

联二烯丁基硫醚衍生物合成呋喃的反应

彭玲玲, 张秀, 马洁, 仲真珍, 张喆, 成素芳, 张艳, 王剑波*

北京大学化学与分子工程学院, 生物有机与分子工程教育部重点实验室, 北京分子科学国家实验室, 北京 100871

* 通讯作者, E-mail: mailto:wangjb@pku.edu.cn

收稿日期: 2009-07-08; 接受日期: 2009-07-09

摘要 本文报道以联二烯丁基硫醚为起始物的呋喃衍生物的合成方法. 实验结果表明, β -联二烯丁基硫醚醇在氢化钠的作用下以很高的收率环化生成一个苯硫基离去的呋喃产物, β -联二烯丁基硫醚醛与外加亲核试剂作用后能得到多一个取代的类似呋喃产物, 而 β -联二烯丁基硫醚酮在 P_2O_5 的促进下也能环化生成呋喃衍生物.

关键词

呋喃

联烯

合成方法

亲核反应

1 引言

呋喃作为代表性的五元杂环, 存在于许多有重要生物活性的天然产物中, 也是很多材料分子或大环化合物的结构单元^[1]. 它们在有机合成化学中可以作为重要的有机中间体进行各种转化反应, 因此合成各种多取代呋喃衍生物一直吸引着众多合成化学家的广泛兴趣^[2~7].

关于呋喃化合物的合成有非常多的文献报道, 经典的有 Paal-Knorr 呋喃合成法和 Feist-Bénary 呋喃合成法^[8,9]. 近些年来利用金属催化合成呋喃化合物的方法有很多报道. 1990 年, Marshall 小组报道了采用 Rh(I) 或 Ag(I) 来催化 α -联烯酮发生自身环化得到多取代呋喃产物(图 1)^[10], 他们围绕这个体系开展了很多工作^[11,12]. 后来 Hashmi 小组又开发了 Pd(II)^[13,14],

Au(III)^[15] 的催化体系, 麻生明小组发展了 Pd(0)^[16] 的催化. 2006 年, 支志明小组采用一个带有卟啉配体的 Au(III) 作为催化剂也能非常好地实现这一转化^[17].

最近我们研究了 β -羰基联二烯丁基硫醚在 $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ 或 $PtCl_2$ 的催化下重排生成呋喃衍生物的反应, 并进一步从更方便易得的原料 α -重氮羰基化合物和炔丙基硫醚出发, 先后采用两种催化剂或采用一种催化剂促进两步重排反应来制备呋喃衍生物, 反应非常高效(图 2)^[18].

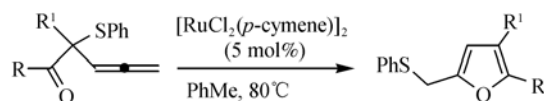


图 2 β -羰基联二烯丁基硫醚金属催化下重排生成呋喃

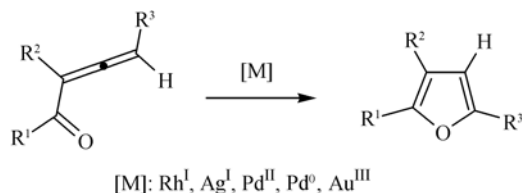


图 1 α -联烯酮在过渡金属催化下环化生成呋喃的反应

在进一步的研究中, 我们发现 β -羰基联二烯丁基硫醚醇在碱的作用下可以高效地环化生成呋喃产物. 此外, β -联二烯丁基硫醚酮在 P_2O_5 的促进下也能环化生成呋喃衍生物(图 3). 这些反应可以发展为合成多取代呋喃衍生物的有效方法. 本文报道关于该反应的详细研究.

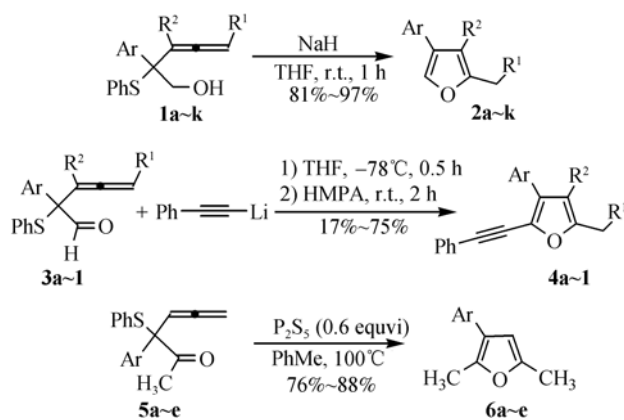


图 3 联二烯丁基硫醚醇衍生物出发合成呋喃衍生物

2 实验部分

2.1 试剂和仪器

(1) 试剂. 实验过程所用的溶剂和试剂都是 A.R. 级. 石油醚(30~60℃)和乙酸乙酯经常压蒸馏. 所有常规溶剂经过蒸馏后使用. 二氯甲烷经 CaH_2 处理, 四氢呋喃、乙醚、甲苯用金属钠处理. 乙腈, 1,2-二氯乙烷用 CaH_2 回流处理.

(2) 仪器. 实验所用玻璃仪器均在高纯氮气氛围下灼烧除水除氧; 对水和空气敏感的试剂严格按照无水无氧操作注射器加料. 大部分试剂从 Alfa, Aldrich 和 Acros 购买. 熔点: Yanaco 熔点测定仪(日本芝山制作社)(温度计未经校正). IR 光谱由 Thermo Electron Corporation Nicolet AVATAR 330 FT-IR 红外仪测定, 质谱由 VG-ZAB-HS 质谱仪测得, 元素分析由 Elementar Vario 型有机元素分析仪得到. ^1H NMR 用 Varian Mercury 200 和 300 核磁共振仪在 200 MHz 和 300 MHz 及 Bruker ARX 400 核磁共振仪在 400 MHz 测定. 四甲基硅烷(Me_4Si)为内标, 化学位移以 ppm 报告, 偶合常数的单位为 Hz. ^{13}C NMR 用 Varian Mercury 200 和 300 核磁共振仪在 50 MHz 和 75 MHz 以及 Bruker ARX 400 核磁共振仪在 100 MHz 测定.

2.2 β -联二烯丁基硫醚醇 1a~k 的制备

芳基重氮甲酯和炔丙基硫醚在 $\text{Rh}(\text{II})$ 或者 $\text{Cu}(\text{I})$ 催化剂作用下经过金属卡宾-叶立德-[2,3]重排反应最终可以一步生成 β -甲酯基联二烯丁基硫醚^[18-20]. 从对应的酯出发经一步还原转化方便地合成了一系列 β -联二烯丁基硫醚醇 1a~k.

2.3 β -联二烯丁基硫醚醇 1a~k 在 NaH 的作用下生成呋喃的反应

氮气保护下, 25 mL 圆底烧瓶中, 加入粉末状 NaH(60%, 含矿物油, 0.6 mmol), 为了除掉矿物油(与产物分离困难)加入 2 mL 左右重蒸石油醚, 搅拌 2 min, 静置待溶液澄清后, 用吸管将石油醚尽量取出. 加入无水 THF(10 mL)和底物 1(0.5 mmol), TLC 监测原料消失后, 饱和氯化钠水溶液淬灭, 乙醚萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤旋干溶剂, 得到的残余物经硅胶柱(以石油醚为洗提液)分离纯化得到呋喃产物 2.

2-甲基-4-苯基呋喃 (2a) 产率: 97%. IR (film) 2922, 1127, 909, 746, 734, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.32 (s, 3 H), 6.30 (s, 1 H), 7.20~7.26 (m, 1 H), 7.31~7.37 (m, 2 H), 7.43~7.47 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.59, 104.84, 125.65, 126.71, 127.16, 128.70, 132.83, 136.60, 153.24; EI-MS (m/z): 158 (M^+ , 100), 306 (3), 129 (67), 115 (1), 77 (11).

2-甲基-4-(3,4-二氯苯基)呋喃 (2b) 产率: 90%. IR (film) 1761, 1555, 1473, 1134, 1029, 800, 652 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.31 (s, 3 H), 6.22 (s, 1 H), 7.23 (dd, $J=2.1, 8.4$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=0.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.52, 104.46, 124.80, 125.16, 127.29, 130.26, 130.55, 132.69, 132.97, 137.17, 153.79; EI-MS (m/z): 226 (M^+ , 100), 197 (18), 162 (29), 128 (37). HRMS 计算值: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}^{35}\text{Cl}_2$ [M^+] 225.99522; 实验值: 225.99545.

2-甲基-4-(4-甲氧苯基)呋喃 (2c) 产率: 92%. IR (film) 2954, 1557, 1504, 1251, 1124, 1031, 835, 805, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.30 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.24 (t, $J=0.9$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J=2.4, 6.6$ Hz, 2 H), 7.36 (dd, $J=2.4, 6.6$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J=0.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.53, 55.18, 104.84, 114.09, 125.43, 126.73, 135.72, 153.02, 158.50; EI-MS (m/z): 188 (M^+ , 100), 173 (57), 159 (12), 145 (16), 115 (23).

2-甲基-4-(4-氯苯基)呋喃 (2d) 产率: 99%. IR (film) 2924, 1132, 1096, 908, 832, 800, 735 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.31 (s, 3 H), 6.23 (s, 1 H),

7.28~7.36 (m, 4 H), 7.54(d, $J=0.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.52, 104.65, 126.12, 126.81, 128.82, 131.32, 132.27, 136.72, 153.50; EI-MS (m/z): 192 (M^+ , 100), 163 (21), 149 (8), 129 (48).

2-甲基-4-(4-溴苯基)呋喃 (**2e**) 产率: 92%. IR (film) 2924, 1131, 908, 830, 800, 734 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.32 (s, 3 H), 6.24 (s, 1 H), 7.30 (dd, $J=2.1, 6.6$ Hz, 2 H), 7.46 (dd, $J=2.1, 6.6$ Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.55, 104.60, 120.31, 126.16, 127.16, 131.76, 136.75, 153.53; EI-MS (m/z): 236 (M^+ , 100), 207 (15), 128 (56), 111 (23), 71 (39).

2-甲基-4-(4-甲基苯基)呋喃 (**2f**) 产率: 94%. IR (film) 2917, 1558, 1129, 909, 805, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.31 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 6.27 (s, 1 H), 7.14~7.17 (m, 2 H), 7.33~7.36 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.58, 21.10, 104.87, 125.54, 127.11, 129.03, 129.37, 136.24, 136.36, 153.06; EI-MS (m/z): 172 (M^+ , 100), 143 (27), 129 (40), 115 (14).

2-甲基-4-(3-甲氧苯基)呋喃 (**2g**) 产率: 90%. IR (film) 2958, 2835, 1604, 1579, 1228, 1166, 1128, 1043, 920, 831, 823, 779, 690 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.30 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.28 (s, 1 H), 6.76~6.80 (m, 1 H), 6.98~7.06 (m, 2 H), 7.23~7.28 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.50, 55.09, 104.87, 111.39, 111.96, 118.17, 127.03, 129.66, 134.17, 136.77, 153.16, 159.85; EI-MS (m/z): 188 (M^+ , 100), 159 (18), 145 (17), 129 (12), 115 (28). HRMS 计算值: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ [M^+] 188.0837; 实验值: 188.0835.

2-甲基-4-(3-氯苯基)呋喃 (**2h**) 产率: 96%. IR (film) 2921, 1599, 1132, 919, 783, 761, 686 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.32 (s, 3 H), 6.26 (s, 1 H), 7.20~7.33 (m, 3 H), 7.42~7.43 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.52, 104.61, 123.68, 125.65, 126.63, 129.03, 129.38, 129.90, 134.54, 137.06, 153.56; EI-MS (m/z): 192 (M^+ , 100), 163 (20), 149 (8), 129 (70), 110 (22). HRMS 计算值: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}^{35}\text{Cl}$ [M^+] 192.0342; 实验值: 192.0344.

2-甲基-4-(1-萘基)呋喃 (**2i**) 产率: 95%. IR (film) 3046, 1126, 918, 798, 776, 664 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.37 (s, 3 H), 6.29 (s, 1 H),

7.41~7.49 (m, 5 H), 7.75~7.80 (m, 1 H), 7.83~7.87 (m, 1 H), 8.16~8.20 (m, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.57, 108.49, 125.42, 125.56, 125.70, 125.75, 126.00, 126.53, 127.50, 128.32, 131.23, 131.71, 133.82, 138.53, 152.33; EI-MS (m/z): 208 (M^+ , 100), 193 (15), 179 (26), 165 (71), 152 (18), 89 (10). HRMS 计算值: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$ [M^+] 208.0888; 实验值: 208.0887.

2,3-二甲基-4-苯基呋喃 (**2j**) 产率: 81%. IR (film) 2924, 1758, 1139, 980, 903, 751, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.03 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 7.27~7.46 (m, 6 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 9.20, 11.59, 113.09, 126.62, 127.75, 128.46, 128.87, 133.41, 136.65, 148.52; EI-MS (m/z): 172 (M^+ , 100), 157 (11), 143 (39), 129 (67), 115 (20), 77 (11).

2-正戊基-4-苯基呋喃 (**2k**) 反应时间为 1.5 h, 产率: 86%. IR (film) 2956, 2928, 2859, 1553, 1451, 1131, 927, 805, 767, 742, 693 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.32~1.38 (m, 4 H), 1.62~1.72 (m, 2 H), 2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 7.20~7.51 (m, 5 H), 7.58(d, $J=0.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.99, 22.41, 27.62, 28.05, 31.36, 103.94, 125.62, 126.65, 126.88, 128.67, 132.90, 136.49, 157.73; EI-MS (m/z): 214 (M^+ , 61), 171 (15), 157 (100), 128 (42), 115 (11), 77 (8).

2.4 β -联二烯丁基硫醚醛 **3a~l** 与苯乙炔基锂的反应

氮气保护下, 50 mL三口瓶中, 将苯乙炔(0.45 mmol)溶于无水 THF 溶剂(5 mL)中, 将体系置于 -78°C 干冰丙酮浴中, 用注射器抽取 $t\text{-BuLi}$ (1.5 M 正戊烷溶液, 0.36 mmol)缓慢滴加进反应体系中. 保持 -78°C 反应 30 min 后, 用恒压滴液漏斗滴加醛 **3**(0.30 mmol)的 THF 溶液(5 mL). 滴完后反应约 20 min TLC 监测原料消失, 此时再向反应体系中加入 HMPA(0.90 mmol), 撤掉冷浴, 体系自然升至室温反应. TLC 监测上一步中的产物消失后, 反应体系用饱和氯化胺水溶液淬灭, 乙醚萃取 3 次, 无水硫酸镁干燥, 过滤旋干溶剂, 得到的残余物经硅胶柱(以石油醚为洗提液)分离纯化得到呋喃产物 **4**.

2-苯乙炔基-3-苯基-5-甲基呋喃 (**4a**) 产率: 62%. IR (film) 3060, 2196, 1482, 1158, 958, 755, 764, 690 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.34 (d, $J=$

0.9 Hz, 3 H), 6.34 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H), 7.27~7.44 (m, 6 H), 7.51~7.54 (m, 2 H), 7.80~7.84 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.87, 80.85, 95.89, 106.71, 122.66, 126.67, 127.38, 128.38, 128.43, 128.55, 130.70, 131.17, 132.26, 153.80; EI-MS (m/z): 258 (M^+ , 81), 232 (20), 215 (45), 123 (100), 77 (21), 45 (46). HRMS 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}$ [M^+] 258.1045; 实验值: 258.1047.

2-苯乙炔基-3-(4-甲基苯基)-5-甲基咪喃 (**4b**) 产率: 61%. IR (film) 2918, 2200, 1554, 1485, 1442, 1156, 958, 823, 805, 754, 689 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.33 (d, $J=0.9$ Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 6.31 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H), 7.20~7.23 (m, 2 H), 7.32~7.36 (m, 3 H), 7.51~7.54 (m, 2 H), 7.70~7.73 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.84, 21.20, 81.00, 95.88, 106.69, 122.74, 126.54, 128.34, 129.23, 129.34, 130.74, 131.10, 137.17, 153.67; EI-MS (m/z): 272 (M^+ , 100), 257 (4), 229 (54), 145 (16). HRMS 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}$ [M^+] 272.1201; 实验值: 207.1203.

2-苯乙炔基-3-(3-甲氧基苯基)-5-甲基咪喃 (**4c**) 产率: 62%. IR (film) 2953, 2204, 1603, 1465, 1284, 1266, 1233, 1166, 1048, 1014, 780, 755, 688 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.35 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 6.84~6.88 (m, 1 H), 7.30~7.55 (m, 8 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.85, 55.16, 80.82, 96.10, 106.75, 111.97, 113.24, 119.16, 122.59, 128.03, 128.38, 128.47, 129.52, 130.56, 131.16, 133.54, 153.79, 159.73; EI-MS (m/z): 288 (M^+ , 100), 273 (16), 245 (75), 202 (24), 105 (24), 77 (12). HRMS 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ [M^+] 288.1150; 实验值: 288.1150.

2-苯乙炔基-3-(2-噻吩基)-5-甲基咪喃 (**4f**) 产率: 66%. IR (film) 2919, 1608, 1565, 1484, 1442, 1257, 1226, 1158, 802, 754, 689 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.34 (d, $J=0.6$ Hz, 3 H), 6.31 (d, $J=0.6$ Hz, 1 H), 7.06~7.09 (m, 1 H), 7.25~7.30 (m, 1 H), 7.36~7.41 (m, 4 H), 7.58~7.61 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.83, 80.34, 98.32, 106.33, 122.63, 124.48, 124.57, 125.74, 127.25, 128.42, 128.53, 130.38, 131.11, 134.74, 153.83; EI-MS (m/z): 264 (M^+ , 100), 235 (5), 221 (58), 176 (9), 129 (10). HRMS 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{OS}$ [M^+] 264.0609; 实验值: 264.0603.

2-苯乙炔基-3-(4-氯苯基)-5-甲基咪喃 (**4g**) 产

率: 62%. IR (film) 3050, 2917, 2192, 1550, 1497, 1482, 1093, 1070, 958, 833, 803, 754, 688 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.36 (s, 3 H), 6.31 (s, 1 H), 7.35~7.40 (m, 5 H), 7.49~7.54 (m, 2 H), 7.73~7.76 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.87, 80.49, 96.28, 106.49, 122.44, 127.90, 128.45, 128.62, 128.73, 130.80, 131.20, 133.05, 154.02;

2-苯乙炔基-3-苯基-4,5-二甲基咪喃 (**4k**) 产率: 67%. IR (film) 3063, 2918, 2205, 1483, 1442, 1256, 1169, 1006, 769, 754, 699, 690 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.02 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 7.21~7.60 (m, 10 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 9.40, 11.93, 80.60, 94.52, 114.70, 122.81, 127.21, 128.12, 128.27, 128.72, 131.04, 131.97, 132.59, 149.73; EI-MS (m/z): 229 (M^+ , 41), 145 (20), 77 (8), 43 (11). HRMS 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}$ [M^+] 272.1201; 实验值: 272.1201.

2.5 β -联二烯丁基硫醚酮 **5a~e** 在 P_2S_5 促进下合成咪喃的反应

氮气保护下, 25 mL 圆底烧瓶中, 将底物酮 **5** (0.5 mmol), P_2S_5 (0.3 mmol) 混合于无水甲苯 (5 mL) 中, 油浴 100°C 下反应, TLC 监测约 1~2 h 后反应完成. 直接旋干溶剂, 得到的残余物经硅胶柱 (以石油醚为洗脱液) 分离纯化得到咪喃产物 **6**.

2,5-二甲基-3-(4-溴苯基)咪喃 (**6a**) 产率: 81%. IR (film) 3054, 2918, 1577, 1488, 1221, 1074, 1007, 981, 829, 799, 739, 688 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.26 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 6.05 (s, 1 H), 7.18~7.21 (m, 2 H), 7.45~7.48 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 12.92, 13.31, 106.59, 119.76, 120.40, 128.81, 131.52, 133.41, 145.92, 149.92; EI-MS (m/z): 250 (M^+ , 100), 207 (10), 170 (19), 128 (60), 43 (85).

2,5-二甲基-3-苯基咪喃 (**6b**) 产率: 88%. IR (film) 3056, 2919, 1602, 1581, 1440, 1220, 1009, 980, 926, 765, 744, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.28 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 6.11 (s, 1 H), 7.36~7.38 (m, 5 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 12.94, 13.37, 106.92, 121.40, 126.01, 127.34, 128.47, 134.53, 145.76, 149.69; EI-MS (m/z): 172 (M^+ , 100), 157 (21), 129 (52), 43 (49).

2,5-二甲基-3-(4-氯苯基)咪喃 (**6c**) 产率: 87%. IR (film) 3064, 2919, 1579, 1493, 1222, 1093, 1007,

982, 927, 832, 798, 740, 687 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.27 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 7.25~7.34 (m, 4 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 12.91, 13.32, 106.67, 120.41, 128.50, 128.61, 131.74, 133.00, 145.93, 149.92; EI-MS (m/z): 206 (M^+ , 100), 191 (12), 163 (18), 128 (24), 43 (46).

2,5-二甲基-3-(3,4-二氯苯基)呋喃 (**6d**) 产率: 76%. IR (film) 2920, 1596, 1578, 1477, 1224, 1135, 1028, 799, 739, 687 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.27 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 6.05 (s, 1 H), 7.15~7.18 (m, 1 H), 7.39~7.43 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.00, 13.32, 106.43, 119.49, 126.49, 128.93, 130.35, 130.44, 132.48, 134.66, 146.44, 150.21; EI-MS (m/z): 240 (M^+ , 100), 225 (12), 197 (16), 162 (31), 141 (23), 43 (91).

2,5-二甲基-3-(3-甲基苯基)呋喃 (**6e**) 产率: 85%. IR (film) 2920, 1608, 1222, 845, 784, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.28 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 6.10 (s, 1 H), 7.04~7.07 (m, 1 H), 7.15~7.29 (m, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 12.94, 13.38, 21.48, 106.99, 121.44, 124.45, 126.81, 128.11, 128.38, 134.47, 138.01, 145.70, 149.60; EI-MS (m/z): 186 (M^+ , 100), 171 (30), 143 (35), 128 (26), 115 (16), 43 (40).

3 结果与讨论

3.1 反应底物的普适性研究

β -联二烯丁基硫醚醇 **1** 的制备非常方便. 我们试图在 **1a** 的羟基上连上其它官能团的反应中发现, 在 NaH 的作用下, 在 THF 中室温下反应 1 h 能发生自身的环化, 以 97% 的收率得到一个苯硫基离去的呋喃产物 **2**. 机理可能是这样的: NaH 去除底物 **1a** 中羟基的质子生成 **7**, 氧负离子进攻联烯中间的碳关环, 苯硫基团离去形成五元环中间体 **8**, 再发生重排就得到呋喃产物 **2**, 离去的苯硫基在体系中二聚形成 PhSSPh (图 4).

一般情况下, 没有被官能团或过渡金属活化的联烯并不容易接受亲核基团的进攻. 在我们的体系中, 羟基进攻联烯关环, 苯硫基离去从而生成芳香共轭的呋喃衍生物是反应发生的驱动.

苯硫基是一个很好的离去基团, Tsay 小组报道过

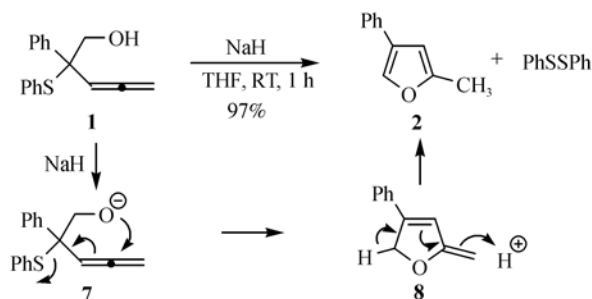


图 4 β -联二烯丁基硫醚醇在 NaH 作用下生成呋喃

含有苯硫基的 β -联烯醇 **9** 在 HgCl_2 的作用下, 羟基对联烯发生分子内亲核进攻, 经由中间体 **10**, 环化生成呋喃产物 **11**, 其中也发生了苯硫基的离去 (图 5)^[21].

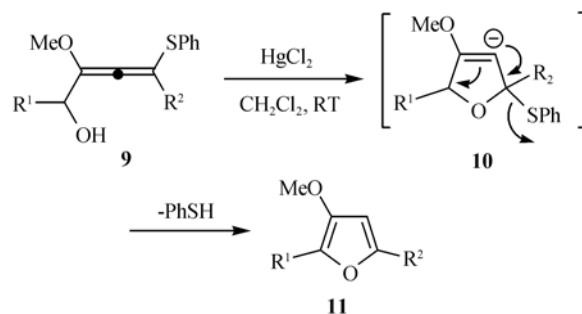


图 5 汞作用下含有苯硫基的 β -联烯醇环化生成呋喃

而 Luh 小组报道的反应中, 炔丙基乙二缩硫酮 **12** 与烷基铜锂试剂作用后, 生成联烯基铜 **13**, **13** 与加入的醛或亚胺进行原位的加成得到 **14**, **14** 能发生自身环化脱去一分子硫醇得到呋喃或吡咯产物 **15** (图 6)^[22].

综上所述, β -联二烯丁基硫醚醇 **1** 的制备不仅简

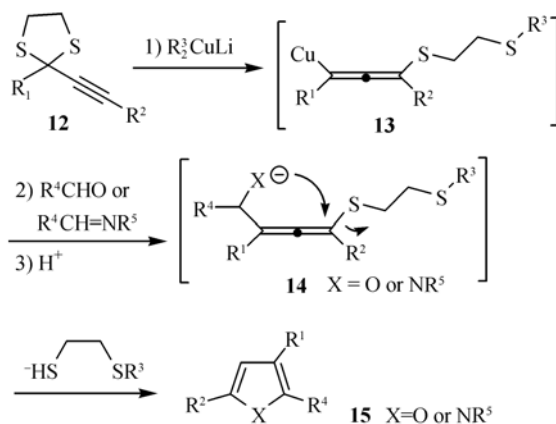
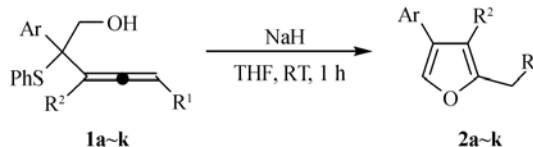


图 6 烷基铜锂作用下炔丙基乙二缩硫酮与醛或亚胺的反应

单, 而且能方便、高效转化为 2,4-二取代的呋喃产物, 是一种很好的合成呋喃衍生物的新方法, 于是我们对这个反应的底物进行了拓展.

底物主要改变了各种 Ar 取代, Ar 上有供电子取代或拉电子取代基团时对反应的影响不大(**1a-i**). 联烯部分有取代基的底物也能发生反应, 收率略低. 当 R^2 为甲基时, 反应得到 2,3,4-三取代的呋喃产物 **2j**. 当 R^1 为正丁基时, **1k** 可能由于位阻原因反应稍慢一些(表 1).

表 1 底物 **1a-k** 在 NaH 的作用下生成呋喃



Entry	Substrate (1 , Ar, R^1 , R^2)	Yield (%) ^{a)}
1	1a , Ph, H, H	97
2	1b , 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , H, H	90
3	1c , 4-MeOC ₆ H ₄ , H, H	92
4	1d , 4-ClC ₆ H ₄ , H, H	99
5	1e , 4-BrC ₆ H ₄ , H, H	92
6	1f , 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , H, H	94
7	1g , 3-MeOC ₆ H ₄ , H, H	90
8	1h , 3-ClC ₆ H ₄ , H, H	96
9	1i , 1-Naphthyl, H, H	95
10	1j , Ph, H, CH ₃	81
11	1k , Ph, <i>n</i> Bu, H	86 ^{b)}

a) 硅胶柱层析后得到的产率; b) 反应时间为 1.5 h

3.2 反应的拓展

从β-联二烯丁基硫醚醇出发主要只能合成 2,4-二取代的呋喃衍生物. 这个反应中氧负离子的产生也是一个关键的驱动, 由此出发, 我们进一步思考了这个反应的拓展. β-联二烯丁基硫醚醛与加入的亲核试剂发生加成, 也能原位产生一个氧负离子, 如果它能发生与上面反应类似的过程就可以合成多一个取代的呋喃衍生物了, 而且将原来分子内的反应变成了分子间的反应, 底物拓展上也可以灵活很多.

我们合成了β-联二烯丁基硫醚醛 **3a** 后, 首先对亲核试剂进行了考察. 可能是由于活性太高的原因, 体系中加入甲基锂后原料分解, 没有呋喃产物生成. 加入甲基格氏试剂, 乙炔基格氏试剂, 苯乙炔基锂试

剂低温下反应时都能很好地发生第一步亲核加成反应, 而只有通过添加 HMPA, 反应温度升到室温才能继续原位地发生环化以中等收率得到预想的呋喃产物 **4a**. 不加入 HMPA 的情况下, 我们能以很高收率分离得到第一步亲核加成的醇产物 **16** ($M = H$). 我们也尝试了以苯乙炔基钠作为亲核试剂, 在 -78℃ 与 **3a** 作用 0.5 h 后升至室温反应, 不用添加 HMPA 就可以直接得到呋喃产物 **4a**. 这可能是由于金属阳离子对 Mg(II), Li(I) 与氧负离子结合得比 Na(I) 要紧, 使得氧负离子的亲核性没有 Na(I) 作为阳离子对时强, 需要加入添加剂 HMPA 与金属离子络合, 氧负离子才能够有效地进攻联烯基团生成呋喃产物. 上述的反应中, 苯乙炔基锂是采用苯乙炔与 *t*-BuLi 在 -78℃, THF 溶剂中反应 0.5 h 原位制备的, 而苯乙炔基钠是由苯乙炔与 NaN(Si(CH₃)₃)₂ 在 -78℃, THF 溶剂中反应 0.5 h 原位制备的(图 7). 在后来的实验中, 我们采用 *t*-BuLi 与苯乙炔在 -78℃ 下制备的苯乙炔基锂作为亲核试剂, 以 **3a** 为底物, 从添加剂、溶剂以及反应的加料顺序等方面对反应条件作了进一步的摸索. 我们发现 TMEDA 作为添加剂时也能有效的络合锂离子增强氧负离子的活性, 以相近的收率得到呋喃产物. 而换用乙醚或甲苯作溶剂时, 反应收率大大降低. 我们也尝试了将添加剂 HMPA 或 TMEDA 在制备苯乙炔基负离子一步就加入体系, 这时反应体系比较杂乱, 可能由于苯乙炔基负离子受到活化后, 与β-联二烯丁基硫醚醛发生加成一步反应性就不好.

综合各种因素, 我们最后采用 *t*-BuLi 与苯乙炔作用原位制备的苯乙炔基锂作为亲核试剂, 与一系列β-联二烯丁基硫醚醛底物 **3b-l** 作用生成 2-苯乙炔基取代的呋喃产物的反应进行了研究, 反应中 HMPA 都是在第一步的加成反应完后再加入的(表 2). 我们发现, 电子效应对这个反应有很大的影响. 当醛底物中

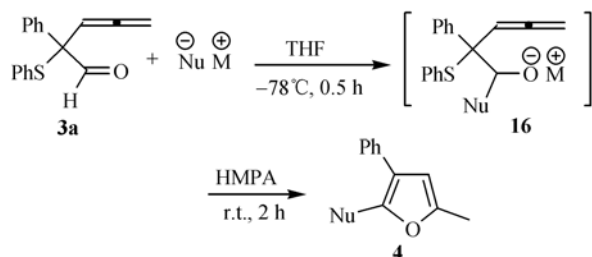


图 7 β-联二烯丁基硫醚醛 **3a** 与亲核试剂的反应

芳基 Ar 上有拉电子取代基时, 反应的效果较差 (Entries 7~10), 当 Ar=3,4-Cl₂C₆H₃ 时, 反应只能得到极少量的产物(entry 10). 在这几个反应体系中, 都能分离得到一个极性较大的副产物, 可能是几个不对映异构体或顺反异构体的混合物, 对于其结构我们还不很清楚, 应该是苯乙炔基负离子与醛加成后, 由于拉电子基团的影响发生了其它途径的重排生成的副产物. 如果能够确定出这些副产物的结构, 借此探寻副反应发生的机理, 我们将有可能针对性地改变反应条件, 提高生成呋喃产物的反应收率. 关于 Ar 基团的电子效应对反应的影响, 还有待作进一步的研究. 与前面β-联二烯丁基硫醇在 NaH 作用下的反应类似, β-联二烯丁基硫醚醛底物中联烯部分有取代基时反应也能顺利进行(entries 11,12).

这个反应加料步骤多, 对无水条件的要求比较高, 操作上不太好把握, 我们没有能优化出更好的反应条件来提高反应的收率, 亲核试剂的种类也有待进一步拓展. 此外, 这个反应中生成的呋喃产物极性都很小, 与体系中生成的副产物 PhSSPh 分离困难, 影响产物的纯度, 可以考虑将底物中的苯硫基换成 4-甲氧苯硫基, 使得二聚的硫醚副产物极性变大与呋喃产物能很好的分离.

表 2 β-联二烯丁基硫醚醛 3a-1 与苯乙炔基锂的反应

Entry	Substrate (3, Ar, R ¹ , R ²)	Yield (%) ^{a)}
1	3a, C ₆ H ₅ , H, H	62
2	3b, 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , H, H	61
3	3c, 3-MeOC ₆ H ₄ , H, H	62
4	3d, 4-MeOC ₆ H ₄ , H, H	66
5	3e, 2-Naphthyl, H, H	75
6	3f, 2-Thienyl, H, H	27
7	3g, 4-ClC ₆ H ₄ , H, H	42
8	3h, 4-BrC ₆ H ₄ , H, H	24
9	3i, 3-ClC ₆ H ₄ , H, H	17
10	3j, 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , H, H	trace
11	3k, Ph, H, CH ₃	67
12	3l, Ph, ⁿ Bu, H	50

a) 硅胶柱层析后得到的产率

3.3 反应的进一步拓展

我们也考虑将醛底物中的羰基转换为硫羰基, 考察在类似的条件下是否能发生β位硫负离子对联烯发生分子内亲核进攻关环生成噻吩的反应.

Lawesson 试剂(L.R.,图 8) 是比较常用的硫化试剂, 能够将醛、酮、酰胺和酯等底物中的羰基转变为相应的硫羰基. 我们首先以β-联二烯丁基硫醚酮 5a 为底物, 加入 1.2 当量的 Lawesson 试剂试图将其转化为对应的硫羰基化合物, 但在甲苯中 100℃反应 5 h 后, 以 97%的收率得到了一个呋喃产物 6a. 如果不加入 Lawesson 试剂, 其他条件不变, 底物酮自身并不会在加热条件下发生环化生成呋喃产物.

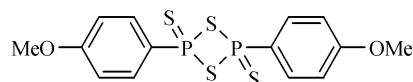


图 8 Lawesson 试剂

Lawesson 试剂将羰基转化为硫羰基的作用机理如下(图 9): 首先是二聚形式的 L.R.裂解为单体 17, 17 与羰基化合物作用形成四元环中间体 18, 18 逆向开环就得到 19 和硫羰基产物. 在我们的反应中, Lawesson 试剂并未起到硫化试剂的作用参与到产物结构的构建中, 而是以某种方式活化了羰基, 促进了底物自身的重排环化. 我们推测 Lawesson 试剂所起的作用是 17 中的硫负离子进攻底物 5a 中的羰基产生氧负离子, 氧负离子没有进攻磷形成四元环中间体 7, 而是进攻了联烯中间的碳环化生成呋喃产物 6a.

Lawesson 试剂在我们的反应中是作为亲核试剂, 进攻羰基生成氧负离子从而启动环化生成呋喃产物. 我们决定尝试一些形式更为简单的亲核试剂看是否能促进这个反应的发生, 同时也希望能发现一些新的反应. 于是我们以β-联二烯丁基硫醚酮 5b 为底物,

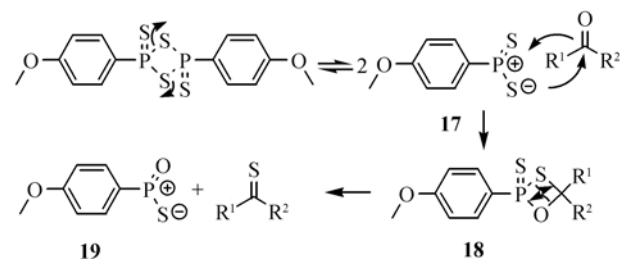
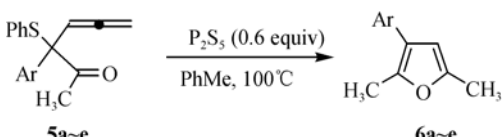


图 9 Lawesson 试剂转化羰基为硫羰基的机理

分别与 1 当量的各种亲核试剂进行反应, 包括无机的亲核试剂 I_2 , KI , Na_2S 以及有机的亲核试剂 $MeONa$, $DMSO$, P_2S_5 , 最后发现只有在与 Lawesson 试剂一样有硫羰基化作用的 P_2S_5 的作用下, 能以 88% 的收率得到呋喃产物 **6b**.

P_2S_5 价格便宜, 比较经济, 我们决定采用 P_2S_5 来促进 β -联二烯丁基硫醚酮合成呋喃的反应. 我们发现反应必须要加入 0.5 当量以上的 P_2S_5 才能将底物全部转化为呋喃产物, 说明 P_2S_5 在反应过程中状态发生了改变, 不能实现催化循环. 我们最后优化好的条件是加入 0.6 当量的 P_2S_5 , 在甲苯中 100°C 下反应.

表 3 β -联二烯丁基硫醚酮 **5a-e** 在 P_2S_5 促进下合成呋喃的反应



Entry	Substrate (5 , Ar)	Yield (%) ^{a)}
1	a , 4-BrC ₆ H ₄	81
2	b , Ph	88
3	c , 4-ClC ₆ H ₄	87
4	d , 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	76
5	e , 3-MeC ₆ H ₄	85

a) 硅胶柱层析后得到的产率

在优化好的条件下, 我们初步对反应的普适性进行了考察, 各种 β -联二烯丁基硫醚酮 **5a-e** ($R = Me$) 在 P_2S_5 作用下都能很好的发生环化生成对应的呋喃产物, 改变 Ar 取代基时对反应的影响不大(表 3). 而同样的条件下, β -联二烯丁基硫醚醛 **6a** 不能转化为对应的呋喃产物.

这个反应同样存在着产物与体系中生成的副产

物 $PhSSPh$ 分离较困难的问题, 影响了产物的纯度. 这个反应我们只是作了非常初步的研究, 底物的普适性还有待进一步拓展.

我们认为可能的反应的机理如下(图 10): 首先 P_2S_5 中硫原子的孤对电子进攻底物 **5b** 中的酮羰基, 形成氧负离子的中间体 **20**, 氧负离子进攻联烯中间的碳关环形成中间体 **21**, 最后磷硫试剂离去异构化生成呋喃产物, 而磷硫试剂以何种状态离去以及离去后以何种状态存在于体系中我们还不是很清楚, 反应的具体机制还有待进一步的研究.

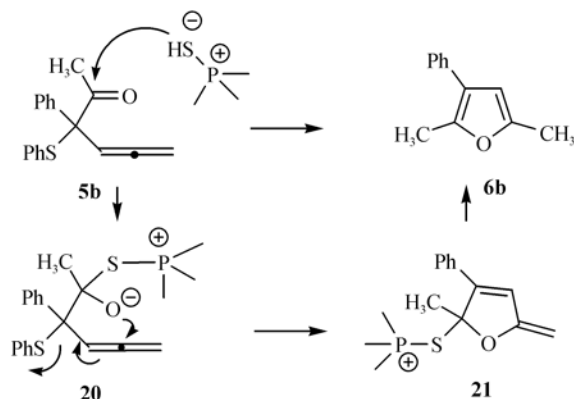


图 10 反应可能的机理

4 结论

我们研究了 β 位含有各种氧官能团的联二烯丁基硫醚衍生物, 包括醇、醛以及酮底物, 在不同的反应条件下分别生成多取代的呋喃衍生物的反应. 这些反应的优点是原料制备方便, 而采用 β -联二烯丁基硫醚醇和 β -联二烯丁基硫醚酮为底物时, 反应操作简单, 产物收率也非常高.

致谢 本工作得到国家自然科学基金(批准号: 20832002, 20772003, 20821062)和国家重点基础研究发展计划(编号: 2009CB825300)资助, 特此一并致谢.

参考文献

- 1 Keay B A, Dibble P W. Furans and Their Benzo Derivatives: Applications. in: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (eds: Katritzky A R, Rees C W, Scriven E F V). Oxford: Elsevier, 1996. 395—436
- 2 Donnelly D M X, Meegan M J. in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 4 (eds: Katritzky A R, Rees C W). Oxford: Pergamon, 1984. 657—712

- 3 Hou X L, Cheung H Y, Hon T Y, Kwan P L, Lo T H, Tong S Y T, Wong H N C. Regioselective syntheses of substituted furans. *Tetrahedron*, 1998, 54: 1955—2020 [\[DOI\]](#)
- 4 Kirsch S F. Syntheses of polysubstituted furans: recent developments. *Org Biomol Chem*, 2006, 4: 2076—2080 [\[DOI\]](#)
- 5 Beay B A. Synthesis of multi-substituted furan rings: The role of silicon. *Chem Soc Rev*, 1999, 28: 209—215 [\[DOI\]](#)
- 6 Cacchi S. Heterocycles via cyclization of alkynes promoted by organopalladium complexes. *J Organomet Chem*, 1999, 576: 42—64 [\[DOI\]](#)
- 7 Brown R C D. Developments in furan syntheses. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 850—852 [\[DOI\]](#)
- 8 Li J J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2005
- 9 Takayasu T, Mizuta Y, Nitta M. Studies on pyrimidine-annulated heterocycles: synthesis and function of novel 9-substituted cyclohepta[b]pyrimido[5, 4-d] furan -8,10(9H)-diones. *Heterocycles*, 2001, 54 (2): 601—606
- 10 Marshall J A, Robinson E D. A mild method for the synthesis of furans. Application to 2,5-bridged furano macrocyclic compounds. *J Org Chem*, 1990, 55: 3450—3451 [\[DOI\]](#)
- 11 Marshall J A, Wang X J. Synthesis of furans by silver(I)-promoted cyclization of allenyl ketones and aldehydes. *J Org Chem*, 1991, 56: 960—969 [\[DOI\]](#)
- 12 Marshall J A, Bartley G S. Observations regarding the Ag(I)-catalyzed conversion of allenones to furans. *J Org Chem*, 1994, 59: 7169—7171 [\[DOI\]](#)
- 13 Hashmi A S K. Transitionmetal catalyzed dimerization of allenyl ketones. *Angew Chem Int Ed*, 1995, 34: 1581—1583 [\[DOI\]](#)
- 14 Hashmi A S K, Ruppert T L, Knofel T, Bats J W. C—C-Bond formation by the palladium-catalyzed cycloisomerization/dimerization of terminal allenyl ketones: Selectivity and mechanistic aspects. *J Org Chem*, 1997, 62: 7295—7304 [\[DOI\]](#)
- 15 Hashmi A S K, Schwarz L, Choi J H, Frost T M. A new gold-catalyzed C—C bond formation. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 2285—2288 [\[DOI\]](#)
- 16 Ma S, Zhang J, Lu L. Pd(0)-catalyzed coupling cyclization reaction of aryl or 1alkenyl halides with 1,2-allenyl ketones: Scope and mechanism. An efficient assembly of 2,3,4-, 2,3,5-tri- and 2,3,4,5-tetrasubstituted furans. *Chem Eur J*, 2003, 9, 2447—2456 [\[DOI\]](#)
- 17 Zhou C Y, Chang P W H, Che C M. Gold(III) porphyrin-catalyzed cycloisomerization of allenones. *Org Lett*, 2006, 8: 325—328 [\[DOI\]](#)
- 18 Peng L, Zhang X, Ma M, Wang J. Transition metal catalyzed rearrangement of allenyl sulfides: A new approach to furan derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 1905—1908 [\[DOI\]](#)
- 19 Zhang X, Ma M, Wang J. Catalytic asymmetric [2,3]-sigmatropic rearrangement of sulfur ylides generated from carbenoids and propargyl sulfides. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14: 891—895 [\[DOI\]](#)
- 20 Ma M, Peng L, Li C, Zhang X, Wang J. Highly Stereoselective [2,3]-Sigmatropic rearrangement of sulfur ylide Generated through Cu(I) carbene and sulfides. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 15016—15017 [\[DOI\]](#)
- 21 Tso H H, Tsay H. A facile synthesis of 3-phenylthio and 3-methoxy substituted furans from 3-methoxy-1-phenylthio- 1-propyne. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 6869—6870 [\[DOI\]](#)
- 22 Lee C F, Yang L M, Hwu T Y, Feng A S, Tseng J C, Luh T Y. One-pot synthesis of substituted furans and pyrroles from propargylic dithioacetals. New annulation route to highly photoluminescent oligoaryls. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 4992—4993 [\[DOI\]](#)

Synthesis of furan from allenic sulfide derivatives

PENG LingLing, ZHANG Xiu, MA Jie, ZHONG ZhenZhen, ZHANG Zhe, ZHANG Yan & WANG JianBo^{*}

College of Chemistry, Peking University; Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education, Beijing National Laboratory of Molecular Sciences, Beijing 100871, China

Abstract: In this paper, we report the synthesis of furan derivatives from allenic sulfides. By the reaction with NaH, β -Hydroxyl allenic sulfides were found to generate furan products in excellent yields with the removal of phenylthio group. β -Aldehyde allenic sulfides were found to give similar furan products with one more substituent when treated with additional nucleophilic reagents. β -ketone allenic sulfides can also cyclize to give furan derivatives with the promotion of P_2O_5 .

Keywords: furan, allene, synthetic method, nucleophilic reaction