

苯胺促进的异苯并呋喃酮类衍生物的合成

袁硕^{a,b,c} 王四喜^a 陈锦杰^a 赵龙飞^{a,b,c} 余斌^{*,a,b,c,d} 刘宏民^{*,a,b,c}^(a) 郑州大学药学院 郑州 450001^(b) 新药创制与药物安全性评价河南省协同创新中心 郑州 450001^(c) 教育部药物关键制备技术重点实验室 郑州 450001^(d) 广东省新药筛选重点实验室 广州 510033

摘要 异苯并呋喃酮类化合物广泛存在于自然界中,并具有广泛的生物活性。本文报道了以邻羧基苯甲醛和不同取代的苯乙酮为原料,苯胺促进的串联反应构建异苯并呋喃酮类骨架结构的合成新方法,该方法具有适用范围广、反应条件温和、高产率和简单易处理等优点,为异苯并呋喃酮类化合物的合成提供了新思路。

关键词 异苯并呋喃酮; 苯胺; 串联反应;

Aniline-Promoted Synthesis of Isobenzofuranone Derivatives

Yuan, Shuo^{a,b,c} Wang, Si-Xi^a Chen, Jin-Jie^a Zhao, Long-Fei^{a,b,c} Yu, Bin^{*,a,b,c,d} Liu, Hong-Min^{*,a,b,c}^(a) School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001^(b) Co-Innovation Center of Henan Province for New Drug R & D and Preclinical Safety, Zhengzhou 450001^(c) Key Laboratory of Technology of Drug Preparation, Ministry of Education of China; Zhengzhou 450001^(d) Guangdong Provincial Key Laboratory of New Drug Screening, Guangzhou 510033

Abstract Isobenzofuranone derivatives are widely found in nature and have shown diverse biological activities. In this work, we report the aniline-promoted synthesis of isobenzofuranone derivatives starting from 2-carboxybenzaldehyde and substituted acetophenones under mild reaction conditions. This method has broad substrate scope, high yields, and is operationally convenient, and therefore could serve as an attractive strategy for practical synthesis of isobenzofuranone derivatives.

Keywords Isobenzofuranone derivatives; Aniline; Cascade reactions;

天然产物因其特有的新型骨架在新药研发和有机合成化学领域得到了广泛关注^[1],而其中具有内酯环结构单元的化合物如华法林、红霉素等更是因其独特的结构特征和化学性质在天然产物和药物中占有一席之地^[2],特别是以异苯并呋喃酮为代表的内酯环类化合物近年来得到越来越多研究者的关注^[3]。如 Figure 1 中所示,具有异苯并呋喃酮结构的化合物广泛存在于天然产物、药物和有机材料中,其中荧光探针 DCFH-DA,利用其本身无荧光,经细胞内酯酶水解后进一步氧化可以生成荧光物质 DCF 的原理,被广泛应用于细胞内活性氧 (ROS) 水平的检测^[4];恩必普 (NBP) 作为一款用于治疗轻、中度急性缺血性脑卒中的上市药物,可以重构微循环、增加缺血区灌注,并且保

* Corresponding authors. E-mail: zzuyubin@hotmail.com (B. Yu); liuhm@zzu.edu.cn (H. M. Liu).

Received June 21, 2018; revised July 16, 2018; published online July 24, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81430085, 81773562, and 81703326), National Key Research Program of Proteins (No. 2016YFA0501800), Scientific Program of Henan Province (No. 182102310123), China Postdoctoral Science Foundation (No. 2018M630840), the Open Project of Guangdong Provincial Key Laboratory of New Drug Screening (No. GDKLND-2018OF006), Key Research Program of Higher Education of Henan Province (No. 18B350009), and the Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Program of Zhengzhou University (No. 201810459101).

国家自然科学基金 (Nos. 81430085, 81773562, 81703326), 国家重点研发计划 (No. 2016YFA0501800), 河南省科技攻关项目 (No. 182102310123), 中国博士后面上资助项目 (No. 2018M630840), 广东省新药筛选重点实验室开放课题 (No. GDKLND-2018OF006), 河南省高等学校重点科研项目 (No. 18B350009) 和郑州大学大学生创新创业训练计划项目 (No. 201810459101)。

护线粒体、减少神经细胞死亡^[5]；酚酞不仅作为酸碱指示剂被广泛应用于各类化学实验中，而且因其能刺激肠黏膜或活化肠内平滑肌的神经末梢而增加肠的推进力被用作一款刺激性轻泻药^[6]；同时，在各类天然产物中也广泛存在着此类骨架结构，如川穹内脂 E、真菌次级代谢物等^[7]。除此之外，该类优势骨架作为一种多功能的基础原料，被应用于抗生素 Dimethyljadomycin A 和天然产物 Pestacin 的全合成和其他有机反应中^[8]。

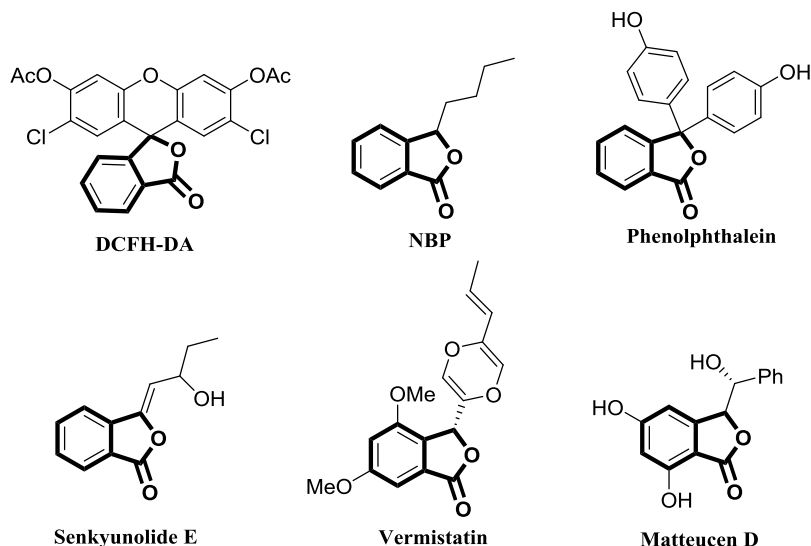


图 1 具有异苯并呋喃酮骨架的化合物

Figure 1 The compounds with isobenzofuranone skeleton

截至目前，文献报道了多种异苯并呋喃酮骨架化合物的合成方法，根据反应物的种类和反应条件的不同，主要可以分为几类，如 Figure 2 所示。其中，路线 A 所示的合成方法不仅需要使用 Pd 催化剂，而且繁琐的后处理以及较低的收率并不符合化学反应的原子经济性原则^[9]。如路线 B 所示的合成方法中，较低的收率，反应底物的局限性以及高达 30 h 的反应时间也使得该合成方法的应用受到限制^[10]。而路线 C 作为传统的异苯并呋喃酮骨架的合成方法，尽管所需条件较温和，但涉及多步反应和纯化^[11]。路线 D 所示的合成方法，虽然具有良好的官能团耐受性和较高的收率，但是涉及稀有金属催化^[12]。而路线 E^[13]、F^[14]、G^[15]所示的合成方法尽管能在较少的反应时间内以较高收率得到目标产物，但是路线 E、G 中需要使用特殊的纳米催化剂和布朗斯特酸离子液体，路线 F 中的微波反应对仪器的要求使其具有一定的局限性，同时需要使用固体强酸催化剂以促进反应的进行。最新报道的合成方法路线 H^[16]，尽管反应条件温和，使用了弱酸苯硼酸作为催化剂，但是较长的反应时间以及较低的收率使得该合成方法具有一定的局限性。通过比较异苯并呋喃酮骨架的各类合成方法，不难发现，尽管该类化合物合成方法多样，但是多数反应需使用特殊催化剂，且后处理繁杂，部分方法更是以较长的反应时间和较低的收率得到目标产物。因此，异苯并呋喃酮骨架的构建新方法仍是一个值得探究的课题^[17]。本文首次报道了苯胺促进的异苯并呋喃酮衍生物的合成新方法，该方法具有条件温和、底物适用范围广、产物收率高和后处理简洁高效等优点，为合成异苯并呋喃酮类化合物提供了简便的新途径。

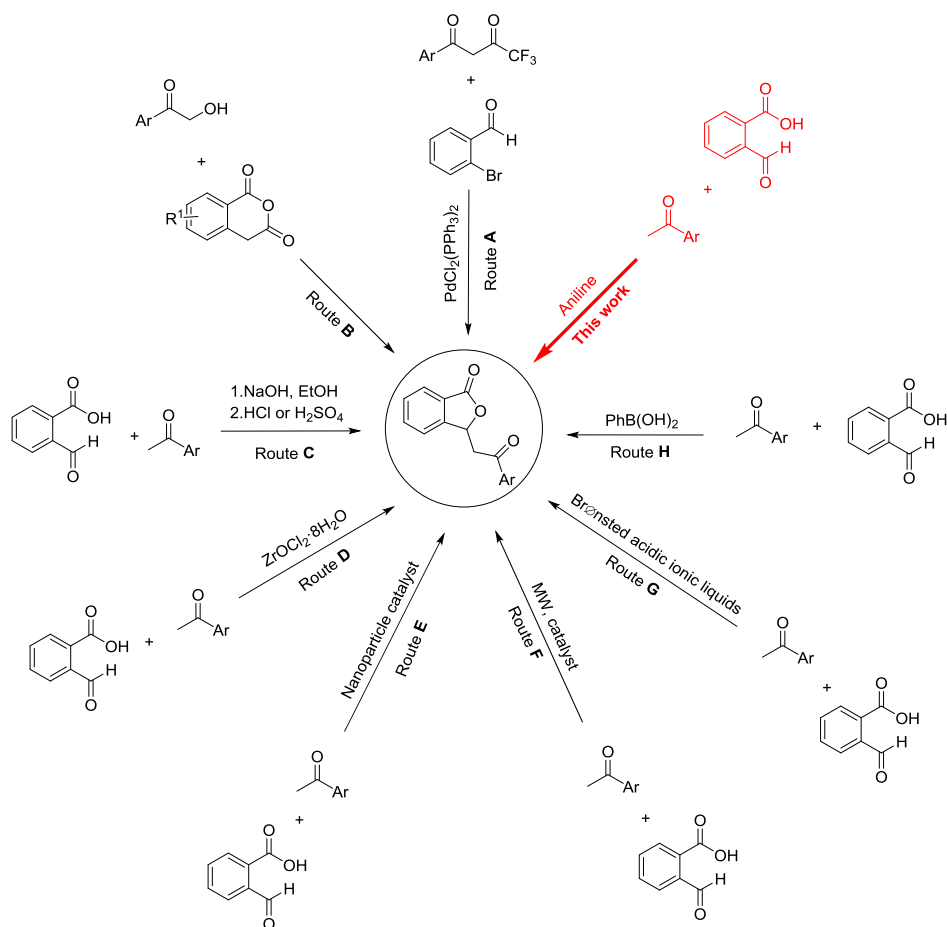


图 2 各种异苯并呋喃酮类化合物的合成方法

Figure 2 The various synthetic methodology for construction of isobenzofuranones

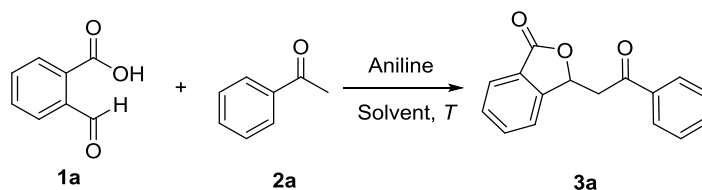
1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们以邻羧基苯甲醛 (**1a**) 和苯乙酮 (**2a**) 为底物对合成异苯并呋喃酮骨架的反应条件进行了优化, 实验结果如表 1 所示。首先对反应温度进行了考察, 当以醋酸为溶剂时, 在室温、60 °C、100 °C 三种温度下得到了不同收率的目标产物 3-(2-氧代-2-苯基乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮 (**3a**) (Table 1, Entries 1-3)。其中以 100 °C 时收率最高, 可达到 86 %, 而室温条件下几乎检测不到产物的生成, 该实验结果不仅与反应需要较高的温度有关, 也可能是席夫碱中间体室温难溶于醋酸所致。随后对反应时间进行了探究, 发现反应时间对该类反应的影响并不明显, 延长反应时间为 6 h 没有使目标产物的收率有明显改变 (Table 1, Entry 4)。之后我们又对促进剂苯胺的用量进行了考察, 发现苯胺用量的减少和增多都会导致产率的降低, 会发生这种现象的原因可能是因为不足量的苯胺无法催化反应的后续进行, 而过量的苯胺会使内酯环氨解形成内酰胺结构以至于产率降低 (Table 1, Entries 5, 6)。

表 1 异苯并呋喃酮类化合物的反应条件优化^a

Table 1 Reaction optimization for the synthesis of isobenzofuranone derivatives



Entry	T/°C	Time/h	Aniline (equiv.)	Isolated yield/%
1	rt	3.0	1.0	trace
2	60	3.0	1.0	34
3	100	3.0	1.0	86
4	100	6.0	1.0	87
5	100	3.0	0.5	23
6	100	3.0	1.5	62

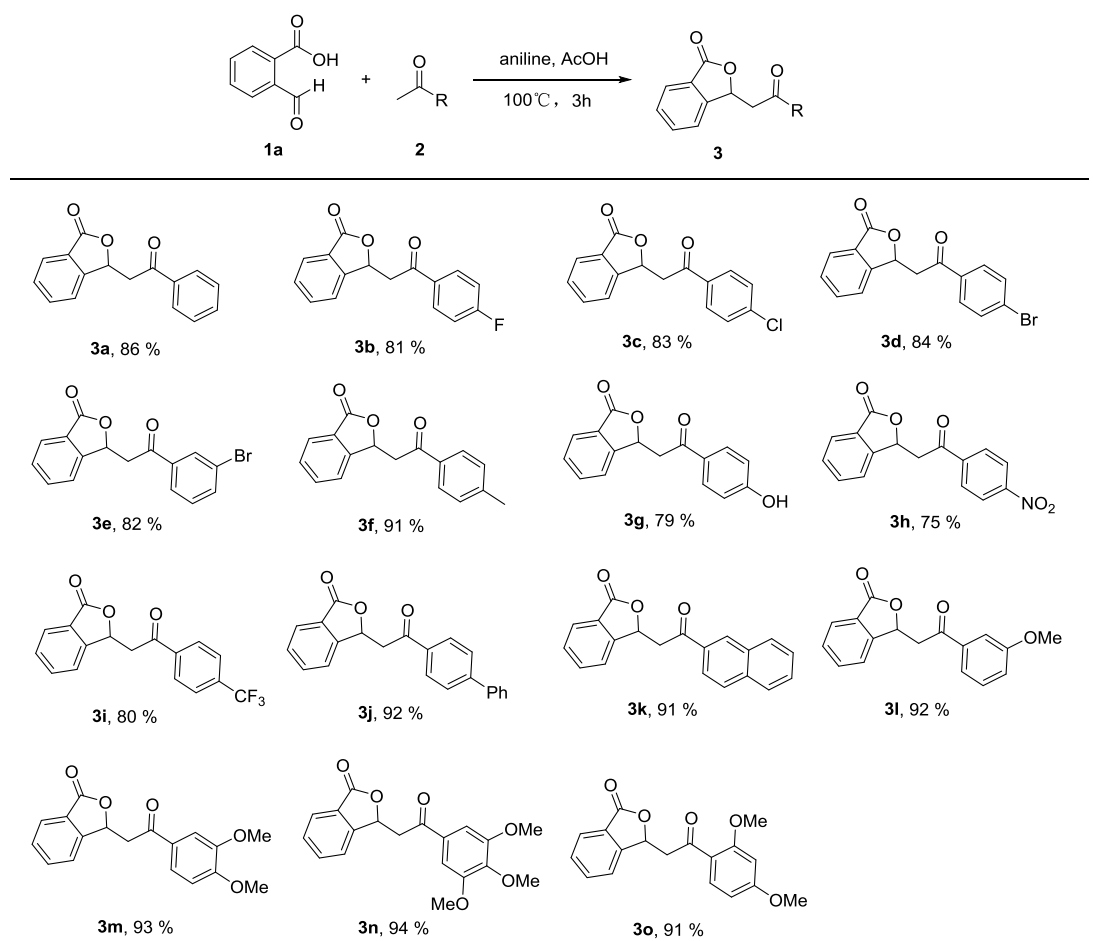
^aUnless otherwise noted, all the reactions were conducted in AcOH (2.0 mL) with **1a** (1 mmol) and **2a** (1 mmol).

1.2 底物的拓展

在确立了最佳反应条件后, 考察了一系列不同的取代苯乙酮与邻羧基苯甲醛在苯胺作用下的反应, 结果如 Scheme 2 所示。实验结果表明, 该方法对包括各种卤素、羟基、硝基等在内的不同取代的苯乙酮均能得到良好的收率, 展现出了良好的官能团耐受性。例如, 以各种卤素取代的苯乙酮为原料的产物 **3b**、**3c**、**3d** 收率均达到了 80% 以上, 虽然卤素取代基的位置和电负性的大小都对反应的产率有一定的影响, **3b** 和 **3e** 相较于 **3d** 的收率均略有降低。除此之外, 对于带有硝基、三氟甲基等强吸电子基团的苯乙酮, 产物收率明显降低, 可能是因为吸电子基团降低了苯乙酮体系的电子云密度从而降低了 α -甲基的反应活性, 导致产物 **3h**、**3i** 收率下降。而当带有甲基、甲氧基等供电子基团的取代苯乙酮参与反应时, 可显著提高收率促进相应产物 **3f**、**3n** 等的生成。值得注意的是, 尽管带有羟基这种强供电子基团, 产物 **3g** 的收率却有明显降低, 可能因为酚羟基自身的酸性而导致反应性降低。此外, 当带有较大取代基或邻位取代的苯乙酮参与反应时, 并没有因为空间效应而使得产物 **3j**、**3k**、**3o** 的收率有明显改变。我们猜测当使用不同取代的邻羧基苯甲醛时, 可能会因为电子效应影响醛的反应活性, 通过影响缩合反应和分子内酯化反应进而影响该反应的反应速率和收率。通过该方法高效构建了异苯并呋喃酮骨架结构, 为进一步该类衍生物的合成提供了基础, 其生物学活性评价及对映选择性的合成正在进行。

图式 1 异苯并呋喃酮类衍生物的合成^a

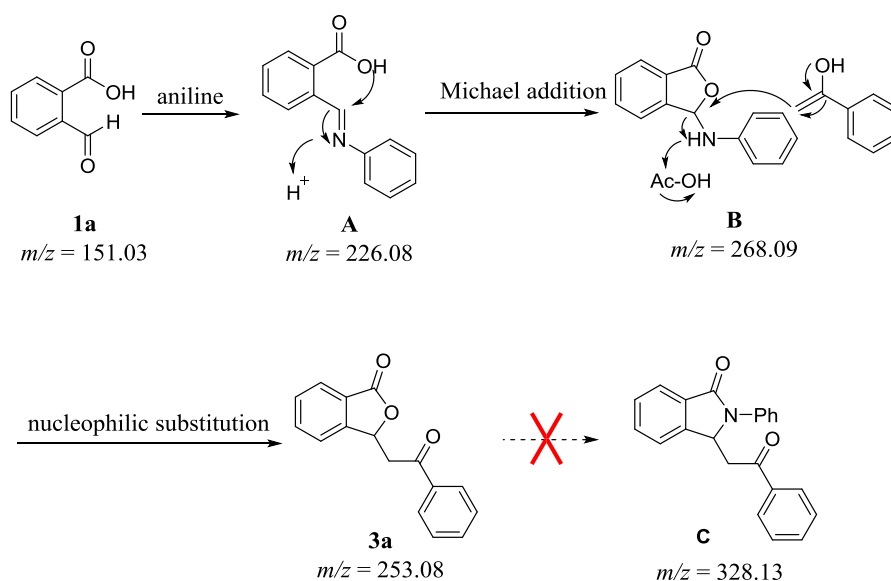
Scheme 1 Synthesis of isobenzofuranone derivatives



^a Unless otherwise noted, all the reactions were conducted in AcOH (2.0 mL) with **1a** (1 mmol) and **2** (1 mmol) at 100 °C for 3 h.

1.3 反应机理探究

在上述实验结果的基础上, 结合有关苯胺催化反应和迈克尔加成反应的相关文献报道^[18], 利用液质联用技术 (HPLC/MS) 对不同时段的反应体系进行监测, 我们提出了邻羧基苯甲醛和苯乙酮在醋酸-苯胺系统中转化为异苯并呋喃酮衍生物的可能反应机理。如 Scheme 3 所示, 首先邻羧基苯甲醛 (**1a**) 上的醛基与苯胺通过缩合反应快速生成稳定亚胺中间体 **A**。在醋酸所提供的酸性环境下, 席夫碱 **A** 发生内酯化反应形成不稳定的具有半缩醛结构的内酯类中间体 **B**, 在酸性环境中, 被活化的苯乙酮 α -甲基进攻中间体 **B** 生成异苯并呋喃酮类衍生物 **3a**。尽管在反应体系中加入了苯胺 (1.0 eq), 但在反应体系中并未观察到内酰胺产物 (**C**) 的生成。因此, 通过一步反应构建了 1 个 C-O 键, 1 个 C-C 键, 1 个手性中心和异苯并呋喃酮骨架结构。通过对该反应机制的探究, 为该类化合物的高效合成提供了理论基础。



图式 2 反应机理

Scheme 2 The reaction mechanism

2 结论

鉴于内酯类骨架结构广泛存在于天然产物及活性化合物之中, 本文报道了一种以廉价易得的邻羧基苯甲醛和不同的取代苯乙酮为原料, 苯胺促进的异苯并呋喃酮类化合物的新型合成方法, 为合成异苯并呋喃酮类化合物提供了简便的新途径。该方法具有条件温和、底物适用范围宽泛、产物收率高和后处理简洁高效等优点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱使用瑞典 Bruker 公司 AVANCE III-400 型超导核磁共振仪测定, TMS 为内标; 高分辨质谱使用美国 Waters-Micromass 公司 Q-ToF Micro 高分辨四级杆-飞行时间串联质谱仪测定。实验所用试剂均购于 3A 试剂公司, 分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 目标化合物 **3a~3o** 的合成

向 10 ml 的微波反应管中加入 2 mL 醋酸, 之后将邻羧基苯甲醛 **1a** (1.5 mmol)、取代苯乙酮 **2a~2o** (1.5 mmol) 和苯胺 (1.5 mmol) 加入至反应管中, 密封并置于 100 °C 油浴锅中搅拌反应 3 h。薄层色谱 (TLC) 检测反应完全后, 将体系倒入至 50 ml 烧瓶中, 旋蒸除去多余的醋酸溶液, 加入甲醇有大量固体析出, 抽滤, 并用适量甲醇洗涤产品, 真空干燥后, 即得白色固体产物 **3a~3o**。

3-(2-氧代-2-苯基乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3a**): 白色固体粉末, 产率 86%. m.p. 146~147 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dq, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 17.7, 5.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 17.7, 7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.05, 170.16, 149.75, 136.17, 134.30, 133.88, 129.45, 128.85, 128.17, 125.89, 125.75, 122.82, 77.20, 43.69; HRMS calcd for C₁₆H₁₂O₃ [M-H]⁻ 251.0703, found 251.0708.

3-(2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3b**): 白色固体粉末, 产率 81%. m.p. 135~136 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-7.93 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 17.5, 6.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 17.5, 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.42, 170.07, 167.43, 164.89, 149.60, 134.33, 132.68, 132.65, 130.96, 130.87, 129.51, 125.88, 125.79, 122.74, 116.14, 115.92, 77.09, 43.59; HRMS calcd for C₁₆H₁₁FO₃ [M-H]⁻ 269.0608, found 269.0614.

3-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3c**): 白色固体粉末, 产率 83%. m.p. 149~150 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 3H), 7.67 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 17.6, 6.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 17.6, 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.82, 170.04, 149.53, 140.41, 134.50, 134.35, 129.60, 129.53, 129.18, 125.87, 125.79, 122.71, 77.00, 43.62; HRMS calcd for C₁₆H₁₁ClO₃ [M-H]⁻ 285.0313, found 285.0317.

3-(2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3d**): 白色固体粉末, 产率 84%. m.p. 150~151 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 6.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 17.6, 6.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 17.6, 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.03, 170.03, 149.52, 134.89, 134.34, 132.20, 129.66, 129.54, 129.22, 125.89, 125.83, 122.71, 76.98, 43.63; HRMS calcd for C₁₆H₁₁BrO₃ [M-H]⁻ 328.9808, found 328.9813.

3-(2-(3-溴苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3e**): 白色固体粉末, 产率 82%. m.p. 128~129 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 17.7, 6.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 17.7, 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.71, 170.01, 149.46, 137.83, 136.70, 134.37, 131.20, 130.45, 129.56, 126.74, 125.88, 125.82, 123.21, 122.68, 76.87, 43.74; HRMS calcd for C₁₆H₁₁BrO₃ [M-H]⁻ 328.9808, found 328.9812.

3-(2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3f**): 白色固体粉末, 产率 91%. m.p. 125~126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.17-6.03 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 17.6, 5.8 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 17.6, 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.65, 170.20, 149.86, 144.88, 134.26, 133.78, 129.52, 129.41, 128.30, 125.91, 125.73, 122.88, 77.35, 43.59, 21.72; HRMS calcd for C₁₇H₁₄O₃ [M-H]⁻ 265.0859, found 265.0865.

3-(2-(4-羟基苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3g**): 白色固体粉末, 产率 79%. m.p. 179~180 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.11 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 17.7, 4.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 17.7, 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 194.33, 169.78, 162.41, 150.05, 134.25, 130.78, 129.20, 127.87, 125.46, 124.85, 122.84, 115.26, 77.38, 42.19; HRMS calcd for C₁₆H₁₂O₄ [M-H]⁻ 267.0652, found 267.0658.

3-(2-(4-硝基苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3h**): 白色固体粉末, 产率 75%. m.p. 198~199 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 18.3, 3.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 18.3, 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 195.75, 169.70, 150.12, 149.64, 140.63, 134.32, 129.57, 129.33, 125.46, 124.90, 123.85, 122.86, 76.77, 43.29; HRMS calcd for C₁₆H₁₁NO₅ [M-H]⁻ 296.0553, found 296.0557.

3-(2-氧代-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3i**): 白色固体粉末, 产率 80%. m.p. 145~146 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 6.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 17.7, 6.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 17.7, 6.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.13, 169.96, 149.36, 138.74, 134.40, 129.61, 128.56, 125.99, 125.96, 125.92, 125.88, 122.63, 76.80, 43.94; HRMS calcd for C₁₇H₁₁F₃O₃ [M-H]⁻ 319.0557, found 319.0581.

3-(2-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3j**): 白色固体粉末, 产率 92%. m.p. 170~171 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 17.5, 5.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 17.5, 7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.64, 170.20, 149.80, 146.57, 139.57, 134.87, 134.32, 129.47, 129.03, 128.81, 128.48, 127.45, 127.29, 125.92, 125.78, 122.86, 77.28, 43.73; HRMS calcd for C₂₂H₁₆O₃ [M-H]⁻ 327.1016, found 327.1019.

3-(2-(萘-2-基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3k**): 白色固体粉末, 产率 91%. m.p. 149~150 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 4H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 6.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 17.5, 5.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 17.5, 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.95, 170.22, 149.81, 135.87, 134.32, 133.52, 132.40, 130.26, 129.66, 129.47, 128.96, 128.78, 127.85, 127.08, 125.93, 125.76, 123.48, 122.86, 77.32, 43.75; HRMS calcd for C₂₀H₁₄O₃ [M-H]⁻ 301.0859, found 301.0863.

3-(2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3l**): 白色固体粉末, 产率 92%. m.p. 105~106 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 6.24-6.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 17.6, 5.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 17.6, 7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.87, 170.15, 159.99, 149.73, 137.52, 134.29, 129.85, 129.46, 125.92, 125.78, 122.80, 120.82, 120.42, 112.29, 77.20, 55.51, 43.82; HRMS calcd for C₁₇H₁₄O₄ [M-H]⁻ 281.0808, found 281.0814.

3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3m**): 白色固体粉末, 产率 93%. m.p. 149~150 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (dd, *J* = 17.3, 5.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 17.3, 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.48, 170.18, 153.91, 149.84, 149.18, 134.24, 129.44, 129.37, 125.86, 125.66, 123.14, 122.83, 110.14, 109.99, 77.46, 56.14, 56.00, 43.14; HRMS calcd for C₁₈H₁₆O₅ [M+H]⁺ 313.1076, found 313.1063.

3-(2-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3n**): 白色固体粉末, 产率 94%. m.p. 166~167 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.76 (dd, *J* = 17.5, 5.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 17.4, 7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.80, 170.14, 153.18, 149.73, 143.27, 134.31, 131.35, 129.47, 125.87, 125.75, 122.86, 105.70, 77.33, 60.99, 56.33, 43.52; HRMS calcd for C₁₉H₁₈O₆ [M-H]⁻ 341.1020, found 341.1022.

3-(2-(2,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3o**): 白色固体粉末, 产率 91%. m.p. 150~151 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 18.1, 5.5 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 18.1, 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.17, 170.58, 165.28, 161.30, 150.51, 134.10, 132.97, 129.12, 125.93, 125.53, 123.06, 119.86, 105.64, 98.24, 77.92, 55.62, 55.49, 48.82; HRMS calcd for C₁₈H₁₆O₅ [M+H]⁺ 313.1076, found 313.1059.

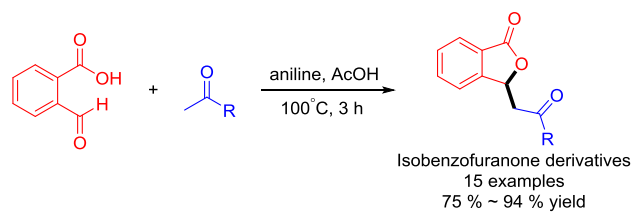
辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3o** 的 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Dragan, A.; Jones, D. H.; Kennedy, A. R.; Tomkinson, N. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3086.
- [2] (a) Rosengren, A. M.; Karlsson, B. C.; Nicholls, I. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 650.
(b) Matsumori, N.; Morooka, A.; Murata, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3501.
- [3] Sueki, S.; Wang, Z. J.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 304.
- [4] (a) Yu, B.; Wang, S. Q.; Qi, P. P.; Yang, D. X.; Tang, K.; Liu, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 350.
(b) Shi, X. J.; Yu, B.; Wang, J. W.; Qi, P. P.; Tang, K.; Huang, X.; Liu, H. M. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 31607.
- [5] Tu, F. X.; Pang, Q. Y.; Huang, T. T.; Zhao, Y.; Liu, M. X.; Chen, X. *Med. Sci. Monit.* **2017**, *23*, 4004.
- [6] (a) Kim, H.; Swamy, K. M. K.; Kwon, N.; Kim, Y.; Park, S.; Yoon, J. *ChemPhysChem.* **2017**, *18*, 1752.
(b) Liang, B.; Zou, J.; Su, J. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2015**, *24*, 555.
- [7] (a) Butkevich, A. N.; Ta, H.; Ratz, M.; Stoldt, S.; Jakobs, S.; Belov, V. N.; Hell, S. W. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 475.
(b) Zhu, X. Q.; Zhou, J.; Wang, C. H.; Li, X. T.; Jing, S. *J. Phys. Chem. B.* **2011**, *115*, 3588.
(c) Rabiee, A.; Ebrahim-Habibi, A.; Navidpour, L.; Morshedi, D.; Ghasemi, A.; Sabbaghian, M.; Nemati-Lay, M.; Nemat-Gorgani, M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 659.
(d) Hadj-Esfandiari, N.; Navidpour, L.; Shadnia, H.; Amini, M.; Samadi, N.; Faramarzi, M. A.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6354.
- [8] (a) Yaremenko, A. G.; Shelyakin, V. V.; Volochnyuk, D. M.; Rusanov, E. B.; Grygorenko, O. O. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1195.
(b) Akagi, Y.; Yamada, S. I.; Etomi, N.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1338.
(c) Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4042.
- [9] Lee, D. Y.; Cho, C. S.; Jiang, L. H.; Wu, X.; Shim, S. C.; Oh, D. H. *Synth. Commun.* **2006**, *27*, 3449.
- [10] Sahoo, S. C.; Nath, U.; Pan, S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4434.
- [11] Goncalves, C. J. Lenoir, A. S. Padaratz, P. Correa, R. Niero, R. Cechinel-Filho, V. Campos Buzzi, Fd. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 120.
- [12] (a) Sangshetti, J. N. Ansari, S. A. M. K. Shinde, D. B. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 163.
(b) da Silva Maia, A. F.; Siqueira, R. P.; de Oliveira, F. M.; Ferreira, J. G.; da Silva, S. F.; Caiuby, C. A. D.; de Oliveira, L. L.; de Paula, S. O.; Souza, R. A. C.; Guilardi, S.; Bressan, G. C.; Teixeira, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2810.
- [13] (a) Heravi, M. M.; Rasmi, V.; Bamoharram, F. F. Sadjadi, S.; Fotouhi, L.; Sadjadi, S.; Bakavoli, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 4109.
(b) Rastegari, F.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Moghadam, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15274.
- [14] (a) Zambre, S. S.; Darandale, S. N.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Arabian. J. Chem.* **2016**, *9*, 1416.
(b) Landge, S. M.; Berryman, M.; Török, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4505.
- [15] Kore, R.; Srivastava, R. *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 1420.
- [16] Palillero-Cisneros, A.; Bedolla-Medrano, M.; Ordóñez, M. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 4174.
- [17] Bassin, J. P.; Anagani, B.; Benham, C.; Goyal, M.; Hashemian, M.; Gerhard, U. *Molecules.* **2016**, *21*, 967.
- [18] (a) Yu, C. G.; Huang, H.; Li, X. M.; Zhang, Y. T.; Li, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9240.
(b) Balaraman, K.; Ding, R. S.; Wolf, C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4165.

Aniline-Promoted Synthesis of Isobenzofuranone Derivatives

Yuan, Shuo Wang, Si-Xi Chen, Jin-Jie Zhao, Long-Fei Yu, Bin* Liu, Hong-Min*



We firstly report the aniline-promoted cascade reactions for the synthesis of isobenzofuranone derivatives starting from 2-carboxybenzaldehyde and substituted acetophenones under mild reaction conditions, in which one C-C bond, one C-O bond, and one chiral center were formed in a single operation.