

• 研究论文 •

新型异吲哚啉酮螺苯并吡喃类化合物的合成

李文哲^{1,2}, 李 敏^{1,2}, 张晓梅^{1,3*}

(1. 中国科学院 成都有机化学研究所, 四川 成都 610041; 2. 中国科学院大学, 北京 100049;
3. 西华大学 化学系, 四川 成都 610039)

摘要: 异吲哚啉酮螺环化合物的合成是一项具有挑战性的研究课题。本文以 α -(3-异吲哚啉基)炔丙醇与芝麻酚作为原料,在三氟甲磺酸锌的催化下,以77%~99%的收率首次合成了一系列新型异吲哚啉酮螺苯并吡喃类化合物(3a~3k)。为了证明该反应的合成潜力,将反应规模进行了20倍放大,并进行了产物的转化。该类化合物的合成进一步丰富了异吲哚啉酮螺环化合物的种类,具有重要的研究意义。最后对这些化合物的结构进行了¹H NMR, ¹³C NMR和HR-MS(ESI)表征。

关键词: α -(3-异吲哚啉基)炔丙醇; 三氟甲磺酸锌; 联二烯; 螺环异吲哚啉酮; 芝麻酚

中图分类号: O626.29

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.24033

Synthesis of Novel Isoindolinone Spirobenzopyran Compounds

LI Wenzhe^{1,2}, LI Min^{1,2}, ZHANG Xiaomei^{1,3*}

(1. Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;
3. Department of Chemistry, Xihua University, Chengdu 610039, China)

Abstract: The synthesis of spiro-isoindolinone is one of the challenging research topics. A series of novel isoindolinone spirobenzopyran compounds(3a~3k) were synthesized for the first time with 77%~99% yields using α -(3-isoindolinonyl) propargylic alcohols and sesamol as starting materials, catalyzed by zinc trifluoromethanesulfonate. To demonstrate the synthetic potential of the reaction, a scaling up of 20 times experiment was conducted, and the yield was well maintained. Transformation experiment was conducted. The synthesis of such compounds further enriches the types of spiro-isoindolinone, and has important research value. Finally, the structures were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, and HR-MS(ESI).

Keywords: α -(3-isoindolinonyl) propargylic alcohol; zinc trifluoromethanesulfonate; diene; spiro-isoindolinone; sesamol

异吲哚啉酮螺环化合物是许多药物、天然产物以及荧光探针的核心骨架^[1-5]。如图1所示,化合物A是一类醛糖还原酶抑制剂,可用于预防糖尿病患者的眼睛和神经损伤,同时还具有抗高血糖的作用^[1];螺-五元类似物B是一种强效的人法

尼基转移酶(FTase)抑制剂^[2];含醌的螺环异吲哚啉酮C具有较强的抗癌活性^[5];罗丹明螺内酰胺D是一种用于亚细胞成像的荧光化学传感器^[3]。因此,异吲哚啉酮螺环化合物具有较高的应用价值。

收稿日期: 2024-02-29; 修订日期: 2024-03-22。

基金项目: 四川省自然科学基金资助项目(24NSFSC0214)。

第一作者: 李文哲(1996-),男,汉族,山东滨州人,博士研究生,主要从事不对称催化研究, E-mail: 1265406706@qq.com。

通讯作者: 张晓梅,博士,博士生导师, E-mail: xmzhang@cioc.ac.cn。

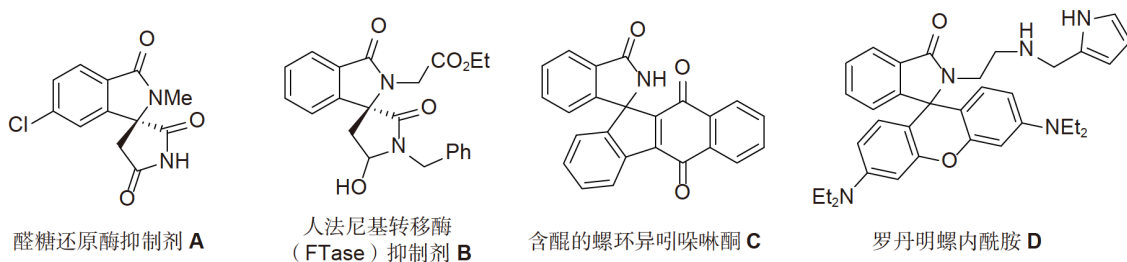


图1 含异吲哚酮螺环骨架的化合物

Figure 1 Compounds containing frameworks of spiro-isoindolinone

异吲哚酮螺环化合物的合成方法主要分为金属催化和非金属催化两类(图2)。2017年, KIM 课题组^[5]报道了在金属催化剂 Rh 与 Ag 的催化下, 3-羟基异吲哚酮与 *N*-甲基马来酰亚胺反应构建异吲哚酮螺环化合物;王彦广课题组^[6]报道了一种非金属催化合成方法, 作者设计了一类特殊的炔丙醇类化合物, 在酸性条件下该类化合物可以关环形成异吲哚酮螺环化合物。然而, 关于异吲哚酮螺环化合物的合成报道较少, 且其中多数是涉及过渡金属催化的反应, 而非过渡金属催化的反应底物合成又相对复杂。因此, 设计并合成新型的异吲哚酮螺环化合物显得尤为重要。

近年来, 炔丙醇类化合物作为高效的杂环化合物合成子引起了越来越多的关注^[7-11], 其中 α -(3-异吲哚基)炔丙醇类化合物近几年来有较多报道^[12-14], 这为异吲哚酮螺环化合物的合成提供了新策略。该底物的反应模式为: 在酸性条件下, α -(3-异吲哚基)炔丙醇脱羟基, 在双亲核试

剂的进攻下形成活性较高的联二烯中间体, 随后进行分子内的关环反应从而得到异吲哚酮螺环化合物(图3)。值得注意的是, 该反应过程对双亲核试剂的亲核性要求较高。

芝麻酚, 又名 3,4-亚甲二氧基苯酚, 是一种用途广泛的医药中间体, 可用于合成抗抑郁症药物帕罗西汀, 抗肿瘤药物 VP-16、VM-26 和抗心血管病药物。芝麻酚具有良好的抗氧化性, 在天然产物中也普遍存在, 具有广泛的应用前景^[15], 同时, 芝麻酚又是一类良好的双亲核试剂^[16]。本文使用芝麻酚作为双亲核试剂与 α -(3-异吲哚基)炔丙醇在三氟甲磺酸锌^[17]催化下反应, 合成了一系列异吲哚酮螺环苯并吡喃类化合物(图4, 3a~3k), 并进行了 20 倍放大反应及产物的转化以证明其应用价值(图5)。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

BüchiB-545 型熔点仪(瑞士 Büchi 公司); Bruker-400 MHz 型核磁共振仪(CDCl₃, DMSO-*d*₆)

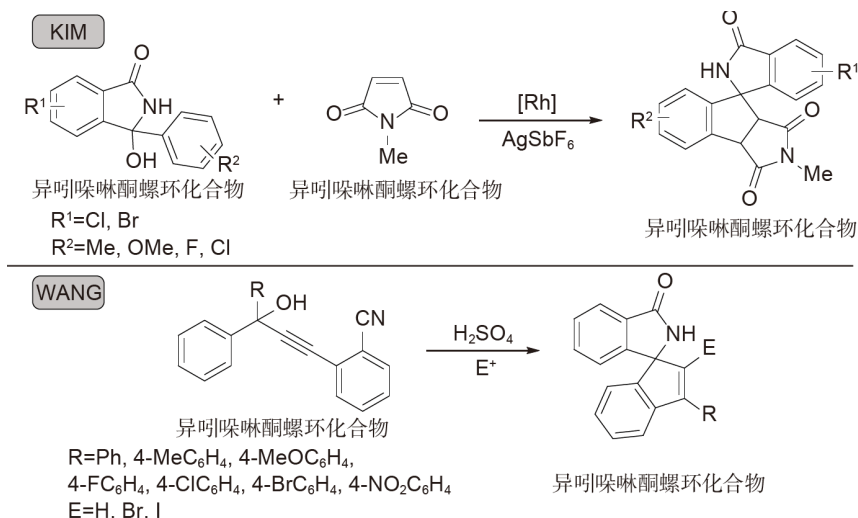
图2 合成异吲哚酮螺环化合物的方法^[5-6]

Figure 2 Methods for synthesizing spiro-isoindolinone compounds

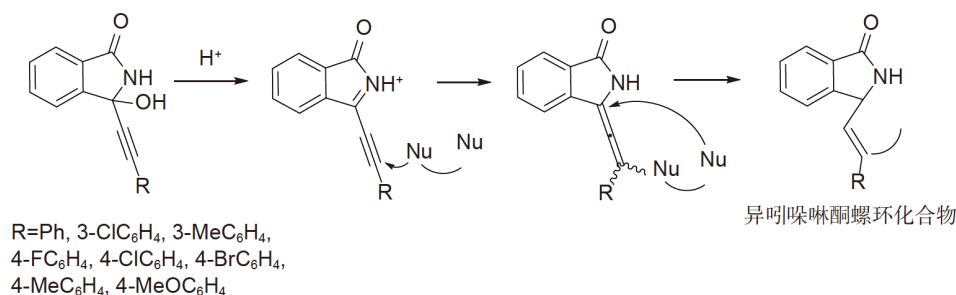


图3 α -(3-异吲哚基)炔丙醇合成异吲哚啉酮螺环化合物的反应机理

Figure 3 The reaction mechanism of the synthesis of spiro-isindolinone from α -(3-isindolinonyl) propargylic alcohols

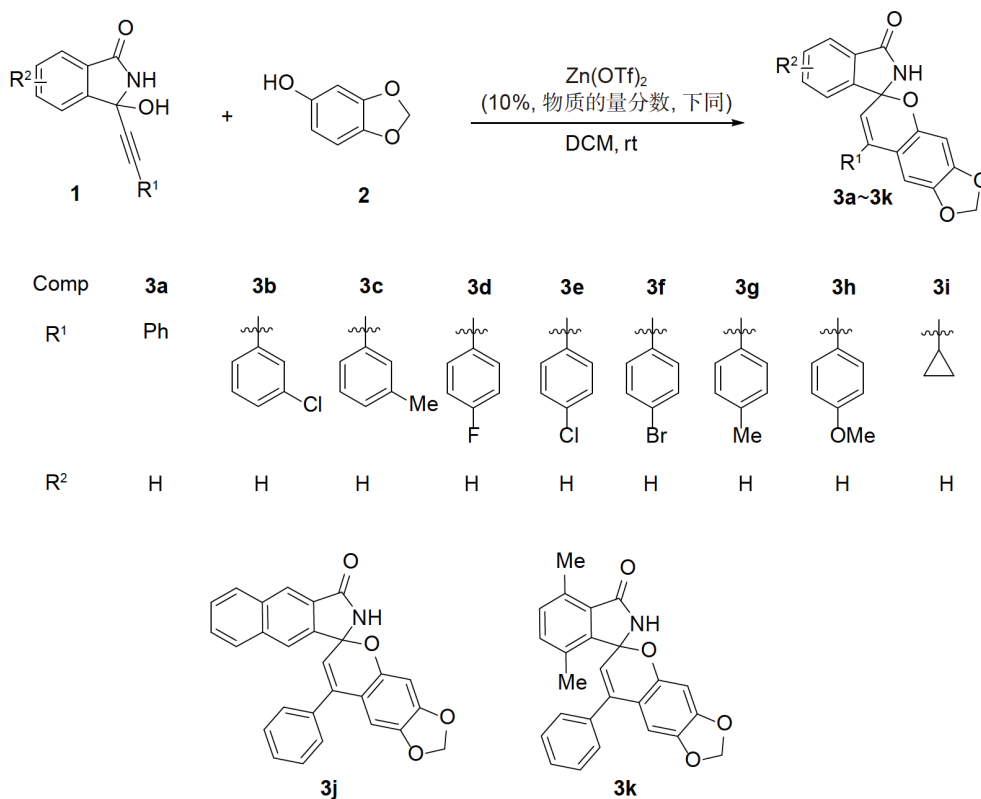


图4 异吲哚啉酮螺苯并吡喃类化合物(3a~3k)的合成

Figure 4 Synthesis of isoindolinone spirobenzopyran compounds(3a~3k)

为溶剂, TMS 为内标, 德国布鲁克公司); Bruker Q TOF 型高分辨质谱仪(德国布鲁克公司)。

所用二氯甲烷溶剂用氢化钙搅拌, 浸泡处理后蒸出; 其它试剂均购买于上海毕得、安耐吉、本土试剂等公司, 试剂均为分析纯; 薄层层析硅胶(300~400 目)购于青岛海洋化工; 薄层层析硅胶板购于烟台江友硅胶开发有限公司。

1.2 合成

α -(3-异吲哚基)炔-丙醇(化合物 1)通过已报道^[12]的方法进行合成。异吲哚啉酮螺苯并吡喃(化合物 3)的合成通法: 在反应试管中依次加入化

合物 1(0.11 mmol, 1.1 eq.), 芝麻酚(化合物 2)(0.10 mmol, 1.0 eq.), 三氟甲磺酸锌(0.01 mmol, 0.1 eq.), 并加入 1 mL 二氯甲烷, 室温条件下搅拌直至 TLC 监测反应结束。反应完毕后进行柱层析分离(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=3:1, $V: V$)得到最终产物 3a~3k。

8'-苯基螺[异吲哚啉-1, 6'-[1, 3]二氧杂环[4, 5-g]色烯]-3-酮(化合物 3a): 白色固体, 收率 99%; m.p. 117.3~118.5 °C; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.80(s, 1H), 7.79~7.54(m, 4H), 7.53~7.31(m, 5H), 6.74(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.00(s, 2H), 5.66(s, 1H); ¹³C NMR(101 MHz,

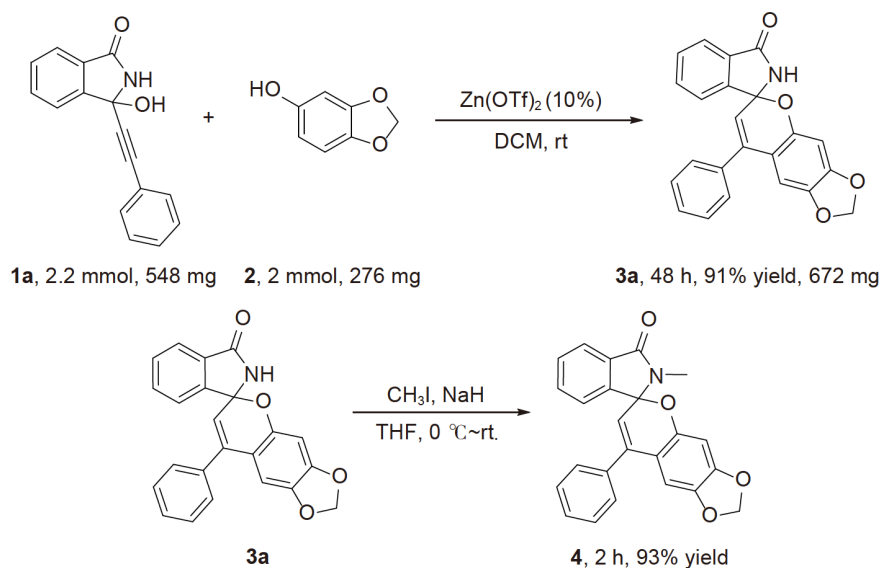


图5 放大反应及产物转化

Figure 5 Scaling-up reaction and transformation of product

DMSO- d_6) δ : 167.98, 148.07, 148.00, 147.02, 141.97, 138.27, 136.99, 133.09, 130.77, 130.52, 128.75, 128.52, 128.47, 123.45, 122.99, 116.91, 113.51, 104.60, 101.54, 99.37, 88.32; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 392.0893, found 392.0905.

8'-(3-氯苯基)螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-g]色烯]-3-酮(化合物 3b): 白色固体, 收率 77%; m.p. 111.3~113.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.60~7.45(m, 3H), 7.37~7.24(m, 3H), 7.21~7.14(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.87(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.85(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.54(s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.67, 148.87, 148.15, 146.97, 142.82, 139.10, 138.62, 134.67, 133.27, 130.57, 130.50, 130.01, 128.82, 128.75, 126.94, 123.95, 123.44, 116.86, 113.41, 105.13, 101.67, 99.81, 88.07; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 426.0504 (Cl^{35}), 428.0474 (Cl^{37}), found 426.0512 (Cl^{35}), 428.0488 (Cl^{37}).

8'-(间甲苯基)螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-g]色烯]-3-酮(化合物 3c): 白色固体, 收率 95%; m.p. 123.4~124.6 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90~7.78(m, 1H), 7.67~7.50(m, 3H), 7.31(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.24~7.13(m, 3H), 6.99(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.94(d,

$J=1.3$ Hz, 1H), 5.91(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 2.38(s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.65, 148.58, 148.12, 147.22, 142.66, 139.84, 138.45, 137.22, 133.21, 130.54, 130.45, 129.37, 129.34, 128.58, 125.82, 123.88, 123.47, 116.06, 114.02, 105.55, 101.55, 99.67, 88.20, 21.54; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 406.1050, found 406.1059.

8'-(4-氟苯基)螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-g]色烯]-3-酮(化合物 3d): 白色固体, 收率 85%; m.p. 137.1~138.5 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.68~7.50(m, 3H), 7.40~7.31(m, 2H), 7.11(t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.94(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.92(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.59(s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.62, 162.98(d, $J=248.2$ Hz), 148.80, 148.18, 147.08, 142.82, 138.85, 133.29, 133.26(d, $J=5.2$ Hz), 130.56, 130.49(d, $J=8.1$ Hz), 123.95, 123.48, 116.12(d, $J=49.0$ Hz), 115.66, 113.80, 105.25, 101.66, 99.80, 88.10; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -112.97; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{FNNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 410.0799, found 410.0809.

8'-(4-氯苯基)螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-g]色烯]-3-酮(化合物 3e): 白色固体, 收率 84%; m.p. 133.7~134.6 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 9.77(s, 1H), 7.71(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.69~7.56(m, 3H), 7.55~7.48(m, 2H), 7.46~7.38(m, 2H), 6.74(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.01(s, 2H), 5.71(s, 1H); ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.87, 148.13, 147.96, 146.86, 142.00, 137.13, 135.78, 133.07, 133.02, 130.73, 130.47, 130.34, 128.72, 123.41, 122.92, 117.32, 113.13, 104.45, 101.51, 99.35, 88.17; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 426.0504(Cl^{35}), 428.0474(Cl^{37}), found 426.0515(Cl^{35}), 428.0491(Cl^{37}).

8'-(4-溴苯基)螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-*g*]色烯]-3-酮(化合物 **3f**): 白色固体, 收率 89%; m.p.140.4~141.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.76(s, 1H), 7.79~7.54(m, 6H), 7.36(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.74(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.01(s, 2H), 5.72(s, 1H); ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.86, 148.14, 147.95, 146.85, 142.00, 137.17, 136.15, 133.03, 131.64, 130.72, 130.65, 130.48, 123.41, 122.92, 121.67, 117.29, 113.06, 104.44, 101.51, 99.35, 88.16; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 469.9998(Br^{79}), 471.9978(Br^{81}), found 470.0006(Br^{79}), 471.9990(Br^{81}).

8'-(对甲基苯基)螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-*g*]色烯]-3-酮(化合物 **3g**): 白色固体, 收率 99%; m.p.180.2~181.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.68~7.51(m, 3H), 7.32~7.17(m, 4H), 6.94(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.94(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.91(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.59(s, 1H), 2.40(s, 3H); ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ : 168.64, 148.57, 148.15, 147.24, 142.68, 139.66, 138.54, 134.32, 133.21, 130.54, 130.45, 129.40, 128.62, 123.88, 123.48, 115.82, 114.07, 105.54, 101.55, 99.68, 88.20, 21.36; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 406.1050, found 406.1059.

8'-(4-甲氧基苯基)螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-*g*]色烯]-3-酮(化合物 **3h**): 白色固体, 收率 99%; m.p.122.4~123.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.67~7.50(m, 3H), 7.35~7.27(m, 2H), 7.00~6.89(m, 3H),

6.68(s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.93(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.91(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 3.84(s, 3H); ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ : 168.63, 159.95, 148.56, 148.19, 147.24, 142.69, 139.30, 133.21, 130.56, 130.45, 129.95, 129.56, 123.87, 123.49, 115.53, 114.18, 114.12, 105.52, 101.56, 99.70, 88.20, 55.48. HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 422.0999, found 422.1009.

8'-环丙基螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-*g*]色烯]-3-酮(化合物 **3i**): 白色固体, 收率 96%; m.p.150.6~152.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.64~7.46(m, 3H), 7.17(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.95(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.94(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.30(t, $J=2.9$ Hz, 1H), 1.71~1.64(m, 1H), 0.95~0.82(m, 2H), 0.68~0.44(m, 2H); ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ : 168.47, 148.42, 147.56, 147.43, 142.79, 138.95, 133.19, 130.42, 130.36, 123.82, 123.42, 114.63, 112.78, 103.64, 101.51, 99.18, 88.50, 12.43, 6.41, 4.67; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 356.0893, found 356.0903.

8'-苯基螺[苯并[*f*]异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-*g*]色烯]-3(2*H*)-酮(化合物 **3j**): 白色固体, 收率 80%; m.p.137.3~138.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36(s, 1H), 8.09~7.99(m, 2H), 7.93~7.85(m, 1H), 7.64~7.54(m, 2H), 7.46~7.36(m, 5H), 7.16(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.93(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.89(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.71(s, 1H); ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ : 168.38, 148.70, 148.04, 142.73, 142.41, 139.70, 137.32, 135.86, 134.12, 129.87, 128.84, 128.78, 128.75, 128.64, 128.35, 128.06, 127.40, 124.74, 123.25, 116.73, 113.99, 105.51, 101.59, 99.76, 88.25; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ { $[\text{M}+\text{Na}]^+$ } 442.1050, found 442.1057.

4,7-二甲基-8'-苯基螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5-*g*]色烯]-3-酮(化合物 **3k**): 白色固体, 收率 98%; m.p.101.3~102.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~7.32(m, 3H), 7.32~7.27(m, 2H), 7.16(dd, $J=24.5$ Hz, 7.8 Hz,

2H), 6.90(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.86(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.83(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.53(s, 1H), 2.59(s, 3H), 2.29(s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.66, 148.51, 144.74, 142.53, 139.23, 137.45, 135.45, 134.77, 132.64, 132.35, 128.71, 128.67, 128.48, 127.49, 116.14, 113.50, 105.38, 101.52, 99.53, 87.27, 17.78, 17.14; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $\{ [\text{M}+\text{Na}]^+ \}$ 420.1206, found 420.1215。

化合物 **4** 的合成方法^[18]: 在装有 1 mL 干燥四氢呋喃的反应试管中加入化合物 **3a** (0.10 mmol, 1.0 eq.) 并置于 0 °C 条件下, 加入氢化钠 (0.30 mmol, 3.0 eq.) 搅拌 15 min, 加入碘甲烷 (0.20 mmol, 2.0 eq.), 室温条件下搅拌直至 TLC 监测反应结束。反应完毕后通过饱和氯化铵溶液淬灭并经乙酸乙酯和水萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后进行柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 5 : 1, V : V) 得到最终产物化合物 **4**。

2-甲基-8'-苯基螺[异吲哚啉-1,6'-[1,3]二氧杂环[4,5- g]色烯]-3-酮(化合物 **4**): 白色固体, 收率 93%; m.p. 215.3~216.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, Acetone) δ : 7.80~7.73(m, 1H), 7.70~7.58(m, 3H), 7.53~7.48(m, 4H), 7.48~7.42(m, 1H), 6.61(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.00(d, $J=0.9$ Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 2.90(s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ : 166.32, 149.80, 149.75, 147.41, 143.31, 141.98, 138.23, 133.49, 131.54, 131.19, 129.54, 129.52, 129.35, 124.20, 123.63, 115.92, 113.64, 105.62, 102.63, 99.25, 92.14, 24.85; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $\{ [\text{M}+\text{Na}]^+ \}$ 406.1050, found 406.1060。

2 结果与讨论

2.1 条件筛选分析

在室温条件下, 将二氯甲烷作为溶剂对催化剂进行了筛选(表 1)。尽管在 TsOH 作为催化剂时 (Entry 2), 反应的收率较低, 但是在其它酸作为催化剂的条件下, 反应均可以较好地发生, 尤其是当在 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (Entry 5) 作为催化剂时, 虽然反应时间有所延长, 但是反应的收率可以达到 99%。所以最优条件确定为: 在室温条件下, 0.01 mmol 的 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 作为催化剂, 在 1.0 mL 二氯甲烷中反应。

表 1 反应条件的筛选^a
Table 1 Screening of reaction conditions

Entry	Catalyst	Time/h	Yield/% ^b
1	CSA	2	92
2	TsOH	1	89
3	TFA	0.5	92
4	PA	1	95
5	Zn(OTf)₂	3	99
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	2	97
7	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$	2	95
8	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	2	95

^a**1a** (0.11 mmol), **2** (0.10 mmol), 催化剂 (0.01 mmol) 溶于 DCM (1.0 mL) 在室温条件下; ^b**3a** 的分离收率。

2.2 底物扩展分析

室温条件下, 0.01 mmol 的 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 作为催化剂, 在 1.0 mL 二氯甲烷中, 对底物普适性进行了研究, 结果如图 4 所示。首先, 考察了异吲哚啉酮炔炔部分所连接的苯环中具有不同取代基的各种底物 (**3a**~**3h**)。在这些底物中, 当苯环上间位连接的是吸电子基氯时, 反应收率降低至 77%, 而间位带有给电子基甲基时, 反应收率可以较好的保持。当苯环对位上连接的是吸电子基氟、氯、溴时, 反应收率也降低至只有 85% 左右, 这可能是由于吸电子基使得亚胺正离子中间体稳定性降低, 不利于反应。而当苯环的对位上连接的是给电子基甲基、甲氧基时, 反应收率可以达到 99%, 收率可以较好地保持, 这可能是由于给电子基稳定了亚胺正离子中间体, 有利于反应。随后将芳香取代基替换为烷基取代基环丙基时 (**3i**), 反应也可以较好地发生, 说明该位置烷基取代基对反应影响较小。随后对异吲哚啉酮苯环上的取代基进行了考察, 将苯环替换为萘环时 (**3j**), 反应收率有明显的下降, 只能以 80% 的收率得到目标产物, 当苯环上引入给电子基甲基时 (**3k**), 反应能够以 98% 的收率得到目标产物, 收率可以较好地保持, 说明了异吲哚啉酮苯环上所连接的取代基对反应影响较大。为了证明该反应是否具有应用价值, 对模板反应进行了 20 倍放大, 但是在 20 倍放大反应下, 反应收率有所下降(图 5)。随后对异吲哚啉酮螺环化合物 **3a** 进行了烷基化反应, 能够以 93% 的收率得到目标化合物(图 5)。

3 结论

本文以 77%~99% 的收率首次合成了一系列新型异吲哚啉酮螺苯并吡喃类化合物,在 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 作为最优催化剂条件下进行了底物的扩展。当在反应底物上引入给电子基时,反应的收率可以较好地保持,而引入吸电子基时,反应时间有所延长且反应的收率也有明显的下降。为了证明该反应的合成潜力,将反应规模进行了 20 倍放大,并进行了产物的转化。该类化合物的合成进一步丰富了异吲哚啉酮螺环化合物的种类,具有重要的研究意义。

参考文献

- [1] WROBEL J, DIETRICH A, WOOLSON S A, *et al.* Novel spirosuccinimides with incorporated isoindolone and benzisothiazole 1,1-dioxide moieties as aldose reductase inhibitors and antihyperglycemic agents[J]. *J Med Chem*, 1992, **35**(24): 4613-4627.
- [2] PESQUET A, MARZAG H, KNORR M, *et al.* Access to 3-spiroindolizines containing an isoindole ring through intra-molecular arylation of spiro-*N*-acyliminium species: A new family of potent farnesyltransferase inhibitors[J]. *Org Biomol Chem*, 2019, **17**: 2798-2808.
- [3] BAO X, SHI J, NIE X, *et al.* A new rhodamine B-based “on-off” chemical sensor with high selectivity and sensitivity toward Fe^{3+} and its imaging in living cells[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, **22**(17): 4826-4835.
- [4] CHANG L C, BHAT K P L, PISHA E, *et al.* Activity-guided isolation of steroidal alkaloid anti-estrogen-binding site inhibitors from *pachysandra procumbens*[J]. *J Nat Prod*, 1998, **61**(10): 1257-1262.
- [5] SHARMA S, OH Y, MISHRAN K, *et al.* Rhodium-catalyzed [3+2] annulation of cyclic *N*-acyl ketimines with activated olefins: Anticancer activity of spiroisoindolinones[J]. *J Org Chem*, 2017, **82**(7): 3359-3367.
- [6] SUN L, LIU P, WANG Y G, *et al.* Preparation of spiro[indene-1,1'-isoindolin]-3'-ones *via* sulfuric acid-promoted cascade cyclization[J]. *J Org Chem*, 2017, **82**(16): 8407-8418.
- [7] SONG X R, YANG R, XIAO Q. Recent advances in the synthesis of heterocyclics *via* cascade cyclization of propargylic alcohols[J]. *Adv Synth Catal*, 2020, **363**(4): 852-876.
- [8] BAI J F, ZHAO L, WANG F, *et al.* Organocatalytic formal (3 + 2) cycloaddition toward chiral pyrrolo [1,2-*a*] indoles *via* dynamic kinetic resolution of allene intermediates[J]. *Org Lett*, 2020, **22**(14): 5439-5445.
- [9] HAN Y P, SONG X R, QIU Y F, *et al.* Lewis acid catalyzed [4+3] cycloaddition of propargylic alcohols with azides[J]. *Org Lett*, 2016, **18**(5): 940-943.
- [10] SELVARAJ K, DEBNATH S K, SWAMY C K, *et al.* Reaction of indole carboxylic acid/amide with propargyl alcohols: [4+3]-Annulation, unexpected 3- to 2-carboxylate/amide migration, and decarboxylative cyclization[J]. *Org Lett*, 2019, **21**(14): 5447-5451.
- [11] BAI L G, CHEN M T, XIAO D R, *et al.* Access to multisubstituted furan-3-carbothioates *via* cascade annulation of α -oxo ketene dithioacetals with isoindoline-1,3-dione-derived propargyl alcohols[J]. *J Org Chem*, 2018, **83**(15): 7648-7658.
- [12] QIAN C X, LIU M W, SUN J W, *et al.* Chiral phosphoric acid-catalyzed regio- and enantioselective reactions of functionalized propargylic alcohols[J]. *Org Chem Front*, 2022, **9**: 1234-1240.
- [13] UNHALE R A, SADHU M M, SINGH V K. Chiral Brønsted acid catalyzed enantioselective synthesis of spiro-isoindolinone-indolines *via* formal [3+2] cycloaddition[J]. *Org Lett*, 2022, **24**(18): 3319-3324.
- [14] QIAN C, HUANG T, SUN J W, *et al.* Catalyst-controlled divergent reactions of 2,3-disubstituted indoles with propargylic alcohols: Synthesis of 3*H*-benzo[*b*]azepines and axially chiral tetrasubstituted allenes[J]. *Org Lett*, 2022, **24**(35): 6472-6476.
- [15] 郭丰敏, 杨俊, 杨超, 等. 3-(5-芝麻酚)-3-羟基氧化吲哚拼接衍生物和芝麻酚并吡喃螺环氧化吲哚拼接衍生物的合成研究[J]. *山地农业生物学报*, 2014, **33**(6): 55-58.
GUO F M, YANG J, YANG C, *et al.* The synthesis of novel 3-(5-sesamol)-3-hydroxyoxindoles and spiro-fused pyranyl benzo[*d*][1,3]dioxol oxindoles[J]. *Journal of Mountain Agriculture and Biology*, 2014, **33**(6): 55-58.
- [16] ROY S, MOTIWALA H F, KOSHLAP K M, *et al.* Hexafluoroisopropanol and acetyl chloride promoted catalytic hydroarylation with phenols[J]. *Eur J Org Chem*, 2018, **3**: 306-315.
- [17] HAN Y P, LI X S, LI M, *et al.* Lewis acid-catalyzed formal [3+3] annulation of propargylic alcohols with 4-hydroxy-2*H*-chromen-2-ones[J]. *Adv Synth Catal*, 2018, **360**(15): 2796-2800.
- [18] YASUI K, KAMITANI M, TOBISU M. *N*-heterocyclic carbene catalyzed concerted nucleophilic aromatic substitution of aryl fluorides bearing α, β -unsaturated amides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, **58**(40): 14157-14161.