呋喃和水的混合溶液中室温下反应, 可以 86% 的收率生成烯胺溴化羟基基产物 **3**. 化合物 **3** 经叔丁醇钾处理, 在叔丁醇和四氢呋喃的混合溶液中发生分子内亲核取代反应, 以 92% 的收率获得环氧化合物 **4**.

图 2 克级规模反应及产物合成转化

Figure 2 Gram-scale reaction and synthetic transformation of the product

基于文献研究我们提出了如下可能的反应机理^[7]. 如图 3 所示, 首先在碱的作用下苯胺与铜催化剂形成

表 2 萘胺去芳构化反应底物拓展^a
Table 2 Substrate scope of naphthylamine dearomatization

^a Reaction condition: **1** (0.2 mmol), CuI (0.02 mmol), 1,10-phen (0.024 mmol), and ^tBuOLi (0.3 mmol) in DMSO at 120 °C for 36 h.

图 3 萘胺去芳构化反应的建议机理

Figure 3 Proposed mechanism of naphthylamine dearomatization

N—Cu 中间体 **A**. 随后 N—Cu 键异构为 C—Cu 键形成中间体 **B**, **B** 与芳基碘化物发生分子内氧化加成形成三

价铜中间体 **C**. 最后, 经还原消除得到目标产物并释放一价铜催化剂, 完成催化循环过程.

2 结论

以碘化亚铜为催化剂, 通过芳基碘化物与萘胺的分子内 Ullmann 类型偶联反应, 实现了萘胺分子内去芳构化芳基化反应. 该催化反应具有良好的底物普适性和官能团兼容性, 并以良好至优异的收率高效合成了一系列 3H-吲哚衍生物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验所用溶剂使用前均按照处理溶剂的标准方法进行. ¹H NMR, ¹³C NMR 均在 Bruker AVANCE III 500 MHz 型核磁共振仪上测定, 溶剂 CDCl₃, 内标 TMS; 柱层析使用 200~300 目硅胶, 展开剂为石油醚(60~90 °C)和乙酸乙酯. 所有实验药品均为市售分析纯试剂.

3.2 实验方法

反应的通用方法: 在 Schlenk 管中依次加入底物 **1**

(0.2 mmol)、10 mol%碘化亚铜、12 mol% 1,10-菲咯啉和 1.5 equiv.叔丁醇锂。氮气置换三次后,通过注射器加入 2.0 mL 无水二甲基亚砜溶剂。反应在 120 °C 反应 36 h。反应完成后冷却至室温,反应液经水淬灭后以乙酸乙酯萃取后,饱和食盐水洗涤三次。随后收集有机相,无水硫酸钠干燥后旋转蒸发仪除去溶剂,通过柱层析分离得到产物[淋洗液: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=20:1$]。

6a-甲基-6aH-苯并[a]咔唑(2a): 黄色油状物,产率 92%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43~7.40 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 185.3, 154.4, 141.7, 136.4, 133.7, 131.5, 128.9, 128.3, 127.9, 127.4, 126.6, 125.5, 125.1, 121.4, 121.3, 57.0, 27.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₄N [M+H]⁺ 232.1121, found 232.1128.

6a-乙基-6aH-苯并[a]咔唑(2b): 黄色油状物,产率 90%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.01~8.00 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.41~7.36 (m, 2H), 7.28~7.25 (m, 1H), 7.24 (d, $J=15$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=9$ Hz, 1H), 2.14~2.10 (m, 1H), 1.71~1.67 (m, 1H), 0.56 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 184.6, 155.5, 140.0, 136.7, 133.7, 131.6, 129.5, 128.4, 128.1, 127.5, 127.2, 125.4, 124.9, 121.9, 121.2, 61.9, 35.1, 9.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₆N [M+H]⁺ 246.1277, found 246.1285.

6a-苯基-6aH-苯并[a]咔唑(2c): 黄色固体,产率 83%。m.p. 214~215 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.33~7.28 (m, 2H), 7.22~7.10 (m, 7H), 6.76 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 184.2, 155.7, 142.5, 139.2, 136.5, 131.7, 131.5, 130.4, 129.8, 128.8, 128.5, 127.5, 127.3, 126.4, 126.1, 125.3, 123.1, 121.6, 64.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₆N [M+H]⁺ 294.1277, found 294.1284.

6a-(对甲苯基)-6aH-苯并[a]咔唑(2d): 黄色固体,产率 90%。m.p. 136~137 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39~7.28 (m, 4H), 7.22~7.16 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 184.3, 155.6, 142.6, 136.9, 136.5, 136.0, 131.8, 131.4, 130.3, 129.5, 129.5, 128.7, 128.3, 127.5, 126.3, 126.0, 125.2, 123.0, 121.5, 65.0, 20.9; HRMS (ESI) calcd

for C₂₃H₁₈N [M+H]⁺ 308.1434, found 308.1447.

6a-(4-甲氧基苯基)-6aH-苯并[a]咔唑(2e): 黄色油状物,产率 85%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40~7.36 (m, 2H), 7.34~7.30 (m, 2H), 7.22 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.72~6.67 (m, 4H), 3.68 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 184.4, 158.7, 155.5, 142.6, 136.5, 131.8, 131.4, 130.52, 130.2, 129.5, 128.7, 128.4, 127.5, 127.3, 126.3, 125.3, 123.0, 121.5, 114.1, 63.7, 55.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₈NO [M+H]⁺ 324.1383, found 324.1395.

6a-(4-氟苯基)-6aH-苯并[a]咔唑(2f): 黄色固体,产率 84%。m.p. 172~173 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.25~7.20 (m, 2H), 7.10~7.07 (m, 2H), 6.84 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 184.1, 161.9 (d, $J=244.9$ Hz), 155.6, 142.4, 136.4, 134.48, 134.46, 131.6, 131.3, 130.1, 130.0, 128.9, 128.6, 127.9 (d, $J=8.1$ Hz), 127.6, 126.5, 125.3, 123.1, 121.6, 115.7 (d, $J=20.9$ Hz), 115.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₅FN [M+H]⁺ 312.1183, found 312.1203. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -115.24.

6a-(4-氯苯基)-6aH-苯并[a]咔唑(2g): 黄色固体,产率 88%。m.p. 112~113 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.39~7.36 (m, 2H), 7.31~7.28 (m, 2H), 7.22~7.17 (m, 2H), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=9.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 183.8, 155.6, 142.1, 137.5, 136.3, 133.2, 131.7, 131.0, 130.2, 130.0, 128.9, 128.9, 128.7, 127.6, 127.6, 126.6, 125.3, 123.0, 121.7, 63.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₅ClN [M+H]⁺ 328.0888, found 328.0903.

6a-(邻甲苯基)-6aH-苯并[a]咔唑(2h): 黄色固体,产率 85%。m.p. 142~143 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36~7.27 (m, 3H), 7.21 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16~7.13 (m, 2H), 7.09 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 184.6, 156.3, 140.7, 138.2, 136.7, 136.3, 134.4, 132.3, 131.9, 131.0, 129.9, 128.7, 128.3, 128.3, 127.4, 127.2,

126.7, 126.2, 125.0, 123.4, 121.3, 64.1, 20.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{18}N$ $[M+H]^+$ 308.1434, found 308.1454.

6a-(3,5-二甲基苯基)-6aH-苯并[a]咔唑(**2i**): 黄色固体, 产率 83%. mp 172~173 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.88 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.37~7.28 (m, 4H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.77~6.73 (m, 4H), 6.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.15 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.5, 155.5, 142.8, 139.3, 138.2, 136.6, 131.9, 131.4, 130.5, 129.4, 129.1, 128.7, 128.3, 127.5, 126.3, 125.2, 123.8, 123.0, 121.5, 64.0, 21.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{20}N$ $[M+H]^+$ 322.1590, found 322.1600.

6a-(呋喃-2-基)-6aH-苯并[a]咔唑(**2j**): 黄色油状物, 产率 68%. m.p. 148~149 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.93 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42~7.38 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21~7.18 (m, 2H), 6.64~6.59 (m, 2H), 6.12~6.11 (m, 1H), 5.96 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 180.5, 155.6, 151.0, 142.7, 138.6, 136.5, 131.6, 130.0, 129.7, 129.4, 128.9, 128.8, 127.7, 126.2, 125.2, 123.3, 121.6, 110.1, 106.0, 60.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{15}NO$ $[M+H]^+$ 284.1070, found 284.1087.

6a-(萘-2-基)-6aH-苯并[a]咔唑(**2k**): 黄色油状物, 产率 89%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.87 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.77~7.76 (m, 2H), 7.71~7.67 (m, 2H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.41~7.36 (m, 3H), 7.35~7.32 (m, 2H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00~7.98 (m, 1H), 6.86 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.3, 155.7, 142.5, 136.6, 136.4, 133.4, 132.4, 131.5, 131.4, 130.1, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 127.4, 126.5, 126.1, 126.0, 125.2, 125.1, 124.2, 123.2, 121.6, 64.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{18}N$ $[M+H]^+$ 344.1434, found 344.1450.

5,6a-二-对甲苯基-6aH-苯并[a]咔唑(**2l**): 黄色固体, 产率 91%. m.p. 187~188 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.92~7.89 (m, 1H), 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33~7.31 (m, 5H), 7.25 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.09~7.07 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.2, 155.8, 143.0, 141.7, 137.7, 137.2, 136.9, 136.5, 136.4, 131.1, 130.5, 129.6, 129.6, 129.1, 128.7, 128.7, 128.3, 127.4, 126.4, 126.0, 125.38, 123.1, 121.4, 63.8, 21.3, 20.9; HRMS (ESI)

calcd for $C_{30}H_{24}N$ $[M+H]^+$ 398.1903, found 398.1918.

5,6a-二-(4-氯苯基)-6aH-苯并[a]咔唑(**2m**): 黄色油状物, 产率 85%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.92~7.90 (m, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42~7.35 (m, 5H), 7.32 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.16~7.13 (m, 4H), 7.05~7.03 (m, 1H), 6.89 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 183.6, 155.7, 142.5, 141.4, 136.8, 131.3, 130.5, 130.4, 130.3, 129.7, 129.1, 128.7, 127.8, 127.8, 127.3, 126.6, 125.5, 123.2, 121.7, 115.9, 115.7, 115.6, 115.4, 63.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{18}Cl_2N$ $[M+H]^+$ 438.0811, found 438.0825.

6a-甲基-5-苯基-6aH-苯并[a]咔唑(**2n**): 黄色油状物, 产率 94%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10~8.08 (m, 1H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.44~7.39 (m, 6H), 7.34 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.28~7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 1.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 185.3, 154.8, 142.1, 139.5, 139.1, 137.1, 132.2, 131.3, 129.3, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.3, 125.8, 125.4, 121.7, 121.5, 56.9, 27.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{18}N$ $[M+H]^+$ 308.1434, found 308.1449.

5-(4-氯苯基)-6a-甲基-6aH-苯并[a]咔唑(**2o**): 黄色油状物, 产率 96%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09~8.08 (m, 1H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.48~7.39 (m, 6H), 7.28~7.26 (m, 3H), 7.09~7.08 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.9, 154.8, 141.9, 138.1, 138.0, 136.7, 133.7, 132.6, 131.4, 130.3, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 127.1, 125.9, 125.5, 121.7, 121.6, 56.9, 27.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{17}ClN$ $[M+H]^+$ 342.1044, found 342.1062.

8,9-二甲氧基-6a-甲基-6aH-苯并[a]咔唑(**2p**): 黄色油状物, 产率 74%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.51 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.3, 149.2, 147.8, 147.7, 136.4, 133.9, 133.6, 131.2, 129.2, 128.4, 127.5, 126.9, 124.9, 105.4, 105.1, 57.5, 56.5, 56.2, 28.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$ 292.1332, found 292.1345.

6a-甲基-6aH-苯并[a][1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-*h*]咔唑(**2q**): 黄色油状物, 产率 48%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.21~7.19 (m, 2H), 6.91 (s, 1H),

6.47 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 184.6, 148.9, 147.5, 146.1, 136.4, 135.5, 133.8, 131.3, 129.2, 128.5, 127.5, 127.0, 124.9, 103.3, 102.6, 101.5, 57.2, 28.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.1019, found 276.1032.

6-溴-6a-苯基-6,6a-二氢-5H-苯并[a]呋唑-5-醇 (3): 黄色固体, 产率 86%, m.p. 162~163 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.39~8.37 (m, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58~7.49 (m, 4H), 7.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 7.26~7.19 (m, 4H), 5.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 176.7, 154.6, 143.2, 138.8, 137.4, 132.5, 131.1, 129.8, 129.6, 129.1, 128.8, 128.4, 126.9, 126.5, 125.4, 122.6, 121.6, 74.4, 63.7, 53.7. LCMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.0488, found 390.0505.

10b-苯基-10b,10c-二氢-1aH-苯并[a]环氧乙烯并[2,3-c]呋唑 (4): 白色固体, 产率 92%; m.p. 163~164 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61~7.48 (m, 4H), 7.36 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.26~7.17 (m, 5H), 7.11 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 181.5, 154.8, 143.1, 139.8, 133.9, 131.6, 131.4, 131.0, 130.2, 128.8, 128.8, 127.1, 126.6, 126.5, 125.7, 122.8, 121.7, 63.2, 59.6, 52.6. LCMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NO}$ 310.1226 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 310.1226.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 2a~2q, 3 和 4 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 原始谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Zheng, C.; You, S.-L. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 432.
(b) Sharma, U. K.; Ranjan, P.; Van der Eycken, E. V.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 8721.
(c) Huang, G.; Yin, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 405.
(d) Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1570.
(e) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem* **2016**, 1, 830.
(f) Zhuo, C.-X.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2558.
(g) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1266.
(h) Li, K.; Bai, L.; Luan, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2211 (in Chinese).
(李锟雨, 白璐, 栾新军, **2019**, 39, 2211.)
(i) Yan, Q.; Fan, R.; Liu, B.; Su, S.; Wang, B.; Yao, T.; Tan, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 455 (in Chinese).
(闫强, 范荣, 刘斌斌, 苏帅松, 王勃, 姚团利, 谭嘉靖, *有机化学*, **2021**, 41, 455.)
- [2] (a) Bai, Y.; Liu, A.; Wu, X.-X.; Chen, S.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6687.
(b) Hu, J.; Pan, S.; Zhu, S.; Yu, P.; Xu, R.; Zhong, G.; Zeng, X. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 7896.
(c) Wu, X.-X.; Liu, A.; Mou, M.; Chen, H.; Chen, S. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14181.
(d) Fan, L.; Liu, J.; Bai, L.; Wang, Y.; Luan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 14257.
(e) Luo, L.; Zheng, H.; Liu, J.; Wang, H.; Wang, Y.; Luan, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2082.
(f) Nemoto, T.; Nozaki, T.; Yoshida, M.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2693.
(g) Nemoto, T.; Zhao, Z. D.; Yokosaka, T.; Suzuki, Y.; Wu, R.; Hamada, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2217.
(h) Yoshida, M.; Nemoto, T.; Zhao, Z.; Ishige, Y.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 859.
(i) Rousseaux, S.; Fortanet, J. G.; Sanchez, M. A. D. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9282.
(j) Wu, Q.-F.; Liu, W.-B.; Zhuo, C.-X.; Rong, Z.-Q.; Ye, K.-Y.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4455.
(k) Nemoto, T.; Ishige, Y.; Yoshida, M.; Kohno, Y.; Kanematsu, M.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5020.
- [3] (a) Bedford, R. B.; Fey, N.; Haddow, M. F.; Sankey, R. F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3649.
(b) Bedford, R. B.; Butts, C. P.; Haddow, M. F.; Osborne, R.; Sankey, R. F. *Chem. Commun.* **2009**, 4832.
- [4] (a) Fu, Z.; Zhu, J.; Guo, S.; Lin, A. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 1262.
(b) Yamaguchi, M.; Fujiwara, S.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6972.
(c) Ding, L.; Gao, R.-D.; You, S. L. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 4330.
(d) Fang, X.; Li, Q.; Shi, R.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6084.
(e) Trost, B. M.; Bai, W.-J.; Hohn, C.; Bai, Y.; Cregg, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6710.
(f) Gao, R.-D.; Ding, L.; Zheng, C.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 748.
(g) Gao, S.; Wu, Z.; Fang, X.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3906.
(h) Gao, R.-D.; Xu, Q.-L.; Zhang, B.; Gu, Y.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11601.
(i) Zhang, H.; Hu, R.-B.; Liu, N.; Li, S.-X.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 28.
(j) Zhuo, C.-X.; Cheng, Q.; Liu, W.-B.; Zhao, Q.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 8475.
(k) Gao, R.-D.; Liu, C.; Dai, L.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3919.
(l) Yang, Z.-P.; Zhuo, C.-X.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1731.
(m) Zhang, X.; Han, L.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1059.
(n) Zhang, X.; Liu, W.-B.; Wu, Q.-F.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3746.
(o) Montgomery, T. D.; Zhu, Y.; Kagawa, N.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1140.
(p) Wu, K.-J.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3772.
(q) Wu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1680.
(r) Wu, K.-J.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3772.
(s) Trost, B. M.; Quancard, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6314.
(t) Kimura, M.; Futamata, M.; Mukai, R.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4592.
- [5] (a) Liang, R.-X.; Song, L.-J.; Lu, J.-B.; Xu, W.-Y.; Ding, C.; Jia, Y.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 7412.
(b) Zhou, B.; Wang, H.; Cao, Z.-Y.; Zhu, J.-W.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 4380.
(c) Liang, R.-X.; Wang, K.; Wu, Q.; Sheng, W.-J.; Jia, Y.-X. *Organometallics* **2019**, 38, 3927.
(d) Weng, J.-Q.; Xing, L.-L.; Hou, W.-R.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1577.

- (e) Marchese, A. D.; Lind, F.; Mahon, E.; Yoon, H.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5095.
- (f) Liang, R.-X.; Wang, K.; Song, L.-J.; Sheng, W.-J.; Jia, Y.-X. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13959.
- (g) Shen, C.; Zeidan, N.; Wu, Q.; Breuers, C. B. J.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X.; Lautens, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3118.
- (h) Li, X.; Zhou, B.; Yang, R.-Z.; Yang, F.-M.; Liang, R.-X.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13945.
- (i) Zeidan, N.; Beisel, T.; Ross, R.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7332.
- (j) Yang, P.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7684.
- (k) Liang, R.-X.; Yang, R.-Z.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1840.
- (l) Wang, Y.; Liu, R.; Gao, J.; Jia, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 691 (in Chinese).
- (王永刚, 刘人荣, 高建荣, 贾义霞, 有机化学, **2017**, *37*, 691.)
- (m) Qin, X.; Lee, M. W. Y.; Zhou, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12723.
- (n) Liu, R.-R.; Xu, Y.; Liang, R.-X.; Xiang, B.; Xie, H.-J.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2711.
- (o) Liu, R.-R.; Wang, Y.-G.; Li, Y.-L.; Huang, B.-B.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7475.
- (p) Petrone, D. A.; Kondo, M.; Zeidan, N.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5684.
- (q) Chen, S.; Wu, X.-X.; Wang, J.; Hao, X.-H.; Xia, Y.; Shen, Y.; Jing, H.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4016.
- (r) Liu, R.-R.; Xu, T.-F.; Wang, Y.-G.; Xiang, B.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13664.
- (s) Douki, K.; Ono, H.; Taniguchi, T.; Shimokawa, J.; Kitamura, M.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14578.
- (t) Gao, S.; Yang, C.; Huang, Y.; Zhao, L.; Wu, X.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 840.
- (u) Shen, C.; Liu, R.-R.; Fan, R.-J.; Li, Y.-L.; Xu, T.-F.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4936.
- (v) Petrone, D. A.; Yen, A.; Zeidan, N.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4838.
- (w) Zhao, L.; Li, Z.; Chang, L.; Xu, J.; Yao, H.; Wu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2066.
- [6] (a) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450.
(b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [7] (a) Gao, D.; Parvez, M.; Back, T. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14281.
(b) Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E.; Sferazza, A. *Synlett* **2009**, 1480.
(c) Yan, S.; Wu, H.; Wu, N.; Jiang, Y. *Synlett* **2007**, 2699.
(d) Osuka, A.; Mori, Y.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1982**, *12*, 2031.
- [8] Fortanet, J. G.; Kessler, F.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6676.
- [9] (a) Liang, R.-X.; Zhong, C.; Liu, Z.-H.; Yang, M.; Tang, H.-W.; Chen, J.-F.; Yang, Y.-F.; Jia, Y.-X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1827.
(b) Xu, H.-B.; Zhu, Y.-Y.; Dong, L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16286.
(c) Jana, N.; Zhou, F.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6738.
(d) Kong, C.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 802.

(Lu, Y.)