

三价铑催化通过环己二酮高效构建异香豆素类化合物

戴雨倩 李兴伟 刘丙贤*

(河南师范大学化学化工学院 国家药监局创新药物研究与评价重点实验室
河南省精细化工绿色生产协同创新中心 河南新乡 453007)

摘要 异香豆素结构是一类重要的天然产物及活性分子骨架,发展其简便高效的合成方法具有重要的意义.本工作通过过渡金属铑催化芳烃 C—H 键活化并与原位生成的环己二酮碘叶立德类化合物发生环化反应,一锅法构建环己酮并异香豆素骨架结构.不同的定位基团在该反应体系下均可以顺利发生反应,其中亚磺叶立德及苯甲酸类化合物表现出良好的活性,可以高效地实现目标产物的合成.对照实验、氘标记实验以及中间体分离等机理实验说明反应过程碘叶立德中间体的生成对反应发生具有重要作用.

关键词 异香豆素; 碘叶立德; 碳氢键活化; 铑催化

Rh(III)-Catalyzed Efficient Synthesis of Isocoumarins from Cyclohexanediones

Dai, Yuqian Li, Xingwei Liu, Bingxian*

(NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Innovative Drug, Collaborative Innovation Center of Henan Province for Green Manufacturing of Fine Chemicals, School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)

Abstract Isocoumarin skeleton is a kind of important motif of natural product and bio-active molecular. The synthesis of simple and efficient construction of isocoumarin is of great significance. This work realized the one-pot synthesis of cyclohexanone-isocoumarins by rhodium catalyzed aryl C—H activation and followed annulation with *in-situ* generated iodonium ylides of cyclohexanones. Divers directing groups can be tolerated under the system leading to the desired products, among which sulfoxonium ylides and benzoic acids exhibited good reaction efficiency. Control experiments, deuterium labeling experiments and isolation of the possible intermediate revealed that the *in-situ* generated iodonium ylides were necessary for the reaction system.

Keywords isocoumarins; iodonium ylides; C—H activation; Rh-catalysis

异香豆素化合物是一类重要的天然骨架和生物活性分子单元,同时也是二氢异香豆素和异喹啉酮等重要结构的合成中间体(图 1)^[1-2]. 异香豆素骨架结构的构建方法研究一直是有机化学家研究的热点之一. 通过过渡金属催化的偶联反应是实现异香豆素衍生物合成的主要方法之一^[3]. 我们在前期研究工作中发现,环己酮并异香豆素及环己酮并吡喃酮骨架结构具有潜在的抗癌活性^[4],发展该类衍生物的高效催化方法可以提供更丰富的化合物库,对于该类化合物的生物活性研究非常重要.

目前,通过金属钯或铜催化剂可以实现卤代芳烃与环己二酮的催化偶联构建环己酮并异香豆素骨架,反应底物局限于预活化的卤代芳烃(Scheme 1a)^[5];通过三价铑催化的芳烃 C—H 键活化与环己二酮卡宾前体发生环化反应也可以实现该骨架的合成,但是需要预先合成相应的重氮或碘叶立德试剂(Schemes 1b 和 1c)^[4,6]. 而通过芳烃直接与环己二酮一锅法构建该骨架的方法尚未有报道. 我们以有机高价碘为氧化剂,通过原位生成碘叶立德试剂^[7],在金属铑催化下实现了环己酮并异香豆素衍生物的高效合成(Scheme 1d). 多种不同定位基团尤

* Corresponding author. E-mail: liubx1120@163.com

Received June 8, 2021; revised July 13, 2021; published online July 23, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21801066, 21525208, U1804283, 21801067), and the China Postdoctoral Science Foundation (Nos. 2020M682307, 2021T140183).

国家自然科学基金(Nos. 21801066, 21525208, U1804283, 21801067)、国家博士后科学基金(Nos. 2020M682307, 2021T140183)资助项目.

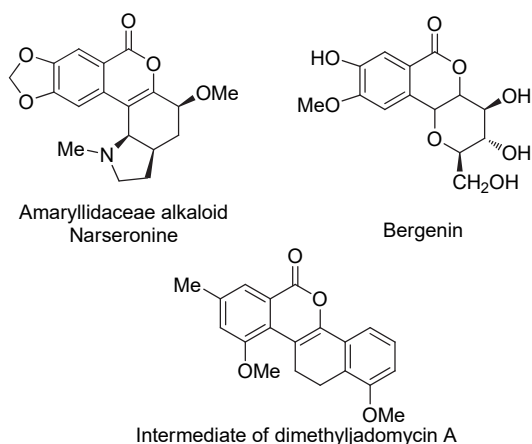
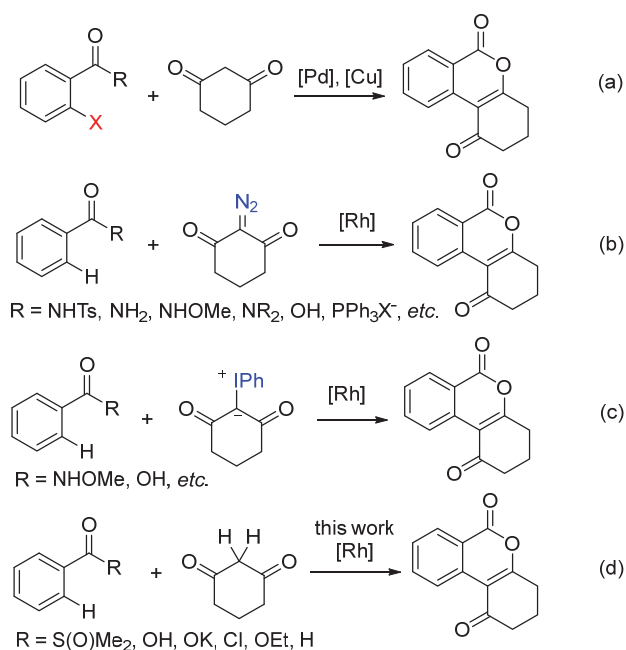


图1 异香豆素相关的天然产物及合成中间体

Figure 1 Isocoumarin-related natural products and synthetic intermediate



图式1 环己酮并异香豆素骨架的合成方法

Scheme 1 Methods for the construction of cyclohexanone-isocoumarins

其是酰氯、酯基、醛基等也可以促进反应的进行,并得到目标产物。

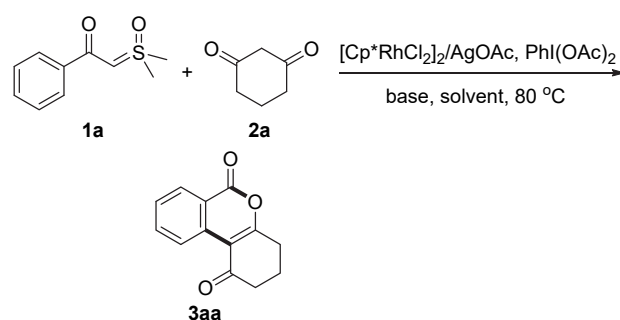
1 结果与讨论

亚砷叶立德化合物在铑催化 C—H 键官能团化反应中,被广泛地作为卡宾前体,同时酰基亚砷叶立德也可以用作功能性定位基团,引发多样的环化反应^[8]。我们选取该类底物与环己酮在三价铑催化剂和醋酸碘苯存在下进行了一系列尝试,以获得环己酮并异香豆素骨架结构(表 1)。当反应溶剂为六氟异丙醇(HFIP)时,反应顺利发生,并以中等收率分离出目标产物(Entry 1)。C—

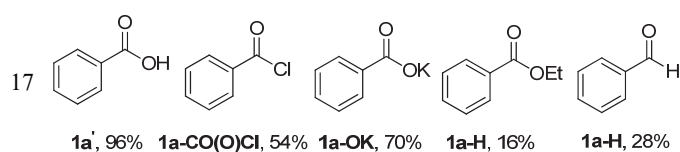
H 键活化反应中常用的二价钐催化剂^[9]也尝试了该反应,反应不能发生(Entry 2)。通过反应溶剂的筛选,发现 1,2-二氯乙烷(DCE)也可以以相对稍低的收率得到目标产物(Entry 5);使用其他反应溶剂,例如丙酮(acetone)、四氢呋喃(THF)、乙酸乙酯(EA)、三氟乙醇(TFE)以及乙醇(EtOH),均未观察到目标产物(Entries 3~8)。考虑到原位碘叶立德的生成在碱性条件下更容易发生,对不同种类的碱进行了筛选。尽管大部分碱类化合物的添加在一定程度上抑制了该反应的发生,反应收率有所下降(Entries 9~14)。当以磷酸钾作为添加剂时,反应效率得到很大提高,以 96% 的分离收率得到了相应产物(Entry 15)。控制反应证明三价铑催化剂对反应发生具有决定性作用,不添加三价铑,反应则不能发生(Entry 16)。在以上反应条件的基础上,进一步对反应

表1 标准反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the standard reaction conditions



Entry	Base (2.5 equiv.)	Solvent (1 mL)	Yield/%
1	—	HFIP	65%
2 ^b	—	HFIP	n.d.
3	—	acetone	n.d.
4	—	THF	n.d.
5	—	DCE	n.d.
6	—	EA	n.d.
7	—	TFE	n.d.
8	—	EtOH	n.d.
9	KOH	HFIP	54%
10	NaOAc	HFIP	32%
11	K ₂ CO ₃	HFIP	28%
12	LiOH	HFIP	10%
13	NaOMe	HFIP	28%
14	Li ^t Bu	HFIP	26%
15	K ₃ PO ₄	HFIP	96%
16 ^c	K ₃ PO ₄	HFIP	n.d.



^a Conditions: 1a (0.1 mmol), 2a (0.12 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (4 mol%), AgOAc (25 mol%), PhI(OAc)₂ (2 equiv.), base (2.5 equiv.), solvent (1 mL), 80 °C, 12 h, under air. “—”=without base, n.d.=not detected. ^b [CymeneRuCl₂]₂ was used instead of [Cp*RhCl₂]₂. ^c Without [Cp*RhCl₂]₂.

底物的定位基团进行了探索,发现将亚砷叶立德调整为羧酸或羧酸盐导向基团^[10],仍可以较高收率得到目标产物.其他不常见的弱定位基团,例如酰氯^[11]、酯基^[12]以及醛基^[13]也可以发生反应,反应收率有所下降(Entry 17).

在最佳反应条件下,对亚砷叶立德以及羧酸底物均进行了普适性的考察.如表 2 所示,两类反应底物具有相当的反应活性.卤素、甲氧基、三氟甲基等官能团均可以适用于该反应体系(**3ba**, **3ca**, **3ga**~**3ia**, **3ma**, **3na**).邻位取代的亚砷叶立德以及苯甲酸底物在标准条件下反应效率较低,可能是邻位效应^[14]影响了 C—H 键活化过程的发生(**3ba**~**3da**).由于位阻的影响,间位取代底物均得到单一目标产物(**3ea**, **3fa**).当亚砷叶立德底物中引入给电子基团甲氧基时,反应效率明显降低,而相应的对甲氧基苯甲酸则仍然以 92% 的收率得到目标产物;拉电子基团三氟甲基的引入对于两类底物活性都表现出一定的抑制作用,目标产物仅能得到中等收率.

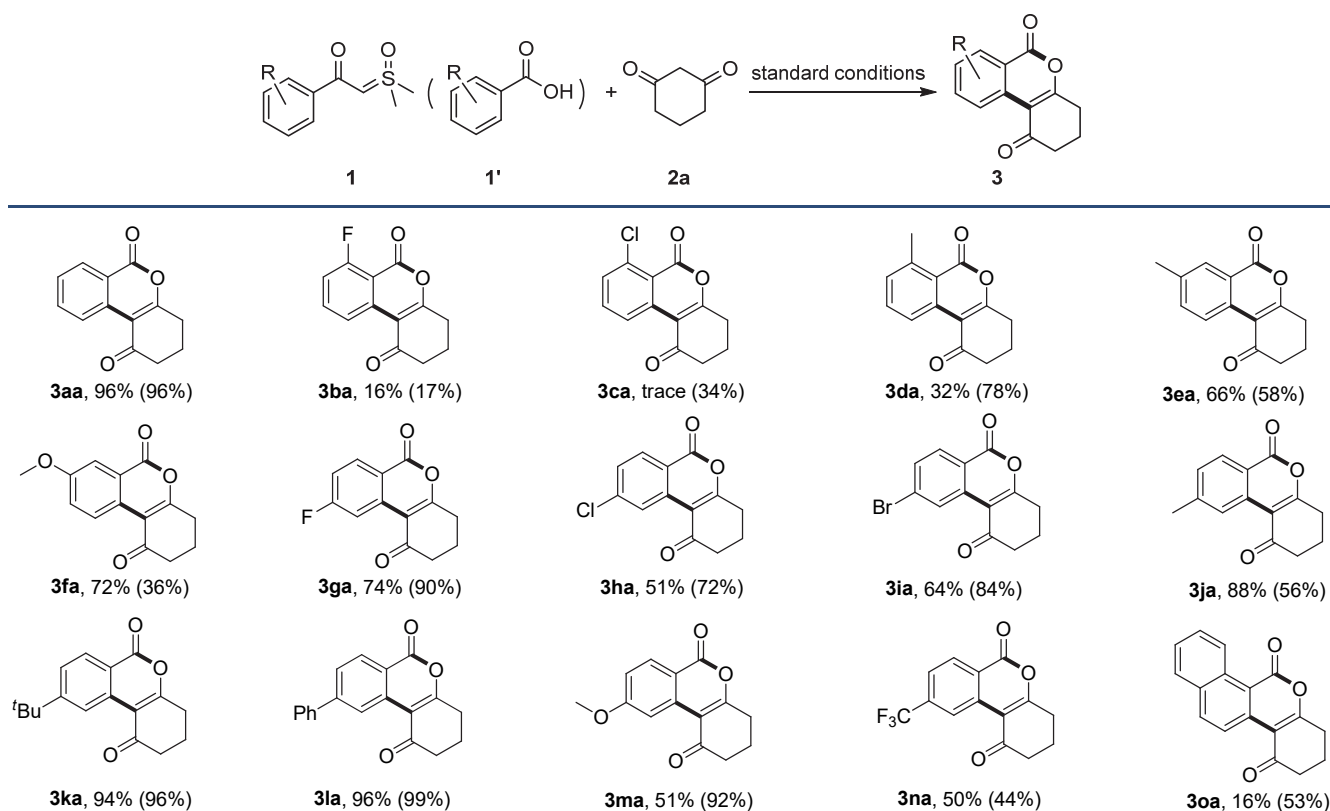
对环己二酮底物也进行了普适性的考察.如表 3 所示,取代的环己二酮均可以以中等到较高的收率得到目标产物.其中 5-位芳基或杂芳基取代的环己二酮均可以

容忍该反应体系,得到相应的环己酮并异香豆素结构(**3ad**, **3ae**).螺环结构的环己二酮底物也进行了尝试并且分离到相应的螺环产物结构(**3af**, 66%和 64%).4-羟基香豆素类结构与环己二酮结构单元具有一定的相似性,与相应的亚砷叶立德或羧酸反应所形成的产物结构具有较大的芳香骨架,有一定的固态荧光性质^[5b,15].因此对该类底物也进行了一些考察,几种取代的 4-羟基香豆素在该反应条件下均以中等收率转化为相应的香豆素并异香豆素骨架(**3ag**~**3aj**).链状的双酮化合物,例如 1,3-戊二酮和 1-苯基-1,3-丁二酮以及乙酰乙酸乙酯都尝试了该反应体系,但是均未得到目标产物.

为了验证反应可能的机理,进行了一系列对照实验(Scheme 2).通过预制的碘叶立德化合物与苯甲酸在 Rh(III)和醋酸银存在下反应,以 96% 的分离收率得到目标产物(Scheme 2a).进一步在标准条件的基础上进行了一定的调整,不添加二乙酸碘苯或者添加其他氧化剂(醋酸银、碳酸银、过硫酸钾或硫酸铜)代替二乙酸碘苯,反应均不能发生(Schemes 2b 和 2c).以上反应结果证明反应体系中原位生成的碘叶立德试剂可能是该环化反应的关键反应中间体.

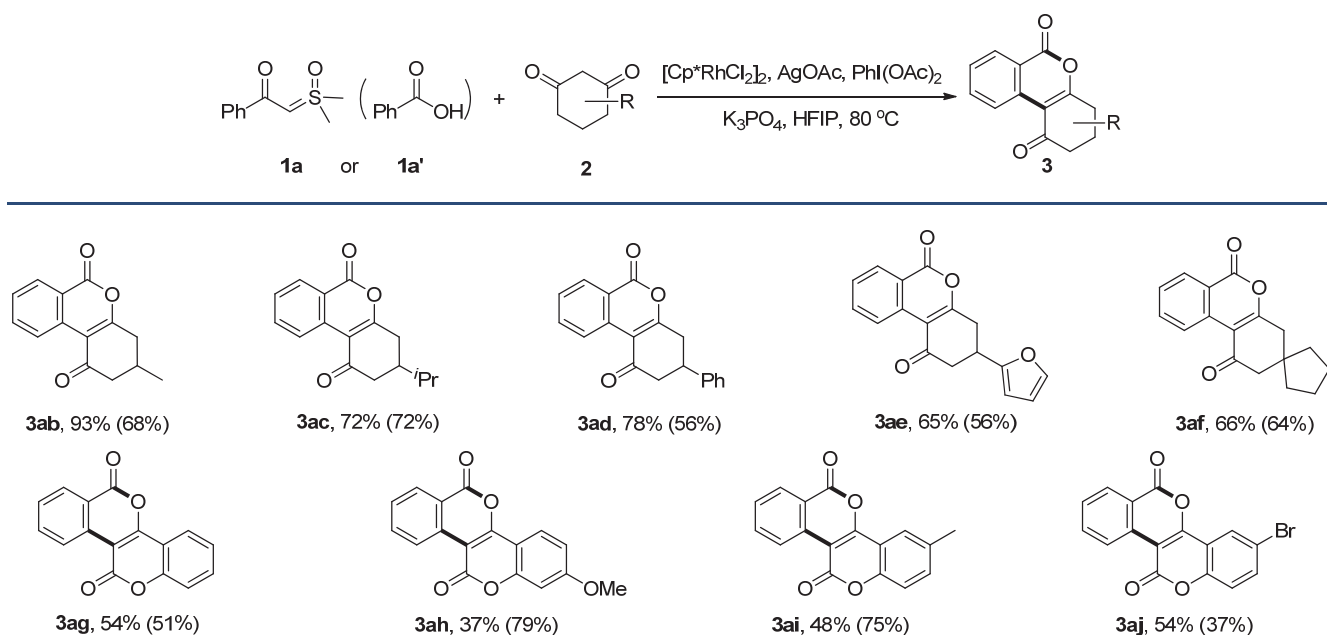
表 2 亚砷叶立德和苯甲酸的适用范围^a

Table 2 Application scopes of sulfoxonium ylides and benzoic acids

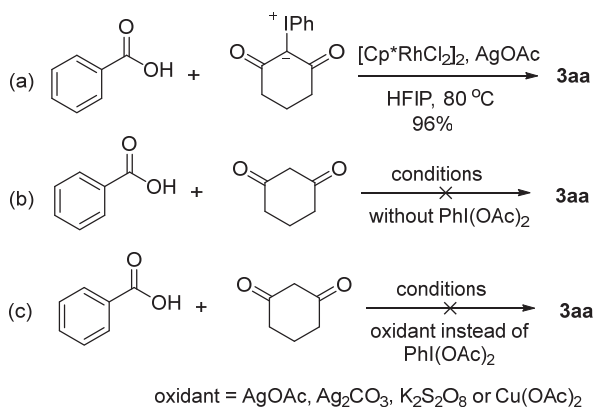


^a Conditions: **1** (0.1 mmol), **2a** (0.12 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (4 mol%), AgOAc (25 mol%), PhI(OAc)₂ (2 equiv.), K₃PO₄ (2.5 equiv.), HFIP (1 mL), 80 °C, 12 h, under air, isolated yield, yields in the parentheses are from benzoic acids.

表 3 环己二酮类化合物的适用范围^a
Table 3 Application scope of cyclohexanediones



^a Conditions: **1a** or **1a'** (0.1 mmol), **2** (0.12 mmol), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (4 mol%), AgOAc (25 mol%), PhI(OAc)₂ (2 equiv.), K₃PO₄ (2.5 equiv.), HFIP (1 mL), 80 °C, 12 h, under air, isolated yield, yields in the parentheses are from benzoic acids.

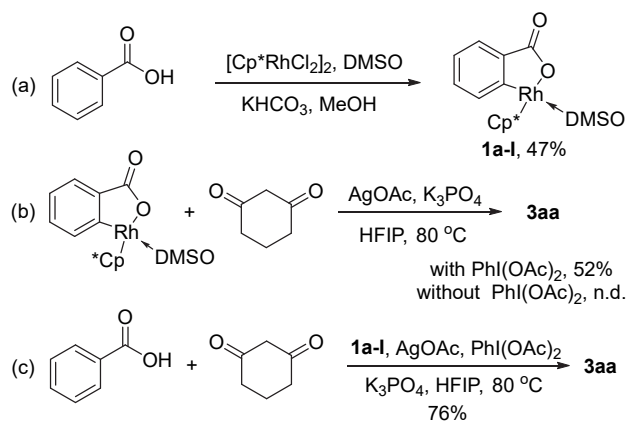


图式 2 碘叶立德中间体的对照试验

Scheme 2 Control experiments of the iodonium ylide intermediate

根据文献报道^[16]合成了环铑中间体 **1a-I** (Scheme 3a), 并以此作为催化剂代替 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 进行了催化反应的尝试, 反应可以顺利发生, 以 76% 收率得到目标产物 (Scheme 3c). 以环铑中间体 **1a-I** 作为反应底物, 在二乙酸碘苯存在下与环己二酮反应也实现了目标化合物的合成 (Scheme 3b, 52%), 不添加二乙酸碘苯则不能得到目标产物. 该结果进一步证明该环铑中间体结构可能是反应的中间体, 二乙酸碘苯对反应的发生具有必要性.

为进一步理解反应过程, 进行了一定的氘标记实验 (Scheme 4). 以 1,2-二氯乙烷为溶剂, 加入 10 equiv. 重水作为添加剂, 以较低的收率得到目标产物 (Scheme 4a).

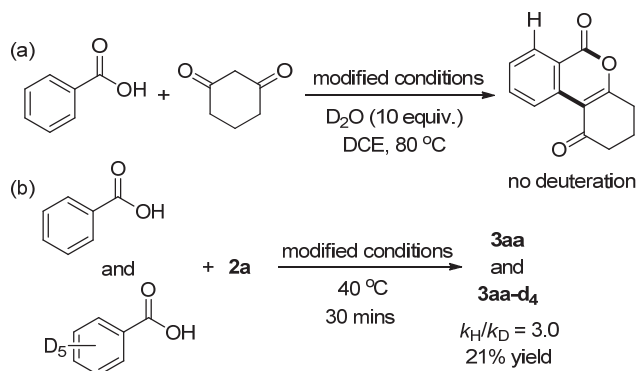


图式 3 中间体的合成与反应

Scheme 3 Synthesis and reactions of the intermediate

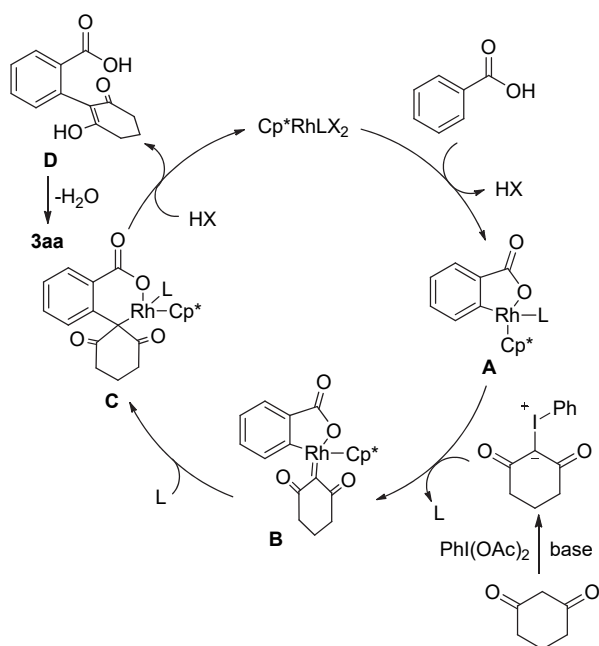
产物中苯环邻位 C—H 并未发生氘代, 说明 C—H 键活化的过程可能是不可逆的. 通过竞争的动力学同位素效应实验, 同时加入苯甲酸以及氘代苯甲酸, 在稍低的反应温度下反应 30 min, 即可得到目标产物 (Scheme 4b), 淬灭分离后通过核磁共振氢谱得到该反应的粗略的动力学同位素效应 (KIE) 值为 3.0, 说明 C—H 键活化过程可能是整个反应循环的决速步.

基于以上的机理实验结果以及相关的文献报道^[4-6], 如 Scheme 5 所示, 我们认为该反应体系可能通过不可逆的芳环 C—H 键活化形成相应的环铑中间体 **A** (类似于 **1a~1I**), 环铑中间体与原位生成的环己二酮碘叶立



图式 4 氘标记实验

Scheme 4 Deuterium labeling experiments



图式 5 可能的催化循环

Scheme 5 Possible catalytic cycle

德发生配位及迁移插入过程, 进一步质子解得到芳烃邻位烷基化的产物 **D**, 该产物发生分子内缩合形成最终的环己酮并异香豆素骨架结构 **3aa**. 其中质子解过程中铑催化剂解离, 并进入下一个催化循环.

2 结论

通过铑催化芳烃 C-H 键活化, 并与环己二酮类化合物一锅法实现了环己酮并异香豆素骨架结构的高效合成. 反应过程中环己二酮在碱存在下与醋酸碘苯原位生成活性碘叶立德, 碘叶立德参与铑催化 C-H 烷基化, 进一步分子内缩合环化形成目标产物. 本实验体系具有很好的底物普适性, 并且可以兼容不同的定位基团, 如亚砷叶立德、羧酸、羧酸盐、酰氯以及醛基. 同时该反应可以在空气条件下进行, 操作相对简单, 可以作为异香豆素骨架构建的实用方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定使用上海易测仪器有限公司 WRX-4 数字显示显微熔点测试仪; 核磁共振氢谱和碳谱采用瑞士 Bruker AVANCE-400 MHz 型、Bruker AVANCE-600 MHz 型核磁共振仪测定, 以 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_2Cl_2 为溶剂; 高分辨质谱采用 Autoflex speed MALDLTOF/TOF 仪器测定; 除特别说明外, 本文所用化学试剂均为市售化学纯或分析纯, 所购买的试剂无需进一步纯化, 直接使用. 柱层析硅胶(试剂级, 200~300 目)、GF254 硅胶板均购自烟台江友硅胶开发公司, 直接使用. 所用的展开剂、淋洗剂为石油醚(60~90 °C)和乙酸乙酯. 所有反应均在空气中进行, 反应加热控温使用控温金属浴, 用 TLC 方法监测反应的进程.

3.2 实验方法

在清洁干燥的耐压反应管中依次加入亚砷叶立德(或苯甲酸)(0.1 mmol), 环己二酮类化合物(0.12 mmol), 二氯(五甲基环戊二烯基)合铑(III)二聚体(4 mol%), 醋酸银(20 mol%), 二乙酰氧基碘苯(0.12 mmol), K_3PO_4 (2.5 equiv.), 六氟异丙醇(1.0 mL). 反应混合物置于预热 80 °C 的油浴中加热反应 12 h. 反应体系冷却至室温, 然后将反应液转移至圆底烧瓶中, 加入 200~300 目的硅胶, 旋蒸, 干法装柱, 粗产品运用柱色谱法进行分离提纯, 得到纯净的产物 **3aa**. 已知化合物(**3aa**~**3ka**, **3ma**, **3ab**~**3ad**, **3ag**~**3aj**)的结构通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR 数据与文献数据进行比较后确定. 未知化合物(**3la**, **3na**, **3oa**, **3ac**, **3af**)的结构通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS 确定.

3,4-二氢-1H-苯并[c]色烯-1,6(2H)-二酮(3aa): 白色固体, m.p. 129~132 °C (Lit.^[4b] 128~129 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J=7.9$, 1.1 Hz, 1H), 7.92~7.68 (m, 1H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J=8.6$, 4.9 Hz, 2H), 2.22~2.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.3, 168.8, 162.0, 135.0, 133.4, 129.0, 127.8, 125.4, 119.3, 111.0, 38.3, 28.3, 19.4.

7-氟-3,4-二氢-1H-苯并[c]色烯-1,6(2H)-二酮(3ba): 白色固体, m.p. 115~117 °C (Lit.^[4b] 116~117 °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.95 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.96~7.67 (m, 1H), 7.39~7.22 (m, 1H), 3.19~2.87 (m, 2H), 2.79~2.65 (m, 2H), 2.33~2.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.4, 170.5, 162.8 (d, $J=267.0$ Hz), 155.7 (d, $J=5.5$ Hz), 137.1 (d, $J=10.1$ Hz), 136.2, 121.9 (d, $J=4.5$ Hz), 115.8 (d, $J=20.6$ Hz), 110.9, 108.9

(d, $J=6.5$ Hz), 39.0, 29.0, 19.8; ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ : $-106.38\sim-106.41$ (m).

7-氯-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ca**): 白色固体, m.p. $163\sim164$ °C (Lit.^[4b] $160\sim161$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.05 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.65 (dd, $J=15.6, 9.8$ Hz, 2H), 2.27~2.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.3, 170.1, 156.7, 137.0, 136.8, 135.2, 131.4, 124.7, 117.0, 111.0, 39.0, 28.9, 19.7.

7-甲基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3da**): 白色固体, m.p. $110\sim112$ °C (Lit.^[4b] $110\sim111$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.65~2.58 (m, 2H), 2.17~2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.9, 169.5, 159.6, 143.4, 135.6, 134.9, 131.5, 123.9, 118.4, 111.7, 29.0, 23.8, 20.0.

8-甲基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ea**): 白色固体, m.p. $159\sim162$ °C (Lit.^[4b] $160\sim161$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.73~2.61 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24~2.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.0, 168.7, 160.7, 138.7, 136.9, 131.5, 129.3, 126.0, 119.84, 111.7, 38.9, 28.9, 21.2, 20.1.

8-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3fa**): 白色固体, m.p. $159\sim160$ °C (Lit.^[4b] $158\sim159$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.90 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.67~2.58 (m, 2H), 2.21~2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.3, 170.5, 165.5, 160.2, 136.5, 131.7, 117.0, 112.8, 111.4, 108.4, 55.8, 39.1, 29.2, 20.1.

9-氟-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ga**): 白色固体, m.p. $157\sim158$ °C (Lit.^[4b] $124\sim125$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (dd, $J=11.3, 2.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=8.8, 5.9$ Hz, 1H), 7.20~7.12 (m, 1H), 2.92 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.68~2.60 (m, 2H), 2.27~2.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.6, 170.8, 167.2 (d, $J=256.0$ Hz), 159.6, 136.7 (d, $J=12.3$ Hz), 132.7 (d, $J=10.5$ Hz), 116.6 (d, $J=23.5$ Hz), 116.4 (d, $J=2.2$ Hz), 112.6 (d, $J=26.2$ Hz), 111.0 (d, $J=3.1$ Hz), 38.8, 29.1, 20.0; ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ : $-98.81\sim-98.85$ (m).

9-氯-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ha**): 白色固体, m.p. $151\sim153$ °C (Lit.^[4b] $153\sim154$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.11 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.71~2.58 (m, 2H), 2.25~2.11 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.8, 170.9, 160.0, 143.1, 135.6, 131.4, 129.3, 126.3, 118.5, 111.1, 39.1, 29.4, 20.2.

9-溴-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ia**): 白色固体, m.p. $157\sim159$ °C (Lit.^[4b] $155\sim156$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.73~2.57 (m, 2H), 2.29~2.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.4, 170.5, 159.0, 135.3, 131.9, 131.7, 131.0, 129.1, 118.6, 110.7, 38.8, 29.1, 19.9.

9-甲基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ja**): 白色固体, m.p. $165\sim166$ °C (Lit.^[4b] $166\sim167$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.0, 168.7, 160.7, 138.7, 136.9, 131.5, 129.3, 126.0, 119.8, 111.7, 39.0, 28.9, 21.2, 20.1.

9-叔丁基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ka**): 白色固体, m.p. $107\sim109$ °C (Lit.^[4b] $106\sim107$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.11 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.90~2.97 (m, 2H), 2.63~2.76 (m, 2H), 2.15~2.23 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.2, 169.6, 160.4, 159.8, 134.0, 129.4, 126.1, 122.7, 117.3, 111.7, 39.1, 35.8, 31.1, 29.0, 20.1.

9-苯基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3la**): 白色固体, m.p. $168\sim171$ °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (s, 1H), 8.25 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.73~7.65 (m, 3H), 7.47~7.51 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.0, 169.9, 160.3, 148.1, 139.6, 134.5, 130.1, 129.0, 128.7, 127.6, 127.1, 124.3, 118.4, 111.5, 39.0, 29.0, 20.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.0833, found 313.0835.

9-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ma**): 白色固体, m.p. $166\sim169$ °C (Lit.^[5c] $147\sim148$ °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=25.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.10~6.91 (m, 1H), 4.04~3.82 (m, 3H), 3.03~2.71 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.09 (d, $J=74.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.2, 170.4, 165.4, 160.1, 136.4, 131.6, 116.9, 112.7, 111.3,

108.3, 55.7, 39.0, 29.1, 20.0.

9-(三氟甲基)-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3na**): 白色固体, m.p. 94~97 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.39 (d, *J*=24.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=16.5 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.20 (d, *J*=5.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 196.6, 170.7, 159.5, 137.0 (q, *J*=32.8 Hz), 134.7, 130.5, 124.9 (q, *J*=3.2 Hz), 123.7 (q, *J*=3.8 Hz), 123.5 (d, *J*=273.9 Hz), 122.5, 111.0, 38.9, 29.1, 20.0; ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ: -63.39; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₄H₉F₃NaO₃ [M+Na]⁺ 305.0400, found 305.0396.

8,9-二氢-5*H*-萘并[1,2-*c*]色烯-5,10(7*H*)-二酮(**3oa**): 白色固体, m.p. 172~174 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.63 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 9.17 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J*=8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.01 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J*=8.6, 4.8 Hz, 2H), 2.26~2.15 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 196.8, 170.6, 159.4, 137.4, 136.9, 132.7, 131.3, 129.4, 128.6, 127.2, 126.6, 122.6, 113.6, 111.9, 39.3, 29.1, 19.9; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₃O₃ 265.0862, found 265.0859.

3-甲基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ab**): 白色固体, m.p. 129~133 °C (Lit.^[4b] 127~128 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.28~9.08 (m, 1H), 8.40 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.92~7.88 (m, 1H), 7.69~7.61 (m, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 197.0, 168.9, 160.6, 135.7, 134.0, 129.6, 128.4, 125.9, 119.8, 111.2, 47.2, 36.9, 27.7, 20.8.

3-异丙基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ac**): 白色固体, m.p. 136~138 °C (Lit.^[5c] 139~141 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.88~7.72 (m, 1H), 7.52 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J*=18.0, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 2.76~2.66 (m, 2H), 2.38 (dd, *J*=15.9, 13.2 Hz, 1H), 2.10~2.00 (m, 1H), 1.71~1.63 (m, 1H), 1.00 (dd, *J*=6.8, 2.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 197.6, 169.8, 160.9, 136.0, 134.3, 129.9, 128.7, 126.2, 120.1, 111.5, 43.5, 39.1, 33.2, 32.2, 19.2, 19.8.

3-苯基-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ad**): 白色固体, m.p. 165~166 °C (Lit.^[4b] 166~167 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J*=8.5,

7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.57~7.52 (m, 1H), 7.43~7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, *J*=7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 3.68~3.41 (m, 1H), 3.24~3.11 (m, 2H), 2.98~2.84 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 196.4, 168.9, 160.7, 141.8, 136.1, 134.1, 130.0, 129.4, 128.9, 127.9, 126.9, 126.3, 120.2, 111.7, 46.2, 38.3, 36.7.

3-(呋喃-2-基)-3,4-二氢-1*H*-苯并[*c*]色烯-1,6(2*H*)-二酮(**3ae**): 白色固体, m.p. 101~102 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.95~7.73 (m, 1H), 7.55 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41~7.32 (m, 1H), 6.30~6.39 (m, 1H), 6.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.66~3.72 (m, 1H), 3.30~3.15 (m, 2H), 3.03~2.80 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 196.4, 168.9, 160.7, 141.8, 136.1, 134.1, 130.0, 129.4, 128.9, 127.9, 126.9, 126.3, 120.2, 111.7, 46.2, 38.3, 36.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₂NaO₄ [M+Na]⁺ 303.0622, found 303.0628.

螺[苯并[*c*]色烯-3,1'-环戊烷]-1,6(2*H*,4*H*)-二酮(**3af**): 白色固体, m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.50~8.12 (m, 1H), 7.80~7.67 (m, 1H), 7.52 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.75~1.54 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 197.4, 169.0, 161.0, 136.0, 134.3, 129.9, 128.7, 126.2, 120.1, 111.3, 51.5, 42.9, 41.6, 38.4, 24.1; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺ 291.0988, found 291.0992.

6*H*,11*H*-异香豆素[4,3-*c*]色烯-6,11-二酮(**3ag**): 白色固体, m.p. 261~262 °C (Lit.^[7a] 287~288 °C); ¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ: 9.17 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.97~7.90 (m, 1H), 7.69~7.75 (m, 2H), 7.45~7.49 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ: 159.6, 159.4, 158.3, 153.2, 136.6, 134.3, 133.8, 130.6, 130.0, 126.9, 125.5, 124.1, 121.1, 117.3, 114.1, 101.7.

2-甲氧基-6*H*,11*H*-异香豆素[4,3-*c*]色烯-6,11-二酮(**3ah**): 白色固体, m.p. 222~223 °C (Lit.^[4b] 221~222 °C); ¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ: 9.10 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J*=8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.65~7.58 (m, 1H), 7.00 (dd, *J*=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ: 165.1, 159.8, 158.9, 155.2, 136.5, 134.2, 130.6, 129.3, 126.4, 125.3, 120.5, 114.0, 107.2, 101.0, 99.1, 56.7.

3-甲基-6*H*,11-异香豆素[4,3-*c*]色烯-6,11-二酮(**3al**): 白色固体, m.p. 213~215 °C (Lit.^[4b] 221~222 °C); ¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.28~9.08 (m, 1H), 8.40 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.92~7.88 (m, 1H), 7.69~7.61 (m, 1H), 7.47 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 159.4, 159.3, 157.9, 150.9, 136.3, 135.1, 135.0, 133.4, 130.4, 129.5, 126.6, 123.3, 120.4, 116.7, 113.2, 101.2, 21.1.

3-溴-6*H*,11*H*-异香豆素[4,3-*c*]色烯-6,11-二酮(**3aj**): 白色固体, m.p. 275~276 °C (Lit.^[4b] 260~261 °C); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ : 159.3, 158.9, 157.1, 152.1, 137.1, 136.8, 133.4, 130.8, 130.4, 127.0, 126.7, 121.2, 119.2, 118.3, 115.7, 102.5.

辅助材料(Supporting Information) 中间体的合成与反应、氘标记实验、动力学同位素效应实验的操作步骤。产物 **3aa**~**3oa**, **3ab**~**3aj** 的核磁共振氢谱、碳谱、氟谱, **3na**, **3oa**, **3ae**, **3af** 的 HRMS 数据。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Schwartz, B. D.; Banwell, M. G.; Cade, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4526.
(b) Yang, S.; Banwell, M. G.; Willis, A. C.; Ward, J. S. *Aust. J. Chem.* **2015**, 68, 241.
(c) Ibn-Ahmed, S.; Khaldi, M.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6722.
(d) Ramanan, M.; Sinha, S.; Sudarshan, K.; Aidhen, I. S.; Doble, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 428.
(e) Xu, X.; Li, J.; Zhang, K.; Wei, S.; Lin, R.; Polyak, S. W.; Yang, N.; Song, F. *Mar. Drugs* **2021**, 19, 313.
(f) Zhao, J.-Q.; Wang, Y.-M.; Wang, S.; Dang, J.; Shi, Y.-P.; Mei, L.-J.; Tao, Y.-D. *Nat. Prod. Res.* **2016**, 30, 1746.
- [2] Akagi, Y.; Yamada, S.; Etomi, N.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1338.
- [3] (a) Ashraf, Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 149.
(b) Saikia, P.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2063.
- [4] (a) Jiang, Y.; Li, P.; Zhao, J.; Liu, B.; Li, X. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7475.
(b) Dong, Z.; Li, P.; Li, X.; Liu, B. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 3489.
- [5] (a) Plunkett, S.; DeRatt, L. G.; Kuduk, S. D.; Balsells, J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7662.
(b) Bryson, T. A.; Stewart, J. J.; Gibson, J. M.; Thomas, P. S.; Berch, J. K. *Green Chem.* **2003**, 5, 174.
(c) Fan, X.; He, Y.; Cui, L.; Guo, S.; Wang, J.; Zhang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 673.
(d) Dong, F.; Liu, J.-Q.; Wang, X.-S. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 2822.
- [6] (a) He, X.; Han, G.; Zuo, Y.; Shang, Y. *Tetrahedron* **2018**, 74, 7082.
(b) Yang, C.; He, X.; Zhang, L.; Han, G.; Zuo, Y.; Shang, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2081.
(c) Li, Y.; Wang, Q.; Yang, X.; Xie, F.; Li, X. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3410.
(d) Li, X. G.; Sun, M.; Liu, K.; Jin, Q.; Liu, P. N. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2380.
(e) Zuo, Y.; He, X.; Ning, Y.; Zhang, L.; Wu, Y.; Shang, Y. *New J. Chem.* **2018**, 42, 1673.
(f) Gao, C.; Li, B.; Geng, X.; Zhou, Q.; Zhang, X.; Fan, X. *Green Chem.* **2019**, 21, 5113.
- [7] (a) Mayakrishnan, S.; Tamizmani, M.; Maheswari, N. U. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15462.
(b) Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 9134.
- [8] Hong, C.; Jiang, X.; Yu, S.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 888 (in Chinese).
(洪超, 蒋希程, 于书玲, 刘占祥, 张玉红, 有机化学, **2021**, 41, 888.)
- [9] (a) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107.
(b) Sambiagio, C.; Schonbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnurch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 6603.
- [10] (a) Drapeau, M. P.; Gooßen, L. J. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 18654.
(b) Uttry, A.; Gemmeren, M. *Synthesis* **2020**, 52, 479.
- [11] Benzoyl chloride could react with the solvent to form the corresponding ester. Thus C-H activation can be realized by direction of ester group. The reaction can also occur by the use of pre-synthesized hexafluoroisopropyl benzoate, giving the product with 26% yield.
- [12] (a) Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2372.
(b) Yang, Y.; Lin, Y.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2874.
(c) Wang, S.-M.; Moku, B.; Leng, J.; Qin, H.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4407.
- [13] Luo, J.; Fu, Q. *Adv. Syn. Catal.* **2021**, 363, 3868.
- [14] Tóth, B. L.; Monory, A.; Egyed, O.; Domján, A.; Bényei, A.; Szathury, B.; Novák, Z.; Stirling, A. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 5152.
- [15] Sharma, K.; Neog, K.; Gogoi, P. *Org. Lett.* **2020**, 22, 73.
- [16] Jambu, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5057.

(Cheng, F.)