

1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮的磷催化合成研究

李婧婕 王宇豪 孟甜甜 黄毅勇*

(武汉理工大学化学化工与生命科学学院 武汉 430070)

摘要 报道了一类三(4-甲氧基苯基)磷催化联烯酰亚胺与吲哚-2-酮之间的迈克尔加成/双键移位串联反应。该反应条件温和, 操作简单, 产物收率较高, 具有较好的底物适应性和化学选择性, 为 1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮骨架的构建提供了一种有效的新方法, 最后, 还提出了可能的反应历程。

关键词 吲哚-2-酮; 联烯; 磷催化; 迈克尔加成反应; 双键移位

Phosphine-Catalyzed Synthesis of 1,3-Dihydro-3-alkylidene-2H-indol-2-ones

Li, Jingjie Wang, Yuhao Meng, Tiantian Huang, Yiyong*

(School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070)

Abstract A P(4-OMe-C₆H₄)₃-catalyzed Michael addition/double bond migration tandem reaction between allenyl imide and indol-2-ones was developed. This synthetic strategy for diverse 1,3-dihydro-3-alkylidene-2H-indol-2-ones features operationally simple, good substrate scope, high chemoselectivity and mild reaction conditions. The proposed reaction mechanism is also provided.

Keywords indol-2-one; allene; phosphine catalysis; Michael addition; double bond migration

1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮(HAIO)是指吲哚-2-酮的 3 位连有碳碳双键的吲哚酮衍生物^[1], 这类骨架广泛存在于天然产物和药物分子中^[2], 如从中药青黛中提取出来的天然产物靛玉红(Indirubin)^[3]、从链霉菌中分离出来的天然产物 RK-270A-C^[4]、消炎镇痛新药替尼达普(Tenidap)^[5]、三重血管激酶抑制剂尼达尼布(Nintedanib)^[6]和多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼(Sunitinib)^[7]等均含有 HAIO 核心结构(图 1)。此外, 这类分子是重要的迈克尔受体, 尤其重要的是还可通过环加成反应构建吲哚酮类螺环化合物^[8]。因此, HAIO 类化合物的合成方法研究备受有机合成领域的关注。

HAIO 类化合物通常采用吲哚-2-酮或靛红作为反应原料, 通过 Knoevenagel 缩合反应或 Wittig 烯基化反应得到(Scheme 1)^[9]。亲核性有机磷小分子催化因具有廉价、容易操作和无金属残留等优点, 近年来得到了迅速发展^[10]。三价磷原子核外有一对孤对电子, 能用作亲核体进攻各种贫电子碳碳双键或叁键形成活性反应中间体,

同时得到的季磷盐也容易发生消除反应实现磷催化剂的循环使用^[11]。有机磷催化已广泛应用于联烯酸酯类化合物的 β -^[12]、 γ -^[13]和 δ -^[14]亲核加成反应以及环加成反应研究中^[15]。吲哚-2-酮的 3-位活泼氢容易在碱作用下脱质子形成碳负离子亲核体, 然后与缺电子联烯发生亲核加成^[16], 实现其 3-位的碳链增长反应和新型吲哚-2-酮 3-位衍生物的合成。采用 3-位无取代基的吲哚-2-酮作为反应原料, Lu 小组^[17]实现了其与 β' -位乙酰氧基亚甲基联烯酮 β'/γ 位的[4+1]环加成反应, Zhang 小组^[18]实现了联烯酸酯 γ/γ' -位双迈克尔加成反应。我们课题组在前期研究工作中发现, 2-噁唑烷酮衍生的联烯酰亚胺 **1** 可以作为 C4 和 C3 合成子, 在三价磷催化下分别与亚胺、烯胺发生[4+1]环加成反应^[19], 或与硫代酰胺发生[3+3]环加成反应^[20]。在本工作中, 采用联烯酰亚胺 **1** 和 3-位无取代基的吲哚-2-酮 **2** 作为反应原料, 在三价磷催化下, 经联烯 β -位迈克尔加成/双键移位串联反应, 实现了 1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮类衍生物 **3** 的构建(Scheme 1)。

* Corresponding author. E-mail: huangyy@whut.edu.cn

Received January 19, 2022; revised March 16, 2022; published online March 28, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21772151, 22072111).

国家自然科学基金(Nos. 21772151, 22072111)资助项目。

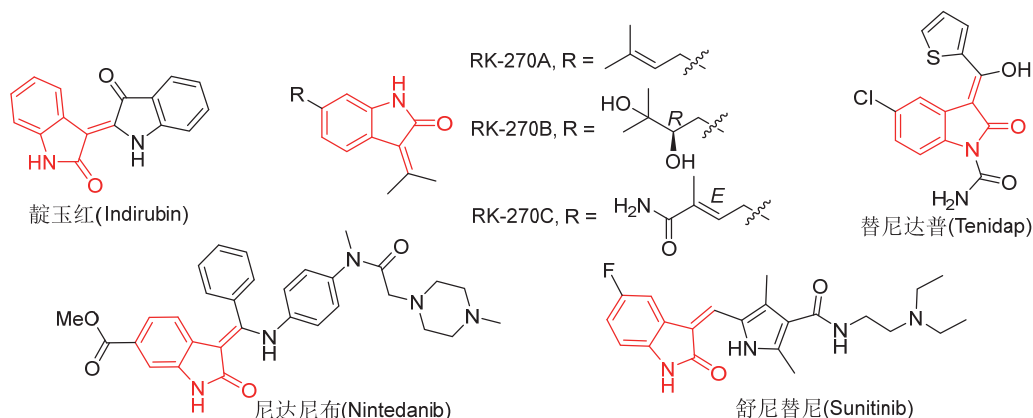
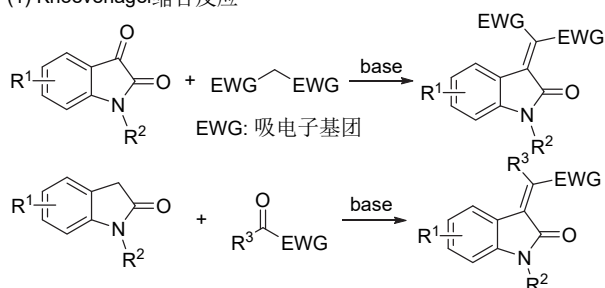


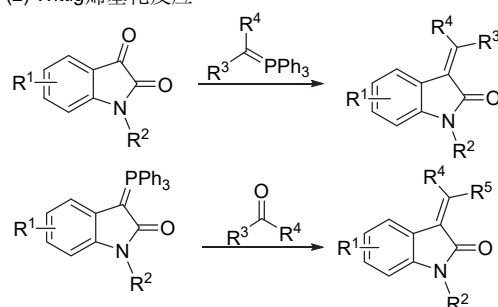
图1 含1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮骨架的天然产物和药物分子

Figure 1 Representative natural products and pharmaceuticals containing 1,3-dihydro-3-alkylidene-2H-indol-2-one core structure

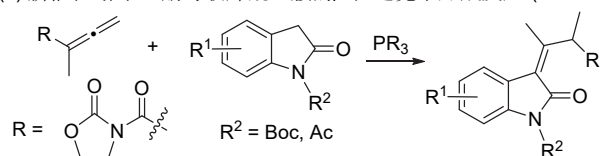
(1) Knoevenagel缩合反应



(2) Wittig烯基化反应



(3) 膦催化吲哚-2-酮与联烯酰亚胺的β位迈克尔加成反应 (this work)

图式1 1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮类化合物的合成策略
Scheme 1 Synthetic strategies for 1,3-dihydro-3-alkylidene-2H-indol-2-ones

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

在 30 °C 和氮气氛围中, 首先以三丁基膦(20 mol%) 为催化剂, 联烯酰亚胺 **1** (1.0 equiv.) 和吲哚-2-酮(**2a**, 1.2 equiv.) 为模型底物, 考察溶剂效应(表 1). 以乙酸乙酯为溶剂时, 反应 48 h 后原料 **1** 有剩余, 化合物 **3a** 的收率为

34%, 同时以中等收率分离得到[4+1]环加成产物 **4a**(表 1, Entry 1); 当采用乙醚溶剂时, 反应 48 h 后以 49% 产率得到迈克尔加成产物异构体 1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮(**3a**, Entry 2), 没有观察到环加成产物 **4a** 的生成. 为提高迈克尔加成反应的收率, 尝试使用三芳基膦催化剂 $P(4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$ (20 mol%), 在相同的乙醚溶剂中, 产物 **3a** 的产率提到至 62% (Entry 3). 然后, 采用膦催化剂 $P(4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$ 进一步对反应溶剂进行了筛选. 以四氢呋喃和二氯乙烷为溶剂时, 化学选择性较差, **3a** 和 **4a** 的产率相当(Entries 4 和 5). 与甲基叔丁基醚溶剂中产物 **4a** 占主导不同, 乙腈溶剂中仅生成迈克尔加成产物 **3a**, 但 50% 的产率仍然不够理想(Entry 7). 在质子溶剂甲醇中, 没有任何反应发生(Entry 8). 令人高兴的是, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺溶剂中, 以 72% 收率得到迈克尔加成产物 **3a**, 而且[4+1]环加成反应被抑制(Entry 9); 当溶剂量减少一半时, 产物 **3a** 的收率明显提高, 并且反应时间也缩短(81%, Entry 10). 至此, 确定了该反应的最佳条件为: 30 °C 下, $P(4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$ (20 mol%) 为催化剂, *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5 mL) 为反应溶剂.

1.2 反应底物拓展

得到最优催化反应条件后, 对底物 **2** 的普适性进行了考察, 结果见表 2. 首先研究了吲哚-2-酮的氨基保护基(PG)对反应结果的影响, 与叔丁氧羰基(Boc)相比, 乙酰基(Ac)保护的迈克尔加成产物 **3b** 的产率和 *Z/E* 比值都有所下降. 接下来对吲哚-2-酮苯环上不同位置 *R* 取代基效应进行了探究. 当吲哚-2-酮的 4-位有 Br 取代基时, 相应产物 **3c** 和 **3d** 的产率分别为 63% 和 71%, 非对映异构体比值 *dr* 分别为 2.9 : 1 和 2.7 : 1; 而且值得注意的是, 这两个化合物结构与 **3a** 不同, 迈克尔加成反应后双键没有发生迁移. 吲哚-2-酮的 5-位引入给电子基团时(**3e** 和 **3f**), *Z/E* 比相对于其它类型的取代基要稍高,

表 1 反应条件优化^a
Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Catalyst	Solvent	Time/h	Yield ^b /%	
				3a	4a
1	PBu ₃	EtOAc	48	34 ^c	34 ^c
2	PBu ₃	Et ₂ O	48	49	—
3	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	Et ₂ O	18	62	—
4	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	THF	48	38	39
5	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	DCE	48	42	36
6	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	MTBE	48	10	35
7	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	CH ₃ CN	48	50	—
8	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	CH ₃ OH	48	—	—
9	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	DMF	48	72	—
10	P(4-MeOC ₆ H ₄) ₃	DMF	24	81 ^d	—

^a Reactions were performed with **1** (0.10 mmol), **2a** (0.12 mmol) and catalyst (0.02 mmol) in solvent (1.0 mL). ^b Isolated yield. ^c Based on the recovered starting material **1**. ^d Solvent (0.5 mL).

表 2 吲哚-2-酮的底物适应性^a
Table 2 Substrate scope of indol-2-one

 3a , 81%, Z:E = 2.9:1	 3b , 71%, Z:E = 2.5:1	 3c , 63%, 2.9:1 dr	 3d , 71%, 2.7:1 dr	 3e , 46%, Z:E = 3.3:1
 3f , 82%, Z:E = 3.0:1	 3g , 45%, Z:E = 1.5:1	 3h , 27%, Z:E = 2.6:1	 3i , 76%, Z:E = 2.5:1	
 3j , 11%, Z:E = 2.7:1	 3k , 76%, Z:E = 1.7:1	 3l , 86%, Z:E = 2.5:1	 3m , 54%, Z:E = 3.2:1	

^a Reactions were performed with **1** (0.10 mmol), **2** (0.12 mmol) and P(4-MeOC₆H₄)₃ (0.02 mmol) in DMF (0.5 mL); Z/E ratio and dr were determined by ¹H NMR analysis; isolated yield.

甲氧基产物 **3f** 获得相对较高的产率; 令人遗憾的是, 氯代或者硝基取代的产物(**3h** 和 **3j**)产率较低, 副产物较多, 其它取代基(Me, F 和 Br)获得中等到较好产率. 此外, 还对 6-位取代基进行了考察, 甲氧基产物 **3k** 的产率仍然保持较高的水平(76%), 然而令人意外的是, 氯代产物

3l 的产率最高(86%), 酯基取代的吲哚-2-酮 **3m** 的产率中等(54%), 但 Z/E 比稍高于其它两个取代基. 综观迈克尔加成产物的立体选择性, 都是以 Z 构型产物为主, E 构型产物为次, 两者比例在 1.5:1~3.3:1 之间. 令人遗憾的是, 底物 **1** 的拓展结果目前还不是很理想.

1.3 (Z)-3a 的单晶结构分析

扩大催化反应规模, 合成分离出 60 mg 化合物 **3a** 的主要异构体, 用二氯甲烷溶解, 然后在二氯甲烷溶液面上缓慢滴加正己烷, 接下来在 5 °C 静置, 几天后析出晶体. 通过 X 射线衍射法确定了化合物 **3a** 的主要异构体构型为 *Z* 型(图 2, CCDC: 2129943). (*Z*)-**3a** 的单晶属单斜晶系, $\lambda=1.34139$ nm; 晶体尺寸: 0.13 mm×0.08 mm×0.05 mm; 空间群: $P2_1/c$ (no. 14); 晶胞参数: $a=1.13027(10)$ nm, $b=0.98222(9)$ nm, $c=1.81411(16)$ nm.

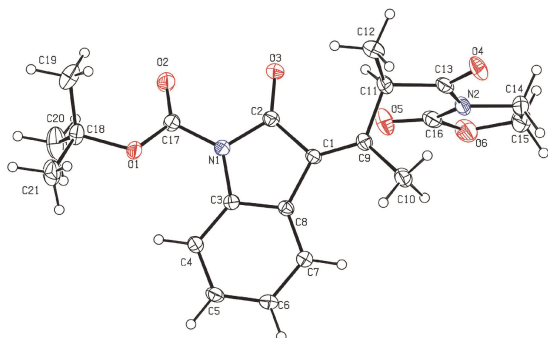


图 2 (*Z*)-**3a** 的 X 射线单晶结构图
Figure 2 X-Ray crystal structure of (*Z*)-**3a**

1.4 可能反应机理

根据上述实验结果, 提出了可能的反应机理 (Scheme 2). 首先, 三价磷亲核加成到联烯酰亚胺 **1** 的 β -位碳上, 形成两性离子中间体 **Int-1**. 两性离子中间体 **Int-1** 作为有机碱攫取吲哚-2-酮 3-位的活泼氢, 得到吲

哚酮碳负离子与季磷盐的离子对中间体 **Int-2**. 随后 **Int-2** 中的碳负离子与联烯酰亚胺 **1** 发生 1,4-加成得到中间体 **Int-3**, 然后经烯丙基碳负离子共振得到中间体 **Int-3'**. 接下来通过 1,3-质子迁移得到中间体 **Int-4**, 再次发生烯丙基共振得到中间体 **Int-4'**. **Int-4'** 发生分子内氢迁移, 释放出迈克尔加成产物 **3a** 和中间体 **Int-1**, 中间体 **Int-1** 作为实质性的催化剂进入下一个催化循环; 或者 **Int-4'** 攫取新的吲哚-2-酮原料 **2a** 中的质子生成产物 **3a** 和中间体 **Int-2**, 然后 **Int-2** 进入新的催化循环.

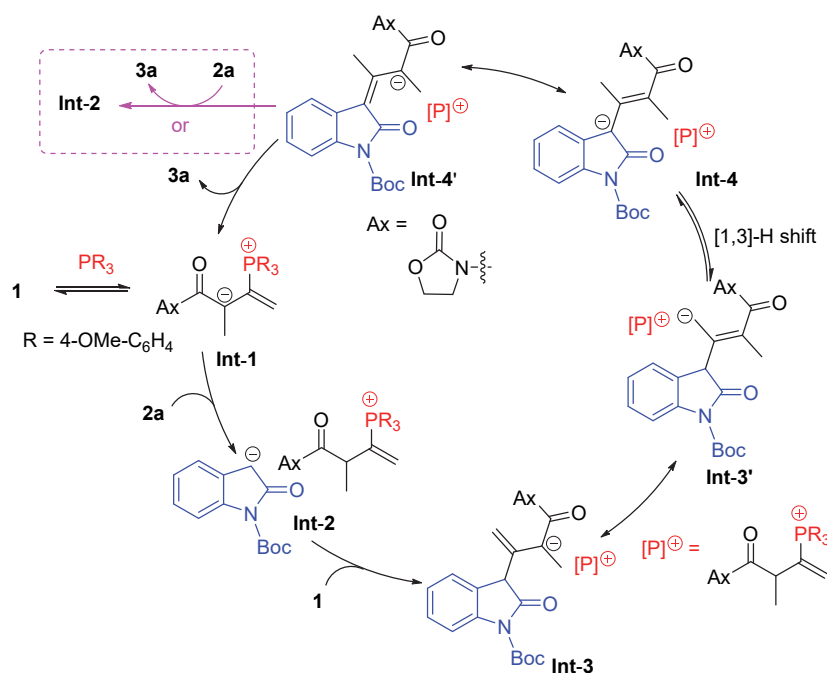
2 结论

以三(4-甲氧基苯基)磷为催化剂, *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂, 实现了联烯酰亚胺与吲哚-2-酮之间的迈克尔加成/双键移位串联反应, 合成了一系列 1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮类化合物, 拓展了三价磷催化反应类型. 该反应条件温和, 操作简单, 产物收率较高, 具有较好的底物适应性和化学选择性, 为 1,3-二氢-3-亚烷基-吲哚-2-酮类化合物的合成提供了一种有效的新方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振谱用 Bruker Avance III 500 MHz 型核磁共振波谱仪测定, 以氘代氯仿为溶剂, TMS 为内标; 红外光谱用 NICOLET FT/IR-200 型红外光谱仪测定; 高分辨质谱用 Thermo Fisher Q Exactive Orbitrap 型高分辨质谱仪测定; 熔点用 SGW X-4 型熔点仪测定.



图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Proposed reaction mechanism

实验过程中所用的无水 *N,N*-二甲基甲酰胺和无水甲醇为商业购买, 无水四氢呋喃、二氯乙烷、甲基叔丁基醚、乙醚、乙酸乙酯和乙腈等溶剂按标准程序干燥处理, 重蒸后备用; 联烯酰亚胺^[21]和吡啶-2-酮类化合物^[22]参照文献制备。其余所用试剂均为分析纯。

3.2 实验方法

在干燥的装有磁子的微量反应瓶中加入联烯酰亚胺 **1** (0.10 mmol)、吡啶-2-酮 **2** (0.12 mmol) 和三(4-甲氧基苯基)膦(20 mol%), 然后用橡胶塞密封, 将反应体系置换成氮气氛围。用注射器向反应瓶中加入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5 mL), 30 °C 搅拌反应, 薄层色谱(TLC)监测反应进程。反应完毕后, 减压除去 *N,N*-二甲基甲酰胺溶剂, 剩余物用制备薄层硅胶板分离纯化(展开剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯/石油醚, *V*: *V*: *V*=40:1:1)得到产物 **3**。

(*Z*)-1-叔丁氧羰基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3a**): 白色固体, 产率 81%, 32.2 mg. m.p. 148~150 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, *J*=8.00 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.00 Hz, 1H), 7.30~7.26 (m, 1H), 7.15~7.12 (m, 1H), 6.08 (q, *J*=7.00 Hz, 1H), 4.40~4.37 (m, 2H), 4.03~4.00 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.46 (d, *J*=7.00 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 174.1, 165.0, 154.2, 152.7, 149.4, 138.7, 128.5, 124.0, 114.7, 84.2, 62.1, 42.9, 28.3, 19.6, 15.2; IR (KBr) ν : 1772, 1694, 1617, 1477, 1461, 1387, 1371, 1345, 1316, 1297, 1256, 1234, 1152, 1123, 1102, 1078, 1018, 794, 751 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₄N₂O₆Na [M+Na]⁺ 423.1516, found 423.1527.

(*Z*)-1-乙酰基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3b**): 白色固体, 产率 71%. 24.3 mg. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.33 (d, *J*=8.00 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.00 Hz, 1H), 7.31 (td, *J*=8.00, 1.50 Hz, 1H), 7.19 (td, *J*=8.00, 1.20 Hz, 1H), 6.12 (q, *J*=7.00 Hz, 1H), 4.46~4.34 (m, 2H), 4.10~3.96 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=7.00 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 173.8, 171.2, 167.0, 154.4, 152.7, 138.9, 128.7, 124.5, 124.1, 123.6, 123.5, 116.2, 62.1, 42.9, 42.7, 27.2, 19.3, 15.1; IR (KBr) ν : 1770, 1726, 1704, 1617, 1460, 1386, 1371, 1341, 1280, 1259, 1201, 1174, 1121, 1072, 1020, 790, 749, 695 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈N₂O₅Na [M+Na]⁺ 365.1115, found 365.1108.

1-叔丁氧羰基-4-溴-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁-1-烯-2-基)-吡啶-2-酮(**3c**): 白色固体, 产率 63%, 30.2 mg. m.p. 164~165 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.82 (d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.10 Hz,

1H), 7.21 (dd, *J*=8.10, 8.10 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.65 (q, *J*=6.90 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.32~4.20 (m, 2H), 3.98~3.80 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.39 (d, *J*=6.90 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 173.9, 171.8, 152.9, 149.2, 142.2, 140.5, 130.1, 128.2, 125.8, 120.4, 119.4, 113.7, 84.7, 61.9, 53.5, 42.9, 41.0, 28.0, 17.3; IR (KBr) ν : 1768, 1722, 1695, 1448, 1383, 1363, 1344, 1292, 1255, 1213, 1160, 1123, 1077, 1040, 776, 758 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₃BrN₂O₆Na [M+Na]⁺ 501.0629, found 501.0632.

1-叔丁氧羰基-4-溴-5-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁-1-烯-2-基)-吡啶-2-酮(**3d**): 白色固体, 产率 71%, 35.0 mg. m.p. 162~163 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.60 (q, *J*=6.90 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.29~4.18 (m, 2H), 3.85~3.81 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.36 (d, *J*=6.90 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 173.8, 172.0, 152.8, 149.3, 140.9, 139.7, 134.5, 130.4, 126.1, 122.9, 119.1, 113.5, 84.4, 61.8, 54.1, 42.7, 40.8, 28.0, 22.2, 17.0; IR (KBr) ν : 2981, 1774, 1722, 1690, 1480, 1462, 1372, 1336, 1290, 1251, 1208, 1157, 1118, 1038, 1000, 832, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₅BrN₂O₆Na [M+Na]⁺ 515.0785, found 515.0788.

(*Z*)-1-叔丁氧羰基-5-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3e**): 白色固体, 产率 46%, 19.0 mg. m.p. 157~158 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.75 (d, *J*=8.30 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=8.30 Hz, 1H), 6.09 (q, *J*=7.00 Hz, 1H), 4.46~4.37 (m, 2H), 4.08~4.01 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.65 (s, 9H), 1.48 (d, *J*=7.00 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 174.1, 165.2, 153.6, 152.6, 149.4, 136.4, 133.0, 129.0, 124.6, 123.7, 123.5, 114.4, 83.9, 62.0, 42.8, 42.8, 28.2, 21.4, 19.5, 15.1; IR (KBr) ν : 1775, 1740, 1711, 1684, 1481, 1460, 1385, 1347, 1297, 1254, 1157, 1112, 1076, 1040, 1002, 822, 765 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₆N₂O₆Na [M+Na]⁺ 437.1682, found 437.1683.

(*Z*)-1-叔丁氧羰基-5-甲氧基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3f**): 白色固体, 产率 82%, 35.3 mg. m.p. 158~159 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.81 (d, *J*=9.00 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=2.50 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*=9.00, 2.50 Hz, 1H), 6.11 (q, *J*=7.00 Hz, 1H), 4.42 (t, *J*=8.10 Hz, 2H), 4.09~4.01 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.49 (d, *J*=7.00 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 174.0,

165.1, 156.1, 154.4, 152.6, 149.4, 132.5, 124.8, 123.6, 115.3, 112.5, 111.2, 83.8, 62.0, 55.8, 42.8, 29.7, 28.2, 19.4, 15.1; IR (KBr) ν : 2360, 2340, 1772, 1737, 1716, 1696, 1483, 1388, 1359, 1309, 1295, 1254, 1165, 1114 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 453.1628, found 453.1632.

(Z)-1-叔丁氧羰基-5-氟-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3g**): 白色固体, 产率 45%, 18.8 mg. m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (dd, $J=9.00, 4.00$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=9.00, 2.60$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J=9.00, 2.60$ Hz, 1H), 6.07 (q, $J=7.00$ Hz, 1H), 4.41~4.38 (m, 2H), 4.04~4.01 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.46 (d, $J=7.00$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.8, 164.6, 160.2, 158.3, 155.8, 152.6, 149.3, 134.7, 124.9 (d, $J=7.30$ Hz), 123.1 (d, $J=2.65$ Hz), 115.7 (d, $J=8.06$ Hz), 114.7 (d, $J=22.93$ Hz), 111.2 (d, $J=26.21$ Hz), 84.2, 62.1, 42.9 (d, $J=12.22$ Hz), 28.2, 19.4, 15.1; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -118.80~-118.85 (m, 1F); IR (KBr) ν : 1779, 1748, 1682, 1477, 1386, 1355, 1302, 1288, 1266, 1240, 1148, 1098, 1037 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F-N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 441.1422, found 441.1432.

(Z)-1-叔丁氧羰基-5-氯-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3h**): 白色固体, 产率 27%, 11.7 mg. m.p. 148~149 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.80, 2.20$ Hz, 1H), 6.07 (q, $J=7.00$ Hz, 1H), 4.45~4.32 (m, 2H), 4.02 (t, $J=8.10$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.46 (d, $J=7.00$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 164.3, 156.0, 152.6, 149.2, 137.1, 129.1, 128.1, 125.1, 123.8, 122.7, 115.8, 84.4, 62.1, 43.0, 42.8, 28.1, 19.5, 15.1; IR (KBr) ν : 1782, 1740, 1696, 1468, 1388, 1369, 1340, 1303, 1282, 1255, 1224, 1153, 1112, 1073, 1002 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 457.1134, found 457.1137.

(Z)-1-叔丁氧羰基-5-溴-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3i**): 白色固体, 产率 76%, 36.4 mg. m.p. 153~155 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (d, $J=8.70$ Hz, 1H), 7.72~7.71 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=8.70, 1.60$ Hz, 1H), 6.06 (q, $J=6.90$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J=8.10$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=8.10$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.47 (d, $J=6.90$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 164.2, 156.0, 152.6, 149.1, 137.6, 131.1, 126.6, 125.5, 122.5, 116.7, 116.2, 84.4, 62.1, 43.0, 42.8, 28.1, 19.6, 15.1; IR (KBr) ν : 1776, 1687, 1463, 1388,

1367, 1338, 1303, 1254, 1152, 1112, 1074 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 501.0627, found 501.0632.

(Z)-1-叔丁氧羰基-5-硝基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3j**): 白色固体, 产率 11%, 4.9 mg. m.p. 158~159 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (d, $J=2.30$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=9.00, 2.30$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 6.08 (q, $J=6.90$ Hz, 1H), 4.44~4.40 (m, 2H), 4.12~3.99 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.48 (d, $J=6.90$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.2, 163.3, 158.6, 152.7, 148.8, 143.9, 143.4, 124.4, 124.1, 121.8, 118.9, 114.5, 85.3, 62.2, 43.2, 42.8, 28.1, 19.7, 15.1; IR (KBr) ν : 1775, 1748, 1723, 1678, 1614, 1535, 1463, 1387, 1362, 1313, 1260, 1221, 1189, 1149, 1110, 1037, 997, 953, 894, 848, 787, 759, 710, 608, 518, 459 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 468.1388, found 468.1377.

(Z)-1-叔丁氧羰基-6-甲氧基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3k**): 白色固体, 产率 76%, 32.7 mg. m.p. 128~129 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.52~7.49 (m, 2H), 6.67 (dd, $J=8.70, 2.60$ Hz, 1H), 6.03 (q, $J=6.90$ Hz, 1H), 4.40~4.36 (m, 2H), 4.03~4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.63 (s, 10H), 1.44 (d, $J=6.90$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 174.3, 159.9, 152.6, 150.4, 149.3, 140.0, 124.8, 123.0, 109.4, 101.2, 84.0, 62.0, 55.5, 42.8, 42.4, 29.7, 28.2, 19.3, 15.1; IR (KBr) ν : 1772, 1734, 1685, 1619, 1481, 1387, 1364, 1314, 1255, 1214, 1162, 1118, 1041, 1018, 1001, 947, 913, 853, 802, 761, 727 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 453.1628, found 453.1632.

(Z)-1-叔丁氧羰基-6-氯-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮(**3l**): 白色固体, 产率 86%, 37.4 mg. m.p. 138~139 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=2.10$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.40, 2.10$ Hz, 1H), 6.05 (q, $J=7.00$ Hz, 1H), 4.45~4.32 (m, 2H), 4.02 (t, $J=8.00, 2\text{H}$), 2.31 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.45 (d, $J=7.00$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.8, 164.5, 154.8, 152.6, 149.1, 139.4, 134.2, 124.5, 123.7, 122.6, 122.2, 115.3, 84.6, 62.1, 42.8, 28.1, 19.6, 15.1; IR (KBr) ν : 2982, 2360, 1781, 1738, 1698, 1602, 1477, 1428, 1347, 1300, 1252, 1152, 1113, 1081, 1040, 1017, 945, 907, 845, 816, 759, 731, 598 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 457.1134, found 457.1137.

(Z)-1-叔丁氧羰基-3-(3-甲基-4-氧代-4-(2-噁唑烷酮-3-基)丁烷-2-亚基)-吡啶-2-酮-6-甲酸甲酯(**3m**): 白色固体, 产率 54%, 24.7 mg. m.p. 138~139 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=8.20, 1.60$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 6.09 (q, $J=6.90$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J=8.00$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=8.00$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.49 (d, $J=6.90$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 166.6, 157.7, 148.9, 138.6, 129.7, 127.8, 125.2, 123.5, 123.0, 115.6, 84.5, 77.2, 62.1, 52.3, 43.1, 42.8, 28.1, 19.9, 15.1; IR (KBr) ν : 2360, 2340, 1777, 1742, 1724, 1683, 1485, 1438, 1392, 1362, 1307, 1256, 1232, 1162, 1102, 756 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 481.1589, found 481.1581.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104.
- [2] (a) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.
(b) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922.
(c) Zhang, W.; Go, M.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2077.
(d) Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4527.
- [3] Ndolo, K. M.; An, S. J.; Park, K. R.; Lee, H. J.; Yoon, K. B.; Kim, Y.-C.; Han, S.-Y. *Biomol. Ther.* **2019**, *27*, 216.
- [4] Jang, J.-P.; Nogawa, T.; Uramoto, M.; Okano, A.; Futamura, Y.; Shimizu, T.; Takahashi, S.; Jang, J.-H.; Ahn, J. S.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 293.
- [5] Otterness, I. G.; Bliven, M. L.; Downs, J. T.; Natoli, E. J.; Hanson, D. C. *Cytokine* **1991**, *3*, 277.
- [6] Roth, G. J.; Heckel, A.; Colbatzky, F.; Handschuh, S.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Lotz, R.; Tontsch-Grunt, U.; Walter, R.; Hilberg, F. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4466.
- [7] Sun, L.; Liang, C.; Shirazian, S.; Zhou, Y.; Miller, T.; Cui, J.; Fukuda, J. Y.; Chu, J.-Y.; Nematalla, A.; Wang, X.; Chen, H.; Sistla, A.; Luu, T. C.; Tang, F.; Wei, J.; Tang, C. J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116.
- [8] (a) Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165.
(b) Boddy, A. J.; Bull, J. A. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1026.
(c) Mei, G.-J.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6607.
- [9] (a) Dhondge, A. P.; Huang, Y.-X.; Lin, T.; Hsu, Y.-H.; Tseng, S.-L.; Chang, Y.-C.; Chen, H. J. H.; Kuo, M.-Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14061.
(b) Salem, M. A.; Ragab, A.; Askar, A. A.; El-Khalafawy, A.; Ma-khlouf, A. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 111977.
(c) Li, G.; Feng, X.; Du, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5826.
(d) Sharma, P.; Thummuri, D.; Reddy, T. S.; Senwar, K. R.; Naidu, V. G. M.; Srinivasulu, G.; Bhargava, S. K.; Shankaraiah, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 584.
(e) Lathourakis, G. E.; Litinas, K. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 491.
(f) Maigali, S. S.; El-Hussieny, M.; Soliman, F. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 15.
(g) Rossetti, A.; Sacchetti, A.; Bonfanti, M.; Roda, G.; Rainoldi, G.; Silvani, A. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4584.
- [10] (a) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035.
(b) Cai, W.; Huang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3903 (in Chinese).
(蔡卫, 黄有, 有机化学, **2021**, *41*, 3903.)
(c) Wei, Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1876.
(d) Ni, H.-Z.; Chan, W.-L.; Lu, Y.-X. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344.
(e) Guo, H.-C.; Fan, Y.-C.; Sun, Z.-H.; Wu, Y.; Kwon, O. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049.
(f) Li, E.-Q.; Huang, Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 680.
- [11] (a) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535.
(b) Lu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 769 (in Chinese).
(陆熙炎, 有机化学, **2001**, *21*, 769.)
(c) Tang, Q.; Tu, A.; Deng, Z.; Hu, M.; Zhong, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 954 (in Chinese).
(唐谦, 涂爱平, 邓真真, 胡梦莹, 钟为慧, 有机化学, **2013**, *33*, 954.)
(d) Zhou, R.; Liu, R.; Li, R.; He, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2385 (in Chinese).
(周荣, 刘蓉芳, 李瑞丰, 贺峥杰, 有机化学, **2014**, *34*, 2385.)
(e) Nallapati, S. B.; Chuang, S.-C. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1743.
- [12] (a) Szeto, J.; Sriramurthy, V.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5420.
(b) Li, E.; Xie, P.; Yang, L.; Liang, L.; Huang, Y. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 603.
(c) Gandhi, V. R.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16188.
(d) Huang, Z.; Yang, X.; Yang, F.; Lu, T.; Zhou, Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3524.
- [13] (a) Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3102.
(b) Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; de los Santos, J. M.; Palacios, F.; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7720.
(c) Zhou, Q.-F.; Zhang, K.; Kwon, O. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3273.
(d) Wang, T.; Hoon, D. L.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10186.
(e) Chen, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 5631.
(f) Smith, S. W.; Fu, G. C. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14231.
(g) Sun, J.; Fu, G. C. J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4568.
- [14] (a) Meng, X.; Huang, Y.; Zhao, H.; Xie, P.; Ma, J.; Chen, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 991.
(b) Xing, J.; Lei, Y.; Gao, Y.-N.; Shi, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2382.
(c) Wu, L.; Chen, K.; Huang, Y.; Li, E. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1179.
(d) Debnath, S.; Kumar, A. S.; Chauhan, S.; Kumara, S. K. C. J. *Org. Chem.* **2021**, *86*, 11583.
- [15] (a) Ye, L.-W.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1140.
(b) Li, E.; Huang, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 948.
(c) Li, N.; Jia, P.; Huang, Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10976.
- [16] Hong, L.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023.
- [17] Tang, X.; Ni, H.; Lu, Y. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4485.
- [18] Zhang, J.-Q.; Li, S.-M.; Wu, C.-F.; Wang, X.-L.; Wu, T.-T.; Du, Y.; Yang, Y.-Y.; Fan, L.-L.; Dong, Y.-X.; Wang, J.-T.; Tang, L. *Catal. Commun.* **2020**, *138*, 105838.
- [19] Cao, Z.; Wang, Y.; Kalita, S. J.; Schneider, U.; Huang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1884.
- [20] Wang, Y.-H.; Zhao, Z.-N.; Kalita, S. J.; Huang, Y.-Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8147.
- [21] Pang, S.; Yang, X.; Cao, Z.-H.; Zhang, Y.-L.; Zhao, Y.; Huang, Y.-Y. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5193.
- [22] (a) Xu, X.-H.; Wang, X.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2544.
(b) Qiu, B.; Xu, D.; Sun, Q.; Lin, J.; Sun, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 618.
(Zhao, C.)