可见光催化的 1,6-烯炔参与的 Kharasch 加成反应

耿芳洲^{†,a,b} 王世超^{†,a} 宋克贤^a 郝文娟^{*,a,b} 姜波^{*,a,b}^(a) 江苏师范大学化学与材料科学学院 江苏徐州 221116)^(b) 江苏师范大学敬文书院 江苏徐州 221116)

摘要 报道了一类新颖的可见光催化的 1,6-烯炔参与的 Kharasch 加成反应。该反应利用三氯溴甲烷和四溴化碳在光催化还原下能产生三卤代甲基自由基的特性, 实现其在 *fac*-Ir(ppy)₃ 与可见光作用下与 1,6-烯炔发生 Kharasch 加成反应, 区域选择性地合成了具有环外双键以及季碳的 1-茚酮衍生物, 产率中等至良好。基于实验结果及文献报道, 提出了合理的反应机理, 涉及三卤代甲基自由基的原位形成、自由基引发的加成环化以及自由基交叉偶联等。此外, 该反应具有底物普适性广、高官能团兼容性、100% 原子利用率、条件温和、操作简便等优点, 从而为具有潜在应用价值的 1-茚酮骨架的构建提供了一种绿色、温和且高效的合成策略, 符合绿色化学理念。

关键词 Kharasch 加成; 可见光催化反应; 1,6-烯炔衍生物; 1-茚酮衍生物

Visible-Light-Driven Photocatalytic Kharasch-Type Addition of 1,6-Enynes

Geng, Fangzhou^{†,a} Wang, Shichao^{†,a} Song, Kexian^a Hao, Wenjuan^{*,a,b} Jiang, Bo^{*,a,b}^(a) School of Chemistry & Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116)^(b) C.W. Chu College, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116)

Abstract A new visible-light-driven photocatalytic Kharasch-type addition of 1,6-enynes was reported. By using the characteristics of the *in-situ*-generation of trihalomethyl radicals from photocatalytic reduction of trichloromethane bromide and carbon tetrabromide, *fac*-Ir(ppy)₃-catalyzed Kharasch-type addition of 1,6-enynes of these polyhalogenated hydrocarbon substrates at room temperature was conducted under visible-light irradiation, regioselectively affording 1-indanone derivatives with an exocyclic double bond and a quaternary carbon in moderate to good yields. Based on the experimental results and literature reports, a reasonable reaction mechanism was proposed, which involved the *in-situ*-generation of trihalomethyl radicals, radical-induced addition-cyclization and radical cross coupling. In addition, this protocol featured wide substrate scope, high functional group compatibility, 100% atomic utilization, and mild conditions as well as simple operation. It provides a green, mild, and efficient synthetic strategy for the construction of 1-indanone skeleton with potential application, which is consistent with the concept of green chemistry.

Keywords Kharasch-type addition; photocatalysis; 1,6-enynes; 1-indanones

1-茚酮骨架作为一类核心结构单元广泛存在于天然产物(图 1)^[1]和人工合成的生物活性分子^[2], 展现出广谱的生物和药物活性^[3]。此外, 该类分子还是制备天然产物^[4]和药物^[5]的关键中间体。因此, 1-茚酮的合成引起了化学工作者的广泛关注。目前, 报道的 1-茚酮的合成方法主要包括经典的分子内 Friedel-Crafts 酰化反应^[6]、

Grignard 反应^[7]、过渡金属催化的芳炔环化反应^[8]、自由基环化反应^[9]和碱促进的 β -炔酮环化反应^[10]。近来, 我们发展了一种可见光催化的 1,6-烯炔的环化-加氢二氟烷基化反应, 合成了一系列含有二氟烷基单元的 1-茚酮衍生物^[11]。该反应避免了氧化剂的使用, 为 1-茚酮骨架的构建提供了一种环境友好的合成策略(Scheme 1a)。

* Corresponding authors. E-mail: jiangchem@jsnu.edu.cn; wjhao@jsnu.edu.cn

Received June 7, 2021; revised July 14, 2021; published online July 19, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21971090), the Top-notch Academic Programs Project of Jiangsu Higher Education Institutions and National College Student's Innovation and Entrepreneurship Training Program (No. 202010320060Z).

国家自然科学基金(No. 21971090)、江苏省品牌专业基金和国家级大学生创新创业训练计划(No. 202010320060Z)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

虽然 1-茚酮衍生物的制备已有众多合成方法, 但目前的研究成果远不能满足当前药物化学研究的需求. 因此, 设计和发展新型、绿色环保及原子经济的合成方法, 进一步丰富 1-茚酮化合物库, 仍具有重要的研究意义.

图 1 代表性的含 1-茚酮骨架的天然产物

Figure 1 Representative 1-indanone-containing natural products

(a) Hydrofluoroalkylation of 1,6-enynes

(b) Kharasch-type addition/1,5-(S_{N}'')-substitution cascade

(c) This work

图式 1 可见光催化的 Kharasch 加成反应

Scheme 1 Visible-light-driven photocatalytic Kharasch-type addition

光作为清洁的一次能源, 在有机合成领域中被认为是一种“无痕试剂”^[12], 可为有机合成反应提供驱动力, 促使有机分子高效转化. 由于具有高官能团耐受性、可持续性、安全性等特点^[13], 可见光催化(VLPC)成为了有机合成的一个研究热点. 在过去的几十年里, 大量的

开创性工作证明了光催化反应在有机合成中的巨大潜力^[14]. 最近, 我们课题组利用可见光催化策略实现了 1,7-二炔与多卤代烷的 Kharasch 加成和 1,5-亲核取代串联反应^[15]. 该反应过程无需氧化剂, 为 β -gem-二卤烯基酮的合成提供一种绿色有效的合成方法, 但此反应中底物的原子利用率不能令人满意. 为了继续发展可见光催化反应及拓展 1-茚酮衍生物的多样性, 本文将报道光催化的 1,6-烯炔 1 与多卤代烷 2 的 Kharasch 加成反应, 区域选择性地构建含有三卤代烷取代基的 1-茚酮衍生物 3, 收率良好. 该反应可兼容各种取代的 1,6-烯炔衍生物及多卤代烷如三氯溴甲烷和四溴化碳, 且具有 100%原子利用率和温和反应条件等优点. 此外, 该光催化反应不仅补充了 Kharasch 加成的类型^[16], 而且丰富了 1-茚酮衍生物的种类, 为此类骨架的构筑提供了一种绿色可控的合成途径.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

反应采用 1,6-烯炔 1a 和三氯溴甲烷 2a 为模板底物对反应条件进行筛选, 探究不同投料比、添加剂、碱类型、光敏剂及溶剂效应对反应的影响, 具体条件筛选如表 1 所示. 首先使用 fac-Ir(ppy)_3 为光敏剂、醋酸钠为碱、醋酸银为添加剂及 1,4-二氧六环为溶剂, 以物质的量比为 1 : 5 的 1a 和 2a 在室温下和蓝光照射下顺利进行反应, 得到了目标产物 3aa, 收率为 85% (Entry 1). 降低三氯溴甲烷 2a 的用量不利于该反应, 如调整反应底物物质的量比为 1 : 4 或 1 : 3 时, 3aa 的收率迅速下降 (Entries 2~3). 使用 AgSCF_3 替代 AgOAc 时, 3aa 的收率降至 73% (Entry 4), 说明 AgOAc 比 AgSCF_3 更能促进该反应的转化. 随后考察 AgOAc 的用量发现, 减少其用量会造成 3aa 收率的下降 (Entries 5~6). 当用量减至 10 mol% 时, 反应体系几乎观测不到目标产物 (Entry 5). 将光敏剂更换为 $\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 或曙红 Y (Eosin Y), 该反应也能稳定进行, 得到目标产物 3aa, 但其收率均比使用 fac-Ir(ppy)_3 为光敏剂时低 (Entries 7~8). 若不添加光敏剂或无光照 (Entries 9~10), 该反应无法进行, 表明光照和光敏剂是该反应发生的必要条件. 随后考察了其他溶剂对反应效果的影响 (Entry 11~12). 筛选结果表明: 该反应在乙腈(CH_3CN)中可以进行, 但得到 3aa 的产率仅为 72%, 而四氢呋喃(THF)的使用完全抑制了反应过程, 几乎观测不到目标产物. 由此可知 1,4-二氧六环作为溶剂时反应效果最好. 最后考察碱促进剂对反应效率的影响 (Entry 14~15). 选用 Cs_2CO_3 和 K_2CO_3 时, 给出的产率分别为 68% 和 64%, 均差于 NaOAc . 综上所述, 优化的反应条件为: 1,4-dioxane 为溶剂, BrCCl_3 (5.0

equiv.), AgOAc (1.0 equiv.), NaOAc (2.0 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%)为光敏剂。

表 1 化合物 **3aa** 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions for the synthesis of **3aa**

Entry	Variation of the established conditions	Yield/%
1	None	85
2	4.0 Equiv. of BrCCl ₃	80
3	3.0 Equiv. of BrCCl ₃	41
4	AgSCF ₃ instead of AgOAc	73
5	10 mol% of AgOAc	Trace
6	50 mol% of AgOAc	36
7	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O instead of <i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	80
8	Eosin Y instead of <i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	67
9	Without <i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	0
10	No light	0
11	CH ₃ CN as solvent	72
12	THF as solvent	Trace
13	K ₂ CO ₃ instead of NaOAc	64
14	CsCO ₃ instead of NaOAc	68

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.5 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (1.0 mol%), NaOAc (2.0 equiv.), AgOAc (1.0 equiv.), 1,4-dioxane (2 mL), air, 10W blue light, room temperature, 4 h. ^b Isolated yield based on **1a**

在优化反应条件下, 对该可见光催化的 Kharasch 加成反应的普适性进行了调查, 如 Scheme 2a. 最初以 BrCCl₃ (**2a**)为代表性底物, 考察了 1,6-烯炔底物 **1** 中炔炔连接的苯环上取代基(R²)的电子效应. 结果表明: 供电子基团如甲基(对位 **1b**、间位 **1c** 及邻位 **1d**)、乙基(**1e**)、叔丁基(**1f**)及甲氧基(**1g**), 和弱吸电子基团如氯 (**1h**)及溴 (**1i**)均能兼容此反应, 高立体选择性地提供相应的化合物 **3ba**~**3ia**, 收率为 64%~87%. 其中除了 **3ca**, 其它均为单一立体异构体产物. 值得一提的是, 当邻甲基取代的 1,6-烯炔底物 **1d** 参与此反应时, 得到了无法分离的比例接近 1:1 的非对映异构体产物 **3da**, 其原因是该结构中含有一个碳中心手性和轴手性造成的. 从实验结果可以看出, 此芳环上取代基团的位阻及电子效应对目标产物的收率影响不明显. 此外, 2-噻吩基取代的 1,6-烯炔 **1j** 在此反应中被证实是一类良好的自由基受体, 转化为相应的产物 **3ja**, 其立体异构体比例为 12:1, 总收率为 74%. 随后考察了 1,6-烯炔的内芳环上取代基团(R¹)的电子性质对此反应的影响. 结果表明, 除了炔炔上连接正丁基的底物 **1v**, 苯环 C4 或 C5 位置的甲基(C4 **1k**~**1l**, C5 **1n**)、甲氧基(C5 **1o**)、氟(C5 **1p**)、氯(C4 **1m**, C5

1q~**1u**)等各种取代基均可顺利参与此光催化反应, 以 50%~89%的产率获得对应的 1-茚酮产物 **3ka**~**3ua**. 其中, 含对氟苯基的 1,6-烯炔 **1u** 表现出相对低的反应活性, 因为其转化 1-茚酮的收率仅为 50%.

为了进一步拓展该反应的应用范围, 尝试了使用 CBr₄ 作为自由基前体与 1,6-烯炔在光催化下进行 Kharasch 加成反应(Scheme 3). 利用上述优化反应条件实施了 CBr₄ 与 1,6-烯炔的转化, 但效果不佳, 仅以 35% 收率的得到 1-茚酮产物 **3ab**. 接下来对此反应条件进行了微调, 即改用乙腈为溶剂, 调整 1,6-烯炔 **1a** 与 CBr₄ 的物质的量比为 1:2 时, 此反应可有效转化为 1-茚酮 **3ab**, 收率为 55%. 在此条件下合成了 5 例含三溴甲基取代基的 1-茚酮产物 **3ab**~**3mb**, 其立体异构体比例在 10:1 至 >19:1 之间, 总收率为 47%~68%. 在内芳环(R¹)和炔炔连苯环(R²)上的各种取代基团如甲基、甲氧基、氯、溴均能有效参与反应, 但转化效率与 BrCCl₃ 相比, 收率明显降低. 所合成的产物 **3** 的结构均经 NMR 谱和 HRMS 表征. 此外, 通过单晶 X 射线衍射进一步确定了化合物 **3ha** 的立体结构, 为(Z)-型(图 2), 其英国剑桥晶体数据库(CCDC)号为 2088123.

图 2 1-茚酮衍生物 **3ha** 的晶体结构图
Figure 2 X-ray structure of 1-indanone **3ha**

为了进一步探究该反应的机理, 实施了若干控制反应. 首先向反应体系中添加自由基捕获剂如 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)或自由基抑制剂如 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT), 反应过程完全被抑制, 未检测到产物 **3aa**. 对于前一个反应, 通过 HRMS (*m/z* 273.0454)分析, 检测到 TEMPO-1,6-烯炔加合物, 说明该反应过程可能涉及自由基历程(Scheme 3a). 当使用烯炔上无甲基的 1,6-烯炔底物 **1w** 时, 该反应在标准反应条件不能形成 1-茚酮产物 **3wa** (Scheme 3b), 说明烯炔上的甲基是反应顺利进行的关键.

图式 2 1-茚酮衍生物 **3** 的合成
 Scheme 2 Synthesis of 1-indanones **3**

图式 3 控制反应
 Scheme 3 Controlled Experiments

根据已有的文献报道^[8-9]和基于上述的控制反应及

实验结果, 提出了该反应可能的反应机理. 如 Scheme 4 所示, 首先, Ir(III)络合物在可见光下转变为*Ir(III)络合物的激发态. 激发态的*Ir(III)络合物和 CX₃Br 发生单电子转移(SET)过程形成自由基中间体 **A** 与 Ir(IV)物种. 接下来, 自由基中间体 **A** 选择性地加成到 1,6-烯炔 **1** 的末端碳碳双键上, 生成中间体 **B**, 然后在银离子存在下进行 5-*exo-dig* 环化反应, 生成烯基中间体 **C**. 自由基 **C** 与溴离子在 Ir(IV)物种氧化下原位形成的溴自由基发生交叉偶联^[17], 主要转化为(*E*)-1-茚酮产物 **3**. 由于体系中加入 1 倍用量的醋酸银, 产物仍能高收率地被分离. 另外, 溴离子很容易在光催化氧化下经单电子转移过程形成溴自由基^[17]. 基于此, 机理最后一步即自由基 **C** 与溴自由基发生自由基交叉偶联的可能性非常大.

2 结论

在光催化条件下, 1,6-烯炔和三氯溴甲烷或四溴化

图式 4 生成化合物 3 的可能机理

Scheme 4 Proposed mechanism for the synthesis of product 3

碳发生自由基加成-环化反应, 原子经济地合成了一系列含有兼具环外双键和季碳中心的 1-茛酮类衍生物, 产率良好. 该反应利用光催化反应实现温和条件下反应底物间的氧化还原过程, 避免了氧化剂的使用. 此外, 该反应还具有 100% 原子利用率、官能团兼容性好、底物适用范围广及操作简单等优点, 丰富 1-茛酮类化合物库的同时也有力补充了 Kharasch 加成反应类型.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

仪器: 熔点测定仪(XT-5 型); 红外光谱仪(FTIR-Tensor 27 型); 质谱仪(Bruker microTOF-QII型); 核磁共振仪(Bruker DPX 400 MHz 型); 上海暗箱紫外分析仪(ZF-20D 型); 四圆衍射仪(Siemens P4 型)等.

试剂: DMSO- d_6 (内标为 TMS)、 $CDCl_3$ (内标为 TMS)、乙酸乙酯(分析纯)、石油醚(分析纯)、1,4-二氧六环(分析纯)、吡啶等.

3.2 实验方法

用 2.5 mL 1,4-二氧六环将 1,6-烯炔 **1a** (0.2 mmol, 49.2 mg)、三氯溴甲烷 **2a** (1.0 mmol, 198.0 mg)、*fac*-Ir(ppy)₃ (0.002 mmol, 1.3 mg)、乙酸钠(0.4 mmol, 32.8 mg)、乙酸银(0.2 mmol, 33.2 mg)溶解并加入反应管中, 加盖, 将反应体系放置在离 10 W Blue LED 灯约 5 cm 距离处, 在室温下搅拌 4 h, 用薄层色谱(TLC)监测反应. 待反应完全之后抽滤, 取滤液浓缩, 用硅胶层析柱将粗产物分离 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:70], 得到白色固体目标产物 **3aa**~**3ua**.

用 2.5 mL 乙腈将 1,6-烯炔 **1a** (0.2 mmol, 49.2 mg)、四溴化碳 **2b** (0.4 mmol, 66.4 mg)、*fac*-Ir(ppy)₃ (0.002

mmol, 1.3 mg)、乙酸钠(0.4 mmol, 32.8 mg)、乙酸银(0.2 mmol, 33.2 mg)溶解并加入反应管中, 加盖, 将反应体系放置在离 10 W Blue LED 灯照射, 在室温下搅拌 4 h, 用薄层色谱(TLC)监测反应. 待反应完全之后抽滤, 取滤液浓缩, 用硅胶层析柱将粗产物分离 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:70] 得到白色固体目标产物 **3ab**~**3nb**.

3-(溴苯基亚甲基)-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3aa**): 78.7 mg, 产率 89%. 白色固体, m.p. 140~141 °C; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.81~7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54~7.40 (m, 4H, Ar-H), 7.38~7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.26~7.19 (m, 1H, Ar-H), 6.35~6.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.20~4.16 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.60~3.56 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3); ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 205.4, 147.4, 142.2, 137.5, 135.8, 134.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.3, 128.2, 128.1, 125.4, 124.1, 124.0, 96.9, 57.3, 54.9, 24.0; IR (KBr) ν : 1714, 1592, 1469, 1371, 1222, 1132, 1074, 950, 858, 768 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{14}BrCl_3O$ [$M+H$]⁺ 442.9372; found 442.9358.

3-[溴(对甲苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ba**): 64.7 mg, 产率 71%. 白色固体, m.p. 123~124 °C; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84~7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.37~7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.26~7.21 (m, 2H, Ar-H), 6.45~6.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.19~4.16 (d, $J=15.2$ Hz, CH_2), 3.60~3.55 (d, $J=15.2$ Hz, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3); ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 200.4, 142.4, 134.6, 134.2, 132.0, 130.6, 129.7, 125.3, 125.2, 124.0, 122.9, 120.2, 119.4, 118.9, 91.7, 52.1, 49.7, 18.9, 18.8, 16.5; IR (KBr) ν : 1725, 1651, 1505, 1384, 1227, 1138, 1027, 953, 865, 761 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{17}BrCl_3O$ [$M+H$]⁺ 456.9528; found 456.9518.

3[溴(邻甲苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ca**): 78.4 mg, 产率 86%. 白色固体, m.p. 127~128 °C; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82~7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.42~7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.30~7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.25~7.21 (m, 1H, Ar-H), 6.20~6.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.27~4.17 (m, 1H, CH_2), 3.66~3.52 (m, 1H, CH_2), 2.20 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3); ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 205.5, 147.2, 141.2, 137.7, 135.7, 135.4, 135.0, 131.4, 129.7, 129.4, 127.7, 127.5, 124.6, 124.1, 123.5, 96.9, 57.6, 54.7, 23.9, 18.8; IR (KBr) ν : 1720, 1592, 1471, 1372, 1289, 1198, 1046, 952, 867, 768 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{17}BrCl_3O$ [$M+H$]⁺ 456.9528; found 456.9510.

3-[溴(间甲苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3da**): 62.9 mg, 产率 69%. 白色固体, m.p. 115~116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80~7.79 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.41~7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 7.25~7.15 (m, 2H, Ar-H), 6.42~6.34 (m, 1H, Ar-H), 4.24~4.13 (m, 1H, CH₂), 3.60~3.56 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 2.40~2.39 (d, *J*=4.0 Hz, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.5, 147.5, 142.1, 139.6, 137.2, 135.7, 134.9, 130.3, 129.6, 129.2, 128.5, 128.3, 125.4, 125.0, 124.0, 96.8, 57.3, 54.8, 24.0, 21.6; IR (KBr) ν: 1720, 1594, 1480, 1373, 1195, 1029, 956, 887, 776 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₇BrCl₃O [M+H]⁺ 456.9528; found 456.9511.

3-[溴(4-乙基苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ea**): 67.7 mg, 产率 72%. 白色固体, m.p. 105~106 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83~7.77 (m, 1H, Ar-H), 7.60~7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.42~7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.29~7.21 (m, 2H, Ar-H), 6.40~6.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.33~5.22 (m, 1H, CH₂), 4.18~4.14 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH₂), 3.40~3.56 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 2.11~2.10 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.2, 142.1, 139.6, 136.8, 132.6, 130.6, 129.8, 124.3, 123.5, 123.4, 123.1, 123.0, 123.0, 120.2, 119.0, 118.0, 91.6, 52.1, 49.8, 49.8, 43.3, 21.6, 18.8; IR (KBr) ν: 1713, 1592, 1470, 1374, 1229, 1133, 1042, 952, 864, 771 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₈BrCl₃O [M+H]⁺ 470.9685; found 470.9653.

3-[溴(4-(叔丁基)苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3fa**): 63.7 mg, 产率 64%. 白色固体, m.p. 131~132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82~7.77 (m, 1H, Ar-H), 7.53~7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.36~7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.28~7.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.25~7.19 (m, 1H, Ar-H), 6.37~6.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.20~4.16 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 3.59~3.55 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.7, 153.0, 147.7, 139.3, 137.2, 135.7, 134.9, 129.2, 127.8, 126.6, 125.4, 124.6, 124.0, 96.9, 57.3, 54.9, 35.0, 31.4, 24.0; IR (KBr) ν: 1714, 1594, 1470, 1373, 1226, 1136, 1051, 954, 868, 762 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₂-BrCl₃NaO [M+Na]⁺ 520.9817; found 520.9807.

3-[溴(4-甲氧基苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ga**): 76.5 mg, 产率 81%. 白色固体, m.p. 139~140 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ: 7.81~7.78 (m, 1H, Ar-H), 7.38~7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.03~6.97 (m, 2H, Ar-H), 6.49~6.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.19~4.15 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.59~3.55 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.6, 160.4, 147.7, 137.2, 135.7, 134.9, 134.6, 129.8, 129.2, 125.4, 124.6, 124.1, 115.1, 114.9, 96.9, 57.2, 55.5, 54.9, 24.0; IR (KBr) ν: 1722, 1601, 1467, 1370, 1202, 1130, 1023, 951, 860, 770 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆BrCl₃NaO₂ [M+Na]⁺ 494.9297; found 494.9276.

3-[溴(4-氯苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ha**): 83.2 mg, 产率 87%. 白色固体, m.p. 85~86 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84~7.79 (m, 1H, Ar-H), 7.50~7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.40~7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.33~7.29 (m, 2H, Ar-H), 6.46~6.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.17~4.14 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 3.60~3.56 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 1.65 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.1, 147.0, 140.5, 138.0, 135.8, 135.6, 135.0, 130.1, 130.0, 129.7, 129.5, 125.2, 124.2, 122.4, 96.7, 57.2, 54.9, 23.9; IR (KBr) ν: 1713, 1634, 1486, 1385, 1222, 1132, 1091, 953, 860, 767 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₃BrCl₄NaO [M+Na]⁺ 500.8772; found 500.8751.

3-[溴(4-溴苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ia**): 69.9 mg, 产率 67%. 白色固体, m.p. 122~123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84~7.79 (m, 1H, Ar-H), 7.67~7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.41~7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.33~7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.26~7.21 (m, 1H, Ar-H), 6.49~6.42 (m, 1H, Ar-H), 4.17~4.13 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 3.40~3.56 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.2, 147.1, 141.1, 138.1, 135.9, 135.1, 133.1, 130.0, 129.7, 125.3, 124.4, 123.9, 122.4, 96.8, 57.3, 55.0, 24.0; IR (KBr) ν: 1713, 1634, 1482, 1385, 1221, 1133, 1071, 953, 859, 766 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₃Br₂Cl₃NaO [M+Na]⁺ 544.8276; found 544.8247.

3-[溴(噻吩-2-基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ja**): 66.3 mg, 产率 74%. 白色固体, m.p. 131~132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84~7.79 (m, 1H, Ar-H), 7.56~7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.42~7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.15~7.08 (m, 2H, Ar-H), 6.57~6.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 4.19~4.15 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 3.58~3.54 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.1, 147.2, 143.4, 141.0, 135.9, 135.1, 129.8, 128.5, 127.9,

127.7, 125.4, 124.1, 115.4, 96.7, 57.1, 55.0, 23.8; IR (KBr) ν : 1721, 1592, 1488, 1384, 1230, 1127, 1038, 946, 854, 764 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrCl}_3\text{OS}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^{-}$ 446.8780; found 446.8773.

3-[溴(4-甲氧基苯基)亚甲基]-2,5-二甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ka**): 85.6 mg, 产率 88%. 淡黄色固体, m.p. 142~143 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78~7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.70~7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.39~7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.30~7.27 (m, 1H, Ar-H), 6.98~6.97 (m, 1H, Ar-H), 6.97~6.95 (m, 1H, Ar-H), 4.17~4.13 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.89 (s, 3H, CH_3), 3.57~3.53 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.12 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.1, 146.4, 145.9, 138.5, 137.3, 135.1, 134.8, 134.2, 133.6, 131.4, 130.6, 129.8, 127.1, 125.8, 124.3, 124.0, 123.9, 96.3, 57.1, 55.2, 24.1; IR (KBr) ν : 1709, 1604, 1456, 1385, 1252, 1131, 1030, 955, 824, 773 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrCl}_3\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 508.9453; found 508.9435.

3-[溴(4-氯苯基)亚甲基]-2,5-二甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3la**): 84.6 mg, 产率 86%. 白色固体, m.p. 184~185 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71~7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.62~7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.51~7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45~7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.20~7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.86~6.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, Ar-H), 2.82~2.56 (m, 2H, CH_2), 2.20 (s, 3H, CH_3), 1.63 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.7, 146.8, 146.4, 136.7, 133.4, 131.9, 131.0, 130.7, 130.6, 130.5, 130.5, 129.6, 129.3, 124.9, 124.4, 46.9, 46.8, 22.5, 21.7; IR (KBr) ν : 1701, 1600, 1490, 1376, 1200, 1123, 1087, 972, 834, 760 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrCl}_4\text{NaO}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 514.8929; found 514.8927.

3-[溴(苯基)亚甲基]-5-氯-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ma**): 86.0 mg, 产率 90%. 白色固体, m.p. 183~184 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73~7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.56~7.49 (m, 3H, Ar-H), 7.42~7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.36~7.28 (m, 2H, Ar-H), 6.20~6.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 4.18~4.14 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.58~3.54 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.65 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 204.2, 148.5, 141.6, 136.5, 134.0, 130.0, 129.9, 127.9, 127.8, 125.7, 125.1, 96.7, 57.3, 55.1, 24.0; IR (KBr) ν : 1714, 1589, 1486, 1373, 1222, 1134, 1075, 955, 859, 771 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrCl}_4\text{O}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^{-}$

476.8796; found 476.8798.

3-[溴(苯基)亚甲基]-2,6-二甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3na**): 75.7 mg, 产率 83%. 白色固体, m.p. 119~120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59~7.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52~7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.42~7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.36~7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.09~7.02 (m, 1H, Ar-H), 6.22~6.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.18~4.14 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.58~3.54 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.6, 145.2, 142.3, 139.9, 137.4, 136.3, 136.0, 129.7, 129.5, 128.2, 125.1, 123.9, 122.7, 96.9, 57.3, 55.1, 24.0, 21.2; IR (KBr) ν : 1716, 1575, 1472, 1384, 1224, 1158, 959, 872, 741 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrCl}_3\text{NaO}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 478.9348; found 478.9330.

3-[溴(4-氯苯基)亚甲基]-6-甲氧基-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3oa**): 90.4 mg, 产率 89%. 白色固体, m.p. 182~183 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.37~7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.20~7.19 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90~6.85 (m, 1H, Ar-H), 6.35~6.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 4.15~4.11 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.81 (s, 3H, CH_3), 3.57~3.53 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.63 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.0, 155.6, 135.5, 132.4, 130.2, 124.8, 121.1, 119.2, 114.1, 99.7, 91.6, 52.1, 50.6, 50.3, 18.8; IR (KBr) ν : 1720, 1604, 1485, 1384, 1236, 1167, 1022, 981, 828, 772 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrCl}_4\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 530.8878; found 530.8863.

3-[溴(苯基)亚甲基]-6-氟-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3pa**): 64.4 mg, 产率 70%. 白色固体, m.p. 123~124 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54~7.30 (m, 6H, Ar-H), 6.97~6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.32~6.26 (m, 1H, Ar-H), 4.19~4.15 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.58~3.54 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 204.6, 162.9 (d, $^1J_{\text{C-F}}=252.4$ Hz), 143.6, 142.0, 137.9, 136.5, 129.9, 129.7, 128.1, 127.4 (d, $^3J_{\text{C-F}}=7.9$ Hz), 123.4 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2.8$ Hz), 122.8, 109.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.7$ Hz), 96.7, 57.4, 55.5, 24.0; IR (KBr) ν : 1720, 1610, 1479, 1371, 1268, 1153, 1092, 965, 850, 770 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrCl}_3\text{FO}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^{-}$ 458.9121; found 458.9123.

3-[溴(苯基)亚甲基]-6-氯-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3qa**): 71.7 mg, 产率 75%. 白色固体, m.p. 138~139 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75~7.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54~7.46 (m, 3H,

Ar-H), 7.41~7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.33~7.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20~7.14 (m, 1H, Ar-H), 6.25~6.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 4.18~4.14 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.58~3.54 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH₂), 1.65 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 204.4, 145.7, 142.0, 137.2, 136.7, 135.7, 135.1, 126.6, 126.5, 124.6, 123.7, 96.8, 57.4, 55.3, 24.0; IR (KBr) ν : 1726, 1577, 1460, 1369, 1221, 1121, 959, 860, 779 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₄BrCl₄O [M+H]⁺ 478.8952; found 478.8948.

3-[溴(对甲基苯基)亚甲基]-6-氯-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ra**): 68.7 mg, 产率 69%. 淡黄色固体, m.p. 107~108 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76~7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.32~7.27 (m, 3H, Ar-H), 7.24~7.17 (m, 2H, Ar-H), 6.40~6.31 (m, 1H, Ar-H), 4.22~4.11 (m, 1H, CH₂), 3.61~3.51 (m, 1H, CH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 204.4, 145.8, 140.0, 139.1, 137.1, 136.3, 135.5, 134.9, 130.5, 130.4, 127.9, 127.9, 126.6, 125.0, 123.6, 96.7, 57.3, 55.2, 23.9, 21.6; IR (KBr) ν : 1718, 1608, 1466, 1373, 1250, 1132, 1032, 938, 866, 779 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆BrCl₄O [M+H]⁺ 492.9109; found 492.9101.

3-(溴(4-(叔丁基)苯基)亚甲基)-6-氯-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3sa**): 90.8 mg, 产率 85%. 淡黄色固体, m.p. 154~155 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76~7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.64~7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.49~7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.33~7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.81~6.80 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.66~6.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 2.83~2.65 (m, 2H, CH₂), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 203.5, 154.5, 145.0, 135.5, 135.2, 135.1, 132.7, 131.7, 129.1, 128.6, 127.4, 126.1, 125.4, 124.4, 47.1, 47.0, 35.1, 31.3, 21.8; IR (KBr) ν : 1729, 1601, 1463, 1374, 1235, 1135, 1054, 959, 819, 771 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₁BrCl₄NaO [M+Na]⁺ 556.9398; found 556.9380.

3-[溴(4-甲氧基苯基)亚甲基]-6-氯-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ta**): 84.3 mg, 产率 83%. 淡黄色固体, m.p. 79~80 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86~7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.24~7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.04~6.94 (m, 3H, Ar-H), 6.43~6.36 (m, 1H, Ar-H), 4.20~4.12 (m, 1H, CH₂), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.59~3.52 (m, 1H, CH₂), 1.63 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 204.4, 160.6, 145.9, 135.5, 134.9, 134.3, 129.7, 128.0, 126.5, 125.2, 123.6, 115.2, 115.0, 96.7, 57.3,

55.5, 25.9, 23.9; IR (KBr) ν : 1724, 1600, 1462, 1372, 1251, 1132, 1030, 958, 824, 772 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₅BrCl₄NaO₂ [M+Na]⁺ 530.8878; found 530.8864.

3-[溴(4-氟苯基)亚甲基]-6-氯-2-甲基-2-(2,2,2-三氯乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ua**): 49.6 mg, 产率 50%. 淡黄色固体, m.p. 193~194 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.99~8.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.86~7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.40~7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.19~7.14 (m, 2H, Ar-H), 6.30~6.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 4.16~4.13 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH₂), 3.58~3.54 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 204.2, 163.3 (d, ¹*J*_{C-F}=249.9 Hz), 145.4, 138.7, 138.1 (d, ⁴*J*_{C-F}=3.8 Hz), 137.5, 137.2, 135.9, 135.2, 130.3 (d, ²*J*_{C-F}=16.1 Hz), 128.0, 126.4, 123.8, 123.3, 117.1 (d, ³*J*_{C-F}=9.5 Hz), 96.7, 57.3, 55.3, 23.9; IR (KBr) ν : 1717, 1635, 1505, 1385, 1228, 1134, 1093, 972, 857, 761 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₂BrCl₄FNaO [M+Na]⁺ 518.8678; found 518.8673.

3-[溴(苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三溴乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3ab**): 63.6 mg, 产率 55%. 白色固体, m.p. 156~157 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84~7.78 (m, 1H, Ar-H), 7.54~7.43 (m, 4H, Ar-H), 7.37~7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.25~7.20 (m, 1H, Ar-H), 6.36~6.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.57~4.53 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH₂), 3.97~3.94 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH₂), 1.66 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 205.4, 147.7, 142.3, 137.1, 136.5, 134.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.3, 128.2, 128.1, 125.4, 124.2, 124.1, 61.2, 57.1, 33.5, 24.4; IR (KBr) ν : 1717, 1634, 1466, 1369, 1223, 1150, 1026, 946, 855, 763 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₄Br₄NaO [M+Na]⁺ 600.7635; found 600.7610.

3-[溴(4-甲氧基苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三溴乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3gb**): 70.5 mg, 产率 58%. 白色固体, m.p. 139~140 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.82~7.78 (m, 1H, Ar-H), 7.46~7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.37~7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.30~7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.02~6.96 (m, 2H, Ar-H), 6.50~6.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 4.56~4.52 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.97~3.893 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.91~3.88 (m, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 205.5, 160.4, 148.0, 136.8, 136.5, 134.9, 134.7, 129.9, 129.8, 129.2, 125.4, 124.8, 124.1, 115.1, 114.9, 61.1, 57.2, 55.5, 33.6, 24.5; IR (KBr) ν : 1714, 1595, 1463, 1371, 1229, 1130, 1024, 948, 860, 766 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆-

$\text{Br}_4\text{NaO}_2 [\text{M}+\text{Na}]^+ 630.7741$; found 630.7718.

3-[溴(4-氯苯基)亚甲基]-2-甲基-2-(2,2,2-三溴乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3hb**): 57.5 mg, 产率 47%. 白色固体, m.p. 167~168 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83~7.81 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.53~7.41 (m, 3H, Ar-H), 7.41~7.35 (m, 1H, Ar-H), 7.33~7.26 (m, 2H, Ar-H), 6.47~6.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 4.54~4.50 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.97~3.93 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.65 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.1, 147.4, 140.6, 137.8, 136.6, 135.0, 130.1, 130.0, 129.9, 129.7, 129.6, 125.3, 124.3, 122.6, 61.1, 57.2, 33.4, 24.4; IR (KBr) ν : 1709, 1635, 1485, 1372, 1221, 1152, 1024, 943, 840, 774 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{ClNaO} [\text{M}+\text{Na}]^+ 634.7245$; found 634.7219.

3-[溴(苯基)亚甲基]-5-氯-2-甲基-2-(2,2,2-三溴乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3mb**): 83.2 mg, 产率 68%. 白色固体, m.p. 173~174 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74~7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59~7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.35~7.28 (m, 2H, Ar-H), 6.25~6.18 (m, 1H, Ar-H), 4.54~4.50 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.97~3.93 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.65 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 204.1, 148.8, 141.6, 141.5, 136.2, 134.8, 130.0, 129.9, 128.0, 127.8, 125.8, 125.7, 125.0, 61.1, 57.3, 33.3, 24.4; IR (KBr) ν : 1709, 1589, 1441, 1373, 1220, 1130, 1072, 981, 855, 770 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{ClNaO} [\text{M}+\text{Na}]^+ 634.7245$; found 634.7220.

3-[溴(苯基)亚甲基]-2,6-二甲基-2-(2,2,2-三溴乙基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**3nb**): 78.1 mg, 产率 66%. 白色固体, m.p. 139~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.33~7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.07~7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.23~6.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 4.55~4.51 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.96~3.92 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.5, 160.4, 148.0, 136.8, 136.5, 134.9, 134.7, 129.9, 129.8, 129.2, 125.4, 124.8, 124.1, 115.1, 114.9, 61.1, 57.2, 55.5, 33.6, 24.5; IR (KBr) ν : 1717, 1605, 1483, 1364, 1226, 1110, 1033, 954, 867, 737 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_4\text{NaO} [\text{M}+\text{Na}]^+ 614.7791$; found 614.7771.

辅助材料(Supporting Information) 部分化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Nagle, D. G.; Zhou, Y. D.; Park, P. U.; Paul, V. J.; Rajbhandari, I.; Duncan, C. J. G.; Pasco, D. S. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1431.
(b) Ito, T.; anaka, T.; Iinuma, T. M.; Nakaya, K.; Takahashi, Y.; Sawa, R.; Murata, J.; Darnaedi, D. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 932.
(c) Dai, J. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 351.
(d) DeSolms, S. J.; Woltersdorf, O. W.; Cragoe, E. J.; Watson, L. S.; Fanelli, G. M. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 437.
(e) Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4821.
- (a) Anstead, G. M.; Wilson, S. R.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2163.
(b) McDevitt, R. E.; Malamas, M. S.; Manas, E. S.; Unwalla, R. J.; Xu, Z. B.; Miller, C. P.; Harris, H. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3137.
(c) Park, C. H.; Siomboing, X.; Yous, S.; Gressier, B.; Luyckx, M.; Chavatte, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 461-468.
- (a) Ahn, J. H.; Shin, M. S.; Jung, S. H.; Kang, S. K.; Kim, K. R.; Dal Rhee, S.; Jung, W. H.; Yang, S. D.; Kim, S. J.; Woo, J. R. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4781.
(b) Kiselev, E.; DeGuire, S.; Morrell, A.; Agama, K.; Dexheimer, T. S.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6106.
(c) Nguyen, T. X.; Morrell, A.; Conda-Sheridan, M.; Marchand, C.; Agama, K.; Bermingham, A.; Stephen, A. G.; Chergui, A.; Naumova, A.; Fisher, R.; O'Keefe, B. R.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4457.
(d) Gamo, F. J.; Sanz, L. M.; Vidal, J.; de, C. C.; Alvarez, E.; Lavandera, J. L.; Vanderwall, D. E. Green, D. V. S.; Kumar, V.; Hasan, S.; Brown, J. R.; Peishoff, C. E.; Cardon, L. R.; Garcia-Bustos, J. F. *Nature* **2010**, 465, 305.
- (a) Liu, W.; Buck, M.; Chen, N.; Shang, M.; Taylor, N. J.; Asoud, J.; Wu, X.; Hasinoff, B. B.; Dmitrienko, G. I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2915.
(b) Jeffrey, J. L.; Sarpong, R.; *Org. Lett.* **2009**, 11, 5450.
- (a) Cappelli, A.; Pericot Mohr, G. L.; Giuliani, G.; Galeazzi, S.; Anzini, M.; Mennuni, L.; Ferrari, F.; Makovec, F.; Kleinrath, E. M.; Langer, T.; Valoti, M.; Giorgi, G.; Vomero, S. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6451.
(b) Tseng, C. H.; Tzeng, C. C.; Yang, C. L.; Lu, P. J.; Chen, H. L.; Li, H. Y.; Chuang, Y. C.; Yang, C. N.; Chen, Y. L. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6169.
- (a) Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 2487.
(b) Frank, R. L.; Eklund, H. J.; Richter, W.; Vanneman, C. R.; Wennerberg, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1.
(c) Bergmann, E. D. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 461.
(d) Manning, C.; McClory, M. R.; McCullough, J. J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 919.
(e) Dong, D.-Q.; Chen, W.-J.; Chen, D.-M.; Li, L. X.; Li, G. H.; Wang, Z. L.; Deng, Q.; Long, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3190 (in Chinese).
(董道青, 陈文静, 陈德茂, 李丽霞, 李光辉, 王祖利, 邓企, 龙姝, 有机化学, **2019**, 39, 3190.)
- (a) Chernyak, N.; Gorelsky, S. I.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2342.
(b) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3735.
(c) He, G.; Wu, C.; Zhou, J.; Yang, Q.; Zhang, C.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13356.
(d) Song, L.; Tian, G.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 7645.
(e) Liu, Q.-S.; Lv, Y.-F.; Liu, R.-S.; Zhao X.-H.; Wang, J.-W.; Wei W. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 136.
- (a) Zhang, Y. L.; Sun, K.; Lv, Q. Y.; Chen, X. L.; Qu, L. B.; Yu, B. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 1361.

- (b) Zhang, T.-S.; Hao, W.-J.; Wang, R.; Wang, S.-C.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Green Chem.* **2020**, *22*, 4259.
- (c) Shen, Z.-J.; Wu, Y.-N.; He, C.-L.; He, L.; Hao, W.-J.; Wang, A.-F.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 445.
- (d) Wu, Y.-N.; Zhang, T.-S.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1040.
- (e) Wei, W.-T.; Li, Q.; Zhang, M.-Z.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 731.
- (f) Zhang, T.-S.; Hao, W.-J.; Cai, P.-J.; Li, G.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 234.
- [10] Shi, H.-N.; Huang, M.-H.; Hao, W.-J.; Tu, X.-C.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16027.
- [11] Shen, Z.-J.; Wang, S.-C.; Hao, W.-J.; Yang, S.-Z.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3837.
- [12] (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- (b) Zhu, C.-F.; Zhang, J.; Zhu, Y.-L.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Wang, D.-C.; Jiang, B. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1952.
- (c) Shi, J.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2170 (in Chinese).
(时建伟, 魏伟, 有机化学, **2020**, *40*, 2170.)
- (d) Peng, S.; Lin, Y.-W.; He, W.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 541 (in Chinese).
(彭莎, 林英武, 何卫民, 有机化学, **2020**, *40*, 541.)
- (e) Yi, R.; He, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1267 (in Chinese).
(易荣楠, 何卫民, 有机化学, **2021**, *41*, 1267.)
- (f) Chen, J.-R.; Hu, X. Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2044.
- (g) Xuan, J.; Zhang, Z. G.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632.
- (h) Huang, H. C.; Jia, K. F.; Chen, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4983.
- (i) Mi, X.; Kong, Y. F.; Zhang, J. Y.; Pi, C.; Cui, X. L. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2295.
- [13] (a) Zhu, S.-S.; Zhou, J.-N.; Wu, Q.-L.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2975.
- (b) Zhao, Q.; Hao, W.-J.; Shi, H.-N.; Xu, T.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9784.
- (c) Gui, Q.-W.; Teng, F.; Li, Z.-C.; Xiong, Z.-Y.; Jin, X.-F.; Lin, Y.-W.; Cao, Z.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1907.
- (d) Liu, K.-J.; Wang, Z.; Lu, L.-H.; Chen, J.-Y.; Zeng, F.; Lin, Y.-W.; Cao, Z.; Yu, X.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 496.
- [14] (a) Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506.
- (b) Yang, Z.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D.; Koenigs, R. M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6833.
- (c) Chen, D. M.; Sun, Y. Y.; Dong, D. Q.; Han, Q. Q.; Wang, Z. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4267 (in Chinese).
(陈德茂, 孙媛媛, 董道青, 韩晴晴, 王祖利, 有机化学, **2020**, *40*, 4267.)
- (d) Meng, N.; Lv, Y. F.; Liu, Q. S.; Liu, R. S.; Zhao, X. H.; Wei, W. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 258.
- [15] Wu, D.; Hao, W.-J.; Rao, Q.; Lu, Y.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 1911.
- [16] (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128.
- (b) Chen, B.; Fang, C.; Liu, P.; Ready, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8780.
- (c) Wang, L. L.; Zhang, M.; Zhang, Y. L.; Liu, Q. S.; Zhang, X. H.; Li, J. S.; Luo, Z. D.; Wei, W. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 67.
- [17] (a) Bacauanu, V.; Cardinal, S.; Yamauchi, M.; Kondo, M.; Fernandez, D. F.; Remy, R.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12543.
- (b) Wang, S.-W.; Yu, J.; Zhou, Q.-Y.; Chen, S.-Y.; Xu, Z.-H. Tang, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 10154.

(Fan, Y.)