

碱促进下 2,3-二取代苯并呋喃的高效合成

张金坤^{1,2}, 李芷乐³, 邱小权³, 黄年玉^{*3}, 王能中^{*3}

(1. 三峡大学 第一临床医学院, 湖北 宜昌 443002; 2. 宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443003; 3. 三峡大学 生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002)

摘要: 苯并呋喃作为一种重要的杂环结构单元, 广泛存在于天然产物、药物分子、农药以及功能材料中。同时, 其本身作为一种潜力的合成子, 用于制备多种多样的生物活性分子。迄今为止, 尽管苯并呋喃母核的合成方法已较为成熟, 但针对 2,3-二取代苯并呋喃的高效、通用的合成方法仍相对有限。现有的一些方法往往面临反应条件苛刻、步骤繁琐或底物普适性不佳等挑战。因此, 开发一种条件温和、高效、操作简便的合成方法是非常有必要的。基于此, 本文设计以易于制备的邻羟基查尔酮与商业可得的 γ -溴代巴豆酸酯为原料, 在温和的碱性条件下, 经过一锅多步串联反应生成一系列 2,3-二取代苯并呋喃类化合物。该策略避免了使用昂贵金属催化剂或苛刻反应条件, 展现出良好的官能团兼容性与操作简便性。该合成策略不仅为 2,3-二取代苯并呋喃类化合物的高效合成提供了一条新颖途径, 也为后续深入研究这类化合物的生物活性及材料性能奠定了坚实的物质基础, 在药物化学和有机合成领域具有潜在的应用价值。

关键词: 苯并呋喃; 合成; 碱促进; 邻羟基查尔酮; γ -溴代巴豆酸酯

中图分类号: O62

文献标识码: A

文章编号:

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2025.0318

Base-Promoted Efficient Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofurans ZHANG Jin-kun^{1,2}, LI Zhi-yue³, QIU Xiao-quan³, HUANG Nian-yu^{*3}, WANG Neng-zhong^{*3} (1. The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2. Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China; 3. Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Benzofuran is a heterocyclic structural unit that occurs widely in natural products, drugs, pesticides, and functional materials, and it is used as a potential synthetic building block in preparing various biologically active molecules. The synthesis of benzofuran cores is well-established, but efficient general methods of synthesizing 2,3-disubstituted benzofurans remain relatively limited. Several reported methods often suffer from challenges, such as harsh reaction conditions, cumbersome steps, and poor substrate generalities, and thus, developing a facile, mild, efficient, operationally simple synthetic method is necessary. This study designed a method of synthesizing 2,3-disubstituted benzofuran derivatives using easily prepared *o*-hydroxychalcones and commercially available γ -bromocrotonates as starting materials. The reaction proceeded via a one-pot multistep tandem process under mildly basic conditions. This strategy avoided the use of expensive metal catalysts and harsh reaction conditions, demonstrating a good functional-group compatibility and operational simplicity. This synthetic strategy provided a novel approach for use in efficiently synthesizing 2,3-disubstituted benzofuran derivatives. It also laid a solid foundation for further in-depth research into their biological activities and material properties, displaying potential for application in the fields of medicinal chemistry and organic synthesis.

Key words: benzofuran; synthesis; base promotion; *o*-hydroxychalcone; γ -bromocrotonate

收稿日期: ; 修回日期: ; 接受日期:

基金项目: 湖北省中央引导地方科技发展资金项目 (2024BSB016); 湖北省自然科学基金宜昌创新发展联合基金重点项目 (2025AFD262)。

作者简介: 张金坤 (1987-), 男, 湖北孝感人, 硕士生, 主要研究方向为药物化学。

共同第一作者: 李芷乐 (2003-), 女, 湖北黄石人, 硕士生, 主要研究方向为有机合成方法学。

通讯作者: 黄年玉, E-mail: huangny@ctgu.edu.cn; 王能中, E-mail: wangnz@ctgu.edu.cn。

苯并呋喃类化合物是一类重要的苯并稠杂环化合物,其独特的结构赋予了其多样的活性,使其在药物研发、农药创制和材料科学等领域具有核心价值^[1-3],被用于治疗心律失常、痛风、病毒感染、细菌感染等。因此,该类化合物受到了科学家们的密切关注,并且开发了一系列高效的合成方法^[4-7]。此外,苯并呋喃骨架本身也是一种极其重要的合成子,是构建众多复杂功能分子的关键砌块^[8-10]。在众多的苯并呋喃类化合物中,2,3-二取代苯并呋喃同样表现出优异的生物活性。然而,由于合成难度比无取代或者单取代苯并呋喃更高,目前其相关合成方法的报道相对较少,且部分反应条件较为苛刻。例如 Suresh 等人^[11]于 2019 年报道了碱促进下邻羟基肉桂酸酯或邻羟基查尔酮可与 γ -溴代巴豆酸酯的反应,合成了 2,3-二取代苯并呋喃类化合物。然而,该策略需使用高沸点溶剂 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP),并在 120 °C 的高温下进行,反应条件较为苛刻,后处理过程中反应溶剂不易去除。因此,发展条件温和、操作简便的合成方法具有重要研究价值与必要性。基于本课题组在碱促进下 α,β -不饱和酮^[12-14]、 γ -溴代巴豆酸酯^[15-17]参与的串联反应等方面的研究兴趣和研究基础。我们设想 2,3-二取代苯并呋喃类化合物可由方便易得的邻羟基查尔酮与 γ -溴代巴豆酸酯在碱促进下高效构建。通过实验的不断尝试并实现了上述设想。在此,本文报道了一种碱促进下邻羟基查尔酮与 γ -溴代巴豆酸酯的一锅多步串联反应,高效合成一系列 2,3-二取代苯并呋喃类化合物。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

ME204E 型电子分析天平(瑞士 METTLER-TOLEDO 有限公司); PL-MD-5 型溶剂纯化系统(北京逸峰科技有限公司); ZNCL-B 型智能磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); EYELA SB-1100 型旋转蒸发仪(上海埃朗仪器有限公司); SHZ-D(III) 型循环水式多用途真空泵(郑州市亚荣仪器有限公司); ZF-1A 型三用紫外分析仪(上海骥辉分析仪器有限公司); GZX-9240MBE 型数显鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂); DZF-6020 型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司); Bruker AV 400 MHz 型核磁共振谱仪(瑞士 Bruker 公司)。

邻羟基苯甲醛、 γ -溴代巴豆酸甲酯(上海皓鸿生物医药科技有限公司); 二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)(上海麦克林生化科技股份有限公司); 碳酸铯(上海毕得医药科技股份有限公司); 盐酸、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、乙腈、无水乙醇、无水硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司); 石油醚(PE)、乙酸乙酯(EA)、二氯甲烷(DCM)、丙酮(Acetone)、四氢呋喃(THF)(分析纯,武汉欣申试化工科技有限公司)。所用试剂均为分析纯,所用溶剂在使用前通过溶剂纯化系统处理。

从供应商处购买的材料无需进一步纯化即可直接使用。使用硅胶板(GF254,青岛谱科分离材料有限公司)进行薄层色谱法(TLC)监测。通过硅胶(粒度为 200~300 目,青岛海洋化工有限公司)进行柱色谱法分离。用 *V*(石油醚(PE)): *V*(乙酸乙酯(EA)): *V*(二氯甲烷(DCM))洗脱。

1.2 实验方法

1.2.1 邻羟基查尔酮(1a)的合成路线

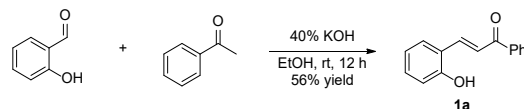


图 1 邻羟基查尔酮 1a 的制备

Fig.1 Preparation of *o*-hydroxychalcone 1a

圆底烧瓶中加入磁子,依次加入 30 mL 乙醇、266.5 mg (2.2 mmol) 邻羟基苯甲醛、240.3 mg (2.0 mmol) 苯乙酮,然后缓慢加入 4.0 mL (40%) KOH。混合物在室温下搅拌 12 h。反应完成(由 TLC 监测)后,混合物缓慢加入 1 mol/L HCl,将反应液 pH 至中性,过滤后在真空中干燥,得到 336.4 mg 产物邻羟基查尔酮,产率 56%,黄绿色固体。产物的核磁数据与文献^[18]相一致。

1.2.2 (*E*)-4-[2-((*E*)-3-氧代-3-苯基丙-1-烯-1-基)苯氧基]丁-2-烯酸甲酯的合成(3a')的制备

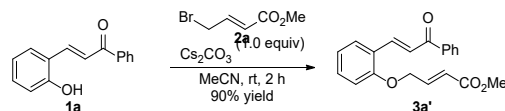


图 2 化合物 3a'的制备

Fig.2 Preparation of compound 3a'

圆底烧瓶中加入磁子,依次加入 1.0 mL 乙腈、22.4 mg (0.1 mmol) 邻羟基查尔酮、32.6 mg (0.1 mmol) 碳酸铯,然后缓慢加入 17.9 mg (0.1 mmol)

γ -溴代巴豆酸甲酯。混合物在室温下搅拌 2 h。反应完成(由 TLC 监测)后,混合物加入饱和氯化铵溶液,乙酸乙酯萃取、分液、无水硫酸钠干燥、合并有机相,减压除去溶剂,经柱层析分离($V(\text{PE}):V(\text{EA})=20:1$)得到 29.0 mg 化合物 3a',产率 90%,黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 ,400 MHz), δ 8.17 (d, 1H, $J=15.9$ Hz); 8.04 (d, 2H, $J=7.2$ Hz); 7.70 (d, 1H, $J=7.6$ Hz); 7.64 (d, 1H, $J=15.9$ Hz); 7.60 (d, 1H, $J=7.2$ Hz); 7.53 (t, 2H, $J=7.4$ Hz); 7.42~7.35 (m, 1H), 7.16 (dt, 1H, $J=15.8, 4.0$ Hz); 7.06 (t, 1H, $J=7.5$ Hz); 6.91 (d, 1H, $J=8.3$ Hz); 6.23 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=4.0, 1.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 ,100 MHz) δ 191.1, 166.4, 157.0, 142.1, 140.0, 138.4, 132.6, 131.7, 129.3, 128.61, 128.55, 124.3, 123.3, 122.1, 121.6, 112.4, 66.9, 51.8。HRMS (ESI), $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+$,实测值(计算值), m/z : 345.1097(345.1091)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

1.2.3 (*E*)-3-[3-(2-氧代-2-苯乙基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-基]丙烯酸甲酯的合成(3a'')的制备

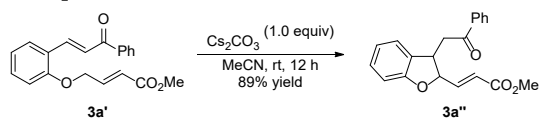


图3 化合物 3a''的制备

Fig.3 Preparation of compound 3a''

圆底烧瓶中加入磁子,依次加入 1.0 mL 乙腈、32.2 mg(0.1 mmol)化合物 3a'、32.6 mg(0.1 mmol)碳酸铯。混合物在室温下搅拌 12 h。反应完成(由 TLC 监测)后,混合物缓慢加入饱和氯化铵溶液,乙酸乙酯萃取、分液、无水硫酸钠干燥、合并有机相,减压除去溶剂,经柱层析分离($V(\text{PE}):V(\text{EA})=20:1$)得到 28.9 mg 化合物 3a''。产率 89%,黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 ,400 MHz), δ : 7.96~7.90 (m, 2H); 7.63~7.56 (m, 1H); 7.50~7.44 (m, 2H); 7.22~7.15 (m, 2H); 6.96~6.86 (m, 3H); 6.18 (dd, 1H, $J=15.7, 1.6$ Hz); 5.61 (ddd, 1H, $J=8.6, 5.3, 1.7$ Hz); 4.36 (td, 1H, $J=8.6, 6.1$ Hz); 3.76 (s, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.29 (dd, 2H, $J=7.2, 4.9$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 ,100 MHz), δ : 198.3, 166.2, 158.7, 142.8, 136.6, 133.6, 129.5, 129.0, 128.8, 128.2, 124.6, 123.1, 121.3, 110.1, 83.9, 51.8, 41.1, 40.2。HRMS (ESI), $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+$, 实测值(计算值), m/z : 345.1097(345.1103)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

1.2.4 2,3-二取代苯并呋喃(3)的制备

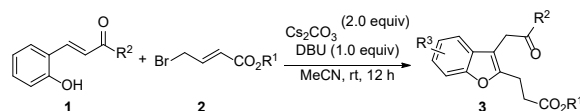


图4 2,3-二取代苯并呋喃 3 的制备

Fig.4 Preparation of 2,3-disubstituted benzofuran 3

将 0.1 mmol 邻羟基查尔酮、1.0 mL 乙腈、0.2 mmol Cs_2CO_3 加入到反应管中后,再加入 0.15 mmol γ -溴代巴豆酸酯,在室温下反应,通过 TLC 监测到原料消耗完后加入 0.1 mmol DBU,继续搅拌 12 h。将反应液中和后,减压除去溶剂,经柱层析分离($V(\text{PE}):V(\text{EA}):V(\text{DCM})=20:1:1$)得到 2,3-二取代苯并呋喃 3。

1.2.5 产物核磁表征

3-((3-2-氧代-2-苯乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯(3a)的合成: 28.7 mg, 产率 89%, 黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 ,400 MHz), δ : 8.13~8.02 (m, 2H); 7.64~7.56 (m, 1H); 7.53~7.46 (m, 2H); 7.44~7.35 (m, 2H); 7.25~7.14 (m, 2H); 4.34 (s, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.09 (t, 2H, $J=7.4$ Hz); 2.78 (d, 2H, $J=7.4$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 ,100 MHz), δ : 196.3, 172.9, 154.1, 153.8, 136.5, 133.3, 129.2, 128.7, 128.3, 123.7, 122.5, 119.2, 110.9, 108.7, 51.8, 33.7, 32.1, 22.0。HRMS (ESI), 实测值(计算值), $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+$, m/z : 345.1097(345.1104)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

3-((3-2-氧代-2-苯乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯(3b)的合成: 26.2 mg, 产率 78%, 黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 ,400 MHz), δ : 8.16~8.00 (m, 2H); 7.66~7.56 (m, 1H); 7.54~7.46 (m, 2H); 7.43~7.33 (m, 2H); 7.25~7.12 (m, 2H); 4.34 (s, 2H); 4.12 (q, 2H, $J=7.1$ Hz); 3.09 (t, 2H, $J=7.4$ Hz); 2.75 (t, 2H, $J=7.4$ Hz); 1.23 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 ,100 MHz), δ : 196.3, 172.5, 154.1, 154.0, 136.5, 133.3, 129.2, 128.7, 128.3, 123.7, 122.4, 119.2, 110.8, 108.6, 60.6, 33.8, 32.4, 22.0, 14.1。HRMS (ESI), $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}^+$, 实测值(计算值), m/z : 359.1254(359.1247)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

3-((3-2-氧代-2-苯乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸苄酯(3c)的合成: 22.3 mg, 产率 56%, 黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 ,400 MHz), δ : (dd, 2H, $J=8.4, 1.4$ Hz); 7.64~7.57 (m, 1H); 7.54~7.46 (m, 2H); 7.45~7.38 (m, 2H); 7.38~7.26 (m, 5H); 7.26~7.15 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 4.31 (s, 2H); 3.13 (t, 2H, $J=7.3$ Hz); 2.85 (t, 2H, $J=7.3$ Hz)。 ^{13}C NMR

(CDCl₃, 100 MHz), δ : 196.3, 172.2, 154.0, 153.7, 136.5, 135.7, 133.3, 129.1, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 123.6, 122.4, 119.2, 110.8, 108.7, 66.4, 33.7, 32.3, 22.0。HRMS (ESI), C₂₆H₂₂O₄Na⁺, 实测值 (计算值), m/z : 421.1410 (421.1415) [M + Na]⁺。

3-((3-2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯 (3d) 的合成: 28.5 mg, 产率 81%, 黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz); 7.39 (dd, 2H, J = 7.6, 1.4 Hz); 7.24 ~ 7.14 (m, 2H); 7.01 ~ 6.94 (m, 2H); 4.28 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.66 (s, 3H); 3.09 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.77 (t, 2H, J = 7.4 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 194.8, 172.9, 163.6, 154.0, 153.7, 130.6, 129.6, 129.2, 123.6, 122.4, 119.3, 113.8, 110.8, 109.0, 55.5, 51.7, 33.4, 32.1, 22.0。HRMS (ESI), C₂₁H₂₀O₅Na⁺, 实测值 (计算值), m/z : 375.1203 (375.1206) [M + Na]⁺。

3-((3-2-(3-三氟甲基)-2-氧代乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯 (3e) 的合成: 31.2 mg, 产率 80%, 黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.32 (s, 1H); 8.25 (d, 1H, J = 7.8 Hz); 7.85 (d, 1H, J = 7.8 Hz); 7.64 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 7.44 ~ 7.33 (m, 2H); 7.25 ~ 7.15 (m, 2H); 4.37 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.09 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 195.0, 172.8, 154.1, 154.0, 137.0, 131.5, 131.2, 129.7 (q, J = 3.7 Hz), 129.4, 128.9, 125.2 (q, J = 3.9 Hz), 123.9, 122.6, 121.0 (q, J = 246.4 Hz), 119.1, 111.0, 108.2, 51.8, 34.0, 32.0, 22.0。¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz), δ : -62.8。HRMS (ESI), C₂₁H₂₀O₅Na⁺, 实测值 (计算值), m/z : 413.0974 (413.0971) [M + Na]⁺。

3-(3-(2-(萘-2-基)-2-氧代乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯 (3f) 的合成: 24.5 mg, 产率 66%, 黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.64 (s, 1H); 8.10 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz); 8.00 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz); 7.96 ~ 7.87 (m, 2H); 7.68 ~ 7.54 (m, 2H); 7.50 ~ 7.37 (m, 2H); 7.26 ~ 7.14 (m, 2H); 4.48 (s, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.14 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.80 (t, 2H, J = 7.4 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 196.2, 172.9, 154.1, 153.9, 135.6, 133.8, 132.5, 130.0, 129.6, 129.2, 128.6, 127.8, 126.9, 124.0, 123.7, 122.5, 119.3, 110.9, 108.9, 51.8, 33.8, 32.1, 22.0。HRMS

(ESI), C₂₄H₂₀O₄Na⁺, 实测值 (计算值), m/z : 395.1254 (395.1249) [M + Na]⁺。

3-(3-(2-(噻吩-2-基)-2-氧代乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯 (3g) 的合成: 30.2 mg, 产率 92%, 黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.92 ~ 7.84 (m, 1H); 7.70 ~ 7.61 (m, 1H); 7.49 ~ 7.33 (m, 2H); 7.25 ~ 7.12 (m, 3H); 4.26 (s, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.13 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.79 (t, 2H, J = 7.4 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 189.2, 172.9, 154.0, 154.0, 143.5, 134.0, 132.3, 129.0, 128.2, 123.7, 122.5, 119.3, 110.8, 108.6, 51.8, 34.5, 32.1, 22.0。HRMS (ESI), C₁₈H₁₆O₄SNa⁺, 实测值 (计算值), m/z : 351.0662 (351.0668) [M + Na]⁺。

3-(3-(2-氧丙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯 (3h) 的合成: 22.2 mg, 产率 85%, 黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.47 ~ 7.32 (m, 2H); 7.26 ~ 7.15 (m, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.07 (t, 2H, J = 7.3 Hz); 2.78 (t, 2H, J = 7.3 Hz); 2.19 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 205.5, 172.7, 154.0, 153.8, 128.8, 123.8, 122.6, 119.0, 110.9, 108.6, 51.8, 38.8, 32.0, 29.1, 21.7。HRMS (ESI), C₁₅H₁₆O₄Na⁺, 实测值 (计算值), m/z : 283.0941 (283.0950) [M + Na]⁺。

3-(6-甲基-3-(2-氧代-2-苯乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯 (3i) 的合成: 20.8 mg, 产率 62%, 黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.13 ~ 8.02 (m, 2H); 7.66 ~ 7.57 (m, 1H); 7.52 (dd, 2H, J = 8.4, 7.0 Hz); 7.37 ~ 7.28 (m, 2H); 7.17 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz); 4.32 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.07 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.76 (t, 2H, J = 7.4 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 195.8, 172.7, 155.5, 152.5, 136.4, 133.5, 130.7, 128.8, 128.3, 128.1, 123.9, 119.0, 111.8, 108.6, 51.8, 33.5, 32.0, 22.0。HRMS (ESI), C₂₁H₂₀O₄Na⁺, 实测值 (计算值), m/z : 359.1254 (359.1252) [M + Na]⁺。

3-(5-氯-3-(2-氧代-2-苯乙基)-1-苯并呋喃-2-基)丙酸甲酯 (3j) 的合成: 23.2 mg, 产率 65%, 黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.10 ~ 8.01 (m, 2H); 7.63 ~ 7.55 (m, 1H); 7.48 (dd, 2H, J = 8.4, 6.8 Hz); 7.26 ~ 7.18 (m, 2H); 7.04 ~ 6.97 (m, 1H); 4.31 (s, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.07 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.75 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 2.43 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 196.4, 172.9, 154.5, 153.1, 136.6, 133.9,

133.2, 128.7, 128.3, 126.6, 123.8, 118.7, 111.1, 108.5, 51.8, 33.9, 32.2, 22.0, 21.6。HRMS (ESI), $C_{20}H_{17}O_4ClNa^+$, 实测值 (计算值), m/z : 379.0708(379.0709)[M + Na] $^+$ 。

2 结果与讨论

2.1 反应初步尝试

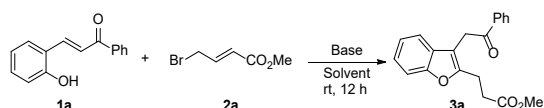


图5 2,3-二取代苯并呋喃化合物的合成

Fig.5 Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofuran

使用邻羟基查尔酮 1a 与 γ -溴代巴豆酸酯 2a 为模版底物进行反应的初步尝试, 并以 89% 的分离产率得到目标化合物 2,3-二取代苯并呋喃 3a。

2.2 反应条件的优化

采用模版底物化合物 1a 和 2a 进行反应条件的优化。

2.2.1 碱种类的筛选

如表 1 所示, 在室温下, 乙腈作为溶剂, 首先对常用碱的种类进行了筛选, 例如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、NaOH、KOH、DIPEA 和 DBU 等, 其中 K_2CO_3 和 Cs_2CO_3 作碱时, 只能以痕量得到 2,3-二取代苯并呋喃 3a, 主要得到的副产物是 2,3-二取代二氢苯并呋喃 3a"。当分别使用 NaOH 和 KOH 作碱时, 能够分别以 35% 和 21% 得到目标产物 3a。随后进行了有机碱的筛选, 当碱为 DBU 时能以 68% 的产率得到目标产物 3a, 明显高于其他碱所获得的化合物产率, 因此以 DBU 作为最优的碱进行下一步条件筛选。

表1 碱种类的筛选^注

Tab.1 Screening of the type of base

Entrya	Base	Solvent	Yield/(%) ¹⁾
1	K_2CO_3	MeCN	Trace
2	Cs_2CO_3	MeCN	trace
3	NaOH	MeCN	35
4	KOH	MeCN	21
5	DIPEA	MeCN	15
6	DBU	MeCN	68

注: Unless otherwise stated, all reactions were performed with 0.1 mmol compound 1a, 0.15 mmol compound 2a, and base in 0.2 mmol (1.0 mL) MeCN at room temperature for 12 h; 1): Isolated yield.

2.2.2 溶剂种类的筛选

如表 2 所示, 当确定选择 DBU 作为碱后, 随

后对有机溶剂进行了筛选, 例如 Acetone、DMSO、DMF、THF 和 EtOH 等。通过实验结果发现, 使用 MeCN 作溶剂时, 产物 3a 的产率 (68%) 最高。因此, 选用 MeCN 作为反应最优溶剂进行下一步筛选。

表2 溶剂种类的筛选^注

Tab.2 Screening of the type of solvent

Entrya	Base	Solvent	Yield/(%) ¹⁾
1	DBU	MeCN	68
2	DBU	Acetone	43
3	DBU	DMSO	57
4	DBU	DMF	62
5	DBU	THF	46
6	DBU	EtOH	37

注: Unless otherwise stated, all reactions were performed with 0.1 mmol compound 1a, 0.15 mmol compound 2a, and 0.2 mmol DBU in the 1.0 mL specified solvent at room temperature for 12 h. 1): Isolated yield.

2.2.3 混合碱种类的筛选

通过碱和溶剂的筛选, 确定了以 DBU 作为碱、乙腈作为溶剂时, 目标产物 3a 的分离产率可达到 68%。通过控制实验发现, 当使用 Cs_2CO_3 作为碱时, 以 90% 的收率得到 2,3-二取代二氢苯并呋喃 3a"。进一步机理研究表明, 2,3-二取代二氢苯并呋喃 3a" 在 DBU 的作用下能够高效转化为 2,3-二取代苯并呋喃 3a, 且此转化步骤是提升整体反应效率的关键路径。基于此发现, 对碱的协同使用进行了当量优化 (表 3)。最终确定的最佳条件为: Cs_2CO_3 为 0.2 mmol, DBU 为 0.1 mmol。在双碱体系下, 反应实现了最高的产物收率。故确定混合碱的种类为 Cs_2CO_3 和 DBU。

表3 混合碱种类筛选^注

Tab.3 Screening of the type of mixed bases

Entry	Base 1	Base 2	Solvent	Yield/(%) ¹⁾
1	K_2CO_3	DBU	MeCN	51
2	Cs_2CO_3	DBU	MeCN	89
3	NaOH	DBU	MeCN	21
4	KOH	DBU	MeCN	61

注: Unless otherwise stated, all reactions were performed with 0.1 mmol compound 1a, 0.15 mmol compound 2a, and 0.2 mmol Cs_2CO_3 in 1.0 mL MeCN at room temperature. After the consumption of compound 1a was detected by reaction monitoring, 0.1 mmol DBU was added and the mixture was stirred for an additional 12 h. 1): Isolated yield.

通过对关键反应碱的种类、溶剂的种类、混合碱的种类的筛选后, 确定最优条件为: 室温下, 将 0.1 mmol 邻羟基查尔酮、1.0 mL 乙腈、0.2 mmol Cs_2CO_3 加入到反应管中, 再加入 0.15 mmol γ -溴代

巴豆酸酯，反应监测（TLC）到原料消耗完后加入 0.1 mmol DBU，在室温下搅拌 12 h。然后将反应液中和后，减压除去溶剂，经柱层析分离后得到目标产物 3a (*V*(PE): *V*(EA):*V*(DCM) = 20:1:1)。

2.3 反应的普适性考察

在确定最佳反应条件的基础上，进一步探索了反应在邻羟基查尔酮 1 与 γ -溴代巴豆酸酯 2 的底物适用性。结果表明（图 6），当 γ -溴代巴豆酸酯的酯基为甲酯、乙酯、苄酯时，反应均能以中等到优异的产率获得目标产物 3，无论是烷基酯或芳基酯都未对反应产生明显影响。随后更换了不同的邻羟基查尔酮，不同的取代基对反应没有产生明显影响，无论是芳基（4-甲氧基苯基，3-三氟甲基苯基，萘，噻吩）还是烷基（甲基）均能以中等至优秀产率获得相应的目标产物。如图 6 所示的 10 个 2,3-二取代苯并呋喃化合物，均通过本方法合成得到。

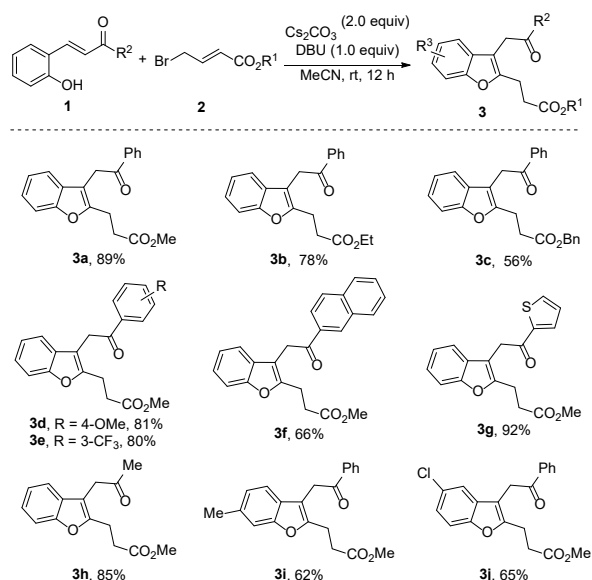


图 6 底物普适性考察

Fig.6 Scope of substrates

2.4 苯并呋喃类化合物的合成机理探究

2.4.1 控制实验

通过控制实验对反应的机理进行研究（图 7）。首先，以 0.1 mmol 邻羟基查尔酮 1a 与 0.1 mmol γ -溴代巴豆酸甲酯 2a 为模板反应，在 0.1 mmol Cs_2CO_3 的作用下，以 90% 的产率获得化合物 3a' (eq. 1)，该化合物是通过邻羟基查尔酮中的羟基氧对 γ -溴代巴豆酸酯进行 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应所产生。该中间体 3a' 在 0.1 mmol Cs_2CO_3 的作用下，发生分子内烯丙基迈克尔加成反应，以 89% 的产率获得 2,3-二取代二氢苯并呋喃 3a'' (eq. 2)。此外，该化合物 3a'' 在

DBU 作用下，发生烯键移位，生成 2,3-二取代苯并呋喃 3a (eq. 3)。上述控制实验说明化合物 3a' 和 3a'' 可能是反应过程中的中间体。

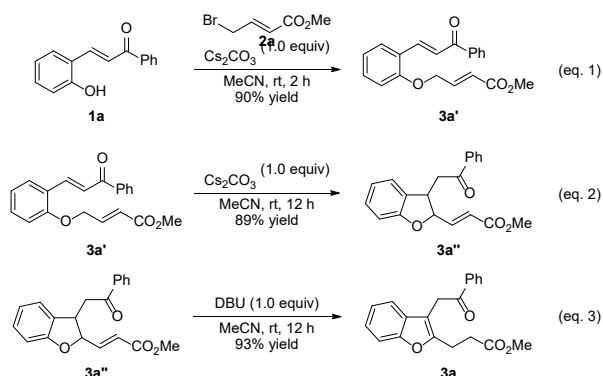


图 7 控制实验

Fig.7 Control experiments

2.4.2 苯并呋喃化合物的机理推测

根据文献[19]和上述控制实验的结果，本文提出了相应的可能反应机理（图 8）。首先，羟基查尔酮 1a 在 Cs_2CO_3 的介导下去质子化，形成氧负离子中间体 Int-1，该中间体与 γ -溴代巴豆酸甲酯 2a 发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应，生成化合物 3a'。随后，化合物 3a' 在另一分子 Cs_2CO_3 的介导下去质子化，形成烯丙基负离子中间体 Int-2。该中间体发生分子内烯丙基迈克尔加成反应，生成 2,3-二取代二氢苯并呋喃 3a''。最后，化合物 3a'' 在 DBU 的介导下，发生烯键的移位，形成最终的芳构化产物 3a。

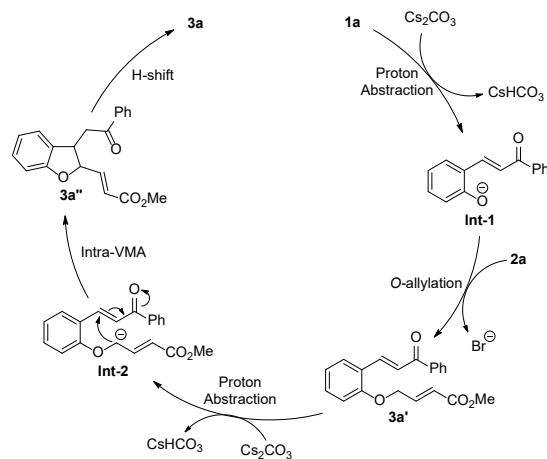


图 8 可能的反应机理

Fig.8 Possible reaction mechanism

3 结论

本文报道了一种双碱协同促进下邻羟基查尔酮与 γ -溴代巴豆酸酯发生串联反应高效合成 2,3-二

取代苯并呋喃类化合物的方法。该合成方法可以在室温条件下进行,取代基对反应无明显影响,普适性良好,底物拓展测试合成的10个目标化合物,产率中等到优秀,为苯并呋喃的合成提供新的方法。合成的2,3-二取代苯并呋喃类化合物为相关生物活性测试提供了物质保障。

参考文献:

- [1] Guo H F, Shao H Y, Yang Z Y, Xue S T, Li X, Liu Z Y, He X B, Jiang J D, Zhang Y Q, Si S Y, Li Z R. *J. Med. Chem.*, 2010, **53**(4): 1819-1829.
- [2] Radadiya A, Shah A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **97**: 356-376.
- [3] Zhou Z Y, Sun L Q, Han X Y, Wang Y J, Xie Z S, Xue S T, Li Z R. *J. Med. Chem.*, 2023, **66**(3): 1742-1760.
- [4] Dwarakanath D, Gaonkar S L. *Asian J. Org. Chem.*, 2022, **11**(8): e202200282.
- [5] Jin R W, Wang L J, Song Y, Liu X P, Wang J W, Li Z X. *Chin. J. Org. Chem.*, 2024, **44**(9): 2742-2759.
靳瑞文, 王连杰, 宋跃, 刘小培, 王俊伟, 李中贤. 有机化学, 2024, **44**(9): 2742-2759.
- [6] Kushwaha P, Chandra, R. *Chem. Eur. J.*, 2025, **31**(71): e02690.
- [7] Liu B, Xi X X, Tong H J, Du M, Zhang Y M. *Chem. Reag.*, 2019, **41**(1): 102-106.
刘斌, 席孝贤, 仝红娟, 杜漠, 张彦民. 化学试剂, 2019, **41**(1): 102-106.
- [8] Yu J H, Huang L B. *ChemCatChem*, 2023, **15**(22): e202300986.
- [9] Wang Z, Xu P W, Guo S M, Daniliuc C G, Studer A. *Nature*, 2025, **642**(8066): 92-98.
- [10] Shi C Q, Wang E H, Zhang Y X, Ma T Y, Zhang R C, Huang H, He Y, Peng Q, Feng Z. *CCS Chem.*, 2025: 1-12.
- [11] Harish B, Subbireddy M, Obulesu O, Suresh S, *Org. Lett.*, 2019, **21**(6): 1823-1827.
- [12] Chen G, Nie G J, Li L X, Fu J, Yao H, Huang N Y, Wang N Z. *Org. Chem. Front.*, 2025, **12**(7): 2212-2218.
- [13] Hu Y, Cai Y F, Liu Y F, Xiong D, Yao H, Li L X, Cao Z Y, Huang N Y, Wang N Z. *Chin. J. Chem.*, 2025, **43**(17): 2181-2186.
- [14] Liu Y F, Chen Y, Deng C, Yao H, Li L X, Wang L, Huang N Y, Wang N Z. *Org. Lett.*, 2025, **27**(41): 11503-11509.
- [15] Tan M T, Zheng Y P, Zhang S, Yao H, Yan X, Zhao X, Liu M G, Huang N Y, Wang N Z. *Org. Lett.*, 2024, **26**(43): 9203-9209.
- [16] Xiong D, Zhang S, Li Z Y, Yao H, Li L X, Huang N Y, Wang N Z. *J. Org. Chem.*, 2025, **90**(17): 5838-5844.
- [17] Xiong D, Wang L S, Qu X X, Chen Y, Li L X, Yao H, Huang N Y, Wang N Z. *Chem. Commun.*, 2026, **62**(4): 1045-1057.
- [18] Rouh H, Liu Y X, Katakam N, Pham L, Zhu Y L, Li G G. *J. Org. Chem.*, 2018, **83**(24): 15372-15379.
- [19] Han X, Ye L W, Sun X L, Tang Y. *J. Org. Chem.*, 2009, **74**(9): 3394-3397.