水相中无碱条件下 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺的
5-外型氮杂环化反应刘仁志^{a,b} 杨 民^b 邱观音生^{*,c} 张莲鹏^{*,d}
王玉超^c 罗 劲^{*,a}^(a) 江西师范大学分析测试中心 南昌 330022)^(b) 赣南医学院基础医学院 江西赣州 341000)^(c) 嘉兴学院生物与化学工程学院 南昌 330022)^(d) 西南林业大学材料科学与工程学院 昆明 650224)

摘要 发展了一种水相中无碱辅助的 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺的 5-外型环化反应。该反应条件温和、反应高效、底物适用性广, 可以以中等至优秀的收率合成得到一系列不同取代的 *N*-甲氧基异吲哚-1-酮化合物, *N*-保护基对反应起到了促进作用。反应过程中, *N*-甲氧基保护基充当了分子内碱的角色, 帮助了酰胺氮负离子的形成。通过反应温度的调控, 实现了 *N*-无保护的异吲哚-1-酮化合物的合成。发展的以 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺为原料实现异吲哚-1-酮的绿色合成方法, 是众多异吲哚-1-酮合成方法中的一种重要补充。

关键词 水相; *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺; 5-外型环化反应; 异吲哚-1-酮

Base-Free 5-*exo*-dig aza-Cyclization of
N-Methoxyl-2-alkynylbenzamides in WaterLiu, Renzhi^{a,b} Yang, Min^b Qiu, Guanyinsheng^{*,c} Zhang, Lianpeng^{*,d}
Wang, Yuchao^c Luo, Jin^{*,a}^(a) Analytical and Testing Center, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)^(b) Department of Forensic Science, Gannan Medical University, Ganzhou 341000)^(c) College of Biological, Chemical Sciences and Engineering, Jiaying University, Jiaying 314001)^(d) School of Materials Science and Engineering, Southwest Forestry University, Kunming 650224 China)

Abstract A base-free 5-*exo*-dig aza-cyclization of *N*-methoxyl-2-alkynylbenzamides in water is reported for the synthesis of various *N*-methoxyisoindolin-1-ones. The transformation proceeds smoothly with high efficiency and good functional group tolerance. In the process, it is believed that *N*-methoxyl protecting group serves as “molecular base” to facilitate the formation of amide nitrogen anion. Interestingly, by increasing reaction temperature, a series of *N*-free-isoindolin-1-ones were also obtained.

Keywords water; *N*-methoxyl-2-alkynylbenzamide; 5-*exo*-dig aza-cyclization; isoindolin-1-one

2-炔基苯甲酰胺是一类重要的双官能合成子^[1]。选用不同的环化反应条件, 2-炔基苯甲酰胺可用于合成含不同类型优势骨架的杂环类天然产物^[2-5]。已报道的文献中, 基于 2-炔基苯甲酰胺的区域选择性环化反应, 其本质就是探讨 2-炔基苯甲酰胺中酰胺 N 进攻或 O 进攻,

以及炔键的内型或外型加成的问题。因此, 许多课题组主要发展了 4 种关于 2-炔基苯甲酰胺的不同环化反应: (1) N 进攻的 5-外型环化反应^[2]; (2) O 进攻的 5-外型环化反应^[3]; (3) O 进攻的 6-内型环化反应^[4]; (4) N 进攻的 6-内型环化反应^[5]。基于这 4 种环化反应, 分别合成得到

* Corresponding authors. E-mail: qiuquanyinsheng@mail.jxnu.edu.cn; lpz@zju.edu.cn; jinluo@jxnu.edu.cn

Received March 7, 2020; revised April 4, 2020; published online April 17, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21772067, 21502069).

国家自然科学基金(Nos. 21502069, 21772067)资助项目。

异吲哚-1-酮、苯并异吲哚-1-亚胺、异香豆素-1-亚胺及异喹啉-1-酮。查找文献之后不难发现, 2-炔基苯甲酰胺的 N 进攻的 5-外型环化反应是一类被研究较早的反应类型。这类反应一般需要等化学剂量的碱的参与 (Scheme 1a)。反应过程中, 一种普遍接受的观点认为酰胺 N—H 键具有一定酸性, 使用碱为添加剂可以促进酰胺氮负离子的形成。

图式 1 水相中无碱条件下 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺的 5-外型氮杂环化反应

Scheme 1 Base-free 5-*exo*-dig aza-cyclization of *N*-methoxyl-2-alkynylbenzamides in water

另一方面, 异吲哚-1-酮广泛存在于许多天然产物和潜在药物分子中^[6]。鉴于异吲哚-1-酮的重要作用, 许多课题组不遗余力地发展其新颖的合成方法, 旨在温和条件下高效、快速地构建具有分子多样性、结构复杂性的异吲哚-1-酮化合物^[2,7]。不难发现, 现有的异吲哚-1-酮的合成反应一般都是在有机溶剂中进行。因此, 发展温和条件下, 特别是绿色溶剂中的异吲哚-1-酮合成方法是十分必要的^[8]。

在过去几年里, 本课题组一直从事含炔键的双官能合成子的区域选择性转化研究^[9]。利用 oxone 化学, 我们实现了 2-炔基苯甲酰胺的 O 进攻的 5-外型环化反应^[10]和 O 进攻的 6-内型环化反应^[11]的区域选择性转化。受此启发, 结合当前 2-炔基苯甲酰胺合成异吲哚-1-酮的反应一般需要等化学剂量的碱参与的不足, 本文希望实现水相条件下、没有碱促进的异吲哚-1-酮的合成方法 (Scheme 1b)。可以想象, 本文报道的方法不仅无需等化学剂量的碱的参与, 而且还避免了使用有机溶剂。

1 结果与讨论

在反应条件筛选过程中, 本工作以 *N*-甲氧基-2-苯乙炔基苯甲酰胺(**1a**)的反应为模板。为了更好地促进原料在水相中的反应, 使用相转移催化剂(PTC)为添加剂, 筛选了相转移催化剂类型、用量及温度对反应的影响, 结果见表 1。

表 1 反应条件的筛选^a

Table 1 Screening of reaction conditions

Entry	PTC	Temp./°C	Yield ^b /%	<i>n</i> (3a) : <i>n</i> (3a')
1	溴化四丁基铵 (0.1 equiv.)	80	67	97 : 3
2	十二烷基磺酸钠 (0.1 equiv.)	80	63	91 : 9
3	氯化苄基三乙基铵 (0.1 equiv.)	80	60	92 : 8
4	—	80	nr	—
5	溴化四丁基铵 (0.3 equiv.)	80	88	98 : 2
6	溴化四丁基铵 (0.5 equiv.)	80	87	98 : 2
7 ^c	溴化四丁基铵 (0.3 equiv.)	100	24	90 : 10
8	溴化四丁基铵 (0.3 equiv.)	50	75	98 : 2

^a *N*-Methoxyl-2-phenylethynylbenzamides (**1a**, 0.2 mmol), PTC, water (2 mL), overnight; ^b isolated yields based on **1a**; ^c *N*-free-isindolin-1-ones **4** was obtained.

首先, 考察了不同相转移催化剂对反应的影响 (Entries 1~4, 表 1)。结果显示, 以溴化四丁基铵(TBAB)、十二烷基磺酸钠和氯化苄基三乙基铵为 PTC 时, 均能得到相应的产物。但是, 从 ¹H NMR 分析得知, 该产物为无法柱层析分离的混合物(*Z*)-异吲哚-1-酮(**3a**)和(*E*)-异吲哚-1-酮(**3a'**)。TBAB 促进的反应给出最佳反应效率和区域选择性, 总收率为 67%, (*Z*)-异吲哚-1-酮(**3a**)和(*E*)-异吲哚-1-酮(**3a'**)的比值 97 : 3 (Entry 1, 表 1)。当反应不使用 PTC 时, 反应不发生, 原料 **1a** 回收 (Entry 4, 表 1)。增加 TBAB 的使用量为 0.3 equiv. 时, 反应效率得到大大提高, 环化产物 **3a** 和 **3a'** 的总收率提高到 88%, *Z/E*-两种异构体为 98 : 2 (Entry 5, 表 1)。进一步提高 TBAB 的用量到 0.5 equiv., 反应效率和区域选择性并没有相应提高 (Entry 6, 表 1)。接着, 考察了温度对反应的影响。升高反应温度对反应效率及 *Z/E* 选择性都有影响。反应温度升高至 100 °C 时反应效率被抑制明显, 而且, *Z/E*-两种异构体比例降低为 90 : 10 (Entry 7, 表 1)。需要指出的是, 反应温度升高至 100 °C 时, 产物 N—O 键易断裂, 以近 60% 的收率得到 N 无保护的异吲哚-1-酮, 结果见图 4。当降低反应温度时, 模板反应的反应效率大大受到抑制 (Entry 8, 表 1)。基于此, 得出模板反应的最佳反应条件: TBAB (0.3 equiv.), 80 °C 和 H₂O (2 mL)。

在最佳反应条件下, 探讨了该反应的底物适用性, 结果见表 2. 从表 2 可知, 一系列异吲哚-1-酮(**3**)可通过上述反应条件得到, 收率 30%~99%. 一些官能团, 比如溴、甲氧基、硝基和噻吩等均能较好兼容. 例如, 在标准条件下, *N*-甲氧基-5-溴-2-炔基苯甲酰胺(**1b**)的反应以 71% 的收率得到相应的异吲哚-1-酮 **3b**. 该反应只有一种异构体(*Z*)-异吲哚-1-酮 **3b** 产生. *N*-甲氧基-5-氯-2-炔基苯甲酰胺(**1d**)、*N*-甲氧基-5-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺(**1e**)、*N*-甲氧基-2-(3-氟苯炔基)苯甲酰胺(**1i**)、*N*-甲氧基-2-(1-萘乙炔基)苯甲酰胺(**1k**)、*N*-甲氧基-2-苯乙炔基-1-萘酰胺(**1l**)和 *N*-甲氧基-2-(3-甲氧基丙炔基)苯甲酰胺(**1n**)的反应也以良好收率得到相应的单一异构体(*Z*)-异

表 2 水相中无碱条件下 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺的 5-外型氮杂环化反应的底物适用性考察
2 Reaction scope on base-free 5-*exo*-dig aza-cyclization of *N*-methoxyl-2-alkynylbenzamides in water

吲哚-1-酮 **3d**、**3e**、**3i**、**3k**、**3l** 和 **3n**. 标准条件下, *N*-甲氧基-2-(4-硝基苯乙炔基)苯甲酰胺的反应非常好, 几乎以定量收率得到相应的硝基取代异吲哚-1-酮(**3j**). 但是, 该反应得到的异吲哚-1-酮(**3j**)的 *Z/E* 异构体比约为 1:1, 可通过重结晶得到较纯的产品. 该产物的 *Z*-构型 **3j** (CCDC: 1988857)和 *E*-构型 **3j'** (CCDC: 1988858)分别用单晶结构得到了证实.

接着, 考察了酰胺氮原子上的保护基. 考察结果显示: *N*-苄氧基-2-苯乙炔基苯甲酰胺也能在标准条件下以 78% 的分离收率得到相应的(*Z*)-异吲哚-1-酮 **3p**, *Z/E* = 85:15. 遗憾的是, 当选用酰胺氮原子的保护基为醋酸酯(OAc)、芳基(Ph)、烷基(CH₃)和氢(H)时, 相应的反应并没有发生, 没有得到期望产物, 原料完全回收. 结果表明(Scheme 2), 原料 **1** 中的酰胺氮保护基对 *N* 进攻的 5-外型环化反应起到了非常关键的辅助作用.

图式 2 标准条件下酰胺氮保护基的筛选

Scheme 2 Reaction scope on the substrates with various amide *N*-protecting groups

如前述(Entry 7, 表 1), 我们发现, 当升高反应温度时, 产物 *N*-甲氧基异吲哚-1-酮(**3**)中的 *N* 保护基容易离去, 得到 *N* 没有保护的异吲哚-1-酮 **4**. 于是, 基于 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺 **1** 的 5-外型环化反应, 还探讨了在水相、无碱及 100 °C 条件下选择性构建 *N* 无保护的异吲哚-1-酮 **4** 的反应(Scheme 3). 结果显示, 一系列 *N* 没有保护的异吲哚-1-酮 **4** 以中等以上收率得到.

结合其他课题组的发现, 本文报道的水相中无碱条件下 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺的 5-外型环化反应经过了 *N*-保护基辅助的 5-外型环化反应历程. 如 Scheme 4 所示, 由于 *N*-甲氧基保护基的存在, *N*-甲氧基团通过 1,2-氢迁移过程异构为酰胺-甲氧基离子对中间体 **A**. 然后, 形成的酰胺-甲氧基离子对中间体 **A** 发生 *N* 进攻的 5-外型环化反应得到异吲哚-1-酮内盐 **B**. 最后, 中间体

图式 3 100 °C 下 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺的 5-外型环化反应

Scheme 3 5-*exo*-dig aza-Cyclization of *N*-methoxyl-2-alkynylbenzamide under 100 °C

B 发生分子内的 1,4-氢迁移得到目标产物 **3**^[12]. 化合物 **4** 来源于化合物 **3** 的酰胺氮保护基 N—O 键断裂.

图式 4 可能的反应机理
Scheme 4 Plausible mechanism

2 结论

在这里,发展了一种水相中无碱辅助的 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺的 5-外型环化反应. 该反应条件温和,反应高效,底物适用性广,可以以中等至优秀的收率得到一系列不同取代的 *N*-甲氧基异吲哚-1-酮化合物. *N* 保护基对反应起到了促进作用. 反应过程中, *N*-甲氧基保护基充当了分子内碱的角色,帮助了酰胺氮负离子的形成. 通过反应温度的调控,实现了 *N* 无保护的异吲哚-1-酮化合物的合成. 我们相信:本文发展的以 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺为原料实现异吲哚-1-酮的绿色合成方法是众多异吲哚-1-酮合成方法中的一种重要补充.

4 实验部分

4.1 仪器与试剂

熔点测定仪(XT-5 型); 红外光谱仪(FTIR-Tensor 27 型); 质谱仪(BrukermicroTOF-Q II 型); 核磁共振仪(Bruker DPX 400 MHz 型); 上海暗箱紫外分析仪

(ZF-20D 型). CDCl_3 (内标为 TMS)、乙酸乙酯(分析纯)、石油醚(分析纯). 原料 **1** 均可通过参考文献[13]合成得到.

4.2 *N*-甲氧基异吲哚-1-酮化合物 **3** 的合成

将 *N*-甲氧基-2-炔基苯甲酰胺(**1**) (0.2 mmol) 和 TBAB (0.3 equiv.) 加入反应试管中, 然后加入 2 mL 的水为溶剂. 将上述反应试管置于 80 °C 的油浴锅中. 用薄层色谱(TLC)检测反应, 待原料 **1** 消失时, 反应结束. 往试管中加入二氯甲烷(3 mL×3)萃取有机化合物. 合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸馏. 最后通过柱层析分离提纯化合物 **3**.

N 无保护的异吲哚-1-酮化合物 **4** 的合成与化合物 **3** 相似, 不同之处是, 反应温度为 100 °C.

(*Z*)-3-亚苄基-2-甲氧基异吲哚-1-酮(**3a**)^[13]: 白色油状物, 44 mg, 收率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.30~7.25 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.7, 134.4, 133.1, 132.4, 130.1, 129.4, 129.1, 127.7, 127.6, 125.8, 123.3, 119.3, 106.9, 63.2; IR (KBr) ν : 3056, 2933, 1716, 1472, 1303, 1183, 993, 762 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 274.0844, found 274.0845.

(*Z*)-3-亚苄基-6-溴-2-甲氧基异吲哚-1-酮(**3b**): 白色固体, 47 mg, 收率 71%. m.p. 125~127 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (s, 1H), 7.72~7.69 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.32~7.27 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.2, 135.3, 132.9, 132.7, 130.1, 128.7, 127.9, 127.8, 127.4, 126.4, 123.2, 121.0, 107.9, 63.4; IR (KBr) ν : 3053, 2934, 1706, 1649, 1491, 1130, 826, 691 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{NaBr}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 351.9949, found 351.9952.

(*Z*)-3-亚苄基-6-氟-2-甲氧基异吲哚-1-酮(**3c**): 白色固体, 42 mg, 收率 77%. m.p. 114~116 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72~7.69 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.51~7.49 (m, 1H), 7.38~7.26 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 3.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.3 (d, $J=250.2$ Hz), 161.5, 132.8, 130.2 (d, $J=2.7$ Hz), 130.1, 129.3, 128.7, 127.8, 127.6, 121.5 (d, $J=8.5$ Hz), 120.1 (d, $J=24.0$ Hz), 110.1 (d, $J=24.0$ Hz), 107.2 (d, $J=1.8$ Hz), 63.4; IR (KBr) ν : 3056, 2928, 1706, 1477, 1120, 816, 694 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{NaF}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 292.0750, found 292.0751.

(Z)-3-亚苄基-6-氯-2-甲氧基异吲哚-1-酮(**3d**): 白色固体, 35 mg, 收率 61%. m.p. 130~132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80~7.79 (m, 1H), 7.67~7.64 (m, 1H), 7.58~7.54 (m, 2H), 7.53 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 7.38~7.32 (m, 2H), 7.32~7.27 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.46 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 161.3, 135.3, 132.7, 132.5, 130.1, 128.7, 127.9, 127.8, 127.3, 123.4, 120.8, 107.8, 63.4; IR (KBr) ν: 3047, 2937, 1707, 1646, 1125, 828 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₂NO₂NaCl [M+Na]⁺ 308.0454, found 308.0460.

(Z)-3-亚苄基-2,6-二甲氧基异吲哚-1-酮(**3e**)^[13]: 白色固体, 31 mg, 收率 55%. m.p. 130~132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.55~7.53 (m, 2H), 7.37~7.31 (m, 3H), 7.30~7.24 (m, 1H), 7.17~7.15 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.8, 160.9, 133.3, 130.1, 129.4, 127.7, 127.4, 127.3, 127.1, 120.8, 120.8, 105.9, 105.9, 63.2, 55.7; IR (KBr) ν: 3059, 2940, 1708, 1496, 1338, 1122, 798 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₅NO₃Na [M+Na]⁺ 304.0950, found 304.0948.

(Z)-2-甲氧基-3-(4-甲基亚苄基)异吲哚-1-酮(**3f**)^[13]: 白色固体, 41 mg, 收率 76%. m.p. 92~94 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.62~7.58 (m, 1H), 7.50~7.46 (m, 3H), 7.17 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.7, 137.6, 134.6, 132.3, 130.1, 130.1, 128.9, 128.7, 128.6, 125.8, 123.3, 119.2, 107.2, 63.2, 21.3; IR (KBr) ν: 3024, 2928, 1712, 1654, 1465, 1117, 765 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺ 288.1000, found 288.0996.

2-甲氧基-3-(2-甲氧基亚苄基)异吲哚-1-酮(**3g**): 白色油状物, 43 mg, 收率 77% (*Z*:*E*=3:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84~7.82 (m, 1.13H), 7.79~7.74 (m, 1.05H), 7.63~7.54 (m, 1.98H), 7.53~7.33 (m, 2.73H), 7.32~7.24 (m, 1.10H), 7.02~6.93 (m, 1.67H), 6.91~6.88 (m, 1.04H), 6.82~6.81 (m, 0.95H), 6.75 (d, *J*=2.2 Hz, 0.26H), 4.10 (s, 0.90H), 3.88 (s, 3.00H), 3.85 (s, 0.90H), 3.46 (s, 3.00H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.7, 157.5, 134.5, 132.2, 132.1, 131.8, 130.8, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 128.9, 125.8, 123.2, 123.1, 122.8, 121.9, 120.3, 119.8, 119.6, 110.7, 109.8, 106.7, 102.8, 64.1, 63.0, 55.5, 55.4; IR (KBr) ν: 3053, 2928, 1717, 1489, 1249, 1104, 1024, 755, 683 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₅NO₃Na [M+Na]⁺ 304.0950, found 304.0953.

(Z)-3-(2-氯亚苄基)-2-甲氧基异吲哚-1-酮(**3h**): 白色固体, 47 mg, 收率 82%. m.p. 117~119 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.85~7.81 (m, 1H), 7.77~7.75 (m, 1H), 7.64~7.60 (m, 1H), 7.57~7.55 (m, 1H), 7.52~7.48 (m, 1H), 7.41~7.37 (m, 1H), 7.26~7.20 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.6, 134.0, 133.9, 132.6, 132.5, 131.8, 130.9, 129.5, 129.0, 128.7, 126.0, 125.8, 123.4, 119.8, 103.3, 63.0; IR (KBr) ν: 3056, 2928, 1720, 1649, 1474, 994, 905, 754 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₂NO₂NaCl [M+Na]⁺ 308.0454, found 308.0458.

(Z)-3-(3-氟亚苄基)-2-甲氧基异吲哚-1-酮(**3i**)^[13]: 白色固体, 33 mg, 收率 60%. m.p. 70~72 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.87~7.85 (m, 1H), 7.74~7.72 (m, 1H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.36~7.27 (m, 3H), 7.04~6.96 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.52 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.4, 161.8 (d, *J*=169.9 Hz), 135.3 (d, *J*=8.3 Hz), 134.2, 132.5, 130.2, 129.5, 129.1 (d, *J*=8.4 Hz), 126.0 (d, *J*=2.9 Hz), 125.9, 123.5, 119.4, 116.8 (d, *J*=22.4 Hz), 114.5 (d, *J*=21.2 Hz), 105.2 (d, *J*=2.6 Hz), 63.3; IR (KBr) ν: 3056, 2934, 1708, 1465, 1121, 918, 764, 685 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₂NO₂NaF [M+Na]⁺ 292.0750, found 292.0752.

(Z)-2-甲氧基-3-(4-硝基亚苄基)异吲哚-1-酮(**3j**): 白色固体, 59 mg, 总收率 99%. m.p. 130~132 °C; CCDC: 1988857; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21~8.19 (m, 2H), 7.87~7.85 (m, 1H), 7.77~7.65 (m, 4H), 7.58~7.54 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.50 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.6, 146.6, 140.1, 133.9, 132.8, 132.0, 130.8, 130.1, 125.8, 123.7, 122.9, 119.7, 103.5, 63.3; IR (KBr) ν: 3107, 2931, 1719, 1585, 1510, 1341, 1102, 763 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₂N₂O₄Na [M+Na]⁺ 319.0695, found 319.0698.

(*E*)-2-甲氧基-3-(4-硝基亚苄基)异吲哚-1-酮(**3j'**): 白色固体, 59 mg, 总收率 99%. m.p. 145~147 °C; CCDC: 1988858; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35~8.23 (m, 2H), 7.86 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.53~7.39 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.12 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 161.0, 147.1, 141.6, 133.9, 132.3, 130.7, 130.4, 130.2, 127.8, 123.9, 123.7, 122.7, 106.8, 64.4; IR (KBr) ν: 3107, 2949, 1720, 1643, 1590, 1506, 1344, 1182, 762 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₂N₂O₄Na [M+Na]⁺ 319.0695, found 319.0698.

(Z)-2-甲氧基-3-(萘-1-基亚甲基)异吲哚-1-酮(**3k**)^[13]: 白色固体, 52 mg, 收率 86%. m.p. 155~157 °C; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07~8.05 (m, 1H), 7.91~7.84 (m, 4H), 7.72~7.64 (m, 2H), 7.58~7.48 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 3.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.8, 134.0, 133.1, 132.4, 132.0, 131.4, 130.1, 129.4, 128.7, 128.6, 128.2, 126.3, 126.1, 125.8, 124.9, 124.8, 123.4, 119.6, 104.1, 63.3; IR (KBr) ν : 3053, 2928, 1706, 1468, 1134, 999, 764 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 324.1000, found 324.1007.

(Z)-1-亚苄基-2-甲氧基-1,2-二氢-3H 苯并[e]异吲哚-3-酮(**3l**): 白色固体, 56 mg, 收率 93%. m.p. 148~150 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96~7.82 (m, 3H), 7.68~7.53 (m, 4H), 7.41~7.36 (m, 3H), 7.34~7.28 (m, 1H), 3.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 136.4, 133.9, 132.0, 130.8, 130.2, 130.2, 130.1, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 125.5, 124.0, 119.2, 113.4, 62.4; IR (KBr) ν : 3059, 2931, 1712, 1628, 1381, 1117, 762. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 324.1000, found 324.10003.

(Z)-6-亚苄基-5-甲氧基-5,6-二氢-4 巯基[2,3-c]吡咯-4-酮(**3m**): 白色固体, 42 mg, 收率 82%. m.p. 115~117 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.59~7.56 (m, 2H), 7.45~7.41 (m, 3H), 7.18 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.0, 143.7, 143.4, 133.9, 132.5, 129.7, 129.3, 129.2, 128.2, 124.3, 103.3, 63.7; IR (KBr) ν : 3068, 2928, 1645, 1581, 974, 819, 774 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 280.0408, found 280.0414.

(Z)-2-甲氧基-3-(2-甲氧基亚乙基)异吲哚-1-酮(**3n**)^[5e]: 白色油状物, 18 mg, 收率 40%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82~7.80 (m, 1H), 7.62~7.55 (m, 2H), 7.50~7.45 (m, 1H), 5.74 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.8, 133.3, 132.4, 131.3, 129.3, 126.1, 123.2, 119.4, 104.1, 66.7, 64.0, 58.4; IR (KBr) ν : 2937, 2812, 1727, 1670, 1468, 1102, 757 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 242.0793, found 242.0787.

2-甲氧基-3-亚甲基异吲哚啉-1-酮(**3o**)^[14]: 白色油状物, 11 mg, 收率 30%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.67~7.55 (m, 2H), 7.53~7.47 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.6, 137.5, 132.4, 132.3, 129.7, 127.0, 123.2, 120.1, 88.6, 64.1; IR (KBr) ν : 2937, 1786, 1732, 1462, 1081, 700 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176.0712, found 176.0701.

(Z)-3-亚苄基-2-(苄氧基)异吲哚-1-酮(**3p**)^[5e]: 白色固体, 41 mg, 收率 78%. m.p. 127~129 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90~7.87 (m, 1H), 7.75~7.73 (m, 1H), 7.65~7.61 (m, 1H), 7.57~7.50 (m, 3H), 7.35~7.30 (m, 3H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.20~7.14 (m, 2H), 6.90~6.83 (m, 2H), 6.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.8, 134.5, 133.2, 133.1, 132.4, 130.6, 130.2, 130.1, 129.1, 128.8, 128.1, 127.8, 127.6, 125.9, 123.4, 119.4, 106.9, 78.0 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1332, found 328.1332.

(Z)-3-(4-甲基亚苄基)异吲哚-1-酮(**4a**)^[2d]: 白色固体, 28.2 mg, 收率 60%. m.p. 207~208 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.37~7.35 (m, 2H), 7.23~7.21 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.1, 138.3, 137.7, 132.3, 132.1, 131.9, 129.8, 128.9, 128.5, 128.4, 123.4, 119.6, 106.2, 21.3 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.1070, found 236.1074.

(Z)-3-亚苄基-5-甲基异吲哚-1-酮(**4b**): 白色固体, 30.6 mg, 收率 65%. m.p. 99~101 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49~7.39 (m, 4H), 7.31~7.25 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.3, 142.9, 138.6, 135.0, 133.1, 130.2, 129.1, 128.5, 127.5, 126.2, 123.2, 120.0, 105.6, 22.1 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 236.1070, found 236.1062.

(Z)-3-(噻吩-2-基亚甲基)异吲哚-1-酮(**4c**)^[15]: 白色固体, 18.1 mg, 收率 40%. m.p. 190~191 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.18~7.17 (m, 1H), 7.13~7.05 (m, 1H), 6.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 138.0, 137.9, 132.3, 131.2, 129.0, 128.5, 128.1, 127.8, 126.1, 123.7, 119.6, 99.4; IR (KBr) ν : 3447, 1695, 1640, 1099, 762 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NONaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 250.0303, found 250.0300.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3p** 和 **4a**~**4c** 的 NMR 图谱, 以及化合物 **3j** (CCDC: 1988857)

和 3j' (CCDC: 1988858) 的单晶结构核验报告. 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 on dual functional synthons, see:
 - (a) Qiu, G.; Wu, J. *Chem. Record* **2016**, 16, 19.
 - (b) He, L.; Nie, H.; Qiu, G.; Gao, Y.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 9045.
 - (c) Qiu, G.; Wu, J. *Synlett* **2014**, 25, 2703.
 - (d) Qiu, G.; Kuang, Y.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3483.
 - (e) Wu, X.-F. *Chem. Rec.* **2015**, 15, 949.
 - (f) Wang, X.; Li, G.; Sun, K.; Zhang, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 913 (in Chinese).
 - (王薪, 李国锋, 孙凯, 张冰, 有机化学, **2020**, 40, 913.)
 - (g) Wang, L.; Bao, P.; Liu, W.; Liu, S.; Hu, C.; Yue, H.; Yang, D.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 3189 (in Chinese).
 - (王雷雷, 鲍鹏丽, 刘维伟, 刘思彤, 胡昌松, 岳会兰, 杨道山, 魏伟, 有机化学, **2018**, 38, 3189.)
 - (h) Sun, K.; Li, Y.; Feng, R.; Mu, S.; Wang, X.; Zhang, B. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 1001.
 - (i) Sun, K.; Li, G.; Li, Y.; Yu, J.; Zhao, Q.; Zhang, Z.; Zhang, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1947.
- [2] For selected examples, see:
 - (a) Li, D. Y.; Shi, K. J.; Mao, X. F.; Zhao, Z. L.; Wu, X. Y.; Liu, P. N. *Tetrahedron* **2014**, 70, 7022.
 - (b) Kanazawa, C.; Terada, M. *Asian J. Chem.* **2009**, 4, 1668.
 - (c) Brahmachari, D.; Akhilesh, A. K.; Mehta, S. J. *Org. Chem.* **2018**, 83, 3339.
 - (d) Tan, J.; Tong, Y.; Chen, Z. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 3886.
 - (e) Ye, S.; Li, X.; Xie, W.; Wu, J. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 893.
 - (f) Ye, S.; Xiang, T.; Li, X.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2183.
- [3] (a) Zhang, X.; Yang, C. D.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 5193.
- (b) Dong, J.; Wang, F.; You, J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2884.
- (c) Yao, B.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5170.
- (d) Luo, Y.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11137.
- (e) Ding, D.; Zhu, G.; Jiang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 9028.
- (f) Neto, J. S. S.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7, 1583.
- (g) Schlemmer, C.; Andernach, L.; Schollmeyer, D.; Straub, B. F.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10118.
- (h) Chinta, B. S.; Sanapa, H.; Vasikarla, K. P.; Baire, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3947.
- [4] Lewis acid-catalyzed 6-endo-dig O-attacked cyclization of 2-alkynylbenzamide, see:
 - (a) Madich, Y.; Alvarez, R.; Aurrecoechea, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 28, 6298.
 - (b) Bian, M.; Yao, W.; Ding, H.; Ma, C. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 269.
 - (c) Alvarez, R.; Martinez, C.; Madich, Y.; Denis, J. G.; Aurrecoechea, J. M.; de Lera, A. R. *Eur. J. Chem.* **2010**, 16, 12746.
 - (d) Liu, G.; Ye, D.; Zhang, D.; Ding, X.; Jiang, H.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2605.
 - (e) Wang, R.-X.; Fang, Z.; Qiu, G.; Xie, W.; Liu, J. *Synthesis* **2019**, 51, 4058.
 - (f) Zhang, J.; Xie, W.; Ye, S.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2254.
 - (g) Gong, X.; Li, X.; Xie, W.; Wu, J. Ye, S. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1863.
- [5] (a) Bianchi, G.; Chiarini, M.; Marinelli, F.; Rossi, L.; Arcadi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 136.
- (b) Sakai, N.; Annaka, K.; Fujita, A.; Sato, A.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4160.
- (c) Ding, D.; Mou, T.; Xue, J.; Jiang, X. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5279.
- (d) Chary, R. G.; Dhananjaya, G.; Prasad, K. V.; Vaishaly, S.; Ganesh, Y. S. S. Dulla, B.; Kumar, K. S.; Pal, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6797.
- (e) Bantreil, X.; Bourderioux, A.; Mateo, P.; Hagerman, C. E.; Selkti, M.; Brachet, E.; Belmont, P. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4814.
- (f) Yang, Y.; Liu, Y.; Zhu, R.; Liu, C.; Zhang, D. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 9705.
- (g) Liu, R.; Li, M.; Xie, W.; Zhou, H.; Zhang, Y.; Qiu, G. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11763.
- [6] For selected reviews, see:
 - (a) Piko, B. E.; Keegan, A. L.; Leonard, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1981.
 - (b) Zhou S.; Tong, R. *Eur. J. Chem.* **2016**, 22, 7084.
 - (c) Wang, K.; Wang, Q.; Huang, R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8416.
 - (d) Honda, T.; Sakamaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6823.
 - (e) Kim, Gucheol, Jung, P.; Tuan, Le A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2391.
- [7] For selected reviews, see:
 - (a) Chen, F.; Lai, S.-Q.; Zhu, F.-F.; Meng, Q.; Jiang, Y.; Yu, W.; Han, B. *ACS Catal.* **2018**, 8, 8925.
 - (b) Chen, W.; Jin, L.; Zhu, Y.; Cao, X.; Zheng, L.; Mo, W. *Synlett* **2013**, 24, 1856.
 - (c) Iwamoto, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7944.
- [8] Hu, J.; Wang, X.; Hu, Y.; Yang, S.; Liang, Y. *Green Sustainable Chem.* **2011**, 1, 165.
- [9] (a) Wang, Y.-C.; Wang, R.-X.; Qiu, G.; Zhou, H.; Xie, W.; Liu, J.-B. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2471.
- (b) Yuan, S.-T.; Zhou, H.; Gao, L.; Liu, J.-B.; Qiu, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 562.
- (c) Qiu, G.; Chen, Z.; Xie, W.; Zhou, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 327.
- (d) Chen, D.; Shan, Y.; Li, J.; You, J.; Sun, X.; Qiu, G. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4044.
- (e) Huang, K.; Li, J.; Qiu, G.; Xie, W.; Liu, J. *RSC Adv.* **2019**, 9, 33460.
- Reviews on oxone chemistry, see:
 - (f) Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3329.
 - (g) Yang, M.; Hu, X.; Ouyang, B.; Xie, W.; Liu, J.-B. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3516.
- [10] (a) Wang, R.-X.; Yuan, S.-T.; Liu, J.-B.; Wu, J.; Qiu, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4501.
- (b) Wang, Y.-H.; Liu, J.-B.; Ouyang, B.; Zhou, H.; Qiu, G. *Tetrahedron* **2018**, 74, 4429.
- (c) Wang, Y.-H.; Qiu, G.; Zhou, H.; Xie, W.; Liu, J.-B. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3850.
- (d) Zheng, Y.; Liu, M.; Qiu, G.; Xie, W.; Wu, J. *Tetrahedron* **2019**, 75, 1663.
- [11] Wang, Y.-H.; Ouyang, B.; Qiu, G.; Zhou, H. Liu, J.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4335.
- [12] 1,4-H migration, see:
 - (a) Modha, S. G.; Pothig, A.; Dreuw, A.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1139.
 - (b) Li, Z.-F.; Fan, Z.; Deyonker, N.; Zhang, X.; Su, C.; Xu, H.; Xu, X.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6076.
 - (c) Yang, S.; Li, Z.; Han, X.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3999.
 - (d) Collado, A.; Esteruelas, M.; Onate, E. *Organometallics* **2011**, 30, 1930.
- [13] Xia, C.; White, A. J. P.; Hii, K. K. M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7931.
- [14] Xie, F.; Qi, Z.; Yu, S.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4780.
- [15] Irudayanathan, F. M.; Noh, J.; Choi, J.; Lee, S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3433.

(Li, L.; Fan, Y.)