

可见光诱导芳香醛与苄烯丙二腈环化合成多取代二氢呋喃

田 瞳^a 陈 璞^a 黄华文^{*,a,b}^(a) 湘潭大学化学学院 湖南湘潭 411105)^(b) 河南师范大学化学化工学院 河南新乡 453007)

摘要 由芳香醛和苄烯丙二腈出发, 发展了基于可见光诱导串联 Giese 加成-环化反应过程的 4,5-二氢呋喃衍生物的合成新方法. 该反应无需过渡金属催化剂, 为构建多取代二氢呋喃衍生物提供了简便且立体选择性的制备路径, 是现有方法的重要补充.

关键词 二氢呋喃; 可见光诱导; Giese 反应; 环化; 醛

Visible Light-Induced Synthesis of Polysubstituted Dihydrofurans via Cyclization of Aromatic Aldehydes with Acrylonitriles

Tian, Tong^a Chen, Pu^a Huang, Huawen^{*,a,b}^(a) College of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan, Hunan 411105)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)

Abstract A synthetic method for multi-substituted 4,5-dihydrofuran compounds through tandem Giese addition/cyclization process under visible light-induced photoredox catalysis from aromatic aldehydes and 2-benzylidenemalononitriles is reported. The reaction was carried out in the absence of transition metal catalysts, providing a simple and stereoselective approach for constructing multi-substituted 4,5-dihydrofurans and making it an important supplement to existing methods.

Keywords dihydrofuran; visible light irradiation; Giese reaction; cyclization; aldehyde

烯烃化合物是化工生产过程不可或缺的原料, 在药物及功能材料等精细化学品的制备领域发挥着关键作用^[1]. 通常情况下, 烯烃的偶联反应都需要过渡金属催化剂或金属有机试剂的协助^[2], 其应用的广泛性受限, 因此, 研究者们一直在积极探索更加简洁、有效的途径来实现烯烃的偶联反应^[3]. 近年来, 可见光介导的自由基偶联反应成为研究的热点^[4], 尤其在烯烃转化方面取得了显著成就, 实现了许多有价值的转化^[5]. 烯烃化合物在可见光催化的 Giese 反应及其后续转化中, 能够形成多种具有实际应用价值的环状骨架, 极大地丰富了产物的种类, 有助于天然产物和药物分子的研究发现^[6]. 呋喃衍生物构成许多复杂分子的核心骨架, 也可作为医药分子的重要原料或临床药物的中间体^[7]. 图 1 为呋喃西林(a)、甲氧沙林(b)、利福平(c)和头孢呋辛(d)四种含有呋喃骨架的药物分子, 这些药物在特定病症的治疗中

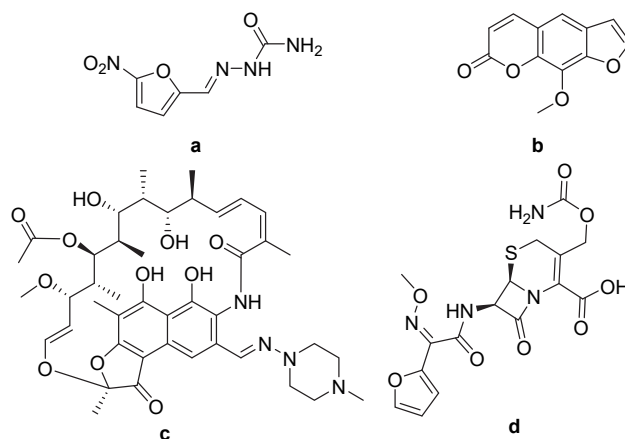


图 1 含呋喃骨架的药物分子

Figure 1 Drug molecules containing furan skeletons

展现了良好的疗效.

* Corresponding author. E-mail: hwhuang@xtu.edu.cn

Received June 3, 2024; revised July 3, 2024; published online July 25, 2024.

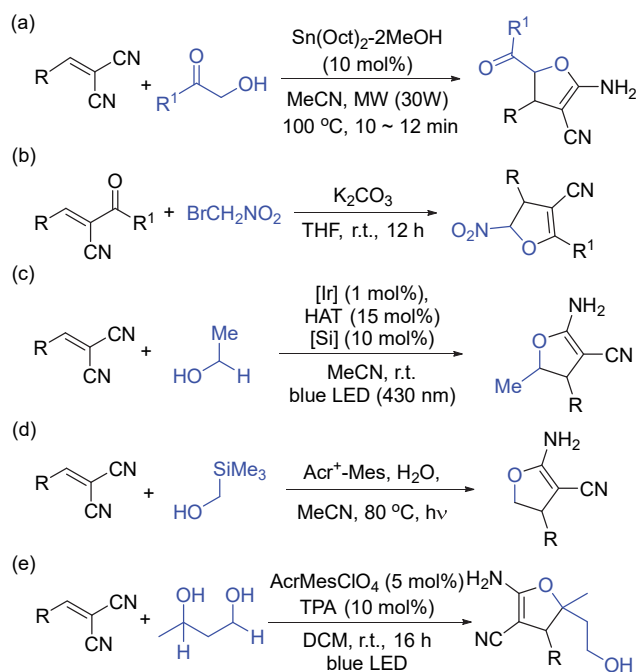
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22071211) and the Open Research Fund of School of Chemistry and Chemical Engineering of Henan Normal University (No. 2022C02).

国家自然科学基金(No. 22071211)及河南师范大学化学化工学院开放基金(No. 2022C02)资助项目.

鉴于呋喃化合物在相关领域的重要应用价值, 其合成方法学研究受到了广泛关注. 丙烯腈类化合物是高活性、多功能的合成子, 常用于合成二氢呋喃类化合物. 2016年, Shibata 课题组^[8]报道了锡催化微波促进的 1,1-二氰基烯烃与 2-羟基酮的形式上[2+2]环加成反应 (Scheme 1, a), 制备了一系列 2-氨基-4,5-二氢呋喃-3-腈化合物. 该反应具有原子经济高、不需要过渡金属催化剂及速率高(10~12 min 内完成)等优点. 2017年, He 课题组^[9]从易获得的溴代硝基甲烷与氰基丙烯酮出发, 发展了室温条件下碱促进的两组分环化反应, 以中等至优异的产率合成了 2-硝基-4-氰基取代的二氢呋喃化合物 (Scheme 1, b). 溴代硝基甲烷由于硝基强大的吸电子能力而活化产生相应的碳负离子, 通过对氰基丙烯酮的亲核加成、环化反应生成相应的产物. 2020年, Kanai 课题组^[10]研究了光氧化还原条件下苄烯丙二腈和乙醇的原子经济性偶联环化反应 (Scheme 1, c), 合成了四取代二氢呋喃化合物. 在光催化剂、氢原子转移(HAT)试剂和螺环硅烷的协同作用下, 醇的 α -C—H 键得以活化, 从而实现醇的 α -C—H 烷基化, 但该工作仅研究了简单脂肪醇的环化反应. 同年, Woo 课题组^[11]发展了可见光催化苄烯丙二腈和硅基甲醇的偶联环化反应 (Scheme 1, d), 三甲基硅基作为离去基团, 生成了三取代 2-氨基二氢呋喃化合物. 随后, Kanai 课题组^[12]又报道 1,3-丁二醇的选择性 α -烷基化反应 (Scheme 1, e). 通过吡啶鎓光氧化还原催化剂和硫代磷酸氢原子转移(HAT)催化剂的协同作用, 实现了 1,3-丁二醇的仲醇选择性 C—H 烷基化, 该催化体系使用二氯甲烷(DCM)等非配位溶剂来降低分子内氢键的键解离能(BDE), 以提高二级 α -烷氧基 C—H 选择性. 基于以上报道, 虽然醇类化合物与苄烯丙二腈的偶联环化反应具有原子经济性高等优点, 但各自催化体系都只适用于特定的底物范围. 本课题组前期报道了醛类化合物通过连续光诱导电子转移机制得以活化形成羟烷基自由基的催化体系^[13]. 利用该原理^[14], 本工作以苯甲醛和苄烯丙二腈为原料, 基于可见光诱导下的串联迈克尔加成-环化反应, 以期发展简单通用的多取代 2-氨基-4,5-二氢呋喃化合物合成方法.

1 结果与讨论

首先, 以苯甲醛(**1a**, 0.2 mmol)和苄烯丙二腈(**2a**, 1.5 equiv.)作为模板底物, 探索最佳的反应条件, 如表 1 所示. 反应最初在 35 W 蓝光照射下, 以 2,4,5,6-四(9-呋啉基)-间苯二腈(4CzIPN)为光催化剂、汉斯酯(HE)为还原剂、NaBr 为添加剂、甲苯为溶剂, 在氩气氛围下, 以



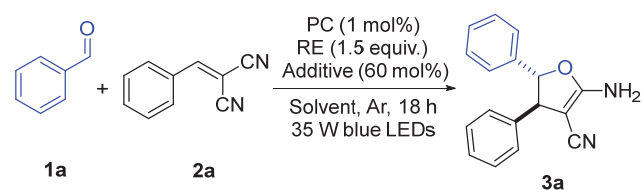
图式 1 烯腈化合物向二氢呋喃的转化

Scheme 1 Conversion of enenitrile compounds to dihydrofuran

58%的产率得到目标产物 **3a**(表 1, Entry 1). 该产物的反式结构可以通过二氢呋喃环上 C(4)、C(5)上氢的偶合常数确定, 粗产品的 ¹H NMR 中仅观察到痕量的顺式产物, 非对映选择性大于 20:1. 对光催化剂进行筛选, 使用 4CzTPN 和 *fac*-Ir(ppy)₃ 时, 目标产物的产率有所降低(表 1, Entries 2, 3), 而使用 Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆(缩写 [Ir]PF₆)、Ru(bpy)₃(PF₆)₂ 或曙红 Y 的效果很差, 产物很少或无法检测到(表 1, Entries 4~6). 接着筛选了一系列还原剂, 当选用三乙胺(DABCO)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、Et₃N、Et₃SiH、PhSiH₃ 等代替汉斯酯时, 均未检测到相应的产物(表 1, Entries 7~11). 接下来对溶剂进行筛选, 大部分溶剂都能使该反应进行, 将甲苯换成二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷、氯苯等溶剂时产率有所下降(表 1, Entries 12~13, 16), 使用丙酮、均三甲苯等溶剂则收率更低(表 1, Entries 14, 15). 尝试改变添加剂的种类, 加入 NiCl₂·6H₂O 时产率有稍微提升, Ni(acac)₂ 则抑制了反应进行(表 1, Entries 17, 18). 同时发现硫酸盐对反应有促进效果, 分别加入 CuSO₄、FeSO₄·7H₂O 和 Fe₂(SO₄)₃ 时, 收率分别为 69%、68%和 63%, 而加入 Na₂SO₄ 时得到了最高产率 71%(表 1, Entries 19~22). 最后进行了控制性实验(表 1, Entries 23~25), 移除光催化剂或还原剂, 完全没有生成目标产物 **3a**, 当反应中不加添加剂, **3a** 产率为 50%. 降低或升高添加剂的用量均不能提高反应产率(表 1, Entries 26~27).

表 1 条件优化^a

Table 1 Optimization on reaction conditions



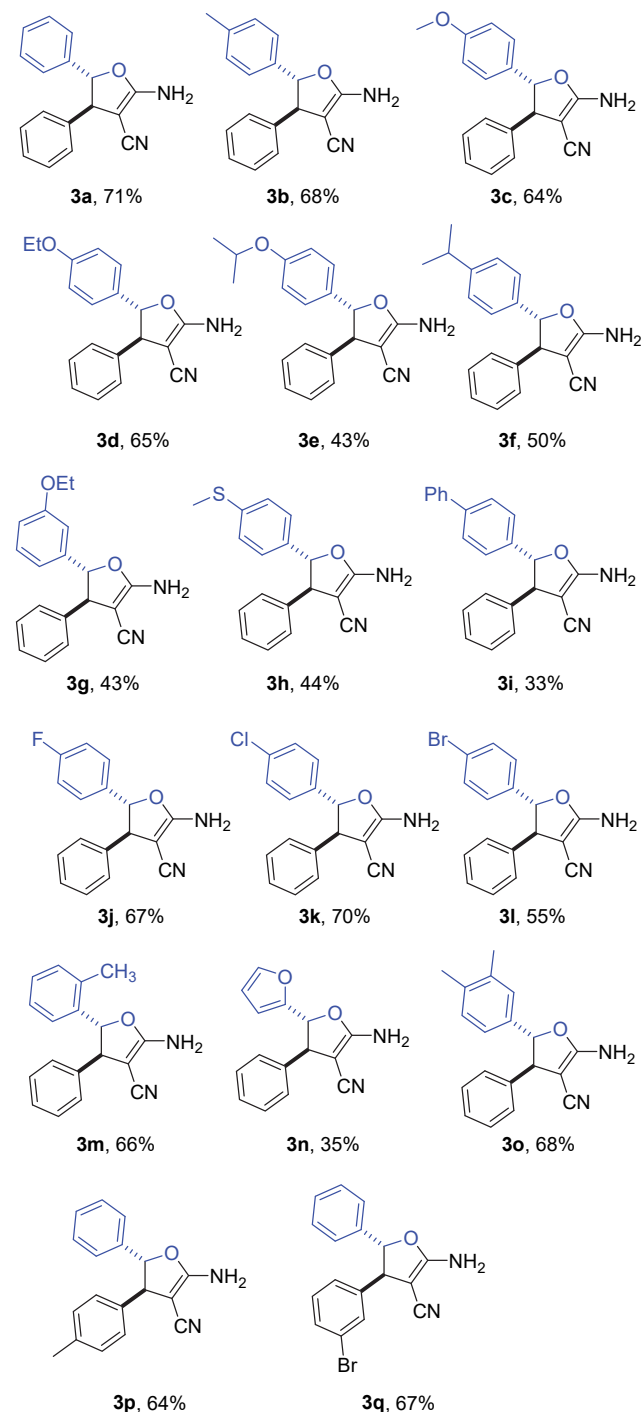
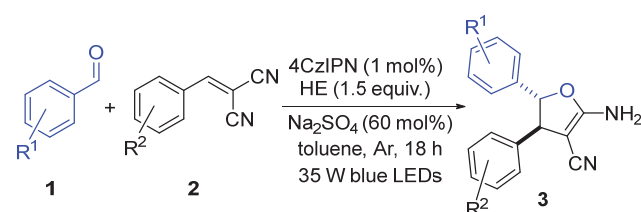
Entry	Photocatalyst	Solvent	RE	Additive	Yield ^b /%
1	4CzIPN	Toluene	HE	NaBr	58
2	4CzTPN	Toluene	HE	NaBr	54
3	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Toluene	HE	NaBr	50
4	[Ir]PF ₆	Toluene	HE	NaBr	Trace
5	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	Toluene	HE	NaBr	n.d.
6	Eosin Y	Toluene	HE	NaBr	n.d.
7	4CzIPN	Toluene	DABCO	NaBr	n.d.
8	4CzIPN	Toluene	DBU	NaBr	n.d.
9	4CzIPN	Toluene	Et ₃ N	NaBr	n.d.
10	4CzIPN	Toluene	PhSiH ₃	NaBr	n.d.
11	4CzIPN	Toluene	Et ₃ SiH	NaBr	n.d.
12	4CzIPN	DCM	HE	NaBr	55
13	4CzIPN	DCE	HE	NaBr	52
14	4CzIPN	Acetone	HE	NaBr	29
15	4CzIPN	Mesitylene	HE	NaBr	38
16	4CzIPN	PhCl	HE	NaBr	50
17	4CzIPN	Toluene	HE	Ni(acac) ₂	33
18	4CzIPN	Toluene	HE	NiCl ₂ ·6H ₂ O	60
19	4CzIPN	Toluene	HE	CuSO ₄	69
20	4CzIPN	Toluene	HE	FeSO ₄ ·7H ₂ O	68
21	4CzIPN	Toluene	HE	Fe ₂ (SO ₄) ₃	63
22	4CzIPN	Toluene	HE	Na ₂ SO ₄	71
23	—	Toluene	HE	Na ₂ SO ₄	n.d.
24	4CzIPN	Toluene	—	Na ₂ SO ₄	n.d.
25	4CzIPN	Toluene	HE	—	50
26 ^c	4CzIPN	Toluene	HE	Na ₂ SO ₄	63
27 ^d	4CzIPN	Toluene	HE	Na ₂ SO ₄	70

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (1.5 equiv.), photocatalyst (1 mol%), reductant (RE, 2.5 equiv.), additive (60 mol%), solvent (2 mL), Ar, 35 W blue LED, r.t., 18 h. ^b Isolated yield was given. ^c Na₂SO₄ (50 mol%). ^d Na₂SO₄ (70 mol%).

在最优的反应条件下,研究了底物的普适性(表 2)。该反应中,大部分含有给电子基团(烷基、烷氧基和苯基等)的芳香醛与该体系相容性较好。烷基、烷氧基、硫甲基取代苯甲醛以 43%~68%的良好产率收获目标产物(**3b**~**3g**),取代基为苯基时目标产物产率较低(**3i**),当取代基是卤素(F、Cl、Br)时目标产物以 53%~70%的良好产率获得(**3j**~**3m**)。值得注意的是,2-呋喃甲醛与苯烯丙二腈反应也能顺利地生成目标产物 **3n**。多取代基苯甲醛底物的反应性同样较好,3,4-二甲基苯甲醛参与反应,能以 68%的良好产率收获目标产物(**3o**)。接下来,在优化条件下考察了苯甲醛和取代苯烯丙二腈的环化反应。2-(4-甲基亚苄基)丙二腈、2-(3-溴亚苄基)丙二腈与苯甲醛反应时,分别以 64%、67%的产率收获目标产物

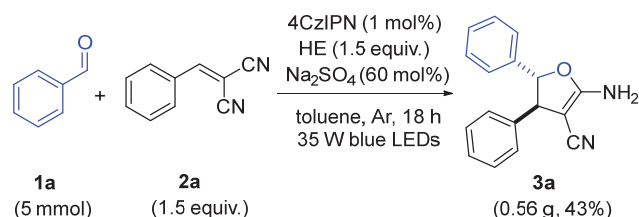
表 2 苯甲醛和苯烯丙二腈的底物范围

Table 2 Substrate scope for benzaldehyde and benzylidene malononitrile



(3p、3q). 遗憾的是, 该催化体系不适用于脂肪醛类底物, 这可能是因为这类底物具有较芳香醛更高的还原电势^[15]. 另一方面, 烷基取代的烯基丙二腈可以在该体系下反应, 但是无论是反应活性还是选择性都很差.

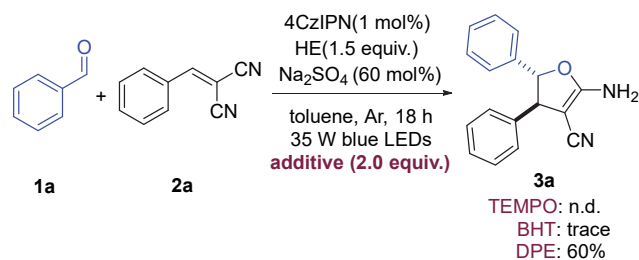
随后进行了合成 **3a** 的克级规模反应. 实验发现, 将苯甲醛的量放大至 5 mmol, 也体现了中等的反应活性, **3a** 的产率为 43% (Scheme 2). 该反应体系中, 检测到大量苯甲醛自身还原偶联二苯基乙二醇产物的形成.



图式 2 合成 **3a** 的放大量实验

Scheme 2 Gram-scale reaction for the synthesis of **3a**

接下来通过自由基抑制实验、荧光淬灭实验及光控实验等研究了反应机理 (Scheme 3). 首先在标准条件下, 加入 2 equiv. 的自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基氧化哌啶 (TEMPO) 时, 没有检测到目标产物; 当加入 2,6-二叔丁基对甲苯酚 (BHT) 时, 只能检测到极少量的目标产物. 该结果说明反应过程很可能涉及了自由基过程. 通过荧光淬灭实验 (图 2, a) 发现汉斯酯 (HE) 对激发的 4CzIPN 具有最强的淬灭作用, 而苯甲醛、苄烯丙二腈和 Na_2SO_4 在没有 HE 的情况下均表现出相对较弱的淬灭效果, 由此推测反应开始应该是 HE 先与激发态的 4CzIPN 进行单电子转移. 最后在标准条件下进行开关灯实验, 结果表明可见光激发在反应中起到关键作用, 黑暗条件下反应不会进行, 排除了自由基链式反应途径 (图 2, b).



图式 3 自由基捕获实验

Scheme 3 Radical trapping experiments

基于上述研究和相关报道^[16], 提出了一种连续可见光诱导催化体系的机理 (Scheme 4). HE 在激发光催化剂 (PC^*) 的作用下失去电子形成汉斯酯自由基阳离子 ($\text{HE}^{\bullet+}$) 和相应的催化剂自由基阴离子 ($\text{PC}^{\bullet-}$), $\text{PC}^{\bullet-}$ 进一步吸收光子产生高还原活性的激发态催化剂自由基阴离子 ($\text{PC}^{\bullet-}$).

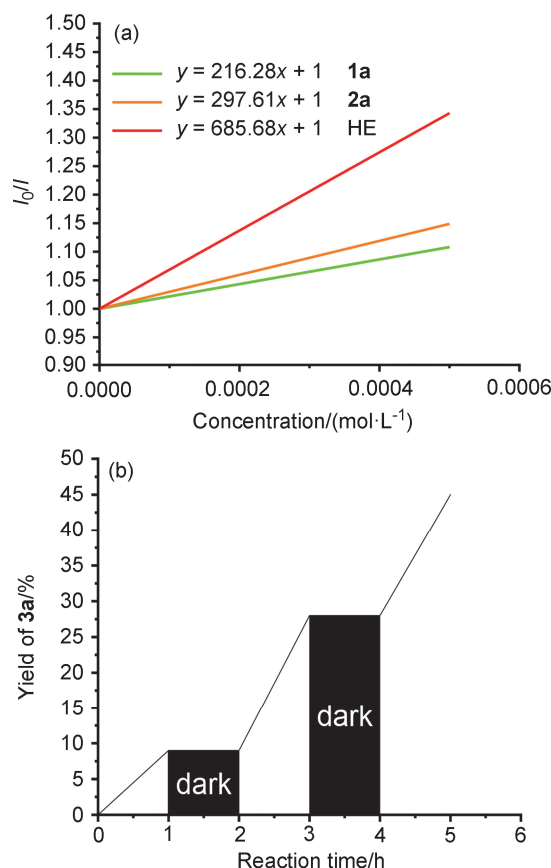


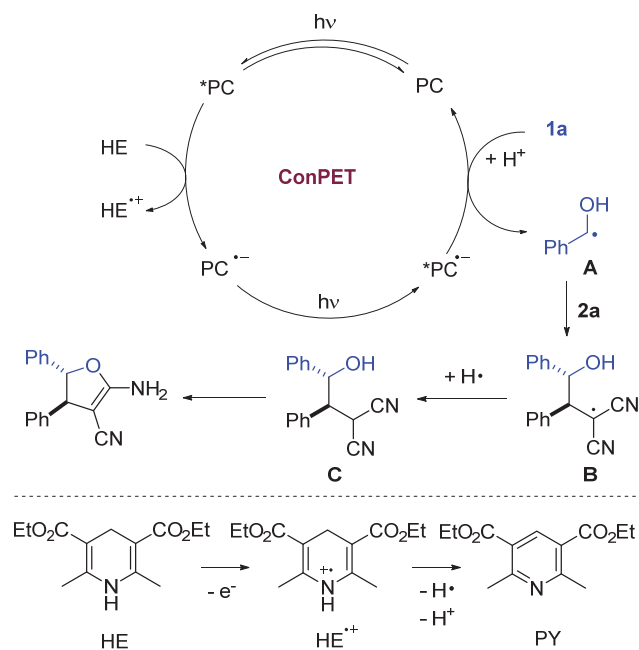
图 2 (a) 荧光淬灭和 (b) 开关灯实验

Figure 2 (a) Stem-Volmer quenching experiment and (b) light on/off experiment

子 (PC^*), 该物种提供电子给醛羰基并协同质子化过程形成羟甲基自由基 **A**, 随后与苄烯丙二腈 (**2a**) 发生自由基加成, 得到中间体 **B**, **B** 通过氢原子转移或质子偶合的电子转移过程得到中间体 **C**, **C** 在该体系下发生环化得到最终产物 **3a**. 整个循环中光催化剂通过连续光诱导电子转移过程活化醛, 汉斯酯则作为电子供体和氢原子转移试剂. 产物的立体选择性来源于大位阻的芳基羟甲基自由基 **A** 对苄烯丙二腈的自由基加成过程, 无论从烯烃正面还是反面进攻, 均有利于形成反式的加成中间体 **B**. 同时, 基于连续可见光诱导催化体系的芳香醛单电子还原活化历经较长的催化循环过程, 导致大位阻芳基羟甲基自由基 **A** 的形成过程缓慢进行, 低浓度的自由基 **A** 与苄烯丙二腈反应有利于立体选择性的提高. 该结果与 Woo 课题组观察到的羟甲基自由基进攻导致较差立体选择性形成鲜明对比^[11].

2 结论

发展了可见光诱导下芳香醛和苄烯丙二腈通过串联迈克尔加成/环化过程, 合成多取代的 4,5-二氢呋喃的



图式 4 可能的机理
Scheme 4 Possible mechanism

反应体系。反应以 4CzIPN 为光催化剂, 汉斯酯作为还原剂, 硫酸钠作为添加剂, 考察了一系列不同取代的芳香醛和苺烯丙二腈底物, 以良好的产率获得环化产物, 为构建多取代 4,5-二氢呋喃提供了一种简洁方便的途径。但该体系不适用于脂肪醛, 具有一定的底物局限性, 可作为现有合成方法的重要补充。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

反应一般在氩气氛围下进行, 光源为 35 W LED 蓝光灯, 除特别说明, 所有原料均来自商业购买, 并直接使用。使用薄层层析(TLC)跟踪反应进行程度。柱层析使用 200~300 目硅胶, TLC 使用 GF₂₅₄ 硅胶板。质谱测量使用安捷伦 5975 GC-MS 仪器(EI)。¹H NMR 和 ¹³C NMR 采用 Bruker-AV 核磁共振仪测试, 频率分别为 400 MHz 和 100 MHz, 以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标。高分辨质谱采用 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL (ESI) 质谱仪测定。

3.2 实验方法

以 **3a** 的合成为例, 反应在烘箱干燥的 20 mL 圆底反应管中进行。称取 0.2 mmol 苯甲醛、0.3 mmol 苺烯丙二腈、0.001 mmol 4CzIPN、0.5 mmol HE 和 60 mol% 的硫酸钠, 加入反应管中, 并用 2.0 mL 甲苯溶解, 密封并通过充放气 3 次充入氩气, 用 35 W 蓝光 LED 灯照射, 搅拌 18 h。反应过程通过 TLC 监测。反应结束后混合物经乙酸乙酯萃取、无水硫酸钠干燥、过滤及减压旋蒸得

到粗产品, 再使用硅胶(200~300 目)进行柱层析或硅胶(GF₂₅₄)进行薄层层析(石油醚/二氯甲烷, *V*:*V*=4:1~1:1)得到产物 **3a**。其他部分不够纯的产物通过重结晶进一步纯化。

2-氨基-4,5-二苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3a**): 白色固体, 产率 71%。m.p. 120~125 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.42 (s, 2H), 7.09~7.01 (m, 5H), 7.01~6.92 (m, 3H), 6.86 (dd, *J*=6.9, 1.8 Hz, 2H), 5.96 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169.0, 139.5, 136.7, 128.9, 128.1, 128.0, 127.7, 127.1, 126.6, 120.2, 86.9, 53.9, 52.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₄N₂NaO (M+Na)⁺ 285.0998, found 285.1006。

2-氨基-4-苯基-5-(对甲苯基)-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3b**): 白色固体, 产率 68%。m.p. 131~137 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.11~7.03 (m, 3H), 6.92~6.85 (m, 4H), 6.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.1, 137.6, 137.6, 132.2, 128.7, 128.5, 128.0, 127.1, 126.4, 119.1, 88.8, 57.0, 52.8, 21.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₆N₂NaO (M+Na)⁺ 299.1155, found 299.1165。

2-氨基-5-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3c**): 白色固体, 产率 64%。m.p. 127~130 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.36 (s, 2H), 7.04 (dd, *J*=18.5, 7.2 Hz, 3H), 6.86 (d, *J*=7.7 Hz, 4H), 6.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.89 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169.0, 158.7, 139.7, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 127.1, 127.1, 113.3, 86.9, 55.3, 53.6, 52.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₆N₂NaO₂ (M+Na)⁺ 315.1104, found 315.1109。

2-氨基-5-(4-乙氧基苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3d**): 白色固体, 产率 65%。m.p. 140~147 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.08 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 6.87 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 6.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.59 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.89 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 167.9, 158.5, 137.5, 128.6, 128.0, 127.8, 127.1, 127.1, 118.9, 113.7, 88.8, 63.3, 56.9, 52.8, 14.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₈N₂NaO₂ (M+Na)⁺ 329.1260, found 329.1280。

2-氨基-5-(4-异丙氧基苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3e**): 白色固体, 产率 43%。m.p. 119~126 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.36 (s, 2H), 7.04 (dd, *J*=17.4, 7.3 Hz, 2H), 6.88~6.78 (m, 4H), 6.62~6.56 (m,

2H), 5.88 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=10.7$, 7.3 Hz, 2H), 1.12 (dd, $J=6.0$, 2.7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.0, 156.9, 139.7, 120.0, 128.4, 128.1, 128.0, 127.0, 120.3, 115.2, 87.0, 69.4, 53.5, 52.3, 22.1, 22.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 343.1417, found 343.1428.

2-氨基-5-(4-异丙基苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3f**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 115~123 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.37 (s, 2H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J=7.7$, 4.5 Hz, 5H), 5.91 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.73~2.65 (m, 1H), 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.0, 147.8, 139.6, 134.1, 128.9, 128.1, 127.0, 126.6, 125.8, 120.3, 87.0, 53.8, 52.3, 33.4, 24.2, 24.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 327.1468, found 327.1476.

2-氨基-5-(3-乙氧基苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3g**): 白色固体, 产率 43%. m.p. 138~145 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.39 (s, 2H), 7.11~6.93 (m, 4H), 6.89~6.83 (m, 2H), 6.62~6.50 (m, 2H), 6.47 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J=7.0$, 3.9 Hz, 2H), 1.21 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 158.2, 139.6, 138.2, 129.1, 128.9, 128.1, 127.1, 120.2, 118.8, 114.1, 112.7, 86.8, 63.3, 53.9, 52.2, 15.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 329.1260, found 329.1276.

2-氨基-5-(4-(甲硫基)苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3h**): 白色固体, 产率 44%. m.p. 126~131 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.40 (s, 2H), 7.07 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.05~7.00 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.91~6.85 (m, 4H), 5.92 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 139.6, 137.5, 133.3, 128.9, 128.3, 127.2, 127.2, 125.3, 120.2, 86.7, 53.9, 52.2, 14.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaOS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 331.0876, found 331.0886.

2-氨基-5-([1,1'-联苯]-4-基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3i**): 白色固体, 产率 33%. m.p. 133~138 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.68 (dd, $J=13.3$, 7.8 Hz, 4H), 7.50~7.34 (m, 10H), 7.28 (dd, $J=7.4$, 5.8 Hz, 3H), 5.38 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.1, 142.4, 140.9, 140.0, 139.0, 129.5, 129.3, 129.0, 128.2, 127.9, 127.5, 127.2, 127.0, 119.9, 90.4, 56.0, 53.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 361.1311, found 361.1319.

2-氨基-5-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3j**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 120~127 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.42 (s, 2H), 7.07 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.04~6.94 (m, 3H), 6.94~6.83 (m, 3H), 6.84 (t, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 161.6 (d, $J=243.5$ Hz), 139.4, 133.0 (d, $J=3.1$ Hz), 128.9, 128.6 (d, $J=8.3$ Hz), 128.3, 127.2, 120.1, 114.8 (d, $J=21.5$ Hz), 86.2, 53.5, 52.2; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -114.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 303.0904, found 303.0911.

2-氨基-5-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3k**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 119~126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.47 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.44~7.32 (m, 6H), 7.24 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 5.35 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=6.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.0, 142.1, 138.9, 133.6, 129.3, 129.2, 128.3, 127.9, 127.9, 119.8, 89.7, 56.0, 53.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 319.0609, found 319.0616.

2-氨基-5-(4-溴苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3l**): 白色固体, 产率 55%. m.p. 123~130 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.42~7.33 (m, 4H), 7.31~7.21 (m, 5H), 5.34 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.0, 142.1, 139.3, 132.2, 129.3, 128.6, 127.9, 127.9, 122.2, 119.7, 89.7, 56.0, 53.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 363.0103, found 363.0108.

2-氨基-5-(2-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3m**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 128~134 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.46 (s, 1H), 7.23~7.17 (m, 1H), 7.07 (s, 3H), 7.12~7.01 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.96~6.89 (m, 2H), 6.12 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 139.3, 134.7, 130.8, 129.6, 129.1, 128.5, 128.2, 127.8, 127.4, 127.0, 119.9, 84.2, 54.2, 50.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 319.0609, found 319.0617.

5-氨基-3-苯基-2,3-二氢-[2,2'-联呋喃]-4-甲腈(**3n**): 白色固体, 产率 35%. m.p. 121~127 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.51 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.0$, 6.5 Hz, 2H), 7.27 (dt, $J=6.8$, 3.6 Hz, 3H), 6.46 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.44~6.39 (m, 1H), 5.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ : 166.7, 149.9, 144.1, 140.3, 129.0, 127.9, 127.4, 118.5, 110.7, 110.3, 85.1, 57.0, 52.0; HRMS

(ESI) calcd for $C_{15}H_{12}N_2NaO_2$ ($M+Na$)⁺ 275.0791, found 275.0809.

2-氨基-5-(3,4-二甲基苯基)-4-苯基-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3o**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 129~137 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.36 (dd, $J=8.0, 6.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=6.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.04~6.97 (m, 1H), 5.25 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.31 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 167.3, 141.2, 137.6, 137.3, 136.4, 130.1, 129.0, 127.7, 127.5, 127.1, 123.5, 119.0, 92.7, 56.5, 56.4, 19.9, 19.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{18}N_2NaO$ ($M+Na$)⁺ 313.1311, found 313.1331.

2-氨基-5-苯基-4-(对甲苯)-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3p**): 白色固体, 产率 64%. m.p. 116~123 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.38 (s, 2H), 7.07 (p, $J=6.9$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.8, 136.8, 136.5, 135.9, 128.8, 128.8, 128.0, 127.7, 126.5, 120.2, 86.9, 54.2, 51.9, 21.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{16}N_2NaO$ ($M+Na$)⁺ 299.1155, found 299.1160.

2-氨基-5-苯基-4-(对甲苯基)-4,5-二氢呋喃-3-甲腈(**3q**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 119~125 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.18~7.09 (m, 4H), 7.01 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J=7.5, 6.4, 3.1$ Hz, 3H), 6.81~6.74 (m, 1H), 5.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.0, 140.1, 134.9, 131.6, 130.3, 129.5, 128.1, 128.0, 127.3, 126.1, 122.2, 118.5, 88.4, 56.7, 52.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{13}BrN_2NaO$ ($M+Na$)⁺ 363.0103, found 363.0107.

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Poplata, S.; Troster, A.; Zou, Y. Q.; Bach, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748.
(b) Li, M.; Zhao, D.; Sun, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4152 (in Chinese).
(李猛, 赵冬阳, 孙凯, 有机化学, **2022**, *42*, 4152.)
(c) Xu, H.; Zhang, J.; Zuo, J.; Wang, F.; Lü, J.; Hun, X.; Yang, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4037 (in Chinese).
- [2] (a) Crossley, S. W.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912.
(b) Gandeepan, P.; Muller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192.
(c) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
(d) Xu, G.; Xu, J.; Xu, H.; Cui, X.; Shu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 1899 (in Chinese).
(徐光利, 许静, 徐海东, 崔香, 舒兴中, 有机化学, **2023**, *43*, 1899.)
- [3] (a) Kyne, S. H.; Lefevre, G.; Ollivier, C.; Petit, M.; Ramis Cladera, V. A.; Fensterbank, L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8501.
(b) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016.
(c) Wang, Z.; Liu, Q.; Liu, R.; Ji, Z.; Li, Y.; Zhao, X.; Wei, W. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 1479-1482.
- [4] (a) Yu, X. Y.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506.
(b) Xuan, J.; Xiao, W. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828.
- [5] (a) Liu, Z.; Zhong, S.; Ji, X.; Deng, G. J.; Huang, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 349.
(b) Wu, X.; Zhao, F.; Ji, X.; Huang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4323 (in Chinese).
(巫晓婷, 赵峰, 姬小趁, 黄华文, 有机化学, **2022**, *42*, 4323.)
(c) Tan, Y.; Huang, H. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 13462.
(d) Wan, X.; Wang, D.; Huang, H.; Mao, G.-J.; Deng, G.-J. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 2767.
(e) Chen, Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Zhu, C.-J.; Xiao, W.-J. *Sci. China: Chem.* **2018**, *62*, 24.
- [6] (a) Candish, L.; Collins, K. D.; Cook, G. C.; Douglas, J. J.; Gómez-Suárez, A.; Jolit, A.; Keess, S. *Chem. Rev.* **2021**, *122*, 2907.
(b) Pitre, S. P.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2021**, *122*, 1717.
(c) Zweig, J. E.; Kim, D. E.; Newhouse, T. R. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11680.
- [7] (a) Lambu, M. R.; Judeh, Z. M. A. *Green Chem.* **2019**, *21*, 821.
(b) Aoyama, H.; Doura, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 12688.
- [8] Tsunoi, S.; Seo, Y.; Takano, Y.; Suzuki, I.; Shibata, I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1707.
- [9] Chen, R.; Fan, X.; Xu, Z.; He, Z. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3722.
- [10] Sakai, K.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 337.
- [11] Nam, S. B.; Khatun, N.; Kang, Y. W.; Park, B. Y.; Woo, S. K. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2873.
- [12] Nakao, H.; Mitsunuma, H.; Kanai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2022**, *70*, 540.
- [13] Qu, Z.; Tian, T.; Tan, Y.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H. *Green Chem.* **2022**, *24*, 7403.
- [14] (a) Cao, K.; Tan, S. M.; Lee, R.; Yang, S.; Jia, H.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5437.
(b) Qiu, G.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2721.
(c) Xia, Q.; Dong, J.; Song, H.; Wang, Q. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 2949.
(d) Wang, S.; Jiang, P.; Li, R.; Yang, M.; Deng, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 129 (in Chinese).
(王硕文, 姜平宇, 李榕, 杨沐阳, 邓国军, 有机化学, **2022**, *42*, 129.)
- [15] Nicewicz, D.; Roth, H. *Synlett* **2015**, *27*, 714.
- [16] (a) Liu, Y.; Chen, X. L.; Li, X. Y.; Zhu, S. S.; Li, S. J.; Song, Y.; Qu, L. B.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 964.
(b) Xu, J.; Cao, J.; Wu, X.; Wang, H.; Yang, X.; Tang, X.; Toh, R. W.; Zhou, R.; Yeow, E. K. L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13266.

(Zhao, C.)