钯催化吲哚与丙炔酸的去芳构化脱羧炔基化反应

王永刚 刘人荣 高建荣 贾义霞*

(浙江工业大学化工学院 杭州 310014)

摘要 以钯为催化剂, 炔酸为炔基化试剂, 采用脱羧偶联的方法实现了吲哚的去芳构化炔基化反应. 以中等到良好的收率, 高非对映选择性地合成一系列 2,3-位具有连续季碳和叔碳中心的双取代吲哚啉化合物.

关键词 均相催化; 钯; 吲哚; 去芳构化; 炔基化

Palladium-Catalyzed Dearomative Decarboxylative Alkynylation of Indoles with Acetylenecarboxylic Acids

Wang, Yonggang Liu, Renrong Gao, Jianrong Jia, Yixia*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract A palladium-catalyzed indole dearomative arylalkynylation via decarboxylative coupling of alkynyl carboxylic acids and alkyl-palladium intermediates has been developed, which provides a reliable approach to a series of structural diversely 2,3-disubstituted indolines bearing vicinal tertiary and quaternary stereocenters in moderate to good yields and excellent diastereoselectivities.

Keywords homogenous catalysis; palladium; indole; dearomatization; alkynylation

吲哚啉结构单元广泛存在于具有生物活性天然产物以及药物活性分子中, 且作为有机合成中的重要砌块在复杂天然产物合成中得到广泛应用, 近年来一直受到化学家们的广泛关注^[1]. 目前已有大量关于吲哚啉结构的合成研究报道, 然而 2,3-位具有连续手性中心的双取代吲哚啉的合成仍具有一定的挑战性^[2], 多数已报道的方法往往需要多步合成才能得以实现. 因此, 发展高效、快速构建 2,3-二取代吲哚啉的合成方法具有重要意义.

最近, 过渡金属催化的吲哚化合物的去芳构化反应已成为一类重要的有机合成策略^[3], 通过吲哚的去芳构化过程可以一步高效构筑吲哚啉化合物^[4]. 相对于铜、铑等过渡金属催化剂, 钯催化剂可以通过对卤化物氧化加成活络有机钯中间体, 在吲哚的去芳构化反应中具有独特的优势而受到广泛关注. 2012 年, You 课题组^[5a]报道了钯催化分子内含自由 N—H 键吲哚的去芳香化芳基化反应, 高效实现 3-位具有季碳中心螺环吲哚啉化合物的构建; 同年, Yao 和 Wu 课题组^[5b]发展了一种新的吲哚

去芳香化策略, 采用 *N*-酰基保护的 2,3-二甲基吲哚为底物, 通过去芳构化反应形成苄基钯中间体, 随后经过 β -H 消除反应实现 2-位具有季碳中心、3-位具有环外双键的取代吲哚啉化合物的合成. 2015 年, 我们课题组^[6]利用中断 C—H 键活化策略研究钯催化吲哚不对称芳基化反应, 以负氢捕获苄基钯中间体, 实现了吲哚环内双键的不对称还原 Heck 型反应, 高对映选择性地获得 2-位含季碳手性中心的取代吲哚啉类化合物. 然而, 上述反应只能合成 2-位或 3-位具有取代基的吲哚啉结构, 并不能实现 2,3-位双取代吲哚啉化合物. 2015 年, Lautens 小组^[7a]利用氰基化试剂对吲哚芳基化反应的苄基钯中间体进行捕获, 首次实现了 2,3-二取代吲哚啉结构的高效合成构建. 随后, 该小组^[7b]又进一步以芳基硼试剂对苄基钯中间体进行捕获, 以优异的非对映选择性地完成了吲哚去芳构化/Suzuki 串联偶联反应. 最近, 我们小组^[8]则利用 Heck/Sonagashira 串联策略, 实现了吲哚环内双键的芳基化/炔基化反应并构建 2,3-位双取代吲哚啉类化合物.

* Corresponding author. E-mail: yxjia@zjut.edu.cn

Received August 26, 2016; revised November 15, 2016; published online November 22, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21372202, 21522207).

国家自然科学基金(Nos. 21372202, 1522207)资助项目.

脱羧偶联利用羧酸为原料,可快速高效构建碳-碳键或碳-杂原子键,近年来引起化学家们的广泛关注^[9]. 2002年,Myers课题组^[10]首次实现钯催化的芳基羧酸与苯乙烯衍生物的脱羧 Heck 偶联反应.紧接着,Gooßen课题组^[11]实现了在 Pd/Cu 共催化下,芳基羧酸和卤代芳烃的脱羧偶联反应,得到了联芳基化合物. Lee 小组^[12]报道了芳基丙炔酸类化合物与芳基溴化物在钯催化下的脱羧 sp-sp² 偶联反应,获得一系列二芳基炔类化合物.基于这些研究结果,我们设想通过吡啶环内双键的 Heck 芳基化反应产生的芳基钯物种与丙炔酸的脱羧 sp-sp³ 偶联反应,实现含有炔烃结构的 2,3-二取代吡啶类化合物的合成.在此,我们报道钯催化的 2-取代吡啶与丙炔酸化合物的去芳构化脱羧偶联反应,以 Pd(dba)₂ 为催化剂,PCy₃ 为配体,二甲亚砜(DMSO)为溶剂,在较温和的条件下以中等到良好的收率、优异的非对映选择性合成了一系列 2,3-位具有连续季碳和叔碳中心的双取代吡啶类化合物^[13].

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

我们首先采用吡啶 **1a** 和苯炔酸(**2a**)为模型底物研究去芳构化脱羧炔基化反应,实验结果见表 1. 首先,以 5 mol% 的醋酸钯为催化剂,三苯基膦为配体,碳酸铯为碱,在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中 90 °C 下反应 12 h 后,可以得到具有单一构型的少量目标产物 **3a**(表 1, Entry 1). 受此鼓舞,我们首先对反应条件中的碱进行优化. 当以三乙胺为碱时,产物收率显著提高至 48%(表 1, Entry 2). 以 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)作为碱也能以 31% 的收率获得目标产物(表 1, Entry 5),然而以 K₂CO₃ 或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)为碱时几乎不能获得目标产物(表 1, Entries 3~4). 因此,在以三乙胺为碱的条件下,我们对反应溶剂进行了优化. 研究表明溶剂效应非常明显. 当采用极性溶剂时,反应均可获得相对较高的收率(表 1, Entries 6~8),其中以 DMSO 为溶剂产物收率最高可达 51%(表 1, Entry 6). 其他溶剂如乙腈、乙醚、甲苯、四氢呋喃及二氯甲烷等,目标产物的收率非常低. 进一步,我们对催化剂前体进行了简单筛选. 发现改变钯催化剂前体,反应产率可明显改变(表 1, Entries 14~16),以 Pd(dba)₂ 为催化剂时,反应收率最高达到 59%. 随后我们对配体进行了考察,发现富电性烷基膦配体的使用可显著提高反应收率,尤其以 PCy₃ 为配体时,反应收率达到 69%(表 1, Entries 17~18). 此外,通过升高反应温度或提高苯炔酸的用量,目标产物的收率均可以得到少量提高(表 1, Entries 19~20). 因此,确定的较优反应条件为:吡啶 **1a** 和苯炔酸

(**2a**) 的物质的量比为 1 : 2, 5 mol% 的 Pd(dba)₂ 为催化剂, PCy₃ 为配体, 2.0 equiv. 的 Et₃N 为碱, 甲苯为溶剂, 100 °C 条件下反应.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	[Pd]	Ligand	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	CS ₂ CO ₃	DMF	10
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	DMF	48
3	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	K ₂ CO ₃	DMF	Trace
4	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	DBU	DMF	Trace
5	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	DABCO	DMF	31
6	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	DMSO	51
7	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	DMA	38
8	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	NMP	40
9	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	CH ₃ CN	5
10	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	Et ₂ O	8
11	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	Toluene	10
12	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	THF	7
13	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	8
14	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	PPh ₃	Et ₃ N	DMSO	57
15	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	Et ₃ N	DMSO	55
16	Pd(dba) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	DMSO	59
17	Pd(dba) ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Et ₃ N	DMSO	69
18	Pd(dba) ₂	P(<i>t</i> Bu) ₃ •HBF ₄	Et ₃ N	DMSO	67
19 ^c	Pd(dba) ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Et ₃ N	DMSO	71
20 ^{c,d}	Pd(dba) ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Et ₃ N	DMSO	73

^a Reactions were carried out with **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), [Pd] (5 mol%), ligand (10 mol%), base (2.0 equiv.), solvent (2.0 mL), 90 °C, 12 h.

^b Isolated yields, d.r. > 20 : 1. ^c At 100 °C. ^d 0.4 mmol **2a** was used.

1.2 去芳构化脱羧炔基化底物范围拓展

在上述最优反应条件下,对反应的底物范围进行了考察,结果如表 2 所示. 首先对吡啶底物 **1** 进行了考察,改变溴原子所在苯环上的取代基(R¹)时,反应能够以中等到良好的收率得到去吡啶目标产物. 总体来讲,反应的位阻效应并不明显,无论是对位、间位还是邻位取代基都能以中等收率获得吡啶类化合物 **3b**~**3d**. 相对于缺电子取代基,含有给电子基团的底物在反应中获得更高的收率(**3b**, **3c**, **3e** vs **3f**~**3h**). 此外,当吡啶 C2 位取代基 R² 为苯基或杂芳基时,反应同样可以取得中等到良好的收率(**3i**~**3j**). 随后,对苯炔酸底物 **2** 的取代基进行了考察,发现不论苯炔酸芳基上带有给电子基团还是

表 2 底物拓展^a
Table 2 Scope of the substrates

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), Pd(dba)₂ (5 mol%), Et₃N (0.4 mmol), toluene (2 mL), 100 °C, 12 h. All of the yields refer to the isolated products after chromatography on silica gel, *dr* > 20 : 1.

吸电子基团, 反应都能顺利发生获得目标化合物 **3**. 苯环上含有供电子基(如甲基 **3k~3l**、甲氧基 **3m**)时, 收率比带有吸电子基(如氯, **3n~3o**)的反应稍高.

1.3 反应机理

基于文献结果, 我们提出了如下反应机理(Scheme 1): 首先, 原位生成的零价钯催化剂对底物 **1** 氧化加成得到活性中间体 **A**. 随后, 两价钯中间体对吲哚 2,3-双键发生顺式插入反应获得苄基钯中间体 **B**. 中间体 **B** 和芳基丙炔酸通过阴离子交换得到中间体 **C**. 随后, **C** 脱去一分子二氧化碳得到炔基钯中间体 **D**. **D** 经过还原消除得到目标吲哚产物 **3**, 并再生零价钯催化剂, 完成催化循环过程.

2 结论

以钯为催化剂, 通过分子内 Heck/脱羧炔基化过程, 成功实现了吲哚与芳基丙炔酸的去芳构化脱羧炔基化反应, 高非对映选择性地合成了一系列含有连续季碳和叔碳中心的 2,3-二取代吲哚衍生物. 反应条件简单, 底物适用范围较好, 为吲哚的去芳构化双官能化反应提供了新的思路.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验所用溶剂使用前均按照处理溶剂的标准方法进行. ¹H NMR, ¹³C NMR 均在 Bruker AVANCE III 500

图式 1 可能的反应机理

Scheme 1 Possible mechanism

MHz 型核磁共振仪上测定, 溶剂 CDCl_3 , 内标 TMS; 柱层析使用 200~300 目硅胶, 展开剂为石油醚(60~90 $^{\circ}\text{C}$)和乙酸乙酯. 所有实验药品均为市售分析纯试剂. 取代吲哚底物 **1**^[6]和芳基炔酸 **2**^[14]的合成均采用文献报道的方法.

3.2 实验方法

反应的通用方法: 在安培管中依次加入 0.2 mmol 的取代吲哚 **1**、0.4 mmol 的苯炔酸 **2**、5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 和 10 mmol% $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$, 氮气置换三次后, 用注射器加入 0.4 mmol 的三乙胺和 2 mL 的新蒸馏的 DMSO 溶剂, 在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 12 h. 反应结束后粗产品用层析柱分离得到目标产物 **3a**~**3o**[淋洗液: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚}, 60\sim 90\text{ }^{\circ}\text{C})=1:10$].

10*b*-甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3a**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 146~149 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.14~7.17 (m, 1H), 7.08~7.11 (m, 2H), 6.78~6.80 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.6, 149.1, 138.7, 135.7, 132.8, 132.5, 131.1, 129.1, 128.8, 127.89,

127.87, 126.0, 125.0, 124.6, 123.1, 122.4, 117.6, 87.0, 86.6, 75.3, 43.1, 26.7. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.1388; found 336.1414.

9,10*b*-二甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3b**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 164~167 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38~7.41 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15~7.20 (m, 2H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.80~6.82 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.8, 149.5, 143.3, 138.9, 135.5, 131.1, 130.2, 129.7, 129.0, 127.9, 126.0, 124.8, 124.4, 123.6, 122.6, 117.6, 86.9, 86.8, 75.0, 43.1, 26.8, 22.0. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.1545; found 350.1566.

8,10*b*-二甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3c**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 165~168 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38~7.41 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15~7.20 (m, 2H), 7.09~7.12 (m, 2H), 6.80~6.82 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.8, 149.5, 143.3, 138.9, 135.6, 131.2, 130.3, 129.8, 129.0, 127.87, 127.86, 126.0, 124.8, 124.5, 123.6, 122.6, 117.6, 86.9, 86.8, 75.0, 43.2, 26.8, 22.0. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.1545; found 350.1549.

10,10*b*-二甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3d**): 白色固体, 产率 58%. m.p. 135~138 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.76~7.77 (m, 2H), 7.46~7.49 (m, 1H), 7.3~7.45 (m, 3H), 7.15~7.21 (m, 2H), 7.10 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.79~6.81 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.9, 147.0, 138.1, 135.5, 134.3, 133.4, 133.2, 131.2, 129.1, 129.0, 127.9, 126.0, 124.9, 122.5, 122.3, 117.3, 86.2, 86.1, 75.6, 42.3, 24.8, 18.8. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.1545; found 350.1524.

8-甲氧基-10*b*-甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3e**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 100~103 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46~7.50 (m, 2H), 7.38~7.42 (m, 2H), 7.10~7.23 (m, 5H), 6.86 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 160.5, 141.5, 138.7, 135.9, 134.2,

131.2, 129.0, 127.9, 126.0, 124.9, 124.0, 122.5, 120.8, 117.6, 107.1, 86.9, 86.7, 74.9, 55.7, 43.2, 26.8. HRMS (ESI+) calcd for $C_{25}H_{19}NO_2$ ($[M+H]^+$): 366.1494; found 366.1461.

9-氟-10*b*-甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3f**): 白色固体, 产率 53%. m.p. 153~155 °C (lit.^[13] 168~170 °C); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 (dd, $J=8.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25~7.11 (m, 5H), 6.87 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.6, 166.8, 164.8, 151.7 (d, $J=9.9$ Hz), 138.7, 135.4, 131.2, 129.2, 128.9, 128.1 (d, $J=12.6$ Hz), 126.8 (d, $J=9.9$ Hz), 126.1, 125.2, 122.3, 117.6, 116.7, 116.6, 110.7, 110.5, 87.3, 86.2, 74.9, 43.2, 26.7.

8-氟-10*b*-甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3g**): 白色固体, 产率 50%. m.p. 155~157 °C (lit.^[13] 158~160 °C); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61~7.55 (m, 2H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.19~7.16 (m, 1H), 7.16~7.10 (m, 2H), 6.89~6.82 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 1.71 (s, 3H).

8-氯-10*b*-甲基-11-(苯基乙炔基)-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3h**): 白色固体, 产率 41%. m.p. 107~109 °C (lit.^[8] 108~110 °C); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.17~7.23 (m, 2H), 7.12~7.15 (m, 2H), 6.84~6.86 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 1.71 (s, 3H).

3-甲氧基-10*b*-苯基-11-苯基乙炔基-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3i**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 73~75 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.70~7.76 (m, 3H), 7.60 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.46~7.51 (m, 2H), 7.35 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.25~7.29 (m, 2H), 7.11~7.20 (m, 3H), 6.85 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.0, 160.7, 148.6, 142.3, 140.4, 132.7, 132.2, 131.2, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 127.9, 127.1, 126.0, 125.0, 124.6, 124.1, 122.5, 111.5, 103.2, 87.5, 87.0, 81.2, 55.7, 44.7. HRMS (ESI+) calcd for $C_{30}H_{21}NO_2$ ($[M+H]^+$): 428.1651; found 428.1637.

10*b*-(呋喃-2-基)-11-苯基乙炔基-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3j**): 白色固体, 产率 41%. m.p.

71~73 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.67 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.39~7.46 (m, 3H), 7.16~7.21 (m, 2H), 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.83~6.85 (m, 2H), 6.25~6.26 (m, 2H), 4.91 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.1, 153.2, 146.0, 143.2, 139.4, 135.5, 132.7, 132.4, 131.2, 129.2, 129.1, 128.0, 127.9, 125.8, 125.3, 124.6, 122.3, 117.5, 110.3, 106.7, 87.7, 85.9, 76.3, 42.2. HRMS (ESI+) calcd for $C_{27}H_{17}NO_2$ ($[M+H]^+$): 388.1338; found 388.1331.

10*b*-甲基-11-(4-甲基苯基)乙炔基-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3k**): 白色固体, 产率 64%. m.p. 117~119 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64~7.67 (m, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52~7.55 (m, 1H), 7.47 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J=7.5, 0.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.6, 149.1, 138.7, 138.0, 135.8, 132.8, 132.4, 131.0, 129.0, 128.7, 128.6, 126.0, 124.9, 124.5, 123.1, 119.4, 117.6, 87.1, 85.9, 75.3, 43.2, 26.7, 21.3. HRMS (ESI+) calcd for $C_{25}H_{19}NO$ ($[M+H]^+$): 350.1545; found 350.1558.

10*b*-甲基-11-(2-甲基苯基)乙炔基-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3l**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 116~119 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.41~7.65 (m, 5H), 6.87~7.20 (m, 5H), 4.30 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.3, 149.0, 139.8, 138.5, 136.2, 133.0, 132.6, 131.6, 129.04, 129.02, 128.8, 127.9, 125.9, 125.1, 125.0, 124.7, 123.2, 122.2, 117.6, 90.3, 85.9, 75.1, 43.3, 26.8, 19.9. HRMS (ESI+) calcd for $C_{25}H_{19}NO$ ($[M+H]^+$): 350.1545; found 350.1550.

11-(4-甲氧基苯基)乙炔基-甲基-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3m**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 182~185 °C (lit.^[13] 196~198 °C); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.7, 159.3, 149.2, 138.7, 135.9, 132.9, 132.6, 132.4, 129.0, 128.8, 126.1, 125.0, 124.6, 123.2, 117.7, 114.7, 113.6, 86.9, 85.2, 75.4,

55.2, 43.3, 26.7.

11-[(4-氯苯基)乙炔基]-甲基-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3n**): 白色固体, 产率 48%. m.p. 126~129 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.54 (td, *J*=7.5, 0.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.41 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.05~7.08 (m, 2H), 6.68~6.71 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 1.72 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 168.6, 149.0, 138.7, 135.4, 134.0, 132.8, 132.5, 132.4, 129.2, 128.8, 128.3, 126.0, 125.0, 124.6, 123.1, 120.9, 117.7, 87.6, 85.9, 75.3, 43.1, 26.6. HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₁₆ClNO ([M + H]⁺): 370.0999; found 370.0988.

11-[(3-氯苯基)乙炔基]-甲基-10*b*,11-二氢-6*H*-异吲哚并[2,1-*a*]吲哚-6-酮(**3o**): 白色固体, 产率 43%. m.p. 114~118 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.67~7.76 (m, 2H), 7.57~7.61 (m, 2H), 7.41~7.46 (m, 2H), 7.02~7.21 (m, 3H), 6.64~6.74 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 1.73 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 168.5, 148.9, 138.8, 135.3, 133.7, 132.8, 132.5, 131.1, 129.24, 129.23, 129.1, 128.9, 128.2, 126.0, 125.1, 124.7, 124.1, 123.1, 117.8, 88.0, 85.7, 75.3, 43.1, 26.6. HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₁₆ClNO ([M + H]⁺): 370.0999; found 370.0983.

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

References

- [1] For selected reviews, see: (a) Ruiz-Sanchis, P.; Savina, S. A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1388. (b) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7247. (c) Zhao, J.; Zhang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1235 (in Chinese). (赵金钵, 张前, 化学学报, **2015**, *73*, 1235.)
- [2] For examples, see: (a) Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2186. (b) Magnus, P.; Gallagher, T.; Brown P.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2105. (c) Magnus, P.; Brown, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 184. (d) Kuehne, M. E.; Seaton, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4790. (e) Shinohara, C.; Hasumi, K.; Takei, Y.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 163. (f) Wang, T.; Xu, Q.-G.; Yu, P.; Liu, X.-X.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 345. (g) Iyengar, R.; Schildknegt, K.; Morton, M.; Jeffrey A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645. (h) Zhang, H.-J.; Boonsombat, J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279. (i) Lim, K. H.; Hiraku, O.; Komiyama, K.; Koyano, T.; Hayashi, M.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1302. (j) Bui, T.; Syed, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758. (k) Liu, D.-Y.; Zhao, G.-W.; Xiang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3975. (l) Duan, D.; Yin, Q.; Wang, S.; Gu, Q.; You, S.-L. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 1001 (in Chinese). (段德河, 殷勤, 王守国, 顾庆, 游书力, 化学学报, **2014**, *72*, 1001.) (m) Takamatsu, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3242.
- [3] (a) Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Kündig, E. P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917. (b) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Li, W.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8909. (c) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557. (d) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662. (e) Zhuo, C.-X.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2558. (f) Gao, R.-D.; Liu, C.; Dai, L.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3919. (g) Du, K.; Guo, P.; Chen, Y.; Cao, Z.; Wang, Z.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3033. (h) Roche, S. P.; Youte Tendoung, J.-J.; Treguier, B. *Tetrahedron* **2015**, 3549. (i) Zhang, H.; Hu, R.-B.; Liu, N.; Li, S.-X.; Yang, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 28. (j) Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1570.
- [4] (a) Zhang, X.; Yang, Z.-P.; Liu, C.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3239. (b) Zhang, X.; Liu, W.-B.; Wu, Q.-F.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3746. (c) Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6802. (d) Xiong, H.; Xu, H.; Liao, S.; Xie, Z.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7851. (e) Zhang, X.; Han, L.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1059. (f) Tong, M.-C.; Chen, X.; Li, J.; Huang, R.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4680. (g) Zhang, X.; Liu, W.-B.; Tu, H.-F.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4525.
- [5] (a) Wu, K.-J.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3772. (b) Zhao, L.; Li, Z.; Chang, L.; Xu, J.; Yao, H.; Wu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2066.
- [6] Shen, C.; Liu, R.-R.; Fan, R.-J.; Li, Y.-L.; Xu, T.-F.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4936.
- [7] (a) Petrone, D. A.; Yen, A.; Zeidan, N.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4838. (b) Petrone, D. A.; Kondo, M.; Zeidan, N.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5684.
- [8] Liu, R.-R.; Xu, T.-F.; Wang, Y.-G.; Xiang, B.; Gao, J.; Jia, Y.-X. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13664.
- [9] (a) Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824. (b) Gooben, L. J.; Rudolphi, F.; Oppel, C.; Rodríguez, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043. (c) Kima, H.; Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2827.

- (d) Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564.
- (e) Zhao, D.; Gao, C.; Su, X.; He, Y.; You, J.; Xue, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9049.
- (f) Park, A.; Park, K.; Kim, Y.; Lee, S. *Org. Lett.* **2011**, *52*, 944.
- (g) Hu, P.; Zhang, M.; Jie, X.; Su, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 227.
- (h) Song, B.; Knauber, T.; Gooßen, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2954.
- (i) Fromm, A.; Vanllen Wullen, C.; Hackenberger, D.; Gooßen, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10007.
- [10] Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
- [11] Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313*, 662.
- [12] (a) Moon, J.; Jeong, M.; Nam, H.; Ju, J.; Moon, J. H.; Jung, H. M.; Lee, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945.
(b) Moon, J.; Jang, M.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1403.
(c) Park, A.; Park, K.; Kim, Y.; Lee, S. *Org. Lett.* **2011**, *52*, 944.
- [13] During our submission of this manuscript, Liang and co-workers reported a similar work, see: Che, S.; Wu, X.-X.; Wang, J.; Hao, X.-H.; Xia, Y.; Shen, Y.; Jing, H.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4016.
- [14] Cai, S.; Yang, K.; Wang, D. *Z. Org. Lett.* **2014**, *16*, 2606.

(Li, L.; Fan, Y.)