

可见光诱导的自由基环化反应构建 4-芳基-1,2-二氢萘类化合物

樊思捷^{a,b} 董武恒^{*,a,b} 梁彩云^b 王贵超^{a,b}
袁瑶^c 尹作栋^{*,a} 张兆国^{*,c}

(^a 广西大学化学化工学院 广西南宁 530004)

(^b 广西科技大学医学部 广西柳州 545006)

(^c 上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

摘要 报道了一种高效的可见光诱导的自由基环化合成 4-芳基-1,2-二氢萘类化合物的方法. 与传统的亲核加成反应相比, 该方法条件温和, 在室温条件下, 用 7 W 蓝光照射, 以 *fac*-Ir(ppy)₃ 为光催化剂, 利用简单易得的溴代丙二酸酯类化合物做自由基前体, 与不同类型的单取代芳基乙炔进行自由基串联环化反应, 得到目标产物. 该方法后处理简便. 底物适用性较广, 对不同的溴代丙二酸酯和不同的炔烃都有很好的适用性.

关键词 可见光诱导; 4-芳基-1,2-二氢萘; 自由基串联环化

Visible Light-Induced Radical Cyclization for the Construction of 4-Aryl-1,2-dihydronaphthalenes

Fan, Sijie^{a,b} Dong, Wuheng^{*,a,b} Liang, Caiyun^b Wang, Guichao^{a,b}
Yuan, Yao^c Yin, Zuodong^{*,a} Zhang, Zhaoguo^{*,c}

(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University, Nanning, Guangxi 530004)

(^b Medicine Center, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi 545006)

(^c School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract An efficient visible light-induced radical tandem cyclization method for the synthesis of 4-aryl-1,2-dihydronaphthalenes is reported. The target products were obtained by the radical tandem cyclization of different types of monosubstituted aryl acetylenes with simple bromomalonates as radical precursors. Compared to conventional nucleophilic addition reactions, the method was obtained under mild conditions by irradiation with 7 W blue light at room temperature using *fac*-Ir(ppy)₃ as a photocatalyst. The reaction conditions are mild and the post-treatment is simple. This free radical triggered tandem cyclisation avails readily available bromomalonate esters and aryl alkynes as the starting materials. The method is very suitable for a wide range of substrates with good applicability to different bromomalonates and different alkynes.

Keywords visible light-induction; 4-aryl-1,2-dihydronaphthalenes; free radical tandem cyclisation

芳基二氢萘类化合物广泛存在于天然产物和药物活性分子中. 其中具有代表性的雌性激素调节剂奈福昔定(Nafloxidine)^[1]的主体骨架就是 4-苯基-1,2-二氢萘. 这类含有不饱和环的有机化合物可以作为构筑同样具有生物活性的四氢萘类^[2-4]和 1-苯基萘类^[5-6]的前体. 常见的合成 4-苯基-1,2-二氢萘类化合物的方法包括过渡金属催化偶联反应^[7]、羰基与格氏试剂亲核加成反应^[8], 分子内不饱和键的自身关环反应, 以及多组分关环反应

等. Stille 反应^[9]是常见偶联反应之一, 在 2001 年, Martínez 等^[10]采用有机锡试剂(*n*-Bu₄N)⁺(Ph₃SnF₂)⁻和二氢萘三氟甲磺酯作为偶联组分, Pd(TPP)₄ 作为催化剂, 四氢呋喃作溶剂, 加热反应 30 min, 以 85% 的收率得到 4-苯基-1,2-二氢萘(Scheme 1a). 过渡金属催化的炔烃氢化反应为构建功能性芳香族化合物和苯乙烯类衍生物提供了思路. 2008 年, Campagne 等^[11]选择水合氯化铁作为催化剂, 1,2-二氯乙烷(DCE)作为溶剂, 40 °C 加热反应

* Corresponding authors. E-mail: wuheng190429@gxust.edu.cn; yinzuodong@gxu.edu.cn; zhaoguo@sjtu.edu.cn

Received February 5, 2023; revised April 20, 2023; published online May 5, 2023.

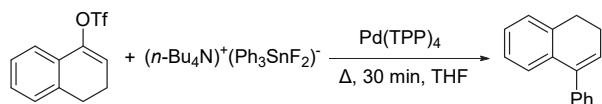
Project supported by the Start-Up Funding from Guangxi University of Science and Technology (No. 03190285) and the Guangxi Science and Technology Base and Talent Special Project Fund (No. AD20238008).

广西科技大学人才启动基金(No. 03190285)和广西科技基地与人才专项基金(No. 桂科 AD20238008)资助项目.

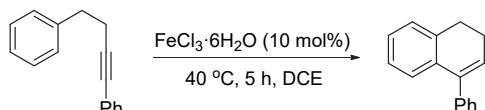
5 h, 完成了炔烃的分子内氢化, 构建 4-苯基-1,2-二氢萘, 当与炔烃相连的芳环上带有硝基强吸电子基团时, 反应并不发生反应, 研究人员认为反应过程与傅克反应类似(Scheme 1b).

Previous work

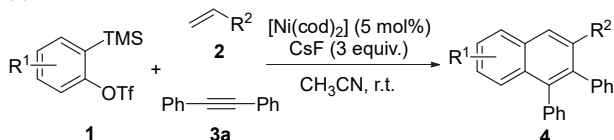
(a) Barcina's work in 2001



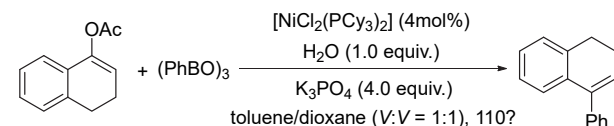
(b) Campagne's work in 2008



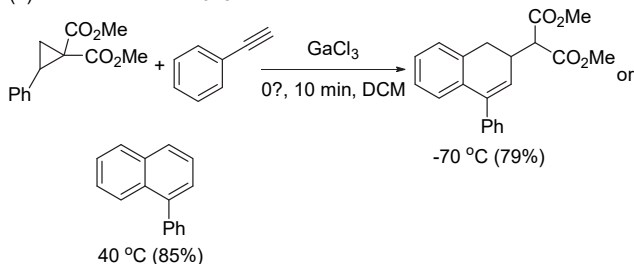
(c) Xie's work in 2009



(d) Shi's work in 2010



(e) Tomilov's work in 2018



图式 1 4-苯基-1,2-二氢萘化合物的合成策略

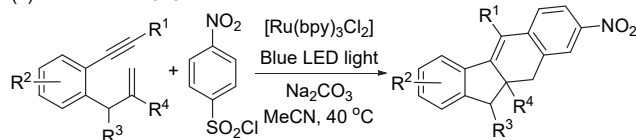
Scheme 1 Strategies for the synthesis of 4-phenyl-1,2-dihydronaphthalene compounds

近些年, 金属镍催化剂由于自身的独特催化活性和选择性, 受到广泛关注^[12]. 2009 年, 谢作伟课题组^[13]实现了镍催化的芳炔、烯炔、炔炔三组分[2+2+2]环化反应, 制备二氢萘类化合物. 该反应中芳基三氟甲磺酸酯类化合物在 CsF 作用下生成苯炔中间体, 在 [Ni(cod)₂] 催化下与活性烯炔、炔炔完成环化过程(Scheme 1c). 2010 年, 施章杰课题组^[14]报道了采用烯基醋酸酯和芳基硼酸衍生物作为偶联组分, [NiCl₂(PCy₃)₂] 作为催化剂, 直接进行碳氧键活化构建多取代烯炔反应(Scheme 1d). 2018 年, Tomilov 课题组^[15]报道在研究卤化物和炔烃与供体-受体环丙烷(DACs)反应过程中, 当选用苯乙炔作为反应炔烃, 在反应温度 -70 °C 时, 得到了 [4+2] 环加成产物 4-苯基-1,2-二氢萘, 反应温度 40 °C 时得到了 1-苯

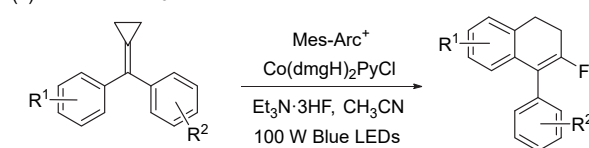
基萘环, 为构建二氢萘类化合物提供新思路(Scheme 1e). 但是从以往文献中不难发现, 采用金属偶联反应时, 有些反应试剂有毒性, 反应条件不易控制, 所生成副产物较多. 所以, 寻找一种高效、便捷的环化反应仍具有重要意义.

随着绿色化学概念的提出, 基于可见光诱导的反应因其条件温和, 可持续性高, 安全性高等特点逐渐受到了有机合成工作者的关注^[16-17]. 近些年来, 可见光诱导的自由基串联环化反应为构建复杂化合物提供了一条清洁、高效的方法. 2013 年, 李金恒课题组^[18]采用 [Ru(bpy)₃Cl₂] 为光催化剂, 苯磺酰氯作为芳基自由基前体, 1,6-烯炔作为自由基受体, Na₂CO₃ 作为碱, 乙腈作为溶剂, 加热 40 °C 下用蓝光照射完成自由基串联环化反应, 制备了含二氢萘骨架的四环化合物(Scheme 2a). 2021 年, 施敏课题组^[19]结合可见光光氧化还原催化和钴催化, 直接进行单电子氧化亚甲基环丙烷(MCPs)来快速合成 4-芳基-1,2-二氢萘衍生物(Scheme 2b).

(a) Lii's work in 2013



(b) Shi's work in 2021

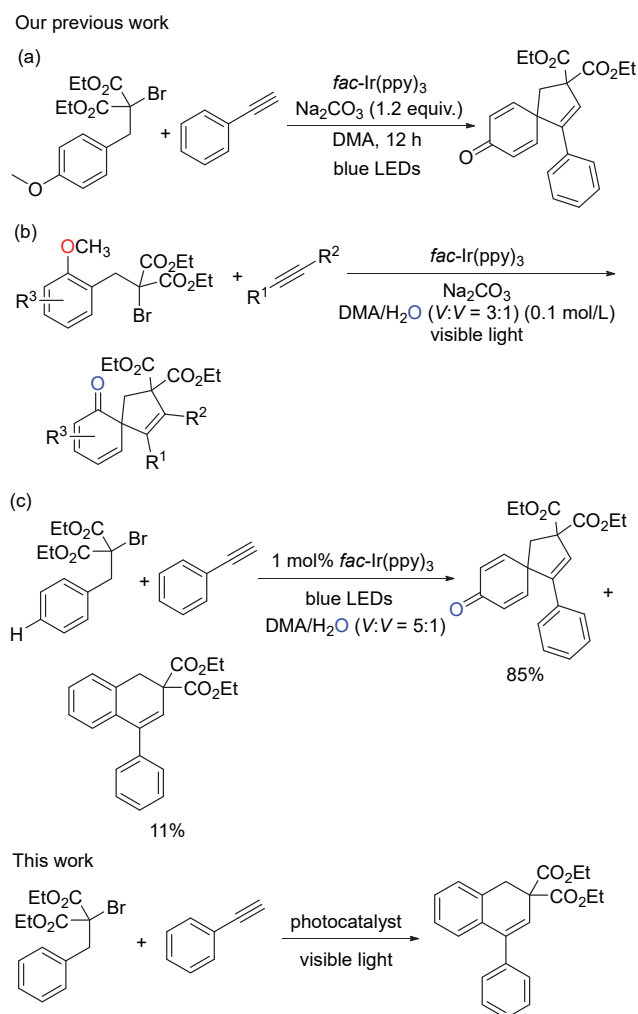


图式 2 可见光诱导条件下二氢萘化合物的合成策略

Scheme 2 Synthesis strategies for dihydronaphthalene compounds under visible light-induced conditions

从 2018 年开始, 我们组^[20-22]报道了可见光诱导自由基串联环化去芳构化的一系列工作. 采用 2-溴-2-(4-甲氧基苯基)丙二酸酯为自由基源, 与激发态的光催化剂反应生成自由基, 再和芳基炔炔作用产生自由基中间体, 由于甲氧基对位的碳具有富含电子性质, 容易接受亲电进攻, 得到了环己二烯酮自由基中间体, 在碱的作用下发生去芳构化生成螺环类化合物(Scheme 3a). 在此研究基础上, 尝试了将甲氧基更换至邻位, 在条件优化后同样实现了可见光诱导的自由基邻位去芳构化(Scheme 3b). 在邻位去芳构化的研究中, 通过氘代实验发现酮羰基的氧原子来自于水, 因此又设计了无离去基团的 C—H 键去芳构化反应. 采用溴代丙二酸酯作为自由基源的同时, 以最简便的水分子作为氧源, 在 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)/H₂O (*V*:*V* = 1:1) 为溶剂时, 以 85% 的产率得到螺环化合物. 除了目标的去芳构化产物外, 还以 11% 的收率得到了芳基二氢萘类的产物

(Scheme 3c), 而该类化合物的合成也是非常重要的, 因此引发了研究兴趣. 根据以往文献^[23]提出了假设, 在反应中生成环己二烯自由基中间体, 其选择性重排环化是决定生成螺环化合物或二氢茚类化合物的关键. 因此, 我们设想利用 α -溴代苄基丙二酸酯和苯乙炔相结合, 通过可见光自由基串联反应生成环己基自由基中间体趋向生成二氢茚类化合物, 为此类骨架的构筑提供了一种绿色可控的合成方法.



图式 3 溴代酸酯与炔烃自由基串联反应

Scheme 3 Tandem reactions of brominated acid esters with alkyne

1 结果与讨论

首先, 我们以 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯(**1a**)和苯乙炔(**2a**)为模板底物, 探索最佳反应条件. 具体筛选条件如表 1 所示, 使用 $fac-Ir(ppy)_3$ 为光催化剂、碳酸钠为碱及 DMA 为溶剂, 化合物 **1a** 和 **2a** 物质的量比为 1 : 2, 在室温和 7 W 蓝光照射下, 得到了目标产物 **3aa**, 收率为 37% (表 1, Entry 1). 随后筛选无机碱 K_2CO_3 、

Li_2CO_3 , 但是收率没有得到明显提升(表 1, Entries 2, 3). 随后更换为有机碱 iPr_2NEt 和吡啶进行了测试, 目标产物 **3aa** 的收率下降到 7%和 9%(表 1, Entries 4, 5). 值得注意的是, 在没有加入任何碱的情况下进行反应时, **3aa** 的收率进一步增加到 62%(表 1, Entry 6). 随后考察了溶剂类型对反应的影响(表 1, Entries 7~14), 不难发现在 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)溶液中收率最高, 可以获得 85%的收率, 在溶剂为四氢呋喃(THF)时几乎检测不到产物生成, 未反应的原料全部回收. 在 DCE 体系中产生 10%的产物 **3aa**. 接下来对照实验发现(表 1, Entries 15~16), 当反应在避光条件或者没有添加光催化剂时, 没有检测到 **3aa** 的形成, 进一步说明成环是一个光催化过程. 综上所述, 得出最佳的实验条件是: 溴代物/苯乙炔的物质的量比为 1 : 2, 光催化剂 $fac-Ir(ppy)_3$ (1 mol%), 溶剂 DMF (3 mL), 在室温条件下用 7 W 的蓝灯照射 12 h.

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Photocatalyst	Base	Solvent	Yield ^b / _%
1	$fac-Ir(ppy)_3$	Na_2CO_3	DMA	37
2	$fac-Ir(ppy)_3$	K_2CO_3	DMA	43
3	$fac-Ir(ppy)_3$	Li_2CO_3	DMA	42
4	$fac-Ir(ppy)_3$	iPr_2NEt	DMA	7
5	$fac-Ir(ppy)_3$	Pyridine	DMA	9
6	$fac-Ir(ppy)_3$		DMA	62
7	$fac-Ir(ppy)_3$		DMF	86 (85%)
8	$fac-Ir(ppy)_3$		DMSO	72
9	$fac-Ir(ppy)_3$		MeOH	82
10	$fac-Ir(ppy)_3$		EtOH	74
11	$fac-Ir(ppy)_3$		iPr_2OH	44
12	$fac-Ir(ppy)_3$		CH_3CN	11
13	$fac-Ir(ppy)_3$		DCE	6
14	$fac-Ir(ppy)_3$		THF	0
15 ^d	$fac-Ir(ppy)_3$		DMF	0
16 ^e	$fac-Ir(ppy)_3$		DMF	0

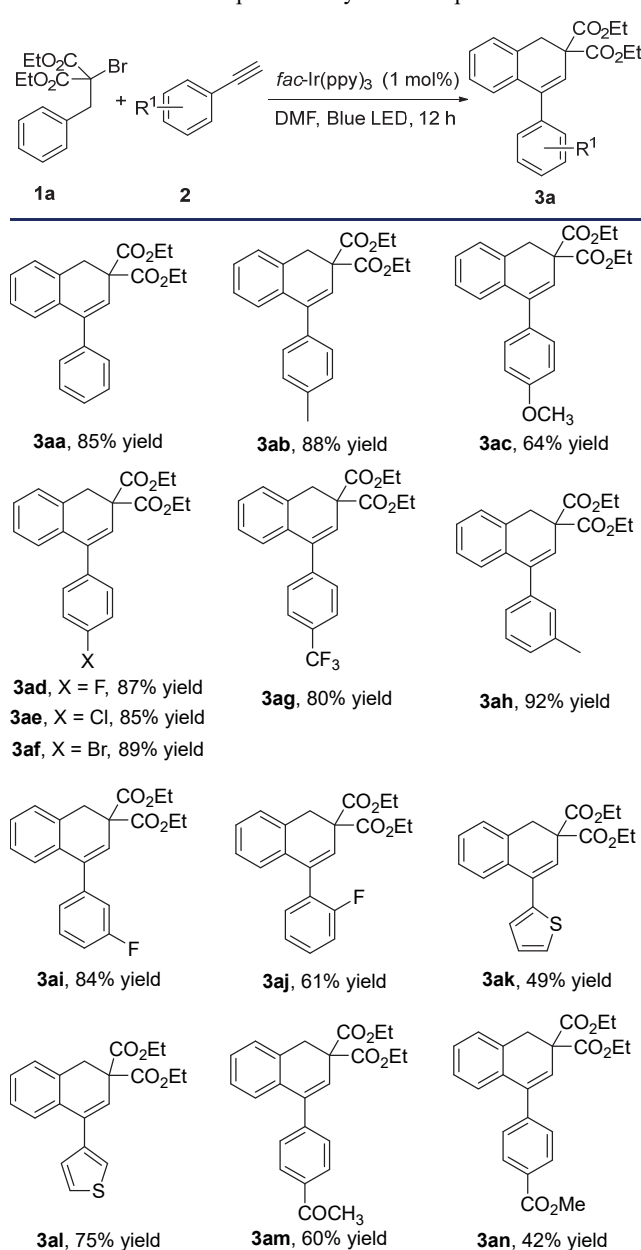
^a Conditions: **1a** (98.8 mg, 0.3 mmol), **2a** (61.3 mg, 0.6 mmol), photocatalyst (1 mol%), base (1.2 equiv.), solvent (3 mL), irradiation with a 7 W blue LED at r.t. for 12 h. ^b ¹H NMR yield was reported using benzyl ether as an internal standard. ^c Isolated yield. ^d Without photocatalyst. ^e Reaction was carried out in the dark.

在最优条件下, 对 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯和不同取代基的苯乙炔进行了底物普适性研究(表 2). 首先以 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯为代表性底物 **1a**, 考察了

苯乙炔上取代基 R 适用范围. 当苯环的对位上连有给电子基(Me)、卤素(F、Cl、Br)以及强吸电子基(CF₃)时, 反应都能以 85%~92%的收率得到相应的目标产物, 没有明显的电子效应的影响(表 2, **3aa**, **3ab**, **3ad**, **3ae**, **3af**, **3ag**). 当对位取代基为甲氧基、甲基酮时, 反应收率却下降至 64%和 60%(表 2, **3ac**, **3am**), 推测可能与取代基含有氧原子有关. 当取代基甲基和氟变更为间位取代基时, 也能有 92%(表 2, **3ah**)和 84%(表 2, **3ai**)的收率. 但是当氟在邻位时收率下降到 61%. 说明反应收率可能与空间

表 2 合成产物 **3a** 类的底物范围

Table 2 Substrate scope for the synthesis of product **3a**



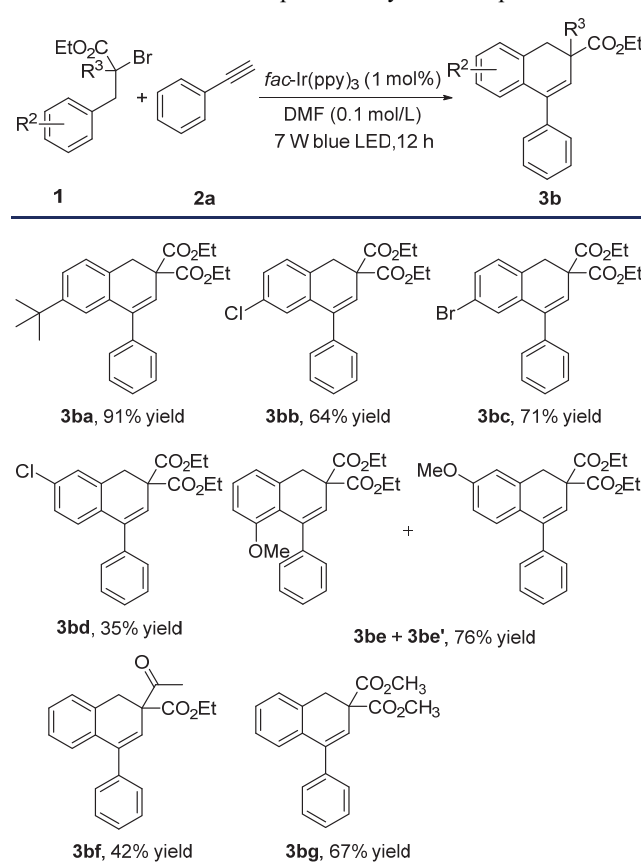
^a Conditions: **1** (98.8 mg, 0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (4.2 mg, 1 mol %), DMF (3 mL), irradiation with 7 W blue LED at r.t. for 12 h; isolated yields were given.

位阻有关. 随后, 将苯环更换为同样具有芳香性的杂环噻吩、2-乙炔基及 3-乙炔基噻吩与模板底物 **1a** 反应时, **3ak**, **3al** (表 2)的产率分别为 49%和 75%, 这可能再次印证了位阻对反应的影响. 紧接着试图拓宽底物炔烃的类型, 当选用脂肪炔烃作为反应炔烃时, 并没有发生反应, 初步说明与炔烃相连的芳环对成环反应起到了重要作用; 将苯乙炔更换为同样是带有芳环类炔烃 1-苯基-1-丙炔时, 同样未发生反应, 推测苯乙炔的炔烃末端有取代基时很难发生串联反应.

进一步对 2-溴-(2-苄基)丙二酸二酯底物范围进行了考察, 首先是考察苯环上不同取代基对反应的影响, 结果发现苯环的对位取代基是供电子基团叔丁基时, 以 91%的收率得到产物(表 3, **3ba**); 对位取代基为氯原子和溴原子的吸电子基团时, 得到分离产物 **3bb** 和 **3bc**, 产率降低至 64%和 71%, 可能该反应中芳基对位上有供电子基团更有利于反应进行. 将氯原子更换到间位时, 分离得到产物 **3bd**, 收率 35%; 间位是甲氧基时得到了混合产物(表 3, **3be** 和 **3be'**), 收率 76%, 表明空间位阻对反应有一定影响. 紧接着将 2-溴-(2-苄基)丙二酸二

表 3 合成产物 **3b** 类的底物范围

Table 3 Substrate scope for the synthesis of product **3b**

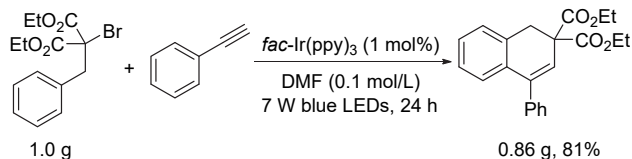


^a Conditions: **1** (0.3 mmol), **2a** (61.2 mg, 0.6 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (4.2 mg, 1 mol%), DMF (3 mL), irradiation with 7 W blue LED at r.t. for 12 h; isolated yields were given.

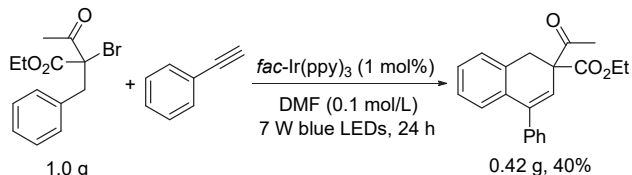
乙酯的其中一个酯基换为乙酰基,发现收率降低,降至42%(表3, **3bf**),将两个乙酯同时更换为甲酯时,同样收率下降到67%(表3, **3bg**)。说明都是二羰基化合物时,酸性不同对反应有所影响。在此基础上尝试用2-溴-2-苯基丙二酸二乙酯(**4a**)和2-溴-2-苯乙基丙二酸二乙酯(**5a**)作为反应原料,保持原有实验条件不变的条件下合成苯并五元环和七元环,遗憾的是均未得到相应的产物。

为了验证反应的实际应用价值,对反应进行了放大实验。如 Scheme 4 所示,当模板反应 **1a** (3.0 mmol) 和 **2a** (6.0 mmol) 在 7 W 蓝光 LED 灯照射下进行反应 24 h,能以 81% 收率分离得到相应的产物 **3aa** (0.86 g); 当把 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯换为 2-溴-(2-苄基)乙酰乙酸乙酯时,相同的条件仍然能以 40% 的收率得到相应产物 **3bf**。在敞口反应条件下,以氢氧化钠作碱,加热条件下 **3aa** 发生脱羧反应,然后在氧气氧化作用下完成芳构化生成 **3ca**, 收率为 89%^[24]。以上实验结果表明,反应扩大到克级规模时,仍然保持较好的反应效率,具有一定的实际应用潜力。

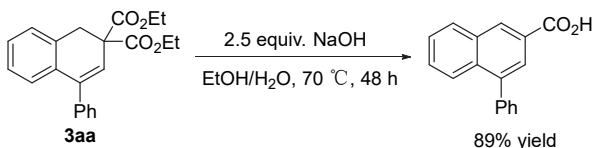
Gram reaction 1



Gram reaction 2



Transform reaction



图式 4 克级规模反应
Scheme 4 Gram-scale reaction

接下来,为了探索反应机理,采用荧光淬灭实验(图1)可以直观地了解到在反应体系中是哪个组分和光催化剂进行作用,从而引发反应。通过实验结果不难发现,模板底物 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯对激发态的光催化剂有明显的淬灭现象,而苯乙炔却没有明显体现出对光催化剂的影响。因此可以确定光催化剂活化到激发态后是先和溴代丙二酸酯作用引发反应的。

根据报道过的文献^[25-26]和上述实验结果,提出该反应可能的反应机理。如 Scheme 5 所示,首先在光照的情

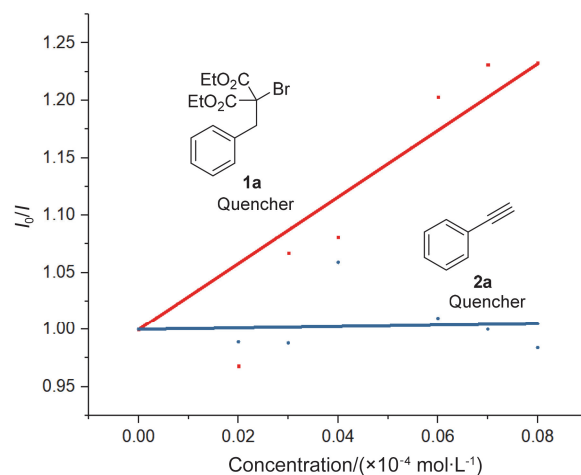
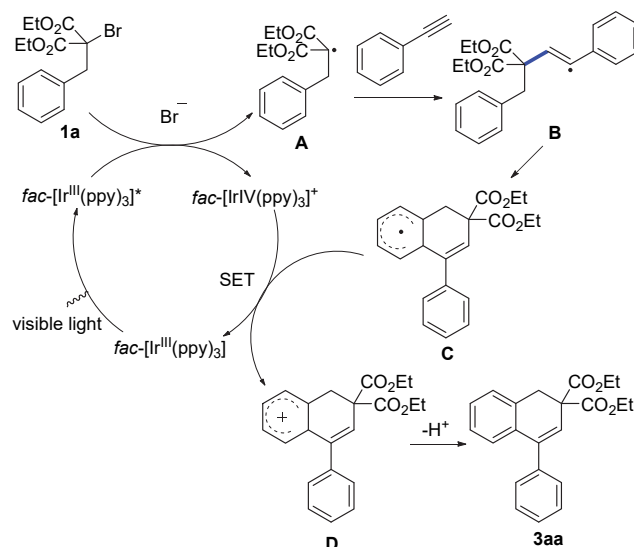


图 1 荧光淬灭实验

Figure 1 Verification experiments

况下, $fac-Ir(III)(ppy)_3$ 变成激发态 $[fac-Ir(III)(ppy)_3]^*$, 将溴代丙二酸酯化合物还原成中间体 **A** 和溴负离子, 同时自身被氧化为 $[fac-Ir(IV)(ppy)_3]^+$ 配合物, 随后自由基中间体 **A** 进攻苯乙炔, 生成自由基中间体 **B**; 进行分子内环化反应生成自由基中间体 **C**; 再通过 $[fac-Ir(IV)(ppy)_3]^+$ 单电子氧化过程反应生成中间体 **D**, 最后脱去氢得到了产物 **3aa**。



图式 5 可能反应的机理

Scheme 5 Possible reaction mechanism

2 结论

发展了一种以 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯和苯乙炔为底物, $fac-Ir(ppy)_3$ 为光催化剂, 实现合成 4-苯基-1,2-二氢萘及其衍生物的新方法。该方法具有反应原料易得、反应条件温和、产率较高、后处理简便等优势。也为多种生物活性分子的合成及修饰提供了新的思路。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有反应均使用预干燥的双排管在氮气氛围下进行。 ^1H NMR, ^{13}C NMR 以及 ^{19}F NMR 均在 Bruker Advance 400 或 500 MHz III 型核磁共振仪上测定, 在常温下, 以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 作溶剂, TMS 作内标; 高分辨质谱(HRMS)于上海交通大学分析测试中心测定(ACQUITY UPLC & Q-TOF MS Premier); 熔点在海能 MP100 型自动熔点仪上测定, 以己二酸为标准物进行校正。实验所用的试剂均为市售分析纯。反应用的 7 W 蓝灯均是市面可售普通 LED 灯。

3.2 实验方法

3.2.1 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯(**1a**)的合成

选用 100 mL 单口烧瓶中加入 2-溴丙二酸二乙酯 (7.17 g, 30.00 mmol), 并用 60 mL 的 DMF 溶液稀释, 室温条件下搅拌 5 min。向反应液中依次缓慢加入碳酸钾 (5.39 g, 39.00 mmol) 和苄基溴 (7.70 g, 45.00 mmol)。添加完毕后, 反应混合物在室温条件下搅拌 24 h。反应完全后, 在 250 mL 的分液漏斗中加入 80 mL 的乙醚/水 ($V:V=1:1$) 混合溶液, 将反应体系倒入分液漏斗, 先将水层分出, 再用乙醚萃取 (30 mL $\times 3$)。合并有机相, 加入 5.0 g 硫酸钠干燥, 浓缩。用硅胶柱色谱法纯化粗品, 石油醚(PE)/乙酸乙酯(EA) ($V:V=30:1$) 洗脱, 得到无色油状的 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯(**1a**) (6.62 g, 67% yield)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.29~7.23 (m, 5H), 4.30~4.22 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 166.6, 134.3, 130.4, 128.1, 127.6, 63.3, 63.1, 43.5, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 329.0388, found 329.0390。

3.2.2 4-苄基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3aa**)及其类似物 **3ab**~**3an**, **3ba**~**3bg** 的合成

选用 25 mL 反应管, 在氮气保护的条件下依次加入 2-溴-(2-苄基)丙二酸二乙酯(**1a**) (98.76 mg, 0.30 mmol), 苯乙炔(**2a**) (61.28 mg, 0.60 mmol) 和 *fac*-Ir(ppy) $_3$ (4.20 mg, 0.003 mmol), 然后通过注射器向反应管中加入 3 mL 的重蒸 DMF 溶液, 利用液氮冷冻脱气三次, 在 7 W 蓝灯照射下反应 12 h, 反应完成后加入 5 mL 水淬灭反应, 用乙醚萃取 (20 mL $\times 3$), 合并有机相。用 2.5 g 硫酸钠干燥, 浓缩。用硅胶柱色谱法纯化粗品, PE/EA ($V:V=30:1$) 洗脱, 得到浅黄色油状的 4-苄基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3aa**) (89.0 mg, 85% yield)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.40~7.35 (m, 5H), 7.27~7.24 (m, 1H), 7.21~7.17 (m, 1H), 7.13~7.09 (m, 1H), 7.01~

6.99 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.21~4.16 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ : 170.3, 141.5, 139.6, 133.4, 133.1, 129.0, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 126.9, 126.2, 123.7, 61.9, 55.3, 34.7, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 351.1591, found 351.1588。

4-(4-甲氧基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ab**): 浅黄色油状, 96 mg, 产率 88%。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.29~7.27 (m, 3H), 7.25~7.24 (m, 1H), 7.22~7.19 (m, 2H), 7.13~7.09 (m, 1H), 7.03~7.01 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.21~4.16 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 169.9, 141.0, 134.5, 133.3, 132.4, 128.4, 128.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.0, 125.1, 124.6, 61.9, 55.2, 34.5, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 365.1748, found 365.1742。

4-(4-甲氧基苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ac**): 浅黄色油状, 73 mg, 产率 64%。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.33~7.30 (m, 2H), 7.26~7.24 (m, 1H), 7.21~7.17 (m, 1H), 7.13~7.10 (m, 1H), 7.04~7.02 (m, 1H), 6.95~6.91 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.21~4.16 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 170.4, 159.4, 141.0, 133.5, 133.2, 131.9, 130.1, 128.1, 128.0, 126.8, 126.2, 123.0, 113.8, 61.9, 55.4, 55.3, 34.8, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 403.1516, found 403.1515。

4-(4-氟苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ad**): 黄色油状, 96 mg, 产率 87%。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.29~7.25 (m, 2H), 7.20~7.18 (m, 1H), 7.15~7.11 (m, 1H), 7.07~6.99 (m, 3H), 6.90~6.88 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.14~4.09 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ : 170.2, 162.6 (d, $J_{\text{C-F}}=245.1$ Hz), 140.6, 135.5 (d, $J_{\text{C-F}}=3.1$ Hz), 133.5, 132.9, 130.66 (d, $J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 128.3 (d, $J_{\text{C-F}}=6.6$ Hz), 127.0, 126.1, 123.9, 115.3 (d, $J_{\text{C-F}}=21.1$ Hz), 62.0, 55.3, 34.7, 14.1; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ : -114.45; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 369.1497, found 369.1487。

4-(4-氯苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ae**): 黄色油状, 98 mg, 产率 85%。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.38~7.35 (m, 2H), 7.33~7.30 (m, 2H), 7.28~7.26 (m, 1H), 7.22~7.18 (m, 1H), 7.14~7.10 (m, 1H), 6.96~6.94 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.22~4.16 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100

MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.1, 140.5, 138.0, 133.8, 133.4, 132.7, 130.3, 128.6, 128.4, 128.3, 127.0, 126.0, 124.1, 62.0, 55.2, 34.7, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{22}ClO_4$ $[M+H]^+$ 385.1202, found 385.1201.

4-(4-溴苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3af**): 黄色油状, 114.6 mg, 产率 89%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.46~7.42 (m, 2H), 7.19~7.16 (m, 3H), 7.14~7.10 (m, 1H), 7.05~7.01 (m, 1H), 6.88~6.86 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.13~4.08 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.1, 140.6, 138.5, 133.4, 132.6, 131.5, 130.7, 128.4, 128.3, 127.0, 126.0, 124.1, 121.9, 62.0, 55.2, 34.6, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{22}BrO_4$ $[M+H]^+$ 429.0696, found 429.0688.

4-(4-三氟甲基苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ag**): 白色固体, 100 mg, 产率 80%. m.p. 98.3~99.5 °C; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29~7.20 (m, 2H), 7.15~7.11 (m, 1H), 6.94~6.91 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.23~4.17 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.0, 143.3, 140.6, 133.4, 132.5, 130.0 (q, $J_{C-F}=32.6$ Hz), 129.4, 128.95, 128.56, 128.38, 127.1 (q, $J_{C-F}=243.4$ Hz), 127.06, 126.8, 125.96, 125.39 (q, $J_{C-F}=3.7$ Hz), 124.96, 62.1, 61.6, 55.3, 34.7, 14.1; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -62.49; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{22}F_3O_4$ $[M+H]^+$ 419.1465, found 419.1467.

4-(3-甲基苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ah**): 黄色油状, 100 mg, 产率 92%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.30~7.25 (m, 2H), 7.21~7.17 (m, 4H), 7.14~7.10 (m, 1H), 7.02~7.00 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.22~4.16 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.3, 141.7, 139.5, 138.0, 133.4, 133.2, 129.6, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 126.8, 126.3, 126.1, 123.5, 61.9, 55.3, 34.8, 21.5, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{24}NaO_4$ $[M+H]^+$ 387.1571, found 387.1567.

4-(3-氟苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ai**): 黄色油状, 92.8 mg, 产率 84%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.39~7.33 (m, 1H), 7.28~7.26 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 7.18~7.12 (m, 2H), 7.12~7.04 (m, 2H), 7.00~6.98 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.22~4.17 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.1, 162.8 (d, $J_{C-F}=244.6$ Hz), 141.8 (d, $J_{C-F}=7.8$ Hz), 140.56 (d, $J_{C-F}=2.0$ Hz), 133.4,

132.6, 129.9 (d, $J_{C-F}=8.4$ Hz), 128.8 (d, $J_{C-F}=44.5$ Hz), 128.4 (d, $J_{C-F}=14.1$ Hz), 127.0, 126.1, 124.75 (d, $J_{C-F}=2.9$ Hz), 124.4, 116.0 (d, $J_{C-F}=21.5$ Hz), 114.8 (d, $J_{C-F}=21.1$ Hz), 62.0, 55.3, 34.7, 14.1; ^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*) δ : -113.34; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{21}FNaO_4$ $[M+H]^+$ 391.1317, found 391.1308.

4-(2-氟苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3aj**): 浅黄色油状, 67 mg, 产率 61%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.40~7.31 (m, 2H), 7.26~7.24 (m, 1H), 7.21~7.17 (m, 2H), 7.13~7.09 (m, 2H), 6.83~6.80 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.1, 160.2 (d, $J_{C-F}=246.6$ Hz), 136.2, 132.6, 132.5, 131.7 (d, $J_{C-F}=3.6$ Hz), 129.8 (d, $J_{C-F}=8.0$ Hz), 128.2 (d, $J_{C-F}=22.3$ Hz), 127.022 (d, $J_{C-F}=15.6$ Hz), 127.025, 125.8, 125.5, 124.3 (d, $J_{C-F}=3.5$ Hz), 115.8 (d, $J_{C-F}=21.5$ Hz), 62.0, 55.2, 34.5, 14.1; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -112.59; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{21}FNaO_4$ $[M+H]^+$ 391.1317, found 391.1311.

4-(2-噻吩基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ak**): 黄色油状, 52 mg, 产率 49%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.30~7.28 (m, 1H), 7.24~7.23 (m, 1H), 7.21~7.18 (m, 1H), 7.17~7.15 (m, 1H), 7.13~7.12 (m, 1H), 7.07~7.05 (m, 1H), 7.01~6.99 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.11 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.0, 141.1, 134.6, 133.4, 132.5, 128.5, 128.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.1, 125.2, 124.7, 62.0, 55.3, 34.6, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{20}NaO_4S$ $[M+H]^+$ 379.0975, found 379.0969.

4-(3-噻吩基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3al**): 橘黄色油状, 80 mg, 产率 75%. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.35~7.33 (m, 2H), 7.26~7.24 (m, 1H), 7.22~7.20 (m, 1H), 7.19~7.15 (m, 2H), 7.14~7.12 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.21~4.15 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.2, 140.0, 136.3, 133.3, 132.8, 128.3, 128.2, 128.1, 126.9, 125.9, 125.4, 123.5, 123.3, 61.8, 55.1, 34.6, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{20}NaO_4S$ $[M+H]^+$ 379.0975, found 379.0970.

4-(4-乙酰基苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3am**): 浅黄色油状, 70 mg, 产率 60%. 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.00~7.99 (m, 2H), 7.50~7.48 (m, 2H), 7.29~7.27 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 7.14~7.11 (m, 1H), 6.95~6.93 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.23~4.17 (m,

4H), 3.48 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ : 196.8, 168.9, 143.4, 139.7, 135.5, 132.3, 131.4, 128.1, 127.4, 127.2, 125.9, 124.9, 123.7, 60.9, 54.1, 33.5, 25.7, 13.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 415.1516, found 415.1512.

4-(4-(甲氧羰基)苯基)萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3an**): 黄色油状, 52 mg, 产率 42%. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 8.08~8.06 (m, 2H), 7.47~7.45 (m, 2H), 7.28~7.25 (m, 2H), 7.23~7.20 (m, 1H), 7.14~7.11 (m, 1H), 6.94~6.93 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.24~4.17 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ : 169.0, 165.9, 143.2, 139.8, 132.3, 131.4, 129.4, 128.6, 127.9, 127.3, 127.2, 127.1, 125.9, 124.9, 123.6, 60.9, 54.1, 51.1, 33.5, 13.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 431.1465, found 431.1466.

6-(叔丁基)-4-苯基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3ba**): 浅黄色油状, 111 mg, 产率 91%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.34~7.26 (m, 5H), 7.15~7.09 (m, 2H), 6.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 170.4, 149.6, 141.9, 139.7, 132.5, 130.4, 129.0, 128.3, 127.8, 127.7, 125.0, 123.5, 123.5, 61.8, 55.3, 34.6, 34.3, 31.3, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 407.2217, found 407.2216.

6-(氯基)-4-苯基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3bb**): 浅黄色固体, 74 mg, 产率 64%. m.p. 77.9~78.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 7.44~7.39 (m, 3H), 7.37~7.35 (m, 2H), 7.21~7.16 (m, 2H), 6.98 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.22~4.17 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 1.24 (t, $J=5.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 170.0, 140.7, 138.8, 134.8, 132.7, 131.9, 129.4, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 126.2, 125.1, 62.1, 55.2, 34.1, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 385.1202, found 385.1208.

6-溴-4-苯基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3bc**): 浅黄色固体, 91 mg, 产率 71%. m.p. 76.3~78.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.33~7.30 (m, 3H), 7.28~7.26 (m, 2H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.07~7.04 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.14~4.08 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 169.9, 140.6, 138.8, 135.1, 132.4, 130.9, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.2, 125.1, 120.7, 62.1, 55.1, 34.2, 14.1; HRMS

(ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 451.0516, found 451.0513.

7-氯-4-苯基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3bd**): 浅黄色溶液, 40 mg, 产率 35%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.41~7.34 (m, 5H), 7.26~7.25 (m, 1H), 7.10~7.08 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ : 170.0, 140.8, 139.1, 135.4, 133.7, 131.7, 128.9, 128.5, 128.2, 128.1, 127.5, 127.0, 124.0, 62.1, 55.2, 34.5, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClNaO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 407.1021, found 407.1023.

5-甲氧基-4-苯基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3be**)和 7-甲氧基-4-苯基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二乙酯(**3be'**): 浅黄色溶液, 87 mg, 产率 76%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.39~7.36 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.19 (d, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 170.4, 159.4, 141.2, 139.8, 135.3, 129.0, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5, 126.2, 121.3, 114.2, 111.6, 61.86, 61.83, 55.32, 55.30, 35.1, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 403.1516, found 403.1517.

2-乙酰基-4-苯基-1,2-二氢萘-2-羧酸乙酯(**3bf**): 浅黄色溶液, 40 mg, 产率 42%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.43~7.36 (m, 5H), 7.29~7.26 (m, 1H), 7.22~7.18 (m, 1H), 7.13~7.10 (m, 1H), 7.01~6.98 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ : 202.8, 170.8, 142.2, 139.6, 134.0, 132.9, 128.9, 128.51, 128.47, 128.43, 128.0, 126.9, 126.4, 123.9, 62.1, 61.4, 33.9, 27.4, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 321.1486, found 321.1472.

4-苯基萘-2,2(1*H*)-二甲酸二甲酯(**3bg**): 浅黄色溶液, 72 mg, 产率 67%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.40~7.35 (m, 5H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.22~7.18 (m, 1H), 7.14~7.10 (m, 1H), 7.02~7.00 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ : 170.8, 141.7, 139.5, 133.3, 133.0, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.0, 126.4, 123.4, 55.2, 53.2, 34.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 345.1098, found 345.1080.

3.2.3 4-苯基-2-萘甲酸(**3ca**)的合成

选用 25 mL 反应瓶, 依次加入产物 **3aa** (105.2 mg,

0.3 mmol), 2 mL 乙醇/水($V:V=1:1$)混合溶液和 NaOH (30.0 mg, 7.5 mmol), 在敞口反应的条件下 70 °C 油浴加热 48 h, 降至室温后加入 10 mL 水稀释, 用 1 mol/L 盐酸将 pH 调解至小于 2, 随后用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 得到 4-苯基-2-萘甲酸(**3ca**). 白色固体, 66.3 mg, 产率 89%. m.p. 196.1~198.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64 (s, 1H), 8.22~8.20 (m, 1H), 7.86~7.82 (m, 2H), 7.65~7.62 (m, 2H), 7.57~7.48 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.3, 140.1, 139.4, 132.89, 132.85, 130.3, 130.0, 129.7, 128.9, 128.7, 127.9, 127.5, 126.9, 125.9, 125.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 247.0764, found 247.0764.

3.2.4 2-溴-2-苯基丙二酸二乙酯(**4a**)的合成

将 2-苯基丙二酸二乙酯(1.0 g, 4.23 mmol)溶于 50 mL 超干 DMF 溶液中, 氮气保护搅拌 5 min, 冰水浴条件下, 一次性加入 NaH (60% in mineral oil, 203.2 mg, 5.08 mmol), 保持冰水浴条件下搅拌 30 min, 一次性加入 NBS 固体(903.9 mg, 5.08 mmol), 再在室温搅拌 12 h, 反应完成后加入饱和氯化铵溶液(30 mL)淬灭反应, 利用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩. 用硅胶柱色谱法纯化粗品, PE/EA ($V:V=20:1$)洗脱, 得到 2-溴-2-苯基丙二酸二乙酯(**4a**): 浅黄色油状, 1.01 g, 产率 75%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.60~7.57 (m, 2H), 7.38~7.33 (m, 3H), 4.39~4.27 (m, 4H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 166.7, 135.6, 129.0, 128.6, 128.2, 63.9, 63.4, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.0046, found 337.0041.

3.2.5 2-苯乙基丙二酸二乙酯的合成

在氮气保护条件下, 加入 NaH (60% in mineral oil, 237.7 mg, 5.94 mmol)和 20 mL 超干 DMF 溶液, 冰水浴条件下将丙二酸二乙酯(952 mg, 5.94 mmol)溶于 3 mL 超干 DMF 溶液中, 滴入反应瓶中, 搅拌 30 min 后, 一次性加入溴代苯乙烷(1.0 g, 5.4 mmol), 室温搅拌 16 h. 反应完成后, 加入饱和氯化铵溶液 30 mL 淬灭反应, 利用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩. 用硅胶柱色谱法纯化粗品, 用 PE/EA ($V:V=20:1$)洗脱, 得到浅黄色油状的 2-苯乙基丙二酸二乙酯(0.9 g, 63% yield). 该化合物通过 TLC 监测后, 直接进行下一步 2-溴-2-苯乙基丙二酸二乙酯(**5a**)的合成.

3.2.6 2-溴-2-苯乙基丙二酸二乙酯(**5a**)的合成

将 2-苯乙基丙二酸二乙酯(500.0 mg, 1.89 mmol)溶于 20 mL 超干 DMF 溶液中, 氮气保护搅拌 5 min, 冰水浴条件下, 一次性加入 NaH (60% in mineral oil, 90.79

mg, 2.27 mmol), 在冰水浴条件下搅拌 30 min, 一次性加入 NBS 固体(404.1 mg, 2.27 mmol), 再在室温搅拌 12 h, 反应完成后加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭反应, 利用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩. 用硅胶柱色谱法纯化粗品, PE/EA ($V:V=20:1$)洗脱, 得到浅黄色油状的 2-溴-2-苯乙基丙二酸二乙酯(**5a**) 389 mg, 产率 60%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.32~7.27 (m, 2H), 7.23~7.19 (m, 3H), 4.30~4.24 (m, 4H), 2.77~2.74 (m, 2H), 2.60~2.56 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 166.8, 140.2, 128.6, 128.5, 126.3, 63.1, 63.0, 39.9, 31.7, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.0359, found 365.0358.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1a**、可见光诱导自由基串联环化产物(**3aa~3an**, **3ba~3bg**)、化合物 **4a** 及 **5a** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Walkinshaw, A. J.; Xu, W.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12532.
- [2] Bering, L.; Jeyakumar, K.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3911.
- [3] Navaratne, P. V.; Grenning, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 69.
- [4] Xiao, J.; Cong, X. W.; Yang, G. Z.; Wang, Y. W.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1651.
- [5] Charlton, J. L.; Oleschuk, C. J.; Chee, G.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3452.
- [6] Tian, G.; Fedoseev, P.; Van der Eycken, E. V. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 5224.
- [7] Lei, C.; Yip, Y. J.; Zhou, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6086.
- [8] Stavber, G.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8463.
- [9] Yue, G. L.; Wei, J. Y.; Qiu, D.; Mo, F.-Y. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 956 (in Chinese). (岳广禄, 魏婧瑶, 邱颀, 莫凡洋, 化学学报, **2022**, *80*, 956.)
- [10] Martínez, A. G.; Barcina, J. O.; Colorado Heras, M. D. R.; Fresno De Fresno Cerezo, Á. *Organometallics* **2001**, *20*, 1020.
- [11] Campagne, J.-M.; Dal Zotto, C.; Wehbe, J.; Virieux, D. *Synlett* **2008**, 2033.
- [12] Cheng, L.; Zhou, Q. L. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 1017 (in Chinese). (程磊, 周其林, 化学学报, **2020**, *78*, 1017.)
- [13] Qiu, Z.; Xie, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5729.
- [14] Sun, C. L.; Wang, Y.; Zhou, X.; Wu, Z. H.; Li, B. J.; Guan, B. T.; Shi, Z. J. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *20*, 5844.
- [15] Novikov, R. A.; Borisov, D. D.; Tarasova, A. V.; Tkachev, Y. V.; Tomilov, Y. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10293.
- [16] (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. (b) Fagnoni, D. M.; Albin, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97.
- [17] (a) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059. (b) Furst, L.; Narayanam, J. M.; Stephenson, C. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9655. (c) Gu, X.; Lu, P.; Fan, W.; Li, P.; Yao, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7088. (d) Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*,

2958.
(e) Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566.
- [18] Deng, G. B.; Wang, Z. Q.; Xia, J. D.; Qian, P. C.; Song, R. J.; Hu, M.; Gong, L. B.; Li, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1535.
- [19] Liu, J.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 94.
- [20] Dong, W.; Yuan, Y.; Gao, X.; Keranmu, M.; Li, W.; Xie, X.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5762.
- [21] Dong, W.; Yuan, Y.; Xie, X.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 528.
- [22] Dong, W.; Yuan, Y.; Liang, C.; Wu, F.; Zhang, S.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3697.
- [23] Citterio, A.; Sebastiano, R.; Maronati, A.; Santi, R.; Bergamini, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1517.
- [24] Yuan, Y.; Zhang, S. Y.; Dong, W. H.; Wu, F.; Xie, X. M.; Zhang, Z. *G. Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4216.
- [25] (a) Huo, H.; Shen, X.; Wang, C.; Zhang, L.; Röse, P.; Chen, L. A.; Harms, K.; Marsch, M.; Hilt, G.; Meggers, E. *Nature* **2014**, *515*, 100.
(b) Larraufie, M. H.; Pellet, R.; Fensterbank, L.; Goddard, J. P.; Lacote, E.; Malacria, M.; Ollivier, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463.
(c) Neumann, M.; Fuldner, S.; König, B.; Zeitler, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 951.
(d) Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854.
- [26] (a) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160.
(b) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77.

(Cheng, F.)