有机化学 DOI: 10.6023/cjoc202407029 研究论文
Chinese Journal of Organic Chemistry ARTICLE

钯催化多米诺 Heck/分子间偶联反应合成 3-烷基取代茚衍生物

姚团利* 王琳琳 李 涛
(陕西科技大学化学与化工学院 西安 710021)

摘要 茚衍生物是多种天然产物及药物的核心骨架之一, 在医药、材料等领域具有广泛的应用前景. 开发简单、高效地合成茚衍生物的方法具有重要意义. 本工作以邻位链接非活化烯烃的碘苯为原料, 在钯催化下经分子内 Heck 反应生成烷基钯(II)中间体, 该中间体诱导 2-(2-苯乙炔基)苯基丙二酸二乙酯发生分子内亲核环化, 合成了多种 3-烷基取代茚衍生物. 该方法具有条件温和、操作简单、产率高、底物适用性广等优点, 为合成茚衍生物提供了一种新策略.
关键词 钯催化; 茚衍生物; Heck 反应

Palladium-Catalyzed Domino Heck/Intermolecular Cross Coupling Reaction for the Synthesis of 3-Alkyl Substituted Indene Derivatives

Yao, Tuanli* Wang, Linlin Li, Tao
(*College of Chemistry and Chemical Engineering*, *Shaanxi University of Science and Technology*, *Xi'an 710021*)

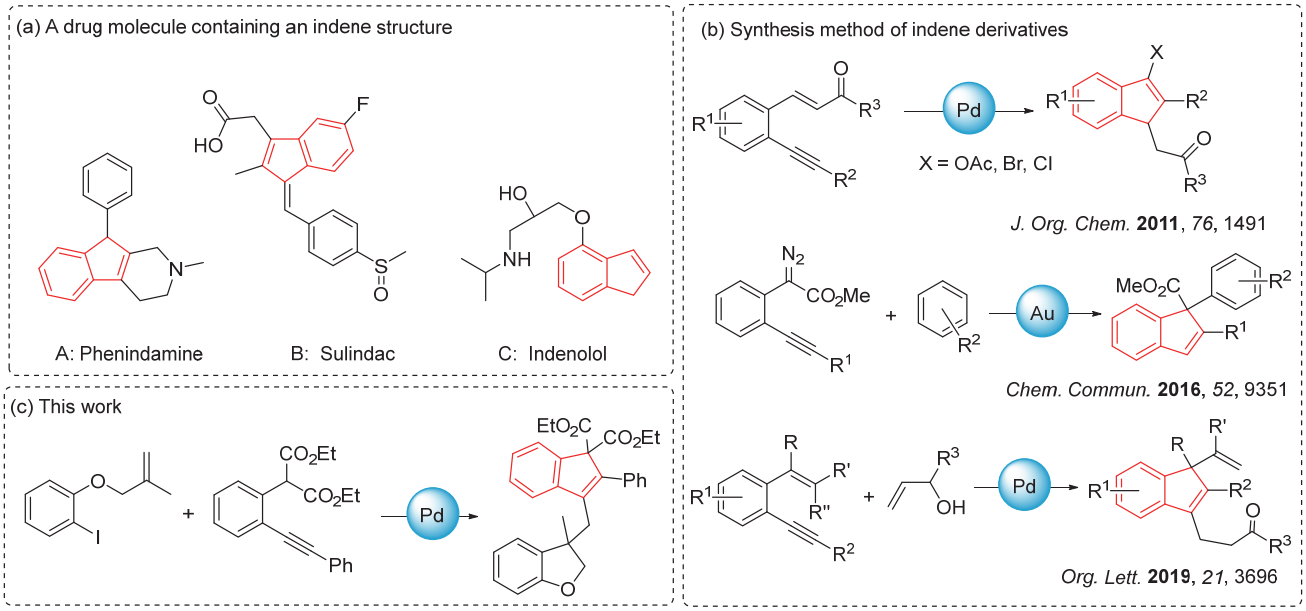
Abstract Indene derivatives are one of the core skeletons of many natural products and drugs, and are widely used in medicine, materials and other fields. It is of great significance to develop a simple and efficient method for the synthesis of indene derivatives. In this work, iodobenzenes with proximity linking unactivated olefins undergo palladium-catalyzed intramolecular Heck reaction to generate alkylpalladium(II) intermediates, which induce the intramolecular nucleophilic cyclization of 2-(2-phenylethynyl)phenylmalonate diethyl ester to afford a series of 3-alkyl substituted indene derivatives. The reaction has the advantages of mild conditions, simple operation, high yield and wide applicability of substrates, which provides a new strategy for the synthesis of indene derivatives.
Keywords palladium catalysis; indene derivatives; Heck reaction

茚衍生物是一类重要的环状化合物, 广泛存在于天然产物与药物分子当中. 在抗肿瘤[1]、抗真菌[2]等药学领域有重要应用. 其中, 舒林酸[3-4]是一种非甾体抗炎镇痛药, 可用于治疗慢性关节炎. 苯茚胺[5-6]作为一种抗组胺药, 可用于治疗常见的过敏性疾病. 茚诺洛尔[7]是一种 β-受体阻断剂, 用于治疗中轻度高血压、心律失常等(Scheme 1a). 此外, 茚衍生物也在荧光传感器[8]、有机太阳能电池[9]等方面具有重要的应用价值. 因此, 开发简洁、高效合成茚类衍生物的方法[10-19]具有重要意义.

过渡金属催化炔烃分子内环化构建环状化合物的策略[20-27]广泛应用于合成茚衍生物. 2007 年, Larock 课题组[28]报道了含强吸电子基团的芳炔在不同过渡金属催化下经分子内环化或分子间交叉偶联合成多种茚衍生物的方法. 2011 年, 陆熙炎课题组[29]报道了邻炔基苄基酮在钯催化下, 由乙酸或卤化物离子作亲核试剂进行分子内环化反应, 合成了 3-乙酰氧基或 3-卤素取代的茚衍生物. 2016 年, 张俊良课题组[30]实现了由富电子芳烃与邻炔基重氮酯的金催化级联 C—H 功能化反应, 成功合成了 1,2-双取代茚衍生物. 2019 年, 徐允河课题组[31]以醋酸钯为催化剂、氯化铜为氧化剂、二甲基亚砜(DMSO)作溶剂, 在 80 ℃和氧气存在下, 通过 1,3-二烯-5-炔的 5-内环化和烷基化, 合成了多种茚衍生物(Scheme 1b). 以上工作极大地推动了茚衍生物的合成发展, 操作简单、原料易得地构筑茚化合物的新策略和方法仍然具有重要的意义.

钯催化多米诺 Heck 反应是有机合成领域构建杂环的有效策略之一[32-42], 由 Heck 反应产生的 σ-烷基钯(II)中间体, 可活化炔烃分子发生分子内亲核进攻, 以此可

* Corresponding author. E-mail: yaotuanli@sust.edu.cn
Received July 15, 2024; revised August 30, 2024; published online October 10, 2024.
Project supported by the National Key Research and Development Program (No. 2023YFD1802603).
国家重点研发计划(No. 2023YFD1802603)资助项目.



图式 1 含茚结构的化合物及茚衍生物的合成方法

Scheme 1 Synthesis methods of indene-containing compounds and indene derivatives

获得具有双杂环骨架的化合物[43-45]. 结合该策略, 我们设想在钯催化下发展非活化烯烃与炔烃分子间偶联反应构建 3-烷基取代茚衍生物的方法. 使用 1-碘-2-(2-甲基烯丙基)氧基苯与2-(2-苯乙炔基)苯基丙二酸二乙酯作为模型底物, 成功构建了多种 3-烷基取代茚衍生物. 该方法具有操作简便、反应高效、底物范围广等优点, 为3-烷基取代茚衍生物的合成提供了有效途径(Scheme 1c).

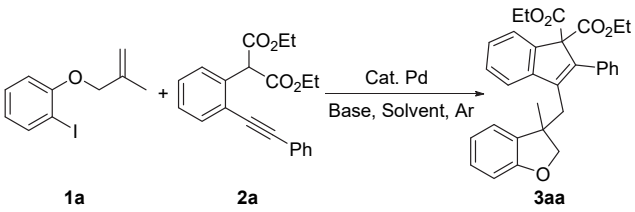
1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

以 1-碘-2-(2-甲基烯丙基)氧基苯(**1a**)和 2-(2-苯乙炔基)苯基丙二酸二乙酯(**2a**)为模型底物优化了反应条件. 首先, 以四三苯基膦钯[$Pd(PPh_3)_4$]为催化剂、碳酸钾(K_2CO_3)为碱, 在 80 ℃下考察了不同溶剂对该反应的影响(表 1, Entries 1～9). 当甲苯(Toluene)、1,4-二氧六环(1,4-Dioxane)作溶剂时未获得目标产物, 当甲基叔丁基醚(MTBE)、乙酸乙酯(EtOAc)、二甲基亚砜(DMSO)、乙二醇二甲醚(DME)作溶剂时可获得痕量的产物. 惊喜的是, 当四氢呋喃(THF)、*N*,*N*-二甲基甲酰胺(DMF)和*N*,*N*-二甲基乙酰胺(DMA)作溶剂时以中等至高产率获得目标产物. 因此, 在 DMA 作溶剂的条件下对碱进行筛选(表 1, Entries 10～13), 结果表明 K_2CO_3 作为碱时反应结果较佳. 在 DMA 作溶剂、K_2CO_3 作为碱的条件下对反应催化剂进行筛选(表 1, Entries 14～17), 发现乙酸钯[$Pd(OAc)_2$]和溴化钯($PdBr_2$)催化效果较为优异, 分别以 91%和 90%的产率获得目标产物. 此外, 在乙酸钯作

表 1 反应条件优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions



Entry	Catalyst	Solvent	Base	Temp./℃	Yield/%
1	$Pd(PPh_3)_4$	THF	K_2CO_3	80	49
2	$Pd(PPh_3)_4$	Toluene	K_2CO_3	80	N.R.
3	$Pd(PPh_3)_4$	1,4-Dioxane	K_2CO_3	80	N.R.
4	$Pd(PPh_3)_4$	MTBE	K_2CO_3	80	Trace
5	$Pd(PPh_3)_4$	EtOAc	K_2CO_3	80	Trace
6	$Pd(PPh_3)_4$	DMSO	K_2CO_3	80	Trace
7	$Pd(PPh_3)_4$	DME	K_2CO_3	80	Trace
8	$Pd(PPh_3)_4$	DMF	K_2CO_3	80	76
9	$Pd(PPh_3)_4$	DMA	K_2CO_3	80	91
10	$Pd(PPh_3)_4$	DMA	K_3PO_4	80	64
11	$Pd(PPh_3)_4$	DMA	Cs_2CO_3	80	69
12	$Pd(PPh_3)_4$	DMA	Na_2CO_3	80	67
13	$Pd(PPh_3)_4$	DMA	*t*-BuONa	80	N.R.
14	$Pd(dba)_2$	DMA	K_2CO_3	80	61
15	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	DMA	K_2CO_3	80	77
16	$PdBr_2$	DMA	K_2CO_3	80	90
17	$Pd(OAc)_2$	DMA	K_2CO_3	80	91
18[b]	$Pd(OAc)_2$	DMA	K_2CO_3	80	80
19	$Pd(PPh_3)_4$	DMA	K_2CO_3	100	87
20	$Pd(PPh_3)_4$	DMF	K_2CO_3	100	96

[a] Reaction conditions: 0.2 mmol of **1a**, 0.24 mmol of **2a**, 0.01 mmol of Pd catalyst, 0.6 mmol of base, 4. 0 mL of solvent under Ar atmosphere for 12 h. N.R.=no reaction. [b] Instead of 0.3 mmol of base.

催化剂的条件下对所用碱的量进行了筛选(表 1, Entry 18), 将碱的量减少至 0.3 mmol, 产率降低至 80%. 最后对温度进行考察(表 1, Entries 19～20), 升高温度产率略有降低, 但在该条件下使用 DMF 作溶剂时产率明显提升.

根据以上结果得出了反应的最优条件: 原料为 **1a** (0.2 mmol)和 **2a** (0.24 mmol), 催化剂为 $Pd(OAc)_2$ (0.01 mmol), 碱为 K_2CO_3 (0.6 mmol), 溶剂为 DMA (4.0 mL), 于 80 ℃氩气氛围下反应 12 h.

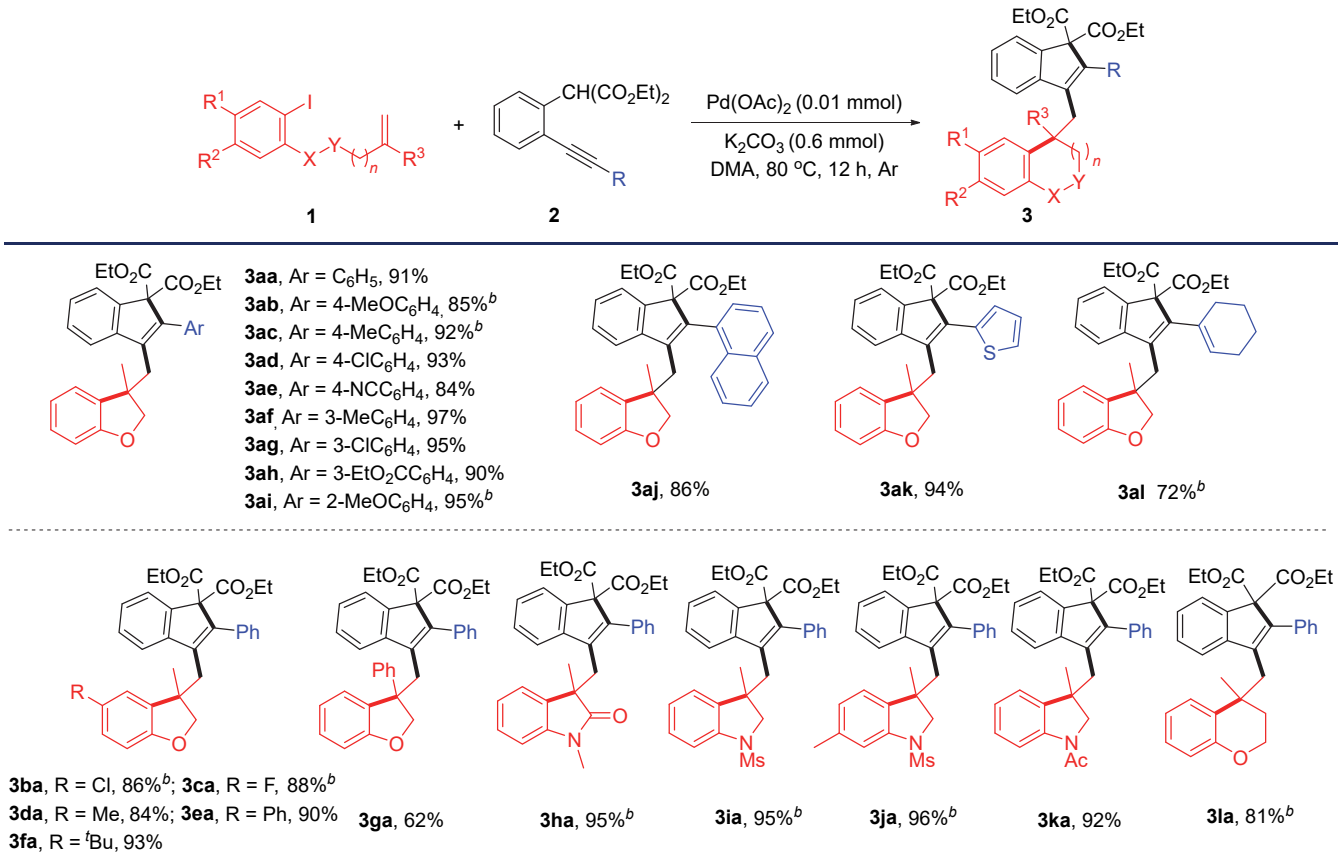
1.2 底物适用性考察

在确定最优反应条件后, 对底物的适用性进行了考察(表 2). 首先, 考察了 2-(2-苯乙炔基)苯基丙二酸二乙酯(**2**)的适用范围, 探究了炔端基苯环对位上引入吸电子或给电子取代基时对反应的影响. 当在苯环的 4 号位上引入给电子基(甲氧基和甲基)时, 以 85%和 92%的良好产率获得目标产物 **3ab** 和 **3ac**; 当 4 号位被吸电子基取代(氯和氰基)时, 以 93%和 84%的优异产率获得目标产物 **3ad** 和 **3ae**. 当在炔端基苯环的 3 号位引入给电子的取代基甲基时, 以 97%的产率获得目标产物 **3af**; 被吸电子基团如氯或酯基取代时, 也均以优异产率获得目标产物 **3ag** 和 **3ah**. 当炔端基苯环的 2 号位被甲氧基取代时, 同样以 95%的高产率获得目标产物 **3ai**, 以上结果表明炔端基苯环上的电子效应对反应的影响较小. 与此同时还考察了含有萘环、噻吩、环己烯的底物对该反应产率的影响, 结果显示这些底物也能以中等至优异的产率(72%～94%)获得目标产物 **3aj**～**3al**.

其次, 对 1-碘-2-(2-甲基烯丙基)氧基苯(**1**)的适用范围进行了考察. 当在底物 **1** 芳环的 5 号位引入吸电子基团如氯(**1b**)、氟(**1c**)时, 以良好的产率(86%、88%)得到 3-烷基取代茚衍生物 **3ba** 和 **3ca**. 当在 5 号位引入给电子基团如甲基(**1d**)、苯基(**1e**)以及叔丁基(**1f**)时, 以优异的产率(84%～93%)获得相应的茚衍生物 **3da**、**3ea** 和 **3fa**. 由此可知该位置受电子效应的影响较小. 当双键的 α-位被苯基取代时, 反应以中等的产率(62%)获得目标产物 **3ga**, 该位置产率较低的原因是受到了空间位阻的影响. 此外还考察了一系列以氮原子作为链接基团的底物 **1**, 反应均以较为优异的产率(92%～96%)获得了目标产物 **3ha**～**3ka**, 同时含有苯并吡喃取代的目标产物 **3la** 也能以 81%的产率获得. 因此该反应对底物具有良好的耐受性.

表 2 3-烷基取代茚衍生物的底物范围 [a]

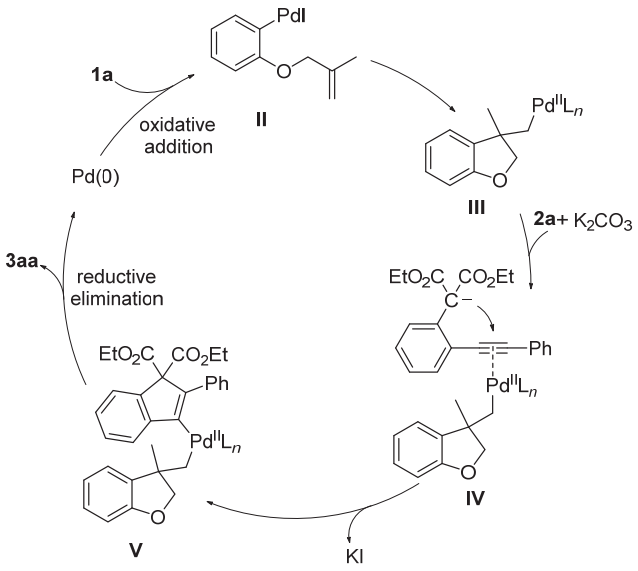
Table 2 Substrate scope of 3-alkyl substituted indene derivatives



[a] Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.24 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.01 mmol), K_2CO_3 (0.6 mmol) and DMA (4.0 mL) under Argon atmosphere at 80 ℃ for 12 h. [b] Instead of $Pd(PPh_3)_4$ (0.01 mmol), DMF 4.0 mL, 100 ℃.

1.3 反应可能的机理

根据课题组前期的研究基础[43], 对该反应提出了可能的反应机理(Scheme 2): 首先 **1a** 与 Pd(0)催化剂发生氧化加成生成芳基钯中间体 **II**, 随后芳基钯中间体 **II** 发生分子内的 Heck 反应生成 *σ*-烷基钯中间体 **III**; *σ*-烷基钯中间体 **III** 与 **2a** 的叁键配位, 邻位的碳负离子向活化叁键亲核进攻生成中间体 **V**, 经还原消除后生成目标产物 **3aa**, 同时再生催化剂 Pd(0).



图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Proposed reaction mechanism

2 结论

发展了一种钯催化多米诺 Heck 分子间偶联反应合成 3-烷基取代茚衍生物的新方法. 该反应具有操作简单、条件温和、底物范围广等优点, 为后续茚类衍生物的发展提供了新的思路.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振波谱数据通过 Bruker Avance 400 MHz 核磁共振仪器获得, 氘代溶剂为氘代氯仿($CDCl_3$: ^1H NMR 内标为 δ 7.26; ^{13}C NMR 内标为 δ 77.0). 高分辨质谱数据使用 Bruker micrOTOF-Q II 液质联用质谱仪获得. 所有固体化合物熔点均使用仪器 SGW-X4B 测得. 除非特殊说明, 所有试剂都是从合法渠道零售商处购买所得, 未经进一步纯化处理. 使用 HF254 型预制薄层色谱板, 通过紫外荧光(254 nm)来监测反应, 判断反应进程. 分离纯化使用规格 200～300 目的硅胶柱色谱进行操作, 洗脱剂为石油醚(b.p. 60～90 ℃)和乙酸乙酯.

3.2 实验方法

3.2.1 邻位链接非活化烯烃的碘苯衍生物 1 的合成

根据相关文献报道合成了实验所需的已知化合物 **1a**～**1e**[46]、**1f**[47]、**1g**～**1h**[48]、**1i**[34]、**1k**[49]、**1l**[48], 核磁数据经与文献对比, 确认为目标底物.

底物 **1j** 为新化合物, 通过参考文献[46]的方法合成, 具体操作步骤如下: 向 100 mL 耐压瓶中依次加入 5 mmol *N*-(2-碘-5-甲基苯基)甲磺酰胺、10 mmol 3-氯-2-甲基-1-丙烯、15 mmol 碳酸钾、20 mL 丙酮, 密封后置于 60 ℃油浴中加热搅拌 12 h, 用薄层色谱法(TLC)监测反应. 反应完全后, 将反应混合物过滤, 滤液减压除去溶剂. 经硅胶柱层析法纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, *V*∶*V*=20∶1), 以 60% (1.1 g)的产率得到 *N*-(2-碘-5-甲基苯基)-*N*-(2-甲基烯丙基)甲磺酰胺(**1j**), 透明油状物. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31～7.24 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.37 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 140.8, 140.3, 140.18, 139.6, 133.6, 131.3, 116.4, 95.9, 57.5, 41.5, 21.1, 21.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{17}INO_2S$ $[M+H]^+$ 366.0019, found 366.0017.

3.2.2 2-(2-苯乙炔基)苯基丙二酸二乙酯衍生物 2 的合成

根据相关文献报道合成了实验所需底物 **2a**～**2b**[28], 核磁数据经与文献对比, 确认为目标底物.

底物 **2c**～**2k** 为新化合物, 通过参考文献[28]的方法合成, 具体操作步骤如下: 以 2-(2-(对甲苯乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2c**)为例, 在氩气氛围下向 100 mL 茄形瓶中依次加入 6 mmol 2-(2-碘苯基)丙二酸二乙酯、9 mmol 4-甲基苯乙炔、0.12 mmol 双(三苯基膦)二氯化钯和 36 mL 三乙胺, 然后加入 0.06 mmol 碘化亚铜, 密封, 置于 55 ℃油浴中加热搅拌 2 h, 用薄层色谱法(TLC)监测反应. 反应液用 40 mL 乙酸乙酯稀释, 20 mL 饱和氯化铵溶液和 20 mL 饱和氯化钠溶液各洗涤一次, 干燥, 过滤, 除去溶剂, 经硅胶柱层析法纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, *V*∶*V*=20∶1), 以 87% (1.8 g)的产率得到 2-(2-(对甲苯乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2c**), 黄色油. ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.59～7.52 (m, 1H), 7.51～7.42 (m, 3H), 7.40～7.26 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.34～4.17 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.3, 138.9, 134.9, 132.0, 131.6, 129.3, 128.64, 128.55, 128.0, 124.0, 119.9, 94.9, 86.4, 61.9, 56.2, 21.6, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{23}O_4$ $[M+H]^+$ 351.1591, found

351.1591.

2-(2-((4-氯苯基)乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2d**): 黄色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.51～7.48 (m, 3H), 7.41～7.29 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 4.31～4.18 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.2, 135.1, 134.8, 133.0, 132.2, 129.1, 128.93, 128.90, 128.2, 123.6, 121.6, 93.6, 88.0, 62.1, 56.3, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{20}ClO_4$ $[M+H]^+$ 371.1045, found 371.1042.

2-(2-((4-氰基苯基)乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2e**): 黄色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.68～7.60 (m, 4H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.38～7.31 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.35～4.12 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.1, 135.4, 132.5, 132.3, 132.2, 129.7, 129.1, 128.3, 128.0, 122.9, 118.6, 112.0, 92.8, 91.4, 62.2, 56.4, 14.2; HRMS(ESI) calcd for $C_{22}H_{20}NO_4$ $[M+H]^+$ 362.1387, found 362.1381.

2-(2-(间甲苯乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2f**): 红棕色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.59～7.54 (m, 1H), 7.51～7.45 (m, 1H), 7.42～7.29 (m, 4H), 7.29～7.22 (m, 1H), 7.21～7.14 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.32～4.19 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.4, 138.3, 135.1, 132.3, 132.2, 129.7, 128.9, 128.8, 128.5, 128.1, 124.0, 122.9, 95.0, 86.7, 62.1, 56.2, 21.4, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{23}O_4$ $[M+H]^+$ 351.1591, found 351.1588.

2-(2-((3-氯苯基)乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2g**): 黄色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.58～7.51 (m, 2H), 7.51～7.46 (m, 1H), 7.46～7.36 (m, 2H), 7.36～7.30 (m, 2H), 7.30～7.25 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.32～4.17 (m, 4H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.2, 135.3, 134.5, 132.3, 131.6, 129.88, 129.85, 129.2, 129.0, 128.9, 128.2, 124.8, 123.4, 93.2, 88.2, 62.2, 56.3, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{20}ClO_4$ $[M+H]^+$ 371.1045, found 371.1042.

2-(2-((3-(乙氧羰基)苯基)乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2h**): 黄色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52～7.29 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 4.45～4.36 (m, 2H), 4.33～4.18 (m, 4H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.3, 166.1, 135.8, 135.2, 132.7, 132.4, 131.1, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 128.2, 123.5, 93.6, 87.9, 62.1, 61.2, 56.2, 14.5, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{25}O_6$ $[M+H]^+$ 409.1646, found 409.1642.

2-(2-((2-甲氧基苯基)乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2i**): 红棕色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.60～7.53 (m, 1H), 7.51～7.46 (m, 1H), 7.39～7.22 (m, 4H), 7.19～7.12 (m, 1H), 7.11～7.06 (m, 1H), 6.94～6.87 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.31～4.17 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 7H); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.2, 159.5, 135.1, 132.1, 129.6, 128.8, 128.7, 128.1, 124.2, 123.9, 123.7, 116.6, 115.1, 94.6, 86.8, 61.9, 56.1, 55.3, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{23}O_5$ $[M+H]^+$ 367.1540, found 367.1538.

2-(2-(萘-1-基乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2j**): 黄色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.41 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89～7.82 (m, 2H), 7.80～7.75 (m, 1H), 7.71～7.65 (m, 1H), 7.62～7.50 (m, 3H), 7.48～7.43 (m, 1H), 7.42～7.33 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.31～4.17 (m, 4H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.3, 134.9, 133.3, 133.2, 132.5, 130.9, 129.3, 128.9, 128.5, 128.2, 127.0, 126.6, 126.3, 125.4, 124.0, 120.6, 92.7, 91.8, 62.0, 56.1, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{23}O_4$ $[M+H]^+$ 387.1591, found 387.1590.

2-(2-(噻吩-2-乙炔基)苯基)丙二酸二乙酯(**2k**): 红棕色油. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.54 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.40～7.28 (m, 4H), 7.05～7.00 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.31～4.18 (m, 4H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.3, 135.0, 132.5, 132.1, 129.0, 128.9, 128.2, 127.9, 127.4, 123.6, 123.0, 90.7, 87.9, 62.1, 56.2, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{19}O_4S$ $[M+H]^+$ 343.0999, found 343.0997.

3.2.3 3-烷基取代茚衍生物的合成

氩气氛围下向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入 0.2 mmol 底物 **1**、0.24 mmol 底物 **2**、0.01 mmol 醋酸钯、0.6 mmol 碳酸钾和 4.0 mL DMA, 80 ℃油浴中加热搅拌 12 h. 待反应完成后, 降至室温, 将反应液移至 125 mL 分液漏斗中, 40 mL 乙酸乙酯稀释反应液, 20 mL 水和 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂. 经硅胶柱层析法纯化(洗涤剂: 石油醚/乙酸乙酯, V∶V=20∶1)得到 3-烷基取代茚衍生物 **3**.

3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3aa**): 黄色油, 产率 91%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.64～7.57 (m, 1H), 7.42～7.27 (m, 5H), 7.27～7.18 (m, 2H), 7.10～7.01 (m, 1H), 6.99～6.91 (m, 1H), 6.90～6.82 (m, 1H), 6.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.72～6.63 (m, 1H), 4.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.23～4.12 (m, 2H), 4.12～3.99 (m, 2H), 3.94 (d, J=8.7

Hz, 1H), 3.06～2.95 (m, 2H), 1.20～1.08 (m, 6H), 1.01 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) *δ*: 168.5, 168.1, 159.3, 146.1, 143.2, 141.8, 140.5, 136.0, 135.2, 130.1, 128.5, 128.29, 128.25, 127.8, 126.3, 124.3, 123.6, 120.9, 120.6, 109.8, 83.2, 73.4, 62.1, 61.9, 47.2, 35.0, 24.4, 14.0, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{31}O_5$ $[M+H]^+$ 483.2166, found 483.2162.

2-(4-甲氧基苯基)-3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ab**): 无色油, 产率 85%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) *δ*: 7.60～7.53 (m, 1H), 7.24～7.17 (m, 4H), 7.09～7.01 (m, 1H), 6.97～6.91 (m, 1H), 6.91～6.84 (m, 3H), 6.74 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.71～6.63 (m, 1H), 4.25 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.22～4.11 (m, 2H), 4.11～3.98 (m, 2H), 3.92 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.05～2.91 (m, 2H), 1.18～1.10 (m, 6H), 1.03 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) *δ*: 168.7, 168.2, 159.4, 159.2, 146.3, 143.1, 141.5, 140.5, 135.3, 131.3, 128.5, 128.3, 128.1, 126.2, 124.3, 123.6, 120.8, 120.6, 113.7, 109.9, 83.3, 73.4, 62.0, 61.9, 55.4, 47.3, 35.1, 24.5, 14.1, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}O_6$ $[M+H]^+$ 513.2272, found 513.2267.

3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ac**): 黄色油, 产率 92%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) *δ*: 7.62～7.53 (m, 1H), 7.23～7.12 (m, 6H), 7.10～7.01 (m, 1H), 6.96～6.90 (m, 1H), 6.90～6.84 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.70～6.63 (m, 1H), 4.25 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.21～4.11 (m, 2H), 4.11～4.00 (m, 2H), 3.93 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.05～2.93 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.17～1.11 (m, 6H), 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) *δ*: 168.0, 167.5, 158.8, 145.6, 142.8, 140.9, 140.0, 136.8, 134.7, 132.3, 129.3, 128.4, 127.8, 127.6, 125.5, 123.6, 123.0, 120.2, 119.9, 109.2, 82.7, 72.8, 61.4, 61.2, 46.6, 34.4, 23.9, 20.8, 13.4, 13.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}O_5$ $[M+H]^+$ 497.2323, found 497.2318.

2-(4-氯苯基)-3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ad**): 无色油, 产率 93%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) *δ*: 7.66～7.58 (m, 1H), 7.38～7.31 (m, 2H), 7.28～7.21 (m, 4H), 7.09 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.01～6.94 (m, 1H), 6.86 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.70 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.26～4.03 (m, 4H), 3.97 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.99 (q, *J*=13.5 Hz, 2H), 1.24～1.14 (m, 6H), 1.09 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) *δ*: 168.3, 167.9, 159.6, 145.9, 142.6, 142.0, 140.7, 135.1, 134.7, 133.9, 131.7, 128.6, 128.5, 128.4, 126.6, 124.6, 123.7, 121.1, 120.7, 110.0, 83.3, 73.6, 62.2, 62.0, 47.3, 35.4, 24.9, 14.1, 14.0; HRMS(ESI) calcd for $C_{31}H_{30}ClO_5$ $[M+H]^+$ 517.1776, found 517.1774.

2-(4-氰基苯基)-3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ae**): 无色油, 产率 84%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) *δ*: 7.60 (d, *J*=8.2 Hz, 3H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.31～7.21 (m, 2H), 7.06 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.02～6.95 (m, 1H), 6.79 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.65 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.23～4.00 (m, 4H), 3.92 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.03～2.88 (m, 2H), 1.19～1.08 (m, 6H), 1.03 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) *δ*: 168.1, 167.6, 159.4, 145.4, 143.5, 141.4, 140.9, 140.3, 134.4, 132.0, 131.0, 128.8, 128.5, 127.0, 124.7, 123.7, 121.4, 120.7, 119.0, 111.3, 110.0, 83.1, 73.4, 62.4, 62.2, 47.2, 35.3, 24.6, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{30}NO_5$ $[M+H]^+$ 508.2118, found 508.2116.

3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-(间甲苯基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3af**): 黄色油, 产率 97%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) *δ*: 7.65～7.60 (m, 1H), 7.31～7.24 (m, 3H), 7.18～7.08 (m, 4H), 7.02～6.96 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.73 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.27～4.03 (m, 4H), 3.98 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.09～2.98 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.25～1.14 (m, 6H), 1.06 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) *δ*: 168.6, 168.1, 159.4, 146.2, 143.5, 141.6, 140.6, 137.6, 135.9, 135.3, 130.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.2, 126.3, 124.3, 123.7, 120.9, 120.6, 109.9, 83.4, 73.5, 62.0, 61.9, 47.2, 35.2, 24.7, 21.7, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}O_5$ $[M+H]^+$ 497.2323, found 497.2319.

2-(3-氯苯基)-3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ag**): 无色油, 产率 95%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) *δ*: 7.63～7.57 (m, 1H), 7.32～7.21 (m, 5H), 7.18～7.14 (m, 1H), 7.10～7.04 (m, 1H), 6.99～6.93 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.68 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.25～4.02 (m, 4H), 3.96 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.03～2.90 (m, 2H), 1.22～1.12 (m, 6H), 1.06 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) *δ*: 168.3, 167.8, 159.5, 145.7, 142.7, 141.5, 140.4, 138.0, 134.7, 134.0, 130.3, 129.5, 128.7, 128.49, 128.46, 127.9, 126.7, 124.5, 123.8, 121.2, 120.7, 109.9, 83.3, 73.4, 62.2, 62.1, 47.2, 35.3, 24.7, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{30}ClO_5$

[M+H]$^+$ 517.1776, found 517.1777.

2-(3-(乙氧羰基)苯基)-3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ah**): 无色油, 产率 90%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64～7.58 (m, 1H), 7.53～7.39 (m, 2H), 7.28～7.21 (m, 2H), 7.04 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.99～6.92 (m, 1H), 6.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.28～3.99 (m, 5H), 3.94 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.98 (q, J=13.6 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.19～1.11 (m, 6H), 1.04 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.4, 167.9, 166.6, 159.5, 145.9, 142.7, 142.1, 140.6, 136.5, 134.9, 134.8, 131.4, 130.6, 129.0, 128.6, 128.41, 128.35, 126.7, 124.6, 123.7, 121.1, 120.7, 109.9, 83.3, 73.5, 62.2, 62.1, 61.2, 47.2, 35.3, 24.9, 14.5, 14.1, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{35}O_7$ [M+H]$^+$ 555.2377, found 555.2374.

2-(2-甲氧基苯基)-3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ai**): 无色油, 产率 95%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.63～7.56 (m, 1H), 7.31～7.19 (m, 3H), 7.09～7.02 (m, 1H), 6.97～6.84 (m, 5H), 6.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.71～6.65 (m, 1H), 4.28 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.24～4.13 (m, 2H), 4.13～4.01 (m, 2H), 3.96 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.21～1.12 (m, 6H), 1.03 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.5, 168.0, 159.40, 159.37, 146.1, 142.9, 141.9, 140.5, 137.3, 135.2, 129.2, 128.5, 128.3, 126.3, 124.3, 123.6, 122.6, 120.9, 120.5, 115.8, 113.2, 109.8, 83.3, 73.4, 62.0, 61.8, 55.3, 47.2, 35.1, 24.6, 14.0, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}O_6$ [M+Na]$^+$ 535.2091, found 535.2089.

3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-(萘-1-基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3aj**): 黄色固体, 产率 86%, m.p. 52～54 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.92～7.83 (m, 2H), 7.81 (d, J=7.2 Hz, 0.6H), 7.72 (d, J=7.2 Hz, 0.3H), 7.69～7.60 (m, 1H), 7.59～7.48 (m, 2H), 7.47～7.40 (m, 1H), 7.40～7.27 (m, 2H), 7.27～7.18 (m, 2H), 7.11～7.00 (m, 1H), 6.85～6.67 (m, 3H), 6.58 (t, J=7.4 Hz, 0.6H), 4.55 (d, J=8.8 Hz, 0.3H), 4.42～4.21 (m, 2H), 4.05～3.97 (m, 0.6H), 3.97～3.87 (m, 1H), 3.69～3.54 (m, 1H), 3.47～3.31 (m, 1H), 3.02 (d, J=13.4 Hz, 0.6H), 2.82 (d, J=13.7 Hz, 0.3H), 2.52～2.42 (m, 1H), 1.35～1.25 (m, 3H), 1.23～1.18 (m, 3H), 0.34 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.9, 168.6, 167.5, 167.4, 159.42, 159.37, 145.9, 145.4, 144.5, 144.3, 141.1, 140.8, 140.0, 139.2, 135.8, 134.7, 133.8, 133.6, 133.3, 133.1, 132.5, 132.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.44, 128.36, 128.29, 128.26, 128.2, 126.6, 126.43, 126.36, 125.8, 125.7, 125.3, 125.23, 125.17, 124.9, 124.5, 124.2, 123.0, 121.2, 121.0, 120.7, 120.5, 110.0, 109.7, 84.2, 82.4, 74.1, 74.0, 62.3, 62.2, 61.63, 61.59, 46.8, 46.4, 36.9, 36.2, 29.9, 25.4, 25.0, 14.22, 14.18, 13.0, 12.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{35}H_{33}O_5$ [M+H]$^+$ 533.2323, found 533.2320.

3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-(噻吩-2-基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ak**): 黄色油, 产率 94%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.65～7.59 (m, 1H), 7.41～7.37 (m, 1H), 7.27～7.21 (m, 2H), 7.13～7.04 (m, 3H), 6.99～6.92 (m, 2H), 6.82～6.76 (m, 1H), 6.75～6.69 (m, 1H), 4.46～4.35 (m, 1H), 4.32～4.07 (m, 4H), 4.06～3.98 (m, 1H), 3.30～3.19 (m, 2H), 1.32～1.26 (m, 3H), 1.24～1.17 (m, 3H), 1.14～1.05 (m, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.3, 167.9, 159.6, 145.8, 142.9, 140.7, 136.9, 136.7, 135.4, 128.6, 128.5, 128.4, 126.9, 126.7, 126.4, 124.3, 123.7, 121.1, 120.7, 110.0, 83.3, 73.3, 62.2, 62.0, 47.5, 35.7, 24.6, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{29}O_5S$ [M+H]$^+$ 489.1730, found 489.1727.

2-(环己-1-烯-1-基)-3-((3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3al**): 黄色油, 产率 72%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.51～7.43 (m, 1H), 7.21～7.06 (m, 3H), 7.01 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.25～4.09 (m, 4H), 4.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.12～2.91 (m, 2H), 2.33～2.06 (m, 4H), 1.73～1.58 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.24～1.14 (m, 6H); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.9, 168.4, 159.5, 146.6, 146.1, 140.2, 139.2, 135.6, 133.8, 129.8, 128.34, 128.32, 125.8, 124.0, 123.7, 120.62, 120.59, 109.9, 83.2, 71.9, 61.93, 61.85, 47.0, 35.0, 28.9, 26.0, 24.4, 23.0, 22.0, 14.3, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{35}O_5$ [M+H]$^+$ 487.2479, found 487.2480.

3-((5-氯-3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ba**): 黄色油, 产率 86%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.65～7.55 (m, 1H), 7.38～7.27 (m, 5H), 7.26～7.19 (m, 2H), 7.02～6.94 (m, 1H), 6.94～6.85 (m, 1H), 6.80～6.71 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.25～4.11 (m, 2H), 4.11～4.00 (m, 2H), 3.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 6H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.5, 167.9, 158.0, 146.0, 143.5, 141.2, 140.4, 136.8, 135.8, 130.0, 128.5, 128.3, 128.1,

127.8, 126.5, 125.3, 124.4, 124.3, 120.6, 110.7, 83.8, 73.4, 62.2, 61.9, 47.5, 34.9, 24.2, 14.0, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{30}ClO_5$ $[M+H]^+$ 517.1776, found 517.1773.

3-((5-氟-3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ca**): 无色油, 产率 88%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.64～7.54 (m, 1H), 7.36～7.26 (m, 5H), 7.26～7.19 (m, 2H), 6.96～6.86 (m, 1H), 6.75～6.65 (m, 1H), 6.65～6.57 (m, 1H), 6.55～6.46 (m, 1H), 4.28 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.24～4.11 (m, 2H), 4.11～4.00 (m, 2H), 3.96 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.08～2.92 (m, 2H), 1.18～1.05 (m, 6H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.5, 168.0, 158.8, 156.5, 155.2, 146.0, 143.5, 141.3, 140.5, 136.4 (d, J=8.04 Hz), 135.9, 130.0, 128.5, 128.3, 127.8, 126.5, 124.4, 120.7, 114.4 (d, J=24.4 Hz), 111.2 (d, J=24.7 Hz), 109.9 (d, J=8.46 Hz), 83.9, 73.4, 62.0 (d, J=22.84 Hz), 47.6, 34.8, 24.2, 13.9 (d, J=12.6 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ: －124.27; HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{30}FO_5$ $[M+H]^+$ 501.2072, found 501.2068.

3-((3,5-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3da**): 白色固体, 产率 84%, m.p. 107～108 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.65～7.57 (m, 1H), 7.41～7.31 (m, 5H), 7.28～7.21 (m, 2H), 6.95～6.83 (m, 2H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.31～4.16 (m, 3H), 4.16～4.00 (m, 2H), 3.95 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.06～2.95 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.23～1.12 (m, 6H), 1.02 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.7, 168.1, 157.3, 146.3, 143.2, 141.9, 140.5, 136.1, 135.1, 130.2, 129.9, 128.7, 128.4, 128.3, 127.8, 126.3, 124.6, 124.3, 121.1, 109.3, 83.5, 73.5, 62.1, 61.9, 47.3, 35.1, 24.2, 20.8, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}O_5$ $[M+H]^+$ 497.2323, found 497.2320.

3-((3-甲基-5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ea**): 白色固体, 产率 90%, m.p. 136～137 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.61 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.40～7.29 (m, 5H), 7.27～7.13 (m, 5H), 7.08 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.01～6.95 (m, 3H), 6.86～6.81 (m, 1H), 6.68～6.64 (m, 1H), 4.38～4.32 (m, 1H), 4.31～4.21 (m, 1H), 4.16～4.08 (m, 1H), 4.08～3.92 (m, 3H), 3.06 (s, 2H), 1.19～1.10 (m, 6H), 0.94 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.9, 168.0, 159.2, 146.3, 143.5, 141.7, 141.6, 140.5, 136.2, 135.1, 134.3, 130.2, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 127.6, 127.1, 126.5, 126.4, 124.2, 123.7, 121.1, 109.9, 84.3, 73.6, 62.3, 61.9, 47.3, 35.4, 23.9, 14.1, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{37}H_{35}O_5$ $[M+H]^+$ 559.2479, found 559.2478.

3-((5-(叔丁基)-3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3fa**): 白色固体, 产率 93%, m.p. 114～117 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.53 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45～7.29 (m, 5H), 7.13 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.08～7.01 (m, 2H), 6.80～6.75 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.37～4.16 (m, 3H), 4.04～3.90 (m, 3H), 3.03～2.93 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.91 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.8, 168.1, 157.3, 146.4, 143.5, 143.2, 142.0, 140.2, 136.3, 133.8, 130.4, 128.6, 128.3, 127.8, 126.0, 125.2, 124.2, 121.5, 121.1, 108.9, 84.3, 73.7, 62.2, 61.8, 47.3, 35.5, 34.3, 31.6, 23.5, 14.2, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{35}H_{39}O_5$ $[M+H]^+$ 539.2792, found 539.2789.

2-苯基-3-((3-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基)-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ga**): 黄色固体, 产率 62%, m.p. 46～48 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.50 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.24～7.18 (m, 3H), 7.16～7.05 (m, 8H), 7.03～6.95 (m, 3H), 6.79～6.73 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.22～4.07 (m, 2H), 4.06～3.91 (m, 2H), 3.52～3.42 (m, 1H),3.41～3.28 (m, 1H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.5, 167.9, 160.4 145.7, 144.4, 143.5, 141.8, 140.2, 135.7, 131.3, 129.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 127.0, 126.74, 126.69, 126.1, 124.1, 120.8, 120.5, 110.3, 83.2, 73.4, 62.0, 61.8, 55.1, 36.5, 14.0, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{32}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 567.2142, found 567.2135.

3-((1,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ha**): 黄色固体, 产率 95%, m.p. 136～139 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.55～7.48 (m, 1H), 7.32～7.25 (m, 3H), 7.21～7.15 (m, 2H), 7.16～7.08 (m, 3H), 7.03～6.96 (m, 1H), 6.72～6.59 (m, 3H), 4.19～4.05 (m, 2H), 4.04～3.88 (m, 2H), 3.28 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.86 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 180.6, 168.5, 167.8, 145.5, 143.8, 142.8, 140.6, 140.4, 135.5, 132.7, 130.2, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 126.2, 125.0, 124.1, 122.1, 121.6, 107.6, 73.3, 62.0, 61.7, 48.6, 33.1, 26.2, 22.8, 14.0, 13.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{32}NO_5$ $[M+H]^+$ 510.2275, found 510.2275.

3-((3-甲基-1-(甲磺酰基)吲哚啉-3-基)甲基)-2-苯基-

1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ia**): 无色油, 产率 95%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.62～7.53 (m, 1H), 7.40～7.25 (m, 6H), 7.23～7.18 (m, 2H), 7.13 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.99～6.88 (m, 2H), 6.84 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.25～4.09 (m, 2H), 4.07～3.95 (m, 2H), 3.72～3.63 (m, 1H), 3.45～3.27 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.69～2.51 (m, 3H), 1.22～1.11 (m, 6H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.4, 167.9, 145.8, 143.6, 141.4, 141.1, 140.4, 138.6, 136.0, 130.2, 128.7, 128.5, 128.3, 127.8, 126.5, 124.4, 124.1, 123.6, 120.9, 113.1, 73.4, 63.1, 62.2, 61.9, 45.3, 35.2, 33.9, 25.8, 14.0, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}NO_6S$ $[M+H]^+$ 560.2101, found 560.2100.

3-((3,6-二甲基-1-(甲磺酰基)吲哚啉-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ja**): 黄色油, 产率 96%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.61～7.56 (m, 1H), 7.36～7.25 (m, 5H), 7.24～7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01～6.95 (m, 1H), 6.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.70～6.64 (m, 1H), 4.24～4.10 (m, 2H), 4.09～3.95 (m, 2H), 3.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.36 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.20～1.12 (m, 6H), 1.03～0.92 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.4, 167.8, 145.8, 143.4, 141.5, 141.2, 140.4, 138.7, 135.94, 135.86, 130.1, 128.6, 128.3, 127.8, 126.4, 124.4, 124.2, 123.7, 121.0, 113.7, 73.4, 63.3, 62.1, 61.9, 45.0, 35.2, 33.8, 25.9, 21.7, 14.0, 13.8; HRMS(ESI) calcd for $C_{33}H_{36}NO_6S$ $[M+H]^+$ 574.2258, found 574.2255.

3-((1-乙酰基-3-甲基吲哚啉-3-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3ka**): 黄色油, 产率 83%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63～7.55 (m, 1H), 7.39～7.20 (m, 7H), 7.17～7.10 (m, 1H), 7.06～6.98 (m, 2H), 6.88 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.25～4.10 (m, 2H), 4.08～3.95 (m, 2H), 3.72 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.41 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.07～2.88 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.22～1.10 (m, 6H), 0.95 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 169.0, 168.5, 167.9, 146.2, 143.2, 141.9, 141.5, 140.5, 139.2, 136.1, 130.1, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 126.6, 124.5, 123.8, 122.8, 120.8, 117.0, 73.5, 62.2, 61.9, 45.7, 35.9, 25.6, 24.2, 14.1, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{33}H_{34}NO_5$ $[M+H]^+$ 524.2431, found 524.2430.

3-((4-甲基苯并吡喃-4-基)甲基)-2-苯基-1*H*-茚-1,1-二羧酸二乙酯(**3la**): 黄色油, 产率 81%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.62 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.38～7.20 (m, 9H), 7.06～6.99 (m, 1H), 6.81～6.75 (m, 1H), 6.74～6.69 (m, 1H), 4.30～4.10 (m, 2H), 4.07～3.91 (m, 2H), 3.80～3.69 (m, 1H), 3.49～3.36 (m, 1H), 3.10～2.92 (m, 2H), 1.95～1.86 (m, 1H), 1.70～1.56 (m, 1H), 1.23～1.15 (m, 6H), 0.92 (t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ: 168.7, 167.9, 153.8, 146.6, 143.6, 142.2, 140.6, 136.3, 130.8, 130.2, 128.6, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 126.3, 124.5, 121.3, 120.4, 117.1, 73.5, 62.5, 62.2, 61.8, 37.2, 36.2, 34.6, 29.1, 14.1, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}O_5$ $[M+H]^+$ 497.2320, found 497.2323.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1j**、**2c**～**2k**、**3aa**～**3al**、**3ba**～**3la** 的核磁共振谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(http://sioc-journal.cn/)上下载.

References

[1] Herdman, C. A.; Strecker, T. E.; Tanpure, R. P.; Chen, Z.; Winters, A.; Gerberich, J.; Liu, L.; Hamel, E.; Mason, R. P.; Chaplin, D. J.; Trawick, M. L.; Pinney, K. G. *MedChemComm* **2016**, *7*, 2418.

[2] Tu, S.; Xu, L. H.; Ye, L. Y.; Wang, X.; Sha, Y.; Xiao, Z. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 5247.

[3] Dai, l. Y.; Li, Q.; He, D.; Wang, X. Z.; Chen, Y. Q. *J. Chem. Eng. Chin. Univ.* **2009**, *23*, 673 (in Chinese).
(戴立言, 李倩, 贺电, 王晓钟, 陈英奇, 高校化学工程学报, **2009**, *23*, 673.)

[4] Gardner, S. H.; Hawcroft, G.; Hull, M. A. *Br. J. Cancer* **2004**, *91*, 153.

[5] Branch, S. K.; Casy, A. F.; Hussain, R.; Upton, C. *J. Pharm. Pharmacol*. **1988**, *40*, 83.

[6] Witek, T. J.; Canestrari, D. A.; Miller, R. D.; Yang, J. Y.; Riker, D. K. *J. Allergy Clin. Immunol*. **1992**, *90*, 953.

[7] Sega, R.; Mailland, F.; Damiani, E.; Groothold, G.; Libretti, A. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1983**, *33*, 289.

[8] Li, B. W.; Zhang, Z. Y.; Zou, Q. *Mater. Rep.* **2017**, *31*, 67 (in Chinese).
(李保卫, 张志云, 邹祺, 材料导报, **2017**, *31*, 67.)

[9] Cao, T. T.; Chen, N.; Liu, G. X.; Wan, Y. B.; Perea, J. D.; Xia, Y. J.; Wang, Z. W.; Song, B.; Li, N.; Li, X. H.; Zhou, Y.; Brabec, C. J.; Li, Y. F. *J. Mater. Chem. A* **2017**, *5*, 10206.

[10] Eom, D.; Park, S.; Park, Y.; Ryu, T.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5392.

[11] Bu, X. L.; Hong, J. Q.; Zhou, X. G. *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *353*, 2111.

[12] Khwaja, S.; Fatima, K.; Mishra, D.; Babu, V.; Kumar, Y.; Malik, S. B.; Tabassum, M.; Luqman, S.; Bawankule, D. U.; Chanda, D.; Khan, F.; Mondhe, D. M.; Negi, A. S. *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, *98*, 127.

[13] Liu, C. R.; Yang, F. L.; Jin, Y. Z.; Ma, X. T.; Cheng, D. J.; Li, N.; Tian, S. K. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 3832.

[14] Trost, B. M.; Tracy, J. S.; Yusoontom, T.; Hung, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2370.

[15] Wang, X. C.; Zhong, M. J.; Liang, Y. M. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 3636.

[16] Zhao, J. B.; Clark, D. A. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 1668.

[17] Sun, Y.; Pan, J. Y.; Wang, X. Q.; Bu, X. L.; Ma, M. T.; Xue, F. *J. Org. Chem*. **2023**, *88*, 6140.

[18] Tudjarian, A. A.; Minehan, T. G. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 3576.

[19] Dethe, D. H.; Murhade, G. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 429.

[20] Chen, J. Q.; Dong, Z. B. *Synthesis* **2020**, *52*, 3714.

[21] Wang, D.; Du, J.; Lin, W. L.; Li, Y. S.; Dong, Z. B. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 16906.

[22] Ma, J.; Wang, X.; Hao, E. J.; Shi, Z.; Dong, Z. B. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5568.

[23] Liu, X.; Liu, M.; Xu, W.; Zeng, M. T.; Zhu, H.; Chang, C. Z.; Dong, Z. B. *Green Chem.* **2017**, **19**, 5591.

[24] Dai, Y. B.; Wang, F.; Zhu, S. Q.; Chu, L. L. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 4074.
[25] Wang, Y. F.; Ping, Y. Y.; Kong, W. Q. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, *34*, 108453.
[26] Li, S. L.; Chen, Q. Y.; Zhang, Z. M.; Zhang, J. L. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 374.
[27] Min, J. H.; Zheng, Z. j.; Huang, S. S.; He, R. R.; Xu, Z.; Bouillon, J. P.; Xu, L. W. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 350.
[28] Zhang, D. H.; Liu, Z. J.; Yum, E. K.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 251.
[29] Zhou, F.; Han, X. L.; Lu, X. Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1491.
[30] Ma, B.; Wu, Z.; Huang, B.; Liu, L.; Zhang, J. L. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9351.
[31] Liu, X. W.; Li, S. S.; Dai, D. T.; Zhao, M.; Shan, C. C.; Xu, Y. H.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3696.
[32] Zhao, X. M.; Zhou, J. B.; Lin, S. Y.; Jin, X. K.; Liu, R. H. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 976.
[33] Yoon, H.; Rölz, M.; Landau, F.; Lautens, M. *Angew. Chem.*, *Int. Ed.* **2017**, *56*, 10920.
[34] Yao, T. L.; He, D. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 842.
[35] Yuan, K.; Liu, L. N.; Chen, J. Y.; Guo, S. J.; Yao, H. Q.; Lin, A. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3477.
[36] Lei, L.; Zou, P. S.; Wang, Z. X.; Liang, C.; Hou, C.; Mo, D. L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 663.
[37] Schempp, T. T.; Daniels, B. E.; Staben, S. T.; Stivala, C. E. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 3616.
[38] Pérez-Gómez, M.; Hernández-Ponte, S.; Bautista, D.; García-López, J. A. *Chem. Commun*. **2017**, *53*, 2842.
[39] 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.
[40] Li, J. X.; Yang, S. R.; Wu, W. Q.; Qi, C. R.; Deng, Z. X.; Jiang, H. F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1516.
[41] Hu, P. F.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2017**, *139*, 5007.
[42] Gao, Y.; Gao, Y. L.; Wu, W. Q.; Jiang, H. F.; Yang, X. B.; Liu, W. B.; Li, C. J. *Chem. Eur. J*. **2017**, *23*, 793.
[43] Yao, T. L.; Liu, T.; Zhang, C. H. *Chem. Commun*. **2017**, *53*, 2386.
[44] Wu, Y.; Xu, B.; Zhao, G. F.; Pan, Z. J.; Zhang, Z. M.; Zhang, J. L. *Chin. J. Chem*. **2021**, *39*, 3255.
[45] Whyte, A.; Bajohr, J.; Arora, R.; Torelli, A.; Lautens, M. *Angew. Chem.*, *Int. Ed.* **2021**, *60*, 20231.
[46] Ramesh, K.; Satyanarayana, G. *Eur. J. Org. Chem*. **2019**, *2019*, 8356.
[47] Wang, M. M.; Lu, S. M.; Li, C. *ACS Catal.* **2022**,*12*,10801.
[48] 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.
[49] Ishikura, M.; Takahashi, N.; Yamada, K.; Yanada, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11580.

(Cheng, F.)

