



(21)申請案號：101111474

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D307/79 (2006.01)

C07D307/80 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：王英基(TW)；陳伯淵(TW)

(74)代理人：高玉駿；楊祺雄

(56)參考文獻：

US 5459161

US 2010/0004208A1

Hu et al., "Phase-Transfer-Catalyzed Intramolecular Cyclization of ortho-Alkynyl Phenyl Ether Derivatives for Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]furans", *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2010, Vol.352, pages 351-356.

Nakamura et al., "Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofurans by Platinum-Olefin-Catalyzed Carboalkoxylation of o-Alkynylphenyl Acetals", *Journal of the American Chemical Society*, 2005, Vol.127, pages 15022-15023.

審查人員：方冠岳

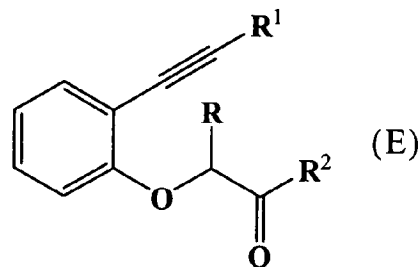
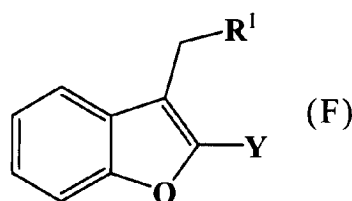
申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

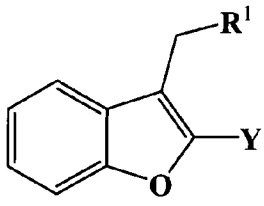
2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法

(57)摘要

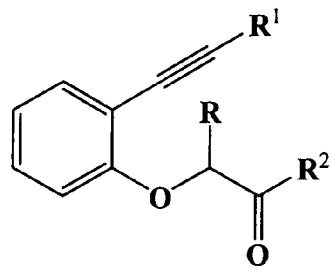
本發明提供一種由式(F)所示的 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，其包含使一如式(E)所示的中間體與一鹼在一溶劑中進行反應；其中，該鹼是選自於第三丁醇金屬化物、乙醇金屬化物或金屬胺化物；該溶劑是選自於四氫呋喃、二氯甲烷、第三丁醇或乙醇。本發明的製法可製得高產率且多樣化的苯并呋喃衍生物，並在製程上能有效降低成本、環境危害及時間耗費；



以上之式(E)及(F)的 R、R¹、R² 及 Y 的定義如說明書所述。



(F)



(E)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：(01111474)

※申請日：101.3.30

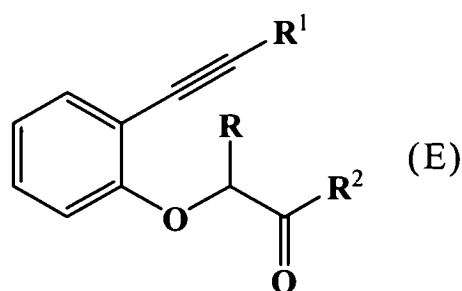
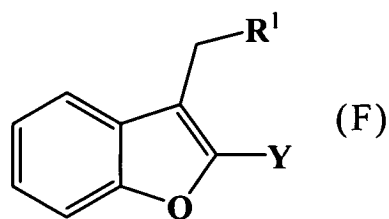
※IPC 分類：C07D307/79 (2006.01)
C07D307/80 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法

二、中文發明摘要：

本發明提供一種由式(F)所示的 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，其包含使一如式(E)所示的中間體與一鹼在一溶劑中進行反應；其中，該鹼是選自於第三丁醇金屬化物、乙醇金屬化物或金屬胺化物；該溶劑是選自於四氫呋喃、二氯甲烷、第三丁醇或乙醇。本發明的製法可製得高產率且多樣化的苯并呋喃衍生物，並在製程上能有效降低成本、環境危害及時間耗費；



以上之式(E)及(F)的 R、R¹、R²及 Y 的定義如說明書所述。

三、英文發明摘要：

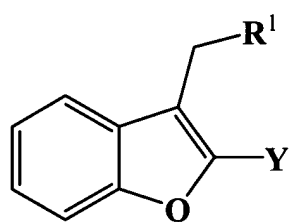
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

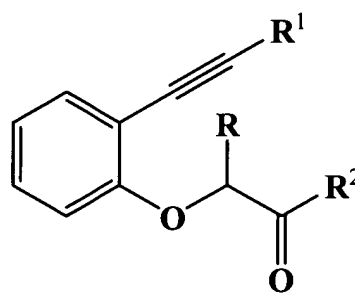
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(F)



(E)

(R、R¹、R²及Y的定義如說明書所述)

六、發明說明：

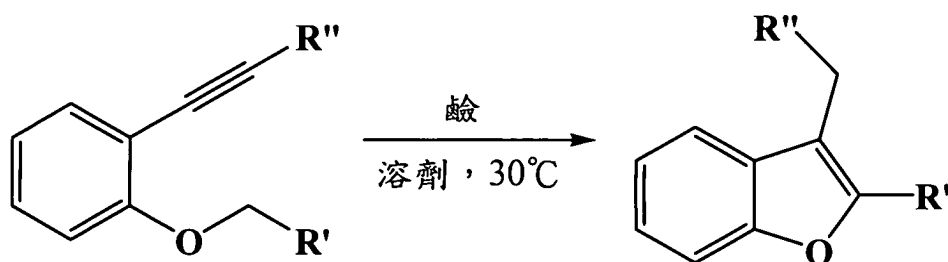
【發明所屬之技術領域】

本發明是有關一種苯并呋喃(benzofuran)的製法，特別是提供一種 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃(2-substituted 3-arylmethylbenzofuran)的製法。

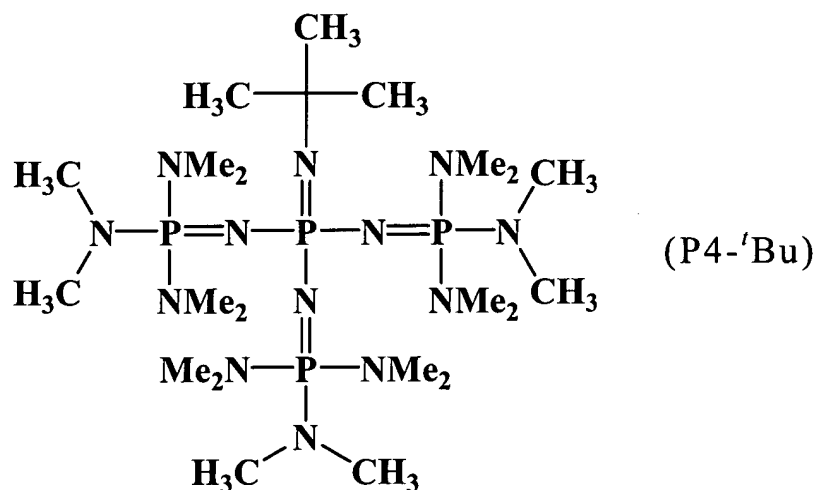
【先前技術】

苯并呋喃衍生物具有多樣化的生物及藥理活性，例如抗 菌 (antibacterial)、抗 真 菌 (antifungal)、抗 腫 瘤 (antitumor)、抗 病 毒 (antiviral)、抗 痙 攣 (anticonvulsant)、(anti-inflammatory)、抗 利 什 曼 病 (antileishmanial) 等 活 性，因此製備不同的苯并呋喃衍生物在藥物的開發及合成上極具發展潛力。

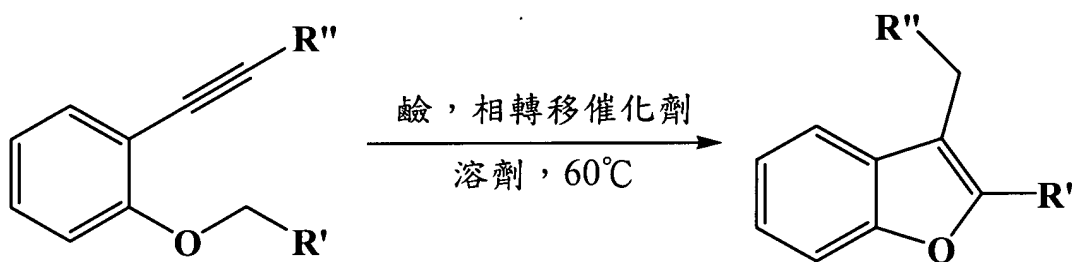
Kanazawa 等人在 *Chem. Commun.* **2009**, *35*, 5248-5250 揭示一種 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，是以鄰炔基芳基醚衍生物(*o*-alkynylaryl ether derivative)藉由以下的反應合成 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃。



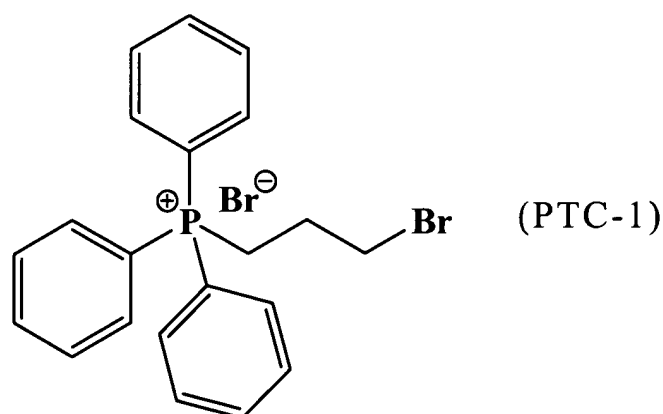
其所使用的鹼為如下所示的 P4-'Bu，溶劑為二甲基亞砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO)：



Hu 等人在 *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 351-356 揭示一種 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，是以鄰炔基芳基醚衍生物藉由以下的反應合成 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃。



其所使用的鹼為碳酸鈯 (Cs_2CO_3) 或碳酸鉀 (K_2CO_3)，相轉移催化劑為如下所示的 PTC-1，溶劑為乙腈 (acetonitrile) 或二甲基亞碸：



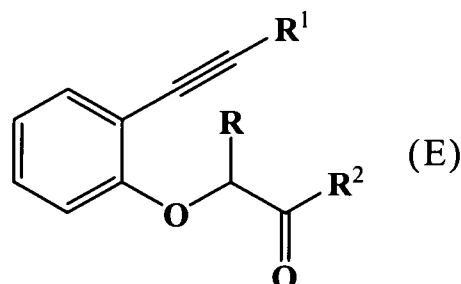
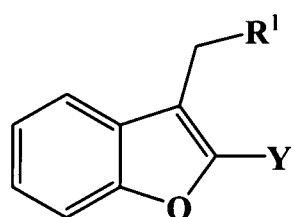
然而上述習知 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法需要使用複雜且昂貴的鹼 (P4-'Bu)，以及具有較高沸點而不易移

除(二甲基亞砷)或對環境及人體具有較高毒性(乙腈)的溶劑，甚至需要另外添加相轉移催化劑以催化反應進行。

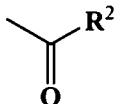
由上述可知，2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法仍有需要改進之處，特別是反應試劑及溶劑的選用，以建立更簡化且更有效率的製程，如能有效克服上述問題，應有助於製備多樣化的苯并呋喃衍生物。

【發明內容】

因此，本發明之目的即在提供一種由式(F)所示的 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，其包含使一如式(E)所示的中間體與一鹼在一溶劑中進行反應；其中，該鹼是選自於第三丁醇金屬化物、乙醇金屬化物或金屬胺化物；該溶劑是選自於四氫呋喃、二氯甲烷、第三丁醇或乙醇；



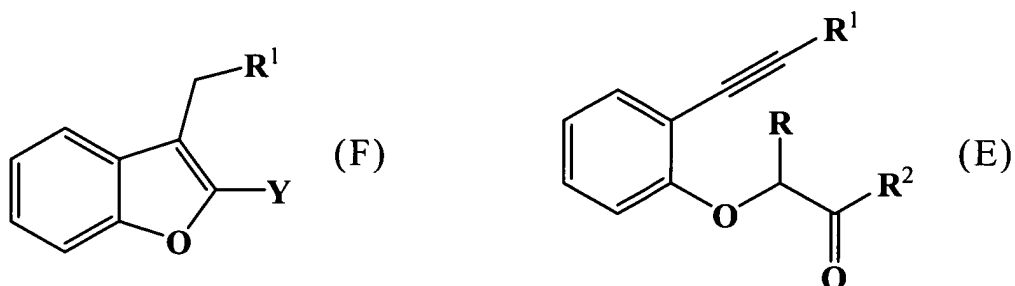
在式(F)及式(E)中，該 R 表示氫或烷基；該 R¹ 表示芳基或烷芳基；該 R² 表示經取代的或未經取代的芳基；其中，該

R 表示氫時，該 Y 表示 ；及該 R 表示烷基時，該 Y 表示 R。

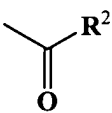
本發明之功效在於：在反應中透過該鹼及該溶劑的組合，可製得高產率且多樣化的苯并呋喃衍生物，並且在製程上具備有降低成本、環境危害及時間耗費等優點。

【實施方式】

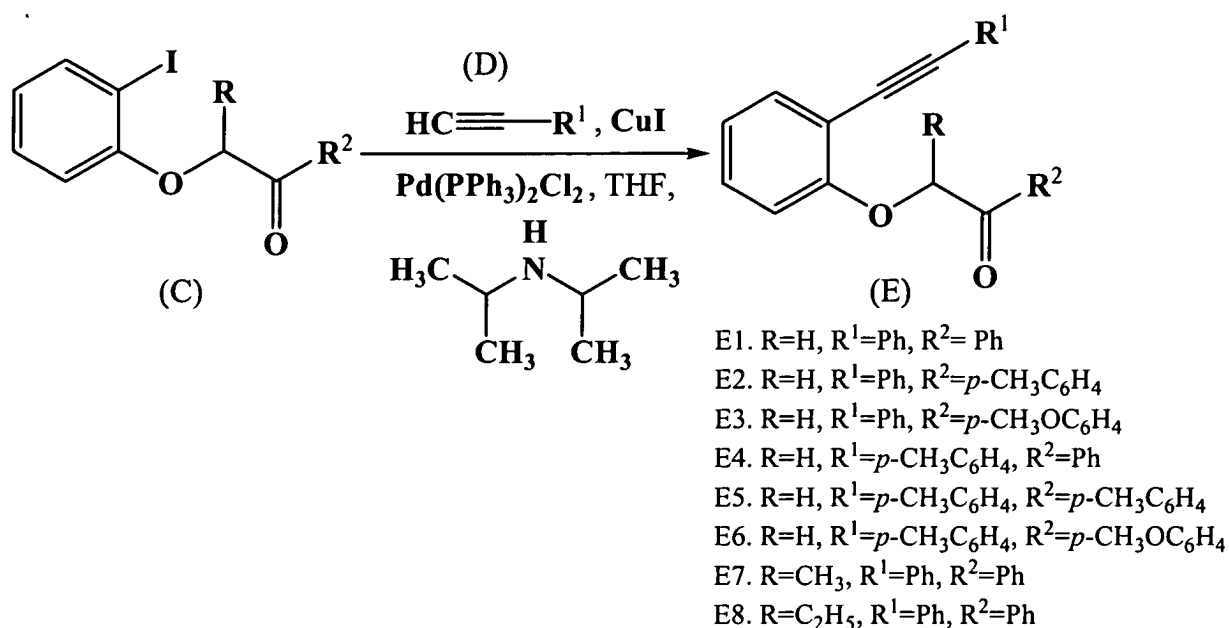
本發明提供一種由式(F)所示的 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，其包含使一如式(E)所示的中間體與一鹼在一溶劑中進行反應；其中，該鹼是選自於第三丁醇金屬化物、乙醇金屬化物或金屬胺化物；該溶劑是選自於四氫呋喃、二氯甲烷、第三丁醇或乙醇；



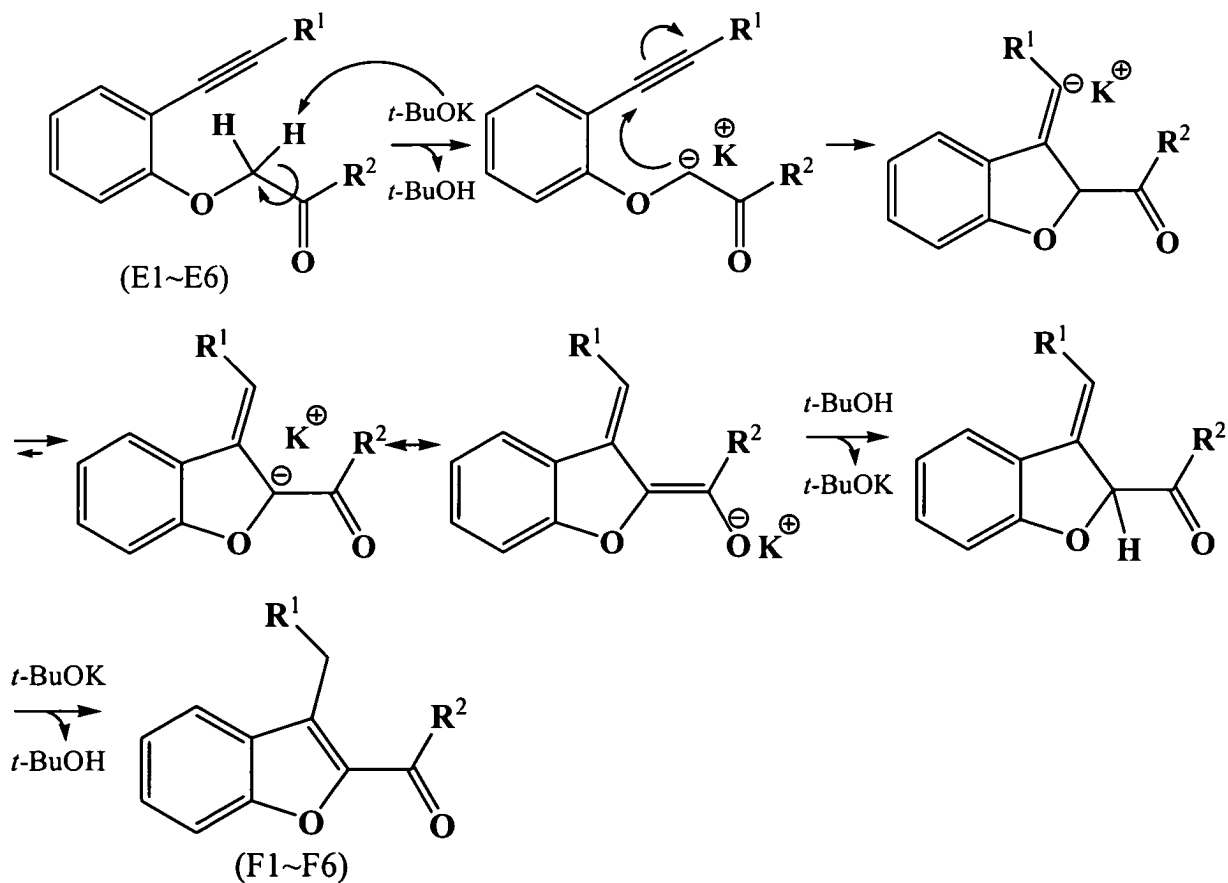
在式(F)及式(E)中，該 **R** 表示氫或烷基；該 **R¹** 表示芳基或烷芳基；該 **R²** 表示經取代的或未經取代的芳基；其中，該

R 表示氫時，該 **Y** 表示 ；及該 **R** 表示烷基時，該 **Y** 表示 **R**。

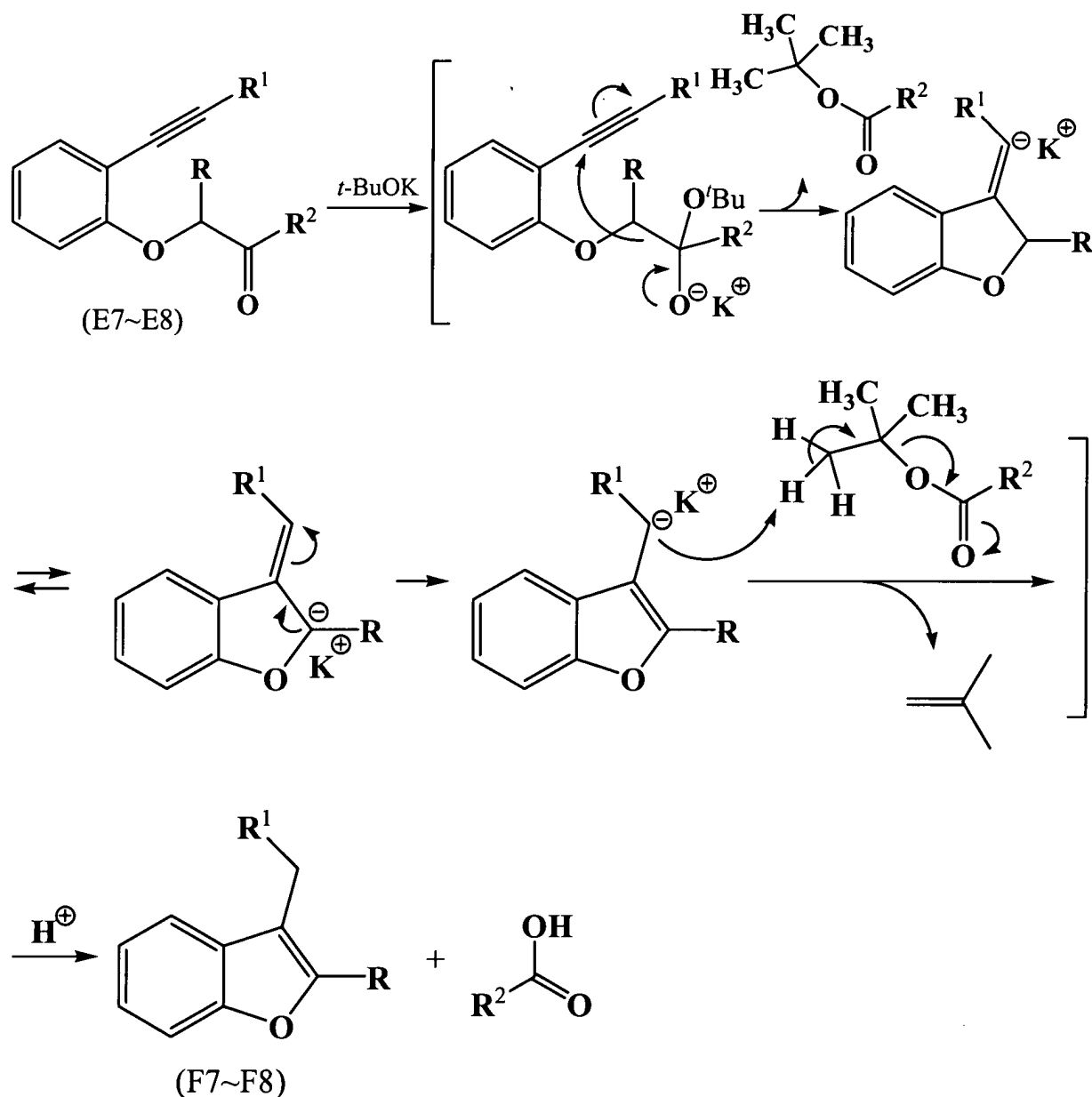
本發明的化合物(E) {2-(2-芳基乙炔基苯氧基)-1-芳基酮 [2-(2-Arylethynylphenoxy)-1-arylketone]} 是藉由以下二步驟反應(O-烷化反應及 Sonogashira 反應)所製得：



當該 R 表示氫時，推測本發明的化合物 F1~F6 是藉由以下的反應機構(該鹼是以第三丁醇鉀為例)，進行分子內碳陰離子-炔(*carbanion-yne*) 5-*exo-dig* 環化反應(*cyclization*)所製得。



當該 R 表示烷基時，推測本發明的化合物 F7~F8 是藉由以下的反應機構(該鹼是以第三丁醇鉀為例)，進行 5-*exo-dig* 碳陰離子-炔環化反應所製得。



本發明適用的鹼(第三丁醇金屬化物、乙醇金屬化物或金屬胺化物)為一簡單的有機金屬化合物(metalorganic compound)。較佳地，該鹼是第三丁醇鉀。

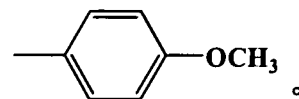
本發明適用的溶劑(四氫呋喃、二氯甲烷、第三丁醇或乙醇)為一沸點低於 100°C 的有機溶劑。較佳地，該溶劑是

四氫呋喃。

較佳地，該 R 表示氫或 C₁~C₉ 烷基。

較佳地，該 R¹ 表示苯基或對-甲苯基。

較佳地，該 R² 表示苯基、對-甲苯基或



基於加速反應及提高產率的因素，較佳地，該反應是在加熱迴流下進行。

基於減少能源消耗的因素，較佳地，該反應是在室溫下進行。

本發明將就以下實施例作進一步說明，但應瞭解的是，該等實施例僅為例示說明之用，而不應被解釋為本發明實施之限制。

[第一部分] 2-(2-碘苯氧基)-1-芳基酮 [2-(2-Iodophenoxy)-1-arylketone] (C1~C5) 的製備

將 2.2 g (10 mmol) 2-碘酚(A)溶於 40 mL 丙酮，並分別加入 12 mmol 2-溴乙醯苯(2-bromoacetophenone) (B)及 2.07 g (15 mmol)無水碳酸鉀，混合攪拌並迴流 2~3 小時，接著冷卻至室溫並過濾。將濾液減壓濃縮以得到初產物，之後以管柱層析(乙酸乙酯:正己烷=1:15)純化得到 2-(2-碘苯氧基)-1-芳基酮(C1~C5)。

分別將上述製得之 C1~C5 化合物進行鑑定，分析結果如下：

< 製備例 1 > 2-(2-碘苯氧基)-1-苯基乙酮 [2-(2-Iodophenoxy)-1-phenylethanone] (C1)

化合物 C1(無色晶體)的產率為 87% (2.94 g), mp 123-124°C, $R_f=0.43$ (乙酸乙酯:正己烷=1:4), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1685 cm^{-1} (C=O), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.32 (s, 2H, ArOCH₂CO-), 6.74 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 7.25 (td, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (td, $J=6.8, 1.6$ Hz, 2H, ArH), 7.62 (ddt, $J=8.4, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 8.04 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 72.0, 86.4, 112.6, 123.5, 128.4, 128.8, 129.4, 134.0, 134.4, 139.8, 156.8, 194.1, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 338 (M^+ , 2), 212 (19), 211 (100), 106 (6), 105 (42), 91 (6), 77 (25), HRMS: $C_{14}H_{11}IO_2$ 的計算值: 337.9804、發現值: 337.9804, 元素分析計算值 C, 49.73, H, 3.28、發現值: C, 49.77, H, 3.24。

< 製備例 2 > 2-(2-碘苯氧基)-1-對甲苯基乙酮 [2-(2-Iodophenoxy)-1-*p*-tolylethanone] (C2)

化合物 C2(無色晶體)的產率為 91% (3.20 g), mp 132-133°C, $R_f=0.46$ (乙酸乙酯:正己烷=1:4), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1698 cm^{-1} (C=O), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 5.29 (s, 2H, ArOCH₂CO-), 6.73 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 7.23 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.94 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 2H, ArH), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.8, 72.0, 86.39, 112.6, 123.4, 128.5, 129.4, 129.5, 131.9, 139.8, 145.0, 156.8, 193.7, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 352 (M^+ , 1), 226 (17), 225 (100), 120 (8), 119 (46), 91 (23), 65

(7), HRMS: $C_{15}H_{13}IO_2$ 的計算值: 351.9960、發現值: 351.9961, 元素分析計算值: C, 51.16, H, 3.72、發現值: C, 51.07, H, 3.76。

< 製備例 3 > 2-(2-碘苯氧基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮 [2-(2-Iodophenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone] (C3)

化合物 C3(無色晶體)的產率為 90% (3.31 g), mp 108-109°C, $R_f=0.45$ (乙酸乙酯:正己烷=1:4), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1673 cm^{-1} (C=O), ^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.87 (s, 3H, ArOCH₃), 5.24 (s, 2H, ArOCH₂CO-), 6.75 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.77 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 8.04 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, ArH), $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 55.5, 71.9, 86.3, 112.5, 114.0, 123.3, 127.4, 129.4, 130.8, 139.7, 156.8, 164.1.8, 192.7;.EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 368 (M^+ , 0.2), 242 (16), 241 (100), 137 (22), 135 (81), 121 (14), 77 (15), HRMS: $C_{15}H_{13}IO_3$ 的計算值: 367.9909、發現值: 367.9911, 元素分析計算值: C, 48.93, H, 3.56、發現值: C, 48.72, H, 3.50。

< 製備例 4 > 2-(2-碘苯氧基)-1-苯基丙-1-酮 [2-(2-Iodophenoxy)-1-phenylpropan-1-one] (C4)

化合物 C4(無色晶體)的產率為 89% (3.13 g), mp 115-116°C, $R_f=0.45$ (乙酸乙酯:正己烷=1:4), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1677 cm^{-1} (C=O), ^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, ArOCHCH₃COAr), 5.39 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, ArOCHCH₃-COAr), 6.67 (m, 2H, ArH), 7.17 (ddd, $J=8.0, 7.2,$

1.6 Hz, 1H, ArH), 7.46 (td, $J=8.8$, 2.0 Hz, 2H, ArH), 7.57 (ddd, $J=8.8$, 7.2, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.75 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H, ArH), 8.13 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.0, 78.8, 86.9, 113.0, 123.2, 128.7, 129.1, 129.4, 133.7, 136.8, 139.8, 156.2, 198.6; EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 352 (M^+ , 11), 247 (64), 226 (20), 225 (100), 121 (38), 106 (23), 78 (18)。

< 製備例 5 > 2-(2-碘苯氧基)-1-苯基丁-1-酮 [2-(2-Iodophenoxy)-1-phenylbutan-1-one] (C5)

化合物 C5(無色晶體)的產率為 87% (3.18 g), mp 128-129°C, $R_f=0.43$ (乙酸乙酯:正己烷=1:4), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1693 cm^{-1} (C=O), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, $\text{ArOCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COAr}$), 2.17 (m, 2H, $\text{ArOCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COAr}$), 5.16 (dd, $J=8.0$, 4.8 Hz, 1H, $\text{ArOCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COAr}$), 6.59 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.65 (td, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.14 (ddd, $J=8.8$, 7.2, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.46 (td, $J=8.8$, 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.57 (ddd, $J=8.4$, 6.8, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.75 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H, ArH), 8.14 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 10.4, 26.9, 84.1, 86.5, 112.4, 123.0, 128.7, 129.1, 129.4, 133.7, 134.0, 139.7, 156.2, 198.5; EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 366 (M^+ , 15), 261(100), 241(31), 134(55), 109(18), 105(18), 78(20), HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IO}_2$ 計算值: 366.0117、發現值: 366.0120, 元素分析計算值: C, 52.48, H, 4.13、發現值: C, 52.45, H, 4.07。

[第二部分] 2-(2-芳基乙炔基苯氧基)-1-芳基酮 [2-(2-Arylethynylphenoxy)-1-arylketone] (E1~E8) 的製備

將 0.14 g (0.2 mmol) 氯化雙(三苯基膦)鈀(II) [bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride]、0.05 g (0.26 mmol) 碘化銅(I) 及 1.27 mL (9 mmol) 二異丙胺(diisopropylamine) 溶於 25 mL 四氫呋喃(THF)，在攪拌下分別逐滴加入 5 mmol 2-(2-碘苯氧基)-1-芳基酮(C1~C5) 及 7.5 mmol 芳基乙炔(arylacetylene) (D1~D2)，混合攪拌並加熱迴流 3 小時，接著冷卻後以飽和氯化銨溶液終止反應，並以 20 mL 二氯甲烷萃取 5 次。將萃取所得之有機層(二氯甲烷層) 合併後以 20 mL 鹽水(brine) 潤洗，並以硫酸鎂乾燥後濾除，接著進行減壓濃縮。將所得的殘留物以管柱層析(乙酸乙酯:正己烷=1:5) 純化得到 2-(2-芳基乙炔基苯氧基)-1-芳基酮(E1~E8)。

分別將上述製得之 E1~E8 化合物進行鑑定，分析結果如下：

< 製備例 6 > 1-苯基-2-(2-苯基乙炔基苯氧基)乙酮 [1-Phenyl-2-(2-phenylethynylphenoxy)ethanone] (E1)

化合物 E1(棕色晶體)的產率為 76% (1.19 g)，mp 95-96°C， $R_f=0.53$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3)， IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1702 cm^{-1} (C=O), 2217 cm^{-1} (C≡C)， 1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.32 (s, 2H, OCH₂COAr), 6.84 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 6.97 (td, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (m, 1H, ArH), 7.30 (m, 3H, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.50 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (tt, $J=8.8, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 8.05 (dd, $J=8.0,$

1.6 Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 71.9, 86.5, 93.9, 112.8, 113.3, 121.6, 123.4, 128.1, 128.2, 128.4, 128.7, 129.6, 131.5, 133.5, 133.7, 134.5, 158.4, 194.5, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 312 (M^+ , 57), 208 (18), 207 (100), 179 (21), 178 (32), 106 (68), 78 (34), HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 計算值: 312.1150、發現值: 312.1152, 元素分析計算值: C, 84.59, H, 5.16、發現值: C, 84.36, H, 5.24。

<製備例 7> 2-(2-苯基乙炔基苯氧基)-1-對甲苯基乙酮[2-(2-Phenylethynylphenoxy)-1-*p*-tolylethanone] (E2)

化合物 E2(棕色液體)的產率為 80% (1.30 g), $R_f=0.56$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1698 cm^{-1} (C=O), 2217 cm^{-1} (C \equiv C), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 5.29 (s, 2H, OCH₂COAr), 6.84 (dd, $J=8.4$, 0.8 Hz, 1H, ArH), 6.96 (td, $J=8.4$, 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.23 (m, 3H, ArH), 7.29 (m, 3H, ArH), 7.44 (m, 2H, ArH), 7.50 (dd, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.96 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.6, 71.9, 85.5, 93.9, 112.8, 113.3, 121.5, 123.4, 128.0, 128.1, 128.6, 129.4, 129.6, 131.5, 132.1, 133.5, 144.7, 158.5, 194.2, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 326 (M^+ , 100), 311 (18), 221 (16), 207 (42), 178 (15), 119 (95), 91 (36), HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 計算值: 326.1307、發現值: 326.1309。

<製備例 8> 1-(4-甲氧基苯基)-2-(2-苯基乙炔基苯氧基)乙酮[1-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-phenylethynylphenoxy)ethanone] (E3)

化合物 E3(無色晶體)的產率為 83% (1.42 g), mp 100-101°C, $R_f=0.49$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1692 cm^{-1} (C=O), 2216 cm^{-1} (C≡C), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 5.27 (s, 2H, OCH_2COAr), 6.90 (dd, $J=8.8, 0.8$ Hz, 3H, ArH), 6.98 (td, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (td, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (m, 3H, ArH), 7.45 (m, 2H, ArH), 7.51 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 8.10 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, ArH), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 55.4, 72.1, 85.6, 93.87, 112.8, 113.3, 113.9, 121.6, 123.5, 127.8, 128.1, 128.2, 129.6, 131.1, 131.6, 133.5, 158.6, 164.0, 193.3, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 342 (M^+ , 53), 311 (8), 237 (24), 165 (8), 136 (10), 135 (100), 77 (13), HRMS: $C_{23}H_{18}O_3$ 計算值: 342.1256、發現值: 342.1256, 元素分析計算值: C, 80.68, H, 5.30、發現值: C, 80.70, H, 5.36。

<製備例 9> 1-苯基-2-(2-對甲苯基乙炔基苯氧基)乙酮[1-Phenyl-2-(2-*p*-tolylethynylphenoxy)ethanone] (E4)

化合物 E4(棕色晶體)的產率為 79% (1.28 g), mp 97-98°C, $R_f=0.55$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1699 cm^{-1} (C=O), 2218 cm^{-1} (C≡C), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$), 5.34 (s, 2H, OCH_2COAr), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.97 (td, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.46 (m, 2H, ArH), 7.50 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 2H, ArH), 7.57 (tt, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 8.07 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 2H, ArH), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100

MHz) δ 21.5, 72.1, 84.8, 94.2, 113.0, 113.7, 120.3, 121.7, 128.5, 128.7, 129.0, 129.4, 131.5, 133.5, 133.7, 134.6, 138.2, 158.4, 194.7, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 326 (M^+ , 41), 222 (18), 221 (100), 179 (15), 178 (40), 105 (29), 77 (16), HRMS: $C_{23}H_{18}O_2$ 計算值: 326.130、發現值: 326.1307, 元素分析計算值: C, 84.64, H, 5.56、發現值: C, 84.38, H, 5.53。

**<製備例 10> 1-對甲苯基-2-(2-對甲苯基乙炔基苯氧基)乙酮
[1-*p*-Tolyl-2-(2-*p*-tolylethynylphenoxy)ethanone] (E5)**

化合物 E5(無色晶體)的產率為 83% (1.41 g), mp 116-117°C, $R_f=0.53$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3), 1693 cm^{-1} (C=O), 2217 cm^{-1} (C≡C), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.38 (s, 3H, ArCH₃), 5.31 (s, 2H, OCH₂COAr), 6.85 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H, ArH), 6.97 (td, $J=8.4, 0.8\text{ Hz}$, 1H, ArH), 7.12 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.24 (m, 3H, ArH), 7.34 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.49 (dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H, ArH), 7.97 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 2H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.5, 21.7, 72.1, 84.8, 94.1, 112.9, 113.6, 120.4, 121.6, 128.7, 129.0, 129.4, 131.5, 132.2, 133.5, 138.2, 144.7, 158.5, 194.4, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 340 (M^+ , 32), 221 (78), 205 (15), 178 (37), 119 (100), 91 (52), 65 (15), HRMS: $C_{24}H_{20}O_2$ 計算值: 340.1463、發現值: 340.1465, 元素分析計算值: C, 84.68, H, 5.92、發現值: C, 84.32, H, 5.98。

**<製備例 11> 1-(4-甲氧基苯基)-2-(2-對甲苯基乙炔基苯氧基)乙酮
[1-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-*p*-**

tolylethynylphenoxy)ethanone] (E6)

化合物 E6(無色晶體)的產率為 84% (1.50 g), mp 125-126°C, $R_f=0.53$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1703 cm^{-1} (C=O), 2216 cm^{-1} (C≡C), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.25 (s, 2H, OCH₂COAr), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.89 (dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.96 (td, $J=8.4$, 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (m, 1H, ArH), 7.35 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.49 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.09 (dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, 2H, ArH), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 55.4, 72.1, 84.9, 94.1, 112.8, 113.5, 113.9, 120.4, 121.5, 127.7, 129.0, 129.4, 131.0, 131.5, 133.4, 138.2, 158.5, 163.9, 193.3, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 356 (M^+ , 28), 237 (10), 221 (22), 178 (15), 136 (9), 135 (100), 77 (13), HRMS: $C_{24}H_{20}O_3$ 計算值: 356.1412、發現值: 356.1409, 元素分析計算值: C, 80.88, H, 5.66、發現值: C, 80.80, H, 5.67。

< 製備例 12 > 1-苯基-2-(2-苯基乙炔基苯氧基)丙-1-酮 [1-Phenyl-2-(2-phenylethynylphenoxy)propan-1-one] (E7)

化合物 E7(淡黃色固體)的產率為 78% (1.27 g), mp 96-97°C, $R_f=0.53$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1695 cm^{-1} (C=O), 2216 cm^{-1} (C≡C), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, -CH(CH₃)CO-), 5.51 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, -CH(CH₃)CO-), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.94 (td, $J=8.4$, 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.19 (ddd, $J=8.4$, 7.6, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.34 (m, 3H, ArH), 7.40 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 4H,

ArH), 8.17 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 18.94 78.84, 85.78, 93.81, 113.9, 114.3, 121.7, 123.6, 128.1, 128.3, 128.6, 129.2, 129.6, 131.5, 133.6, 134.0, 137.1, 158.0, 198.9; EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 326 (M^+ , 92), 283 (24), 221 (100), 178 (24), 165 (20), 105 (23), 103 (20)。

< 製備例 13 > 1-苯基-2-(2-苯基乙炔基苯氧基)丁-1-酮 [1-Phenyl-2-(2-phenylethynylphenoxy)butan-1-one] (E8)

化合物 E8(黃色液體)的產率為 79% (1.34 g), $R_f=0.52$ (乙酸乙酯:正己烷=1:3), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1698 cm^{-1} (C=O), 2217 cm^{-1} (C≡C), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, $\text{ArOCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COAr}$), 2.18 (m, 2H, $\text{ArOCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COAr}$), 5.26 (dd, $J=7.6, 5.2$ Hz, 1H, $\text{ArOCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COAr}$), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.91 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.16 (ddd, $J=8.0, 7.6, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.32 (m, 3H, ArH), 7.42 (m, 2H, ArH), 7.47 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.54 (m, 3H, ArH), 8.18 (dd, $J=8.8, 1.2$ Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.1, 22.6, 26.9, 31.6, 84.0, 93.7, 113.5, 121.3, 128.1, 128.3, 128.6, 128.7, 129.1, 129.6, 131.5, 133.5, 133.6, 134.3, 158.3, 198.9, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 340 (M^+ , 100), 325 (44), 311 (39), 235 (56), 165 (26), 132 (31), 131 (95), HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 計算值: 340.1463、發現值: 340.1460。

[第三部分] 2-芳醯基-3-芳基苯并呋喃 (2-Aroyl-3-arylbenzofuran) (F1~F6) 的製備

將 1 mmol 2-(2-芳基乙炔基苯氧基)-1-芳基乙酮(E1~E6) 加入 10 mL 無水四氫呋喃中攪拌，加入 1.2 mmol 第三丁醇鉀(*t*-BuOK)混合攪拌，並加熱迴流 3 小時，接著冷卻後以飽和氯化銨溶液終止反應，並以 20 mL 二氯甲烷萃取 5 次。將萃取所得之有機層(二氯甲烷層)合併後以 20 mL 鹽水潤洗，並以硫酸鎂乾燥後濾除，接著進行蒸發。將所得的殘留物以管柱層析(乙酸乙酯:正己烷=1:20)純化得到 2-芳醯基-3-芳基苯并呋喃(F1~F6)。

分別將上述製得之 F1~F6 化合物進行鑑定，分析結果如下：

<實施例 1> 2-苯甲醯基-3-苯甲基苯并呋喃(2-Benzoyl-3-benzylbenzofuran) (F1)

化合物 F1(黃色晶體)的產率為 80% (0.25 g)，mp 94-95°C， $R_f=0.46$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5)， IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1644 cm^{-1} (C=O)， 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.54 (s, 2H, ArCH₂), 7.21 (m, 4H, ArH), 7.40 (m, 4H, ArH), 7.54 (m, 4H, ArH), 8.10 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH)， ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 30.4, 112.2, 122.1, 123.4, 126.3, 128.0, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 129.1, 129.8, 132.7, 137.7, 139.1, 148.3, 154.4, 185.8，EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 312 (M^+ , 100), 311 (65), 297 (15), 296 (15), 235 (11), 178 (14), 77 (12)，HRMS: $C_{22}H_{16}O_2$ 計算值: 312.1150、發現值: 312.1152，元素分析計算值: C, 84.59, H, 5.16、發現值: C, 84.38, H, 5.18。

<實施例 2> 3-苯甲基-2-(4-甲基苯甲醯基)苯并呋喃[3-

Benzyl-2-(4-methylbenzoyl)benzofuran] (F2)

化合物 F2(無色晶體)的產率為 83% (0.27 g), mp 119-120°C, $R_f=0.45$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1638 cm^{-1} (C=O), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.46 (s, 3H, ArCH₃), 4.54 (s, 2H, ArCH₂), 7.22 (m, 4H, ArH), 7.36 (dd, $J=8.8, 0.8$ Hz, 2H, ArH), 7.37 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (td, $J=8.8, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 8.04 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 2H, ArH), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.7, 30.5, 112.3, 122.1, 123.4, 126.3, 127.9, 128.5, 128.7, 129.1, 130.0, 135.1, 139.2, 143.6, 148.6, 154.4, 185.5, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 326 (M^+ , 23), 325 (9), 312 (23), 311 (100), 310 (6), 233 (6), 205 (8), HRMS: $C_{23}H_{18}O_2$ 計算值: 326.1307、發現值: 326.1306, 元素分析計算值: C, 84.64, H, 5.56、發現值: C, 84.67, H, 5.56。

<實施例 3> 3-苯甲基-2-(4-甲氧基苯甲醯基)苯并呋喃 [3-Benzyl-2-(4-methoxybenzoyl)benzofuran] (F3)

化合物 F3(無色晶體)的產率為 88% (0.30 g), mp 98-99°C, $R_f=0.45$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1637 cm^{-1} (C=O), 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.54 (s, 2H, ArCH₂), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (m, 4H, ArH), 7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.44 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (m, 2H, ArH), 8.18 (dd, $J=9.2, 1.6$ Hz, 2H, ArH), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 30.5, 55.5, 112.2, 113.6, 122.0, 123.4, 126.3, 127.8, 128.4, 128.5, 128.7, 130.4, 132.4, 139.2, 148.7, 154.3, 163.4, 184.2, EIMS

(70 eV) m/z (相對強度, %) 342 (M^+ , 40), 341 (17), 327 (19), 325 (12), 312 (28), 311 (100), 265 (9), HRMS: $C_{23}H_{18}O_3$ 計算值: 342.1256、發現值: 342.1257, 元素分析計算值: C, 80.68, H, 5.30、發現值: C, 80.51, H, 5.28。

<實施例 4> 2-苯甲醯基-3-(4-甲基苯甲基)苯并呋喃 [2-Benzoyl-3-(4-methylbenzyl)benzofuran] (F4)

化合物 F4(無色晶體)的產率為 83% (0.27 g), mp 118-119°C, $R_f=0.45$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1644 cm^{-1} (C=O), ^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 4.50 (s, 2H, ArCH₂), 7.07(d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (dd, $J=7.2, 0.8$ Hz, 2H, ArH), 7.44 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 7.51 (m, 2H, ArH), 7.59 (m, 2H, ArH), 8.10 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H, ArH), $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.0, 30.0, 112.2, 122.1, 123.4, 128.0, 128.3, 128.4, 128.6, 129.2, 129.4, 129.8, 132.7, 135.8, 136.0, 137.7, 148.2, 154.4, 185.9, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 326 (M^+ , 100), 325 (55), 311 (26), 309 (14), 234 (14), 205 (14), 178 (12), HRMS: $C_{23}H_{18}O_2$ 計算值: 326.1307、發現值: 326.1310, 元素分析計算值: C, 84.64, H, 5.56、發現值: C, 84.56, H, 5.55。

<實施例 5> 2-(4-甲基苯甲醯基)-3-(4-甲基苯甲基)苯并呋喃 [2-(4-Methylbenzoyl)-3-(4-methylbenzyl)benzofuran] (F5)

化合物 F5(無色晶體)的產率為 85% (0.29 g), mp 111-112°C, $R_f=0.42$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5), IR_{max} (neat) cm^{-1} : 1642 cm^{-1} (C=O), ^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.28 (s, 3H,

ArCH₃), 2.46 (s, 3H, ArCH₃), 4.49 (s, 2H, ArCH₂), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 3H, ArH), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.44 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (dd, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.57 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.0, 21.7, 30.0, 112.2, 122.1, 123.4, 127.9, 128.5, 128.6, 129.0, 129.2, 130.0, 135.1, 135.8, 136.1, 143.6, 148.4, 154.3, 185.5, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 340 (M⁺, 23), 326 (25), 325 (100), 233 (12), 205 (21), 189 (11), 91 (23), HRMS: C₂₄H₂₀O₂ 計算值: 340.1463、發現值: 340.1463, 元素分析計算值: C, 84.68, H, 5.92、發現值: C, 84.55, H, 5.96。

<實施例 6> 2-(4-甲氧基苯甲醯基)-3-(4-甲基苯甲基)苯并呋喃
[2-(4-Methoxybenzoyl)-3-(4-methylbenzyl)benzofuran]
(F6)

化合物 F6(無色晶體)的產率為 87% (0.31 g), mp 120-121°C, $R_f=0.43$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5), IR_{max} (neat) cm⁻¹: 1638 cm⁻¹(C=O), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.29 (s, 3H, ArCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (s, 2H, ArCH₂), 7.01 (dd, $J=9.2, 2.0$ Hz, 2H, ArH), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH), 7.44 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (m, 2H, ArH), 8.17 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, ArH), ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.0, 30.0, 55.5, 112.2, 113.6, 113.9, 122.1, 123.3, 127.7, 128.5, 128.6, 128.7, 129.2, 130.5, 132.4, 135.8, 136.2, 154.3, 163.4, 184.2, EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 356

(M⁺, 43), 341 (19), 326 (28), 325 (100), 221 (15), 205 (21), 77 (22), HRMS: C₂₄H₂₀O₃ 計算值: 356.1412、發現值: 356.1414, 元素分析計算值: C, 80.88, H, 5.66、發現值: C, 80.56, H, 5.63。

[第四部分] 2-烷基-3-芳基苯并呋喃 (2-Alkyl-3-arylbenzofuran) (F7~F8) 的製備

將 1 mmol 2-(2-芳基乙炔基苯氧基)-1-芳基酮(E7~E8) 加入 10 mL 無水四氫呋喃中攪拌，加入 1.2 mmol 第三丁醇鉀混合攪拌，並加熱迴流，以薄膜層析法 (thin-layer chromatography) 監測反應，接著冷卻至室溫後，以 2% 鹽酸酸化至可使剛果紅試紙 (Congo red paper) 由紅色轉為藍色，以 20 mL 二氯甲烷萃取該酸化產物 3 次。將萃取所得之有機層 (二氯甲烷層) 合併後以鹽水潤洗，並以無水硫酸鎂乾燥後濾除，接著進行減壓濃縮。將所得的殘留物以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:正己烷=1:5) 純化得到 2-烷基-3-芳基苯并呋喃 (F7~F8)，並可沖提得到苯甲酸 (正己烷:乙醇=5:1，產率 80~82%)。

分別將上述製得之 F7~F8 化合物進行鑑定，分析結果如下：

< 實施例 7 > 3-苯甲基-2-甲基苯并呋喃 (3-Benzyl-2-methylbenzofuran) (F7)

化合物 F7 (黃色液體) 的產率為 86% (0.19 g)， $R_f=0.49$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5)，¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 2H, ArCH₂), 7.09 (m, 1H, ArH), 7.16 (m, 3H, ArH), 7.23 (m, 4H, ArH), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H,

ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 12.01, 29.60, 110.5, 119.1, 122.1, 123.1, 126.1, 128.3, 128.4, 129.4, 129.6, 139.8, 151.5, 154.0; EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 222 (M^+ , 100), 221 (16), 208 (24), 207 (72), 179 (14), 179 (13), 145 (15), HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$ 計算值: 222.1045、發現值: 222.1042。

< 實施例 8 > 3-苯甲基-2-乙基苯并呋喃 (3-Benzyl-2-ethylbenzofuran) (F8)

化合物 F8(黃色液體)的產率為 85% (0.20 g), $R_f=0.46$ (乙酸乙酯:正己烷=1:5), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.78 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.98 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.09 (m, 1H, ArH), 7.17 (m, 3H, ArH), 7.24 (m, 4H, ArH), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 12.9, 19.9, 29.5, 110.6, 112.1, 119.3, 122.6, 123.1, 126.1, 128.2, 128.4, 129.6, 139.9, 154.0, 156.5; EIMS (70 eV) m/z (相對強度, %) 236 (M^+ , 100), 221 (14), 208 (12), 207 (30), 193 (22), 178 (14), 115 (9), HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ 計算值: 236.1201、發現值: 236.1204。

[第五部分]反應條件的改變

以實施例 3 為例，在利用化合物 E3 製備化合物 F3 的過程中，分別如下表 1 改變為使用不同的鹼、溶劑及反應溫度進行反應，其所需反應時間(以 TLC 監測起始物的消耗而定)及產率(以管柱層析分離而定)如下表 1 所示。

表 1

	鹼	溶劑	反應溫度	反應時間	產率
實施例 3	第三丁醇鉀	四氫呋喃	室溫	1.5 小時	80%
實施例 3A	第三丁醇鉀	四氫呋喃	加熱迴流	0.5 小時	88%

實施例 3B	第三丁醇鉀	二氯甲烷	加熱迴流	1.5 小時	76%
實施例 3C	第三丁醇鉀	第三丁醇	加熱迴流	1 小時	82%
實施例 3D	乙醇鈉	乙醇	室溫	3 小時	33%*
實施例 3E	乙醇鈉	四氫呋喃	室溫	4 小時	47%*
實施例 3F	胺化鈉	四氫呋喃	室溫	4 小時	51%

* 以起始物的回收率而定。

由表 1 的結果可以得知：使用上述鹼(第三丁醇鉀、乙醇鈉及胺化鈉)與上述溶劑(四氫呋喃、二氯甲烷、乙醇及第三丁醇)皆可利用化合物 E3 製備得到化合物 F3。在同時考量產率及反應時間下，鹼的優先選擇依序為第三丁醇鉀、胺化鈉、乙醇鈉；溶劑的優先選擇依序為四氫呋喃、第三丁醇、二氯甲烷。而在加熱迴流下反應可較在室溫下反應減少所需反應時間。同樣地，實施例 1~2 及 4~6 亦可得到類似的結果。

< 比較例 1~3 > 3-苯甲基-2-苯基苯并呋喃(3-Benzyl-2-phenylbenzofuran)的製備

比較例 1~3 的 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，是根據 *Chem. Commun.* 2009, 35, 5248-5250 所揭示的方法，其所使用的鹼、溶劑、反應溫度、反應時間及產率(以 $^1\text{H-NMR}$ 而定)如下表 2 所示。

表 2

	鹼	溶劑	反應溫度	反應時間	產率
比較例 1	P4-'Bu	二甲基亞碲	30°C	1 小時	95%
比較例 2	第三丁醇鈉	二甲基亞碲	30°C	1 小時	不反應
比較例 3	P4-'Bu	四氫呋喃	30°C	1 小時	9%

由表 2 的結果可以得知：比較例 1 及比較例 3 是使用複雜且昂貴的 P4-'Bu 以催化反應進行；比較例 1 及比較例 2 是使用高沸點的二甲基亞碲作為溶劑；比較例 2 顯示使用

二甲基亞碲作為溶劑時，使用第三丁醇鈉無法催化反應進行；比較例 3 顯示使用 P4-'Bu 作為鹼時，使用四氫呋喃作為溶劑反應 1 小時後僅可得到 9% 的產率。

此外，該文獻揭示以 2-(2-苯基乙炔基苯氧基)丙酸乙酯 [ethyl 2-(2-phenylethynylphenoxy)propionate，該文獻化合物 3b] 作為起始中間體進行反應時，是得到 2,2-二取代的 3-苯亞甲基苯并呋喃 (2,2-disubstituted 3-benzylidenebenzofuran，該文獻化合物 4b)，而無法得到 3-苯甲基-2-甲基苯并呋喃 (本發明化合物 F7)。

<比較例 4~8> 2-苯甲醯基-3-苯甲基苯并呋喃 (2-Benzoyl-3-benzylbenzofuran) 的製備

比較例 4~8 的 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，是根據 *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 351-356 所揭示的方法，在相轉移催化劑 PTC-1 的存在下進行反應，其所使用的鹼、溶劑、反應溫度、反應時間及產率 (以 ¹H-NMR 而定) 如下表 3 所示。

表 3

	鹼	溶劑	反應溫度	反應時間	產率
比較例 4	碳酸鉀	二甲基亞碲	60°C	2 小時	80%
比較例 5	碳酸鉀	四氫呋喃	60°C	12 小時	10%
比較例 6	碳酸鉀	乙腈	60°C	2 小時	83%
比較例 7	碳酸鉍	乙腈	60°C	2 小時	95%
比較例 8	第三丁醇鈉	乙腈	60°C	12 小時	不反應

由表 3 的結果可以得知：比較例 4~8 皆是另外添加相轉移催化劑 PTC-1 以催化反應進行；比較例 4 是使用高沸點的二甲基亞碲作為溶劑；比較例 5 顯示使用碳酸鉀作為鹼時，使用四氫呋喃作為溶劑反應 12 小時後僅可得到 10%

的產率；比較例 6~7 是使用具有毒性的乙腈作為溶劑；比較例 8 顯示使用乙腈作為溶劑時，使用第三丁醇鈉無法催化反應進行。

此外，該文獻揭示以 1-苯基-2-(2-苯基乙炔基苯氧基)丙-1-酮(本發明化合物 E7，該文獻化合物 1p)作為起始中間體進行反應時，是得到 2-苯甲醯基-2-甲基-3-苯亞甲基苯并呋喃(2-benzoyl-2-methyl-3-benzylidenebenzofuran，該文獻化合物 2p)，而無法得到 3-苯甲基-2-甲基苯并呋喃(本發明化合物 F7)。

相較上述二文獻揭示的方法，本發明與上述二文獻所使用較佳的鹼、溶劑、催化劑、反應溫度、反應時間及產率如下表 4 所示。

表 4

	本發明	Kanazawa	Hu
鹼	第三丁醇鉀	P4-'Bu	碳酸鈉
溶劑	四氫呋喃	二甲基亞砷	乙腈
相轉移催化劑	無	無	PTC-1
反應溫度	加熱迴流	30°C	60°C
反應時間	30 分鐘	1~3 小時	2 小時
產率	80~88%	62~91%	64~99%

綜上所述，本發明 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法是使用較簡單且便宜的鹼及毒性較低且容易移除的溶劑，且無需另外添加相轉移催化劑即可進行反應，並只需較短的反應時間即可得到高產率且多樣化的產物。

惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例與具體例而已，當不能以此限定本發明實施之範圍，即大凡依本發明申請專利範圍及發明說明內容所作之簡單的等效變化與修

飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【圖式簡單說明】

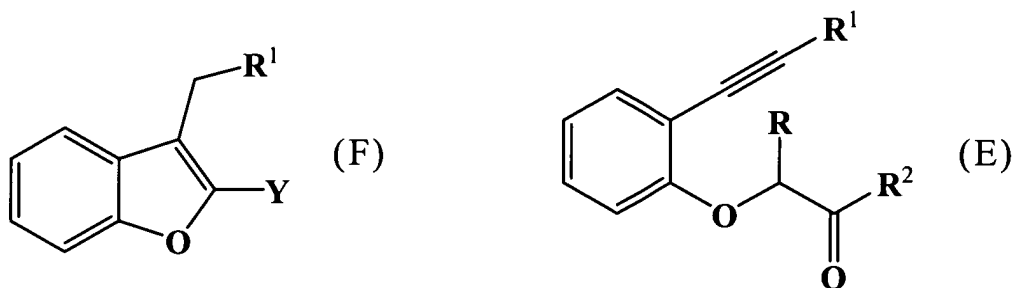
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種由式(F)所示的 2-取代的 3-芳甲基苯并呋喃的製法，包含：使一如式(E)所示的中間體與一鹼在一溶劑中進行反應；其中，該鹼是選自於第三丁醇金屬化物、乙醇金屬化物或金屬胺化物；該溶劑是選自於四氫呋喃、二氯甲烷、第三丁醇或乙醇；



在式(F)及式(E)中，該 R 表示氫或烷基；該 R¹ 表示芳基或烷芳基；該 R² 表示經取代的或未經取代的芳基；

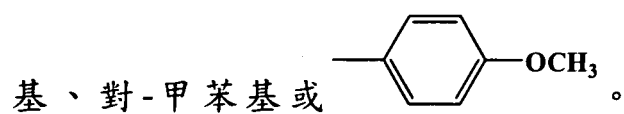
其中，該 R 表示氫時，該 Y 表示 ；及該 R 表示

烷基時，該 Y 表示 R。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該鹼是第三丁醇鉀。
3. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該溶劑是四氫呋喃。
4. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該鹼是第三丁醇鉀，且該溶劑是四氫呋喃。
5. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該 R 表示氫或 C₁~C₉ 烷基。
6. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該 R¹ 表示苯

基或對-甲苯基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該 R^2 表示苯



8. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該反應是在加熱迴流下進行。
9. 根據申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該反應是在室溫下進行。

八、圖式：

(無)