有机化学 DOI: 10.6023/cjoc202202020 研究论文
Chinese Journal of Organic Chemistry ARTICLE

NIS 催化 3-取代吲哚衍生物的合成

钱存卫*,[a] 韩容[a] 沈芷欣[a] 李倩[a] 陈选荣*,[a,b]
([a] 盐城师范学院 化学与环境工程学院 盐城 224007)
([b] 盐城师范学院 分析测试中心 盐城 224007)

摘要 本研究利用 N-卤丁二酰亚胺为催化剂，催化迈克尔加成反应，合成了 3-取代吲哚。研究首先以吲哚对查尔酮的迈克尔加成反应为模板反应，探索了该反应的优化条件，实验结果表明，该反应以 10 mol% NIS（N-碘丁二酰亚胺）为催化剂，CH_3CN 为溶剂，在室温下搅拌反应 18 h，查尔酮与吲哚可以顺利反应，获得了目标产物——1, 3-二苯基-3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-丙酮，分离收率可达 90%. 其次探索了该优化条件的底物适应性，实验结果显示，该优化条件可以使吲哚、1-甲基吲哚、6-甲基吲哚与查尔酮、苄叉丙酮等多种 α, β-不饱和酮反应，生成目标产物，收率在 51%-90% 之间. 该反应的条件温和，操作简单.

关键词 NIS; 催化; 吲哚及其衍生物; α, β-不饱和酮; 迈克尔加成

NIS Promoted Synthesis of 3-Substituted Indole Derivatives

Cunwei Qian*,[a] Rong Han[a] Zhixing Shen[a] Qian Li[a] Xuanrong Chen*,[a,b]
([a] *School of Chemical & Environmental Engineering, Yancheng Teachers College, Yancheng 224007*)
([b] *Instumental Analysis Center, Yancheng Teachers College, Yancheng, 224051, Jiangsu, China*)

Abstract In this study, using N-halosuccinimide as catalyst, the Michael reaction of indole and its derivatives and α, β-unsaturated ketones can proceed smoothly to synthesize 3-substituted indoles. Firstly, the Michael addition reaction of indole with chalcone was used as the template reaction, and the optimal conditions of the reaction were explored. The experimental results show that the isolated yield of this reaction could reach 90% with 10 mol% NIS as catalyst and CH_3CN as solvent at room temperature for 18 hours. Under this optimized conditions, the reaction of chalcone and its derivatives with various α, β-unsaturated ketone can proceed smoothly to obtain aimed product. The yields of these reactions ranged from 51% to 89%. The reaction conditions are mild and the reaction operation is simple.

Keywords NIS; catalyze; indole and its derivatives; α, β- unsaturated ketone; Michael addition

吲哚及其衍生物通常具有良好的生物活性.[1] 在各种吲哚化合物中，3 位取代的吲哚是很多生理活性分子的重要构成部分，Njardarson 小组曾观察到在 17 个经美国食品和药物管理局（FDA）批准的含有吲哚的药物中有 15 个在 C3 位置具有取代基团.[2] 因此研究 3 位取代的吲哚衍生物的合成具有极其重要的意义。目前已经有很多关于 3 位取代的吲哚衍生物的合成方法的报道[3]，其中通过吲哚对 α, β-不饱和酮的迈克尔加成反应来制备 3-取代的吲哚衍生物是研究的最多的领域。1957 年，Szmuszkovicz, J.首次报道了吲哚的 C3 可以与烯酮发生烷基化反应，该反应是通过 Ac_2O 诱导发生的.[4] 此后，化学工作者尝试使用一系列 Lewis 酸来催化该反应，取得了比较好的效果，这些 Lewis 酸催化剂包括 Alumina [5]、$Yb(OTf)_3$[6]、$InCl_3$[7]、$Bi(NO_3)_3$[8]、I_2[9]、Br_2[10]、SmI_3[11]和其他类型 Lewis 酸[12].

根据文献[13]，路易斯碱与含有缺电子卤素原子的化合物可以形成加合物，这种加合物是通过非键相互作用形成的，所谓非键相互作用是指两个分子之间不涉及电子共享的弱电磁相互作用.[14] 路易斯碱与缺电子卤素之间的非键相互作用被称为“卤键(XB)”，对于“卤键”的研究及其在化学领域的后续应用在过去十多年中一直是研究的热点.[15]

* Corresponding authors. E-mail:qiancunwei@163.com, 569591864@qq.com
Received February 16, 2022; revised April 4, 2022; published online May 6, 2022.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21801218).
国家自然科学基金(No. 21801218)资助项目.

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

从已有的报道[16]来看，与氢键类似，“卤键”也可以活化含卤素、氧和氮的底物。而且与氢键相比，卤键具有更高的强度，更好的方向性，[17]所以这些卤键供体催化剂可作为强酸和路易斯酸催化剂的替代品，[18] 催化多种反应，例如吲哚对 α, β-不饱和醛酮的迈克尔加成[19]、亚胺与 Danishefsky 二烯的 aza-Diels-Alder 反应[20]等. 但现有常见于报道的“卤键”催化剂的结构相对复杂、制备困难，不利于大规模推广使用.

N-溴丁二酰亚胺(NBS)作为一种比较常见的、可以商业得到的有机催化剂，已经被应用于一些有机催化反应，如 Figure 1 所示. 2013 年，Jamison 及其同事开发了一种 NBS 催化的环氧化物与 CO_2 反应合成环状碳酸酯的方法，并指出 NBS 中的缺电子的溴作为卤键供体，活化了环氧化物，促进了该反应的发生.[21] 2015 年，Ajloo 等人报道了在室温条件下，利用 NBS 催化芳香或杂芳基醛、盐酸羟基胺和 1,3-二羰基化合物（乙酰乙酸乙酯或 4-氯乙酰乙酸乙酯）的三组分反应，合成了 α，β-不饱和异恶唑-5(4H)-酮.[22] 2017 年，吕成伟等人曾应用 NBS 促进 2-羟基苯甲醛与麦氏酸连续发生 Knoevenagel 缩合反应和分子内环化反应，高产率地合成了一系列的香豆素-3-羧酸.[23] 2019 年，许孝良等人应用 NBS 促进了环丙烯羧酸酯的区域选择性开环，得到了官能化的 α, β-不饱和羧酸酯类化合物.[24]

但据我们所知，迄今为止，尚未有人报道 N-卤丁二酰亚胺可以催化吲哚对 α, β-不饱和酮的迈克尔加成. 本研究尝试以 N-卤丁二酰亚胺(NCS、NBS、NIS)为催化剂，催化吲哚及其衍生物对 α, β-不饱和酮的迈克尔加成反应.

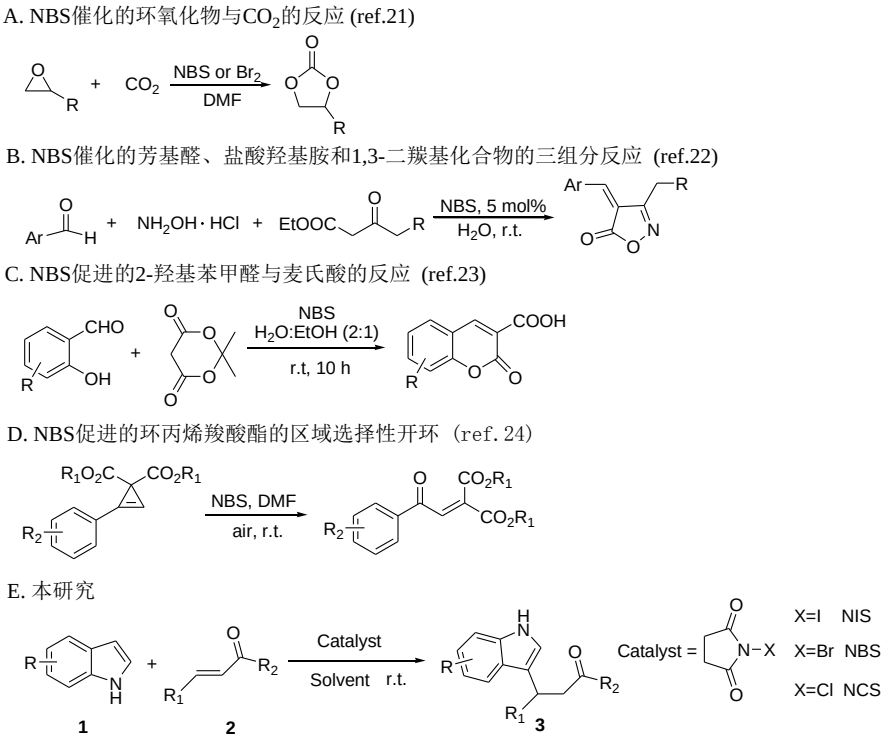


图 1 N-卤丁二酰亚胺催化的部分有机合成反应

Figure 1 Some N-Nalosuccinimide Promoted Organic Synthesis

1 结果与讨论

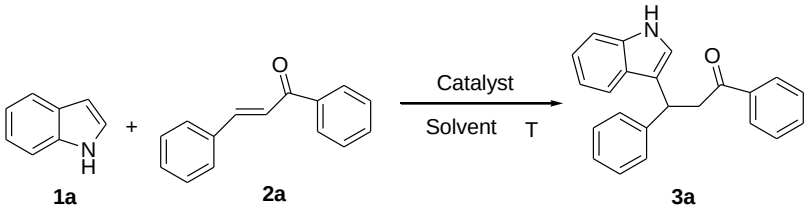
1.1 最佳反应条件的建立

本研究首先以吲哚与查尔酮的迈克尔加成反应为模板反应，探索了该反应的优化条件，实验结果列在表 1 中。从表 1 中的数据(表 1, Entries 1～4)可以看出，当反应中不添加催化剂时，没有目标产物形成；使用 NCS、NBS 和 NIS 中的任意一个作为催化剂，都可以使反应顺利进行；在这三种催化剂中，NIS 的催化性能最优，这可能要归因于碘的电负性最小，当卤素原子与丁二酰亚胺的 N 原子成键后，相比于 Br、Cl，I 原子最缺电子，更易于与羰基氧形成加合物，从而活化查尔酮，推动反应的发生. 在此基础上，我们接着考察了溶剂对反应的影响，实验结果显示，在以 CH_3CN、CH_3OH、H_2O 和 THF 为溶剂时(表 1, Entries 3 和 5～7)，有产物产生，其中以 CH_3CN 为溶剂时，分离收率最高，但是在以甲苯和己烷为溶剂时，没有得到目标产物(表 1, Entries 8～9)，这可能是因为在极性溶剂中有利于 N—I 键的极化，而非极性溶剂不利于 N—I 键的极化。随后，考察了反应温度对反应的影响，实验数据表明升

高温度对反应有利，降低温度对反应不利，在 80℃的油浴中，搅拌 6 h，收率可达到 95%，而在室温下，搅拌 6 h，反应的分离收率是 76% (表 1, Entries 3, 10～11). 接下来，考察了催化剂用量对反应的影响，实验数据表明减少催化剂用量对反应不利(表 1, Entries 11～13). 最后，在室温下，探索了反应时间对反应的影响(表 1, Entries 14～16)，实验结果显示，当反应延长到 18 h，反应收率可以达到 90%. 因此，在考虑了减少 CO_2 排放之后，吲哚与查尔酮的迈克尔加成的优化条件是以 10 mol% NIS 作为催化剂，以 CH_3CN 作为溶剂，在室温下搅拌反应 18 h.

表 1 反应条件优化 [a]

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Catalyst	Temperature/℃	Solvent	Yield[b]/%
1	NCS	60	CH_3CN	26
2	NBS	60	CH_3CN	43
3	NIS	60	CH_3CN	91
4	/	60	CH_3CN	0
5	NIS	60	CH_3OH	80
6	NIS	60	THF	60
7	NIS	60	H_2O	55
8	NIS	60	Hexane	0
9	NIS	60	Toluene	0
10	NIS	r.t.	CH_3CN	76
11	NIS	80	CH_3CN	95
12[c]	NIS	80	CH_3CN	73
13[d]	NIS	80	CH_3CN	82
14[e]	NIS	r.t.	CH_3CN	70
15[f]	NIS	r.t.	CH_3CN	84
16[g]	NIS	r.t.	CH_3CN	90

[a] Unless otherwise stated, general reaction conditions: indole (1.0 mmol), chalcone (1.0 mmol), catalyst (0.1 mmol) and solvent (5 mL) stirred at reaction temperature for 6 hours. [b] Isolated yield. [c] 0.02 mmol NIS were used as catalyst. [d] 0.05 mmol NIS were used as catalyst. [e] Reaction time was changed to 3 h. [f] Reaction time was changed to 10 h. [g] Reaction time was changed to 18 h.

1.2 底物拓展

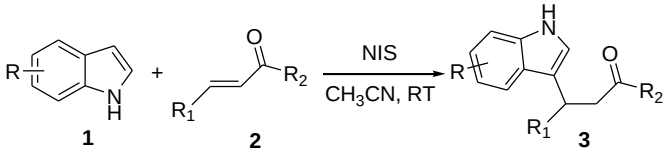
在得到了优化条件的基础上，进一步探索了该优化条件的底物适应性，实验结果列在表 2 中. 从实验数据可以看出查尔酮的衍生物与吲哚的迈克尔加成反应在室温下可以顺利进行，以好的或优秀的收率给出产物 3b，3c 和 3d. (表 2, Entries 1～3). 从实验结果可以看出，反应对 R_1 中苯环上氯原子、甲基的电子效应和位阻效应具有好的耐受性，反应收率变化不大. 相同的现象在吲哚与苄叉丙酮及其衍生物的反应中和 1-甲基吲哚、6-甲基吲哚与查尔酮及其衍生物、苄叉丙酮的反应中都可以被发现。这与文献[25]报道的结果相似。实验结果还显示，在优化条件下，吲哚与苄叉丙酮及其衍生物的反应可以顺利进行，得到了目标产物 3e 和 3f，收率分别为 71%和 60%(表 2, Entry 4 和 5)，相较于吲哚与查尔酮及其衍生物反应的收率(84%~90%)，收率大幅下降，导致这一结果的原因可能是 R_2 基团由苯基变换成甲基，而甲基的推电子作用降低了羰基碳的正电性，进而使羰基 β 位的正电性降低，吲哚对苄叉丙酮的迈克尔加成反应的活性也就相应降低。对比对硝基苄叉丙酮和苄叉丙酮与吲哚的反应，前者的收率更低(表 2, Entries 4 vs 5)，这也可能是由于硝基的强吸电子作用使迈克尔加成反应的活性降低，导致了反应收率降低. 实验数据还表明 1-甲基吲哚可以与查尔酮及其衍生物、苄叉丙酮及其衍生物顺利发生迈克尔加成反应，得到目标产物 3g、3h、3i 和 3j，反应收率在 51%~84%之间(表 2, Entries 6~9). 这些数据表明，相较于吲哚，在该催化体系中 1-甲基吲哚的反应活性要低一些. 与前面的实验结果类似，R_2 为苯基时的反应收率高于 R_2 为甲基时的反应收率(表 2, Entries 6, 7 vs 8, 9)。实验结果还显示 6-甲基吲哚可以与查尔酮及其衍生物、苄叉丙酮及其衍生物发生迈克尔加成反应，反应产物为

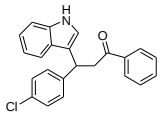
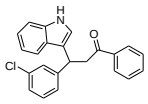
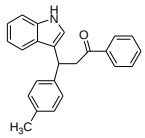
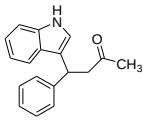
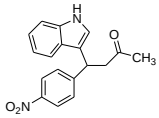
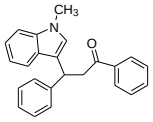
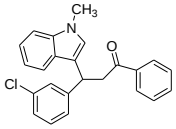
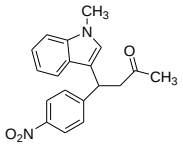
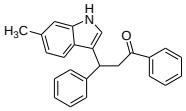
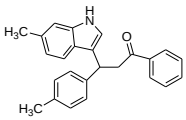
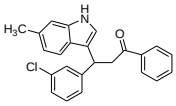
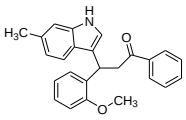
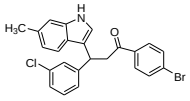
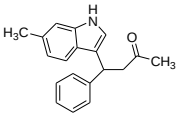
 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

3k, 3l, 3m, 3n, 3o, 3p 和 3q，反应收率在 62%~89%之间(表 2, Entries 10~16)，反应规律与前面讨论的吲哚与查尔酮及其衍生物、苄叉丙酮及其衍生物反应的规律相似. 从这些数据可以看出，当甲基在吲哚的苯环上时，取代基对吲哚的反应活性几乎没有影响。这与 Yoshida, Y.及其同事报道的工作结果是一致的.[26]

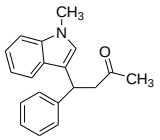
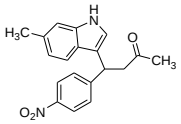
表 2 3-取代吲哚类化合物的合成 [a]

Table 2 Synthesis of 3-substituted indole derivatives



Entry	R	R_1	R_2	Product	Yield[b]/%
1	H	p-ClC_6H_4	C_6H_5	 **3b**	89
2	H	m-ClC_6H_4	C_6H_5	 **3c**	85
3	H	p-$CH_3C_6H_4$	C_6H_5	 **3d**	84
4	H	C_6H_5	Me	 **3e**	71
5	H	p-$O_2NC_6H_4$	Me	 **3f**	60
6	1-Me	C_6H_5	C_6H_5	 **3g**	84
7	1-Me	m-ClC_6H_4	C_6H_5	 **3h**	78
9	1-Me	p-$O_2NC_6H_4$	Me	 **3j**	52
10	6-Me	C_6H_5	C_6H_5	 **3k**	85
11	6-Me	p-$CH_3C_6H_4$	C_6H_5	 **3l**	81
12	6-Me	m-ClC_6H_4	C_6H_5	 **3m**	86
13	6-Me	o-$CH_3OC_6H_4$	C_6H_5	 **3n**	82
14	6-Me	m-ClC_6H_4	p-BrC_6H_4	 **3o**	80
15	6-Me	C_6H_5	Me	 **3p**	73

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

8	1-Me	C_6H_5	Me	 **3i**	51	16	6-Me	*p*-$O_2NC_6H_4$	Me	 **3q**	62

[a] Unless otherwise stated, general reaction conditions: indole (1.0 mmol), chalcone (1.0 mmol), NIS (0.1 mmol) and CH_3CN (5 mL) stirred at r.t. for 18 hours. [b] Isolated yield.

1.3 可能的反应机理

根据文献[21, 26, 27]，NIS 的 I 原子在反应过程中与羰基的氧发生非键合的相互作用（即卤键作用），使氧的吸电子能力更强，进而使羰基碳的正电性增加，通过共轭作用，使羰基 β-位 C 的正电性也相应增加，有利于发生吲哚对 α, β-不饱和酮的迈克尔加成反应. 具体的反应机理见 Figure 2.

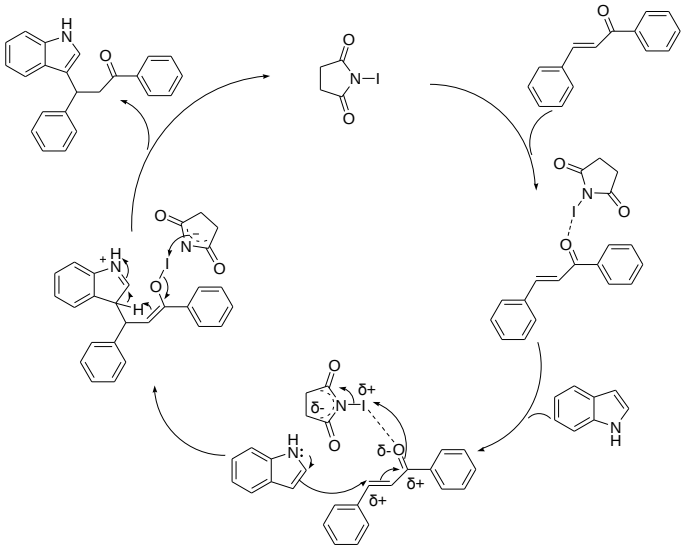


图 2 可能的反应机理

Figure 2 Possible reaction mechanism

2 结论

本文首次报道了 N-碘丁二酰亚胺催化的吲哚对 α, β-不饱和酮的迈克尔加成反应，探索了该反应的优化条件。实验结果显示，以 10 mol% NIS 为催化剂，以 CH_3CN 作为溶剂，在室温下搅拌反应 18 h，查尔酮与吲哚可以顺利发生反应，获得目标产物，分离收率可达 90 %。在此条件下，探索了该反应的底物适应性，实验表明该优化条件可以催化吲哚及其衍生物与多种 α, β-不饱和酮的迈克尔加成反应，反应收率在 51%-90%之间.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 谱：Mercury Plus 400 型核磁共振仪(美国 Varian 公司)，$CDCl_3$ 为溶剂，TMS 为内标；高分辨质谱测试：AB SCIEX Triple 5600＋型液质连用仪(美国 AB SCIEX 公司)；测量熔点：X-5 型双目显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司)，温度计未校正。

所用的化学原料试剂全部从 Alfa、Aldrich、阿拉丁等公司购买，没有进一步的纯化；常用溶剂购自国药集团；薄层层析硅胶由硅胶 GF254 (青岛海洋化工厂)和羧甲基纤维素(CMC)自制；柱层析用硅胶为化学纯试剂(青岛海洋化工厂)。

3.2 实验方法

3.2.1 原料的合成

α, β-不饱和酮类化合物参照文献[28]合成。

3.2.2 3-取代吲哚的合成

在一个干净的圆底烧瓶中，依次加入搅拌磁子、吲哚或吲哚衍生物（1mmol）、α, β-不饱和酮（1 mmol）、0.1 mmol NIS 和 5 mL CH_3CN，将反应混合物在室温搅拌 18 h，反应结束后，直接硅胶拌样，使用 V(石油醚)：V(乙酸乙酯)＝10：1 作为淋洗剂，经柱层析纯化，得到目标产物。

1, 3-二苯基-3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-丙酮(**3a**)[10]: 293 mg, 淡黄色固体, m.p.138～140 ℃ (lit.[10]138~139 ℃). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.34~7.32 (m, 3H), 7.25 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.17~7.12 (m, 2H), 7.01 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.79~3.64 (m, 2H).

1-苯基-3-对氯苯基-3-(1*H*-吲哚-3-基)- 1-丙酮(**3b**)[29]: 306 mg, 黄色色粉末. m.p.117~119 ℃(lit.[29] 118~121 ℃). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.45~7.38 (m, 3H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.29~7.25 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.04 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.83~3.42 (m, 2H).

1-苯基-3-间氯苯基-3-(1*H*-吲哚-3-基)- 1-丙酮(**3c**)[25]: 309 mg, 黄色液体. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=7.27 Hz, 2H), 7.56~7.52 (m, 1H), 7.44~7.41 (m, 3H), 7.31 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.19~7.11 (m, 3H), 7.02 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.04 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.83~3.63 (m, 2H).

1-苯基-3-(1*H*-吲哚-3-基)-3-对甲基苯基-1-丙酮(**3d**)[29]: 285 mg, 黄色固体, m.p.129~131 ℃ (lit.[29] 130~131 ℃). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.95 (s, 1H), 7.92~7.89 (m, 2H), 7.52~7.48 (m, 1H), 7.44~7.37 (m, 3H), 7.24~7.21 (m, 3H), 7.13~7.09 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.01~6.97 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.01 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.81~3.65 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

4-苯基-4-(1*H*-吲哚-3-基)-2-丁酮(**3e**)[29]: 187 mg, 黄色固体, m.p.106~108 ℃ (lit.[29]108~109 ℃). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 8.03 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33~7.30 (m, 3H), 7.27~7.24 (m, 2H), 7.19~7.13 (m, 2H), 7.04~7.00 (m, 1H), 6.98 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 4.83 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.28~3.13 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

4-对硝基苯基-4-(1*H*-吲哚-3-基)-2-丁酮(**3f**): 185 mg, 黄色粘稠液体. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 8.13~8.10 (m, 3H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.05~7.02 (m, 2H), 4.96 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.35~3.17 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 206.3, 151.9, 146.6, 136.6, 128.7, 126.1, 123.8, 122.7, 121.4, 119.9, 119.0, 117.5, 111.4, 49.5, 37.8, 30.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{17}N_2O_3^+$ [M＋H] 309.1239, found 309.1234.

1, 3-二苯基-3-(1-甲基吲哚-3-基)- 1-丙酮(**3g**)[25]: 265 mg, 淡黄色固体, m.p. 119-120 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.93~7.81 (m, 2H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.45~7.40 (m, 3H), 7.36~7.34 (m, 2H), 7.27~7.23 (m, 3H), 7.19~7.13 (m, 2H), 7.02~6.98 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.06 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.83~3.74 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

1-苯基-3-间氯苯基-3-(1-甲基吲哚-3-基)-1-丙酮(**3h**)[25]: 314 mg, 黄色粘稠液体. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.94(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.57~7.53 (m, 1H); 7.46~7.42 (m, 3H); 7.34(s, 1H); 7.29~7.25 (m, 2H); 7.22~7.13 (m, 3H); 7.04 (t, *J*=7.2 Hz, 1H); 6.85 (s, 1H); 5.05 (t, *J*=7.6 Hz, 1H); 3.84~3.70 (m, 5H).

4-苯基-4-(1-甲基吲哚-3-基)-2-丁酮(**3i**)[25]: 141 mg, 淡黄色固体, m.p. 48~50 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32~7.24 (m, 5H), 7.20~7.15 (m, 2H), 7.03~6.99 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.82 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27~3.12 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

4-(1-甲基吲哚-3-基)-4-对硝基苯基-2-丁酮(**3j**): 168 mg, 淡黄色固体, m.p. 87~89 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 8.11 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.94 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.34~3.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 206.3, 152.1, 146.5, 137.4, 128.7, 126.5, 126.2, 123.8, 122.2, 119.3, 119.1, 115.9, 109.5, 49.7, 37.8, 32.8, 30.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{19}N_2O_3^+$ [M＋H] 323.1396, found 323.1391.

1, 3-二苯基-3-(6-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-丙酮(**3k**)[31]: 275 mg, 淡黄色固体, m.p. 161~163 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400

MHz) (δ, ppm): 7.92 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.55~7.52 (m, 1H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.17~7.12 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.04 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.83~3.68 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

1-苯基-3-对甲基苯基-3-(6-甲基-1*H*-吲哚-3-基)- 1-丙酮(**3l**): 300 mg, 黄色粘稠液体. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.91 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.53~7.50 (m, 1H), 7.42~7.39 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.07~7.03 (m, 3H), 6.86~6.82 (m, 2H), 4.99 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.80~3.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 198.8, 141.3, 137.2, 137.1, 135.7, 133.0, 131.9, 129.1, 128.6, 128.2, 127.7, 124.5, 121.4, 120.8, 119.3, 119.2, 111.1, 45.3, 37.9, 21.7, 21.0. HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{24}NO^+$ [M＋H] 354.1858, found 354.1852.

1-苯基-3-间氯苯基-3-(6-甲基-1*H*-吲哚-3-基)- 1-丙酮(**3m**): 333 mg, 黄色粘稠液体. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.92 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.87(s, 1H), 7.56~7.52(m, 1H), 7.43 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.31~7.23 (m, 3H), 7.18~7.11 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.01 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.81~3.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 198.1, 146.5, 137.1, 137.0, 134.2, 133.1, 132.2, 129.7, 128.6, 128.1, 128.0, 126.5, 126.2, 124.3, 121.4, 120.8, 119.0, 118.6, 111.2, 44.9, 37.9, 21.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{21}ClNO^+$ [M＋H] 374.1306, found 374.1310.

1-苯基-3-(6-甲基-1*H*-吲哚-3-基)- 3-邻甲氧基苯基-1-丙酮(**3n**): 303 mg, 黄色粘稠液体. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.99~7.97 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.27~7.25 (m, 1H), 7.15 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.82~6.77 (m, 2H), 5.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68~3.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 199.1, 156.7, 137.1, 137.0, 132.7, 132.6, 131.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.3, 124.9, 121.5, 121.0, 120.6, 119.3, 118.2, 110.9, 110.5, 55.4, 44.6, 32.2, 21.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{24}NO_2^+$ [M＋H] 370.1802, found 370.1801.

1-对溴苯基-3-间氯苯基-3-(6-甲基吲哚-1*H*-3-基)-1-丙酮(**3o**): 362 mg, 淡黄色粘稠液体. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.29~7.10 (m, 6H), 6.89~6.85 (m, 2H), 4.97 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.77~3.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 197.2, 146.3, 137.1, 135.7, 134.3, 132.3, 132.0, 129.7, 129.6, 128.4, 127.9, 126.6, 126.1, 124.2, 121.4, 120.8, 119.0, 118.3, 111.2, 44.8, 38.0, 21.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{20}BrClNO^+$ [M＋H] 452.0411, found 452.0411.

4-苯基-4-(1*H*-6-甲基吲哚-3-基)-2-丁酮(**3p**): 203 mg, 淡黄色固体, m.p. 53~54 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 7.88 (s, 1H), 7.31~7.23 (m, 5H), 7.18~7.14 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.80 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.26~3.11 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 207.7, 144.1, 137.1, 132.1, 128.5, 127.7, 126.4, 124.4, 121.2, 120.7, 119.1, 118.7, 111.1, 50.4, 38.5, 30.4, 21.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{20}NO^+$ [M＋H] 278.1539, found 278.1538.

4-对硝基苯基-4-(6-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-2-丁酮(**3q**): 200 mg, 淡黄色固体, m.p. 108~109 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (δ, ppm): 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.34~3.15 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (δ, ppm): 206.4, 152.0, 146.5, 137.1, 132.5, 128.7, 124.0, 123.8, 121.6, 120.7, 118.7, 117.3, 111.3, 60.4, 49.5, 37.9, 30.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{20}N_2O_3^+$ [M＋H] 323.1390, found 323.1390.

辅助材料(Supporting Information) 合成产物的 ^{1}H NMR 和 ^{13}C 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] (a) Shiri, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508.
(b) Yamashita,T.; Kawai, N.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15038.
(c) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Hafensteiner, B. D.; Ambhaikar,N. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892.
(d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.
(e) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.
(f) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873.
(g) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
(h) Horton, D. A.; Bourne,G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
[2] Vitaku,E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
[3] Yu, R.; Fang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2532 (in Chinese).

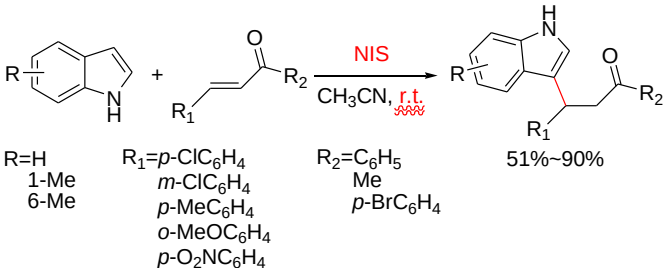
 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

(余融融，方显杰，有机化学, **2021**, *41*, 2532.)
[4] Szmuszkovicz,J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2819.
[5] Zhang, X.; Jones-Mensah, E.; Deobald, J.; Magolan, J. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5548.
[6] Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Synlett.* **1996**, 1047.
[7] Yadav, J.; Abraham, S.; Reddy, B. S.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, *2001*, 2165.
[8] Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109.
[9] Banik, B. K.; Fernandez, M.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2479.
[10] Liang, D.; Li, X.; Zhang, W.; Li, Y.; Zhang, M.; Cheng, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1027.
[11] Zhan, Z.-P.; Yang, R.-F.; Lang, K. J. T. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3859.
[12] (a) Komoto, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 680.
(b) Azizi, N.; Arynasab, F.; Saidi, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4275.
(c) Firouzabadi, H. Iranpoor,; N.; Jafari, A. A. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *244*, 168.
(d) Li, D.-P.; Guo, Y.-C.; Ding, Y.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2006**, 799.
(e) Xu, L. W.; Zhou, W.; Yang, L.; Xia, C. G. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3095.
[13] (a) Hassel, O.; Rømming, C. Q. Q. *Rev. Chem. Soc.* **1962**, *16*, 1.
(b) Bent, H. A. *Chem. Rev*. **1968**, *68*, 587.
(c) Weiss, R.; Miess, G. E.; Haller, A.; Reinhardt, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 103.
(d) Legon, A. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2686.
[14] Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books: Sausalito, CA, **2004**; p 162.
[15] (a) Kilah, N. L.; Wise, M. D.; Serpell, C. J.; Thompson, A. L.; White, N. G.; Christensen, K. E.; Beer, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11893.
(b) Jentzsch, A. V.; Emery, D.; Mareda, J.; Metrangolo, P.; Resnati, G.; Matile, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11675.
(c) Carlsson, A. -C. C.; Graefenstein, J.; Budnjo, A.; Laurila, J. L.; Bergquist, J.; Karim, A.; Kleinmaier, R.; Brath, U.; Erdelyi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5706.
(d) Raatikainen, K.; Rissanen, K. *Chem. Sci*. **2012**, *3*, 1235.
(e) Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478.
[16] (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217.
(b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
(c) Heinen, F.; Engelage, E.; Dreger, A.; Weiss, R.; Huber, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3830
[17] (a) Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114.
(b) Fourmigue, M. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2009**, *13*, 36.
(c) Legon, A. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 7736.
(d) Lu, Y.; Wang, Y.; Zhu, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4543.
[18] (a) Walter, S. M.; Kniep, F.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7187.
(b) Bulfield, D.; Huber, S. M. *Chem. -Eur. J.* **2016**, *22*, 14434.
[19] Gliese, J.-P.; Jungbauer, S. H.; Huber, S. M. *Chem. Commun.* **2017**, 12052.
[20] Takeda, Y.; Hisakuni, D.; Lin, C.-H.; Minakata, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 318.
[21] Kozak, J. A.; Wu, J.; Su, X.; Simeon, F.; Hatton, T. A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18497.
[22] Kiyani, H.; Kanaani, A.; Ajloo, D.; Ghorbani, F.; Vakili, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 7739.
[23] Ruan, H.; Zhang, J.; Sun, S.; Yang, Y.; Zhu, X.; Lv, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2139(in Chinese).
(阮鸿力，张婧圆，孙赛，杨颖，朱小磊，吕成伟，有机化学, **2017**, *37*, 2139.)
[24] Xu, L.; Ye, Q.; Cheng, D.; Li, X.; Xu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2645 (in Chinese).
(许露露，叶倩雯，程冬萍，李小年，许孝良，有机化学, **2019**, *39*, 2645.)
[25] Li, S. -S.; Lin, H.; Zhang, X. -M.; Dong, L. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1254.
[26] Yoshida, Y.; Ishikawa, S.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2519.
[27] Gao, Z.; Wang, Y,; Song, H.; Xu, Z.; Jia, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3126 (in Chinese).
(高中润，王媛，宋航，徐正仁，贾彦兴，有机化学, **2021**, *41*, 3126.)
[28] .Li, Z. G.; Wang, Q. M.; Huang, J. M. Preparation of Organic Intermediates, 2nd ed., Chemical Industry Press, Beijing, 1996, p. 8 (in Chinese).
(李在国，汪清民，黄君珉，有机中间体制备，第 2 版，化学工业出版社，北京, 1996, p. 8.)
[29] Zhang, Y.; Zhu, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2283 (in Chinese).
(张艳，朱成建，有机化学, **2012**, *32*, 2238.)
[30] Maiti, G.; Kundu, P. *Synthetic Commun*. **2007**, *37*, 2309.
[31] Liu, J.; Zhang, Y.; Yue, Y.; Wang, Z.; Shao, H.; Zhuo, K.; Lv, Q.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12946.

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

图文摘要模板

NIS Promoted Synthesis of 3-Substituted Indole Derivatives



In this study, using N-halosuccinimide as catalyst, the reaction of indole and its derivatives and α, β- unsaturated ketones can proceed smoothly to synthesize 3-substituted indoles. The experimental results show that the isolated yield of the reaction of Chalcone with indole can reach 90% with 10 mol% NIS as catalyst and CH_3CN as solvent at room temperature for 18 hours. Under this optimized conditions, the reaction of chalcone and its derivatives with a variety of α, β- unsaturated ketone can proceed smoothly to obtain aimed products. The yields of these reactions ranged from 51% to 89%. The reaction conditions are mild, the reaction operation is simple and the yield is high.mm

Cunwei Qian* Rong Han Zhixing Shen Qian Li Xuanrong Chen*

Chin. J. Org. Chem. **2022**, *42*(x), xxxx

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS