



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114507177 A

(43) 申请公布日 2022.05.17

(21) 申请号 202210035509.4

(22) 申请日 2022.01.13

(71) 申请人 常州大学

地址 213164 江苏省常州市武进区滆湖中路21号

(72) 发明人 孙松 沙宇 柏君雪 李渺

(74) 专利代理机构 常州市英诺创信专利代理事务所(普通合伙) 32258

专利代理师 王志慧

(51) Int. Cl.

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

由二氧化碳制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法

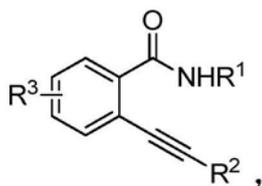
(57) 摘要

本发明涉及医药、有机化工及精细化工领域,具体涉及一种由二氧化碳制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法。以邻炔基酰胺和二氧化碳为原料,在碱促进下,N,N-二甲基甲酰胺做溶剂,在60℃油浴锅中反应12小时,接着再加入碘甲烷继续反应1小时得到产物。反应后的产物经过简单后处理即可以高产率得到一系列官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯化合物。含有不同取代基的邻炔基酰胺都可作为反应底物,得到相应的2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯化合物。

1. 一种由二氧化碳制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法,其特征在于:所述方法为:以邻炔基酰胺和二氧化碳为原料,在碱促进下,N,N-二甲基甲酰胺作溶剂,在60℃油浴锅中反应12小时,接着再加入碘甲烷继续反应1小时得到产物。

2. 根据权利要求1所述的制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法,其特征在于:所述二氧化碳的压力为0.1MPa。

3. 根据权利要求1所述的制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法,其特征在于:所述邻炔基酰胺的结构式如下:



其中:R¹为苄基、甲基、萘基、异丙基、氢中的一种;

R²为芳基、杂芳基、萘基、烷基、烯基中的一种;

R³为甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基中的一种。

4. 根据权利要求1所述的制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法,其特征在于:所述的碱为碳酸钾或碳酸铯,碱的用量为邻炔基酰胺摩尔数的3倍。

5. 根据权利要求1所述的制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法,其特征在于:所述碘甲烷与邻炔基酰胺的摩尔比为4:1。

由二氧化碳制备官能团化2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药、有机化工及精细化工领域,特别涉及一种碱促进的,以二氧化碳、邻炔基酰胺为原料,以N,N-二甲基酰胺为溶剂,简单高效的合成2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的方法。

背景技术

[0002] 2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯是一类重要的有机合成中间体,其衍生化产物具有良好的药理活性,可以作为抗心律失常药物,预防及治疗梗塞、心绞痛等,因此,该类化合物的有效合成具有较强的应用价值。(参见:Chen,X.;Zhao,S.;Li,H.;Wang,X.;Geng,A.;Cui,H.;Lu,T.;Chen,Y.;Zhu,Y.;Design,synthesis and biological evaluation of novel isoindolinone derivatives as potent histone deacetylase inhibitors,Eur.J.Med.Chem.2019,168,110-122.)。

[0003] 在已有的报道中,该类化合物的合成方法主要是利用钌催化的芳基腈与丙烯酸甲酯的C-H活化环化反应得到(参见:Reddy,M.C.;Jeganmohan,M.Ruthenium-Catalyzed Cyclization of Aromatic Nitriles with Alkenes:Stereoselective Synthesis of (Z)-3-Methyleneisoindolin-1-ones,Org.Lett.2014,16,4866-4869);或者金属铑催化的芳基酰胺与丙烯酸甲酯的C-H活化环化反应,可以实现2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸类化合物的构建(参见:Patureau,F.W.;Besset,T.;Glorius,F.Rhodium-Catalyzed Oxidative Olefination of C-H Bonds in Acetophenones and Benzamides,Angew.Chem.Int.Ed.2011,50,1064-1067.)。然而,所得的化合物结构中的烯基多为三取代产物,还未见有四取代烯基产物报道。

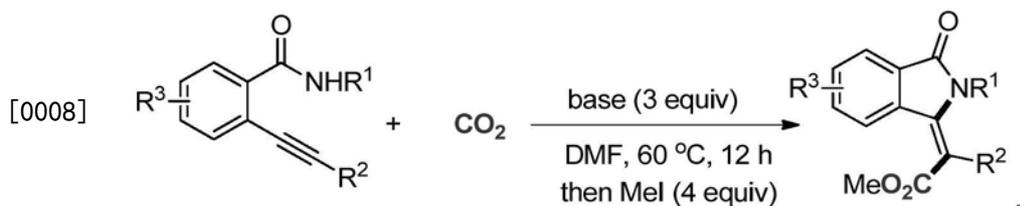
[0004] Qiu等人报道了三氯化铁促进的邻炔基N-甲氧基苯甲酰胺的分子内环化反应,并以较高区域选择性得到了一系列的异吲哚啉-1-酮化合物(参见:Liu,J.-B.;Ren,M.;Lai,X.;Qiu,G.Iron-catalyzed stereoselective haloamidation of amide-tethered alkynes,Chem.Commun.2021,57,4259-4262.)。然而有关邻炔基酰胺与CO₂的反应还未见报道。

发明内容

[0005] 鉴于背景技术中的不足,本发明以廉价易得的二氧化碳、邻炔基酰胺为起始原料,在碱的作用下,通过连续的分子内环化/羧基化反应,合成了一系列的2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯。本发明方法原料来源广泛,操作方法简便,易于分离纯化,产率较高。

[0006] 本发明2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的合成方法为:以邻炔基酰胺和二氧化碳为原料,在碱促进下,N,N-二甲基甲酰胺作溶剂,在60℃油浴锅中反应12小时,接着再加入碘甲烷继续反应1小时得到产物。

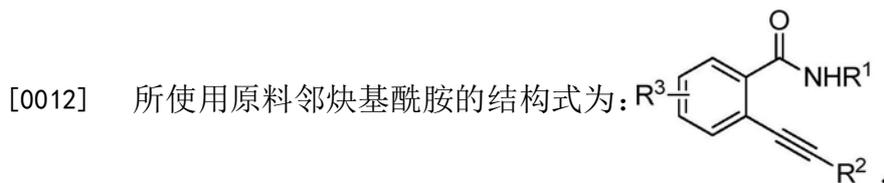
[0007] 该反应的具体工艺过程如下所示:



[0009] 其中:R¹为苄基、甲基、萘基、异丙基、氢中的一种;

[0010] R²为芳基、杂芳基、萘基、烷基、烯基中的一种;

[0011] R³为甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基中的一种。



[0013] 其中:R¹为苄基、甲基、萘基、异丙基、氢中的一种;

[0014] R²为芳基、杂芳基、萘基、烷基、烯基中的一种;

[0015] R³为甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基中的一种。

[0016] 上述使用的碱为碳酸铯或碳酸钾,其用量为邻炔基酰胺摩尔数的3倍;

[0017] 二氧化碳的压力为0.1MPa;

[0018] 碘甲烷与邻炔基酰胺摩尔比为4:1。

[0019] 上述反应后处理简便,只需要简单的柱色谱分离,以石油醚与乙酸乙酯的混合溶剂为洗脱剂就可以得到纯净的2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯。

[0020] 本发明采用的原料邻炔基酰胺根据文献合成得到 (Brahmchari, D.; Verma, A, K.; Mehta, S. Regio- and Stereoselective Synthesis of Isoindolin-1-ones through BuLi-Mediated Iodoaminocyclization of 2-(1-Alkynyl)benzamides, J. Org. Chem. 2018, 83, 3339-3347.)。

[0021] 有益效果:

[0022] 本发明首次使用二氧化碳、邻炔基酰胺为起始原料,在可见碱的作用下,通过连续的分子内环化/羧基化反应,合成了一系列的2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯。

[0023] 本发明方法原料来源广泛,操作方法简便,易于分离纯化,产率较高。为2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚基)乙酸甲酯的合成提供了一条更加简洁可行的途径,具有重要的应用价值。

附图说明

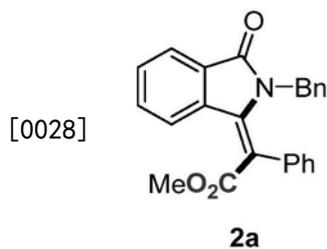
[0024] 图1为UV-Vis漫反射曲线和光致发光(PL)光谱图。

具体实施方式

[0025] 下面结合实施例对本发明进行详细的说明,本发明各实施例反应如下:

[0026] 实施例1: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-乙酸甲酯

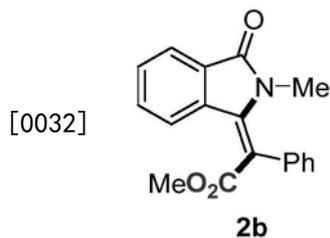
[0027] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisoindolin-1-ylidene)-2-phenylacetate



[0029] 将N-苄基-2-(苯基乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 62.23mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50°C下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为76%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.97-7.95(m, 1H), 7.67-7.64(m, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.22-7.19(m, 2H), 7.13-7.07(m, 3H), 7.06-7.03(m, 2H), 6.56-6.54(m, 2H), 4.66(s, 2H), 3.82(s, 3H)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 101MHz): δ 169.0, 168.6, 136.6, 136.3, 135.8, 133.9, 132.6, 130.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.1, 128.0, 126.7, 125.8, 123.7, 122.9, 115.9, 52.9, 45.3。质谱数据:MS(EI):369.1(M^+)。

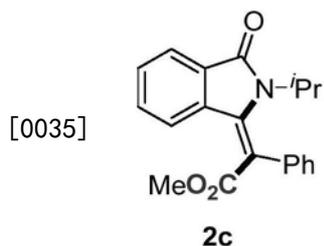
[0030] 实施例2:(E)-2-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-1-亚乙基)-2-乙酸甲酯

[0031] Methyl (E)-2-(2-methyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-phenylacetate



[0033] 将N-甲基-2-(苯基乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 47.02mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50°C下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为71%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.87-7.85(m, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.42-7.38(m, 3H), 7.36-7.33(m, 2H), 3.88(s, 3H), 2.73(s, 3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$): δ 169.1, 168.5, 139.4, 135.4, 134.8, 132.3, 130.2, 129.9, 129.3, 128.6, 128.4, 123.3, 122.9, 114.7, 52.9, 30.9。质谱数据:MS(EI):2293.1(M^+)。

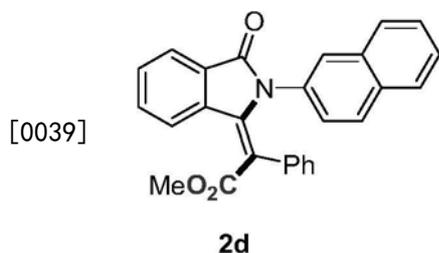
[0034] 实施例3:(E)-2-(2-异丙基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-乙酸甲酯 Methyl (E)-2-(2-isopropyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-phenylacetate



[0036] 将N-异丙基-2-(苯基乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 52.63mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1Mpa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50°C下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为67%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.75-7.73(m, 1H), 7.48-7.43(m, 3H), 7.40-7.38(m, 2H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.13(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.96-3.89(m, 1H), 3.82(m, 3H), 1.63(d, $J=6.7$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 101MHz): δ 168.8, 168.7, 139.9, 136.8, 136.1, 131.6, 130.4(2C), 129.6, 129.2, 128.9, 124.2, 122.6, 114.2, 52.6, 49.6, 19.9。质谱数据:MS(EI):321.1(M^+)。

[0037] 实施例4:(E)-2-(2-萘-2-基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-乙酸甲酯

[0038] Methyl (E)-2-(2-(naphthalen-2-yl)-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-phenylacetate



[0040] 将N-(萘-2-基)-2-(苯基乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 69.43mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50°C下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为51%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.01-8.00(m, 1H), 7.80-7.78(m, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.11-7.08(m, 1H), 6.94-6.92(m, 2H), 6.69(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.60(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.92(s, 3H)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 75MHz): δ 169.3, 167.9, 137.8, 136.0, 133.4, 133.0, 132.9, 132.6, 131.9, 130.3, 129.4, 128.8, 128.0, 127.7, 127.3, 127.3, 127.2, 126.1, 126.0, 125.6, 124.1, 123.0, 116.2, 53.1。质谱数据:MS(EI):405.1(M^+)。

[0041] 实施例5:(E)-2-(2-甲氧基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-乙酸甲酯

[0042] Methyl (E)-2-(2-methoxy-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-phenylacetate

[0043]

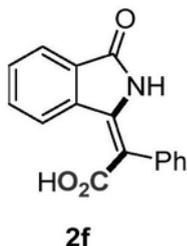


[0044] 将N-甲氧基-2-(苯基乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 50.22mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50°C下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为43%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.87(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.62(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.55(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43-7.36(m, 5H), 3.88(s, 3H), 3.30(s, 3H)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 101MHz): δ 168.4, 162.9, 133.7, 133.3, 132.9, 131.8, 130.3, 129.6, 128.3, 127.7, 126.7, 123.5, 123.3, 114.5, 63.2, 53.0。质谱数据:MS(EI): 309.1(M^+)。

[0045] 实施例6: (E)-2-(3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-苯乙酸

[0046] (E)-2-(3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-phenylacetic acid

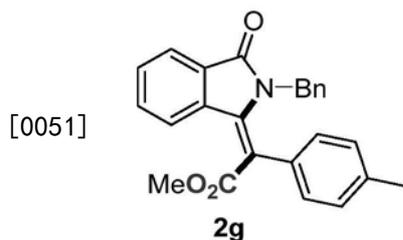
[0047]



[0048] 将2-(苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 44.22mg)、 Cs_2CO_3 (0.6mmol, 195.49mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为57%。核磁数据: 1H NMR($DMSO-d_6$, 400MHz): δ 9.69(s, 1H), 7.37(d, $J=7.44$ Hz, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.23-7.19(m, 1H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.96-6.94(m, 3H)。 ^{13}C NMR($DMSO-d_6$, 101MHz): δ 168.9, 167.4, 135.0, 134.6, 134.3, 132.3, 130.1, 130.0, 128.9, 128.5, 127.8, 123.6, 122.7, 115.0。质谱数据:MS(EI): 265.3(M^+)。

[0049] 实施例7: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(对甲苯基)-乙酸甲酯

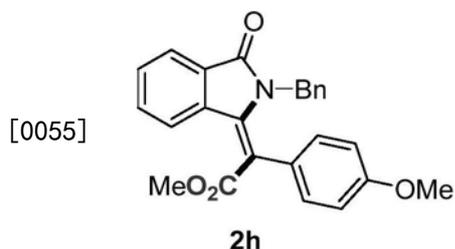
[0050] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(p-tolyl) acetate



[0052] 将N-苄基-2-(对甲苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 65.03mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为82%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.96-7.94(m, 1H), 7.66-7.64(m, 1H), 7.62-7.54(m, 2H), 7.13-7.08(m, 3H), 7.03-7.01(m, 2H), 6.96-6.94(m, 2H), 6.60-6.58(m, 2H), 4.69(s, 2H), 3.82(s, 3H), 2.36(s, 3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$): δ 169.1, 168.7, 138.5, 136.7, 136.5, 135.9, 132.5, 130.9, 129.9, 129.8, 128.9, 128.8, 127.9, 126.7, 125.8, 123.6, 122.8, 115.9, 52.9, 45.3, 21.3。质谱数据:MS(EI):383.1(M^+)。

[0053] 实施例8:(E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(对甲氧基苯基)-乙酸甲酯

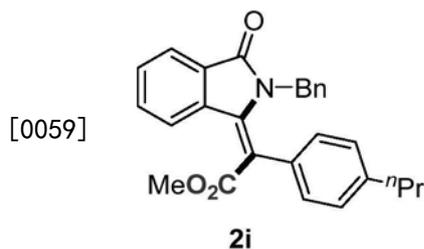
[0054] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(4-methoxyphenyl) acetate



[0056] 将N-苄基-2-(对甲氧基苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 68.23mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为87%。核磁数据: 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.95(d, $J=7.24$ Hz, 1H), 7.65-7.54(m, 3H), 7.12-7.11(m, 3H), 6.96(d, $J=8.48$ Hz, 2H), 6.73(d, $J=8.48$ Hz, 2H), 6.62-6.60(m, 2H), 4.70(s, 2H), 3.82-3.80(m, 6H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$): δ 169.2, 168.7, 159.7, 136.65, 136.4, 135.9, 132.5, 131.3, 129.8, 128.8, 128.0, 126.7, 126.0, 125.8, 123.6, 122.8, 115.6, 113.5, 55.2, 52.8, 45.3。质谱数据:MS(EI):399.4(M^+)。

[0057] 实施例9:(E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(对正丙基苯基)-乙酸甲酯

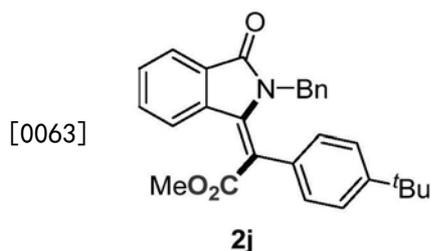
[0058] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(4-propylphenyl) acetate



[0060] 将N-苄基-2-(对正丙基苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 70.64mg)、K₂CO₃(0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填CO₂(1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为80%。核磁数据:¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.95(d, J=7.2Hz, 1H), 7.65-7.54(m, 3H), 7.12-7.08(m, 3H), 7.01(d, J=8.0Hz, 2H), 6.95(d, J=8.0Hz, 2H), 6.57-6.55(m, 2H), 4.69(s, 2H), 3.82(s, 3H), 2.59(t, J=7.4Hz, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 0.99(t, J=7.3Hz, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 101MHz): δ169.1, 168.6, 143.2, 136.4, 136.3, 135.8, 132.5, 131.0, 129.9, 129.8, 128.8, 128.2, 127.9, 126.6, 125.7, 123.6, 122.8, 116.0, 52.9, 45.2, 37.7, 24.4, 13.8。质谱数据:MS(EI): 411.1(M⁺)。

[0061] 实施例10: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(对叔丁基苯基)-乙酸甲酯

[0062] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(4-(tert-butyl)phenyl) acetate

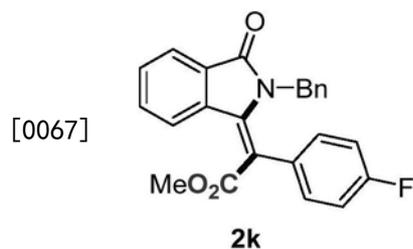


[0064] 将N-苄基-2-(对叔丁基苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 73.44mg)、K₂CO₃(0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填CO₂(1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为68%。核磁数据:¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.96(d, J=7.08Hz, 1H), 7.62-7.54(m, 3H), 7.18(d, J=8.20Hz, 2H), 7.12-7.06(m, 3H), 6.95(d, J=8.12Hz, 2H), 6.52-6.51(m, 2H), 4.70(s, 2H), 3.83(s, 3H), 1.33(s, 9H)。¹³C NMR(101MHz, CDCl₃): δ169.2, 168.5, 151.5, 136.4, 136.0, 135.8, 132.5, 130.6, 129.8, 129.6, 128.8, 127.9, 126.6,

125.6, 125.0, 123.6, 122.7, 116.0, 52.9, 45.3, 34.59, 31.2. 质谱数据: MS (EI) : 425.2 (M^+).

[0065] 实施例11: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(对氟苯基)-乙酸甲酯

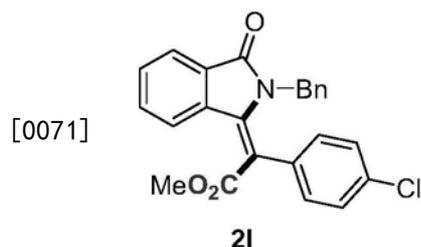
[0066] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(4-fluorophenyl) acetate



[0068] 将N-苄基-2-(对氟苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 65.82mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为69%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.95(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.13-7.10(m, 3H), 7.00-6.97(m, 2H), 6.88-6.84(m, 2H), 6.58-6.56(m, 2H), 4.66(s, 2H), 3.81(s, 3H). ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$): δ 168.8, 168.5, 162.6 ($^1J_{CF}=250.0$ Hz), 137.1, 136.1, 135.6, 132.7, 131.9, 131.8 ($^3J_{CF}=8.5$ Hz), 130.1, 128.8, 128.1, 126.8, 125.5, 123.7, 122.9, 115.2, 114.9, 114.5, 52.9, 45.3. 质谱数据: MS (EI) : 387.1 (M^+).

[0069] 实施例12: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(对氯苯基)-乙酸甲酯

[0070] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(4-chlorophenyl) acetate



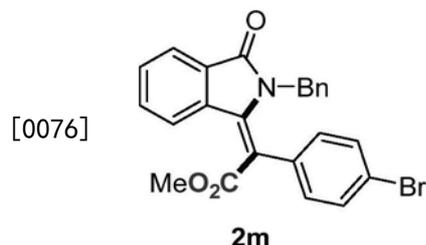
[0072] 将N-苄基-2-(对氯苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 69.02mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为48%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.95(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.14-7.13(m, 5H), 6.93(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.58-6.56(m, 2H), 4.67(s, 2H), 3.81(s, 3H). ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$): δ 168.6, 168.5, 137.4, 136.0, 135.6,

134.5, 132.7, 132.3, 131.3, 130.2, 128.7, 128.1 (2C), 126.8, 125.4, 123.7, 123.0, 114.3, 52.9, 45.4. 质谱数据: MS (EI) : 403.1 (M^+)。

[0073] 实施例13: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(对溴苯基)-乙酸甲酯

[0074] Methyl (E)-2-

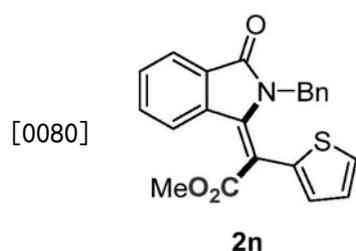
[0075] (2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(4-bromophenyl) acetate



[0077] 将N-苄基-2-(对溴苯乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 77.81mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为48%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.97-7.95(m, 1H), 7.67-7.57(m, 3H), 7.30-7.26(m, 2H), 7.15-7.12(m, 3H), 6.88-6.86(m, 2H), 6.58-6.56(m, 2H), 4.68(s, 2H), 3.81(s, 3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$): δ 168.7, 168.6, 137.6, 136.1, 135.7, 132.9, 132.8, 131.7, 131.2, 130.3, 128.9, 128.2, 126.9, 125.6, 123.9, 123.1, 122.9, 114.4, 53.1, 45.5. 质谱数据: MS (EI) : 447.1.2 (M^+)。

[0078] 实施例14: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(噻吩-2-基)-乙酸甲酯

[0079] Methyl (Z)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(thiophen-2-yl) acetate

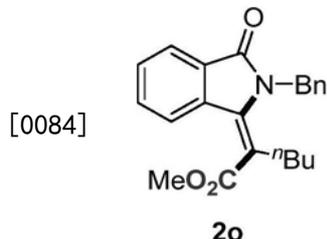


[0081] 将N-苄基-2-(噻吩-2-乙炔基)苯甲酰胺(0.2mmol, 63.42mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为59%。核磁数据: 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.96-7.94(m, 1H), 7.68-7.55(m, 3H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.16-7.14(m, 3H), 6.91-6.89(m, 1H), 6.74-6.72(m, 3H), 4.80(s,

2H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 168.7, 168.3, 139.4, 136.7, 135.7, 134.4, 132.8, 130.6, 130.4, 128.9, 128.3, 128.2, 126.9, 126.9, 125.8, 123.8, 123.3, 108.2, 53.2, 45.4. 质谱数据: MS (EI): 375.1 (M^+).

[0082] 实施例15: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-己酸甲酯

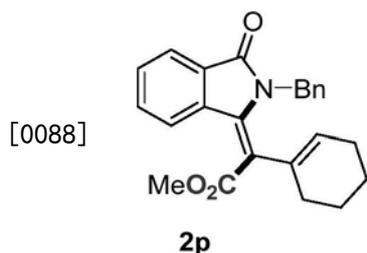
[0083] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)heptanoate



[0085] 将N-苄基-2-(庚炔基)苯甲酰胺 (0.2mmol, 61.04mg)、 Cs_2CO_3 (0.6mmol, 195.49mg) 和DMF (2.0mL) 加入到20mL Schlenk管, 配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa (每次最后30秒) 并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后, 将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。之后, 向反应混合物中加MeI (0.8mmol), 将反应混合物在50°C下搅拌约1小时, 然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取 (EA) 至少6次 (2mL \times 6)。随后, 合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法 (PE/EA 10/1) 纯化, 得到所需产物, 产率为73%。核磁数据: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.92-7.90 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H, overlapped with CDCl_3), 7.14-7.12 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 4H), 0.83 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 170.7, 168.4, 137.2, 135.8, 135.3, 132.4, 129.4, 128.9, 128.6, 127.2, 125.5, 123.6, 122.3, 116.7, 52.6, 45.8, 31.5, 30.2, 29.1, 22.4, 14.0. 质谱数据: MS (EI): 349.1 (M^+).

[0086] 实施例16: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-(环己-1-烯-1-基)-乙酸甲酯

[0087] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)-2-(cyclohex-1-en-1-yl) acetate

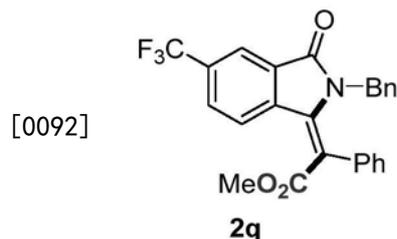


[0089] 将N-苄基-2-(环己-1-烯乙炔基乙炔基)苯甲酰胺 (0.2mmol, 63.03mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg) 和DMF (2.0mL) 加入到20mL Schlenk管, 配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa (每次最后30秒) 并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后, 将Schlenk管在60°C油浴锅中反应12小时。之后, 向反应混合物中加MeI (0.8mmol), 将反应混合物在50°C下搅拌约1小时, 然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取 (EA) 至少6次 (2mL \times 6)。随后, 合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法 (PE/EA10/1) 纯化, 得到所需产物, 产率为76%。核磁数据: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.94 (d, $J=7.44\text{Hz}$,

1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H, overlapped with CDCl_3), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.56-5.15 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101MHz): δ 169.1, 168.5, 136.8, 136.0, 135.6, 132.9, 132.4, 130.9, 129.6, 128.9, 128.4, 126.8, 125.6, 123.6, 122.7, 118.8, 52.8, 45.5, 27.8, 25.3, 22.2, 21.3. 质谱数据: MS (EI): 373.2 (M^+).

[0090] 实施例17: (E)-2-(2-苄基-3-氧代-5-(三氟甲基)异吲哚啉-1-亚甲基)-2-乙酸甲酯

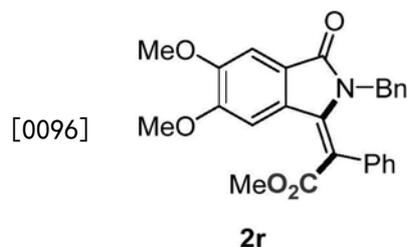
[0091] Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxo-5-(trifluoromethyl)isoindolin-1-ylidene)-2-phenylacetate



[0093] 将N-苄基-2-(苯乙炔基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (0.2mmol, 75.82mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg) 和DMF (2.0mL) 加入到20mL Schlenk管, 配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa (每次最后30秒) 并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后, 将Schlenk管在60°C 油浴锅中反应12小时。之后, 向反应混合物中加MeI (0.8mmol), 将反应混合物在50°C下搅拌约1小时, 然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取 (EA) 至少6次 (2mL \times 6)。随后, 合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法 (PE/EA10/1) 纯化, 得到所需产物, 产率为80%。核磁数据: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.50 (d, $J=6.52\text{Hz}$, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ 168.6, 167.3, 138.8, 135.9, 135.6, 133.4, 132.3, 132.0, 130.0, 129.5, 129.4, 129.4, 129.4, 129.0, 128.3, 128.2, 127.0, 125.8, 123.7, 121.0, 121.0, 118.1, 53.2, 45.6. 质谱数据: MS (EI): 437.1 (M^+).

[0094] 实施例18: (E)-2-(2-苄基-5,6-二甲氧基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)-2-乙酸甲酯

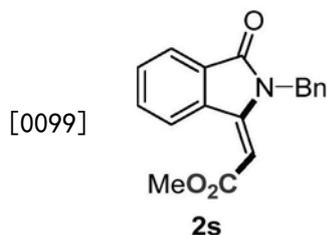
[0095] Methyl (E)-2-(2-benzyl-5,6-dimethoxy-3-oxoisoindolin-1-ylidene)-2-phenylacetate



[0097] 将-苄基-4,5-二甲氧基-2-(苯乙炔基)苯甲酰胺 (0.2mmol, 74.23mg)、 K_2CO_3 (0.6mmol, 82.93mg) 和DMF (2.0mL) 加入到20mL Schlenk管, 配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa (每次最后30秒) 并分三次回填 CO_2 (1个大气压)。然后, 将Schlenk管在60°C

油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI (0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA10/1)纯化,得到所需产物,产率为74%。核磁数据:¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ7.37 (s, 1H), 7.30 (t, J=15.0Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.11-7.108 (m, 3H), 7.03 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.56-6.54 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ169.3, 169.0, 152.9, 151.4, 138.0, 136.7, 134.3, 130.3, 129.6, 128.5, 128.2, 128.1, 126.8, 125.8, 122.4, 114.7, 105.6, 104.9, 56.4, 56.2, 52.9, 45.5。质谱数据:MS (EI): 429.2 (M⁺)。

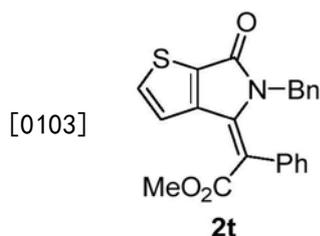
[0098] 实施例19: (E)-2-(2-苄基-3-氧代异吲哚啉-1-亚甲基)乙酸甲酯 Methyl (E)-2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-ylidene)acetate



[0100] 将N-苄基-2-乙炔基苯甲酰胺(0.2mmol, 47.02mg)、K₂CO₃(0.6mmol, 82.93mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-0.1MPa(每次最后30秒)并分三次回填CO₂(1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI(0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为74%。核磁数据:¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ9.05 (d, J=7.84Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.40Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H, overlapped with CDCl₃), 5.67 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ167.3, 166.2, 147.9, 135.6, 133.7, 133.3, 131.2, 129.8, 128.8, 128.0, 127.6, 126.8, 123.3, 99.2, 51.5, 43.2。质谱数据:MS (EI): 393.1 (M⁺)。

[0101] 实施例20: (E)-2-(5-苄基-6-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-亚甲基)-2-苯乙酸

[0102] Methyl (E)-2-(5-benzyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-ylidene)-2-phenylacetate



[0104] 将N-苄基-3-(苯乙炔基)噻吩-2-甲酰胺(0.2mmol, 63.42mg)、Cs₂CO₃(0.6mmol, 195.49mg)和DMF(2.0mL)加入到20mL Schlenk管,配有特氟龙帽。将反应容器抽真空至约-

0.1MPa (每次最后30秒) 并分三次回填CO₂ (1个大气压)。然后,将Schlenk管在60℃油浴锅中反应12小时。之后,向反应混合物中加MeI (0.8mmol),将反应混合物在50℃下搅拌约1小时,然后将反应混合物盐水稀释并用乙酸乙酯萃取(EA)至少6次(2mL×6)。随后,合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA 10/1)纯化,得到所需产物,产率为72%。核磁数据:¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ7.68 (d, J=4.92Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.60-6.58 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ168.2, 164.0, 147.5, 137.7, 136.7, 135.1, 134.5, 133.7, 130.4, 128.5, 128.1, 128.0, 126.8, 125.8, 123.4, 115.7, 52.7, 45.7。质谱数据:MS (EI): 375.1 (M⁺)。

[0105] 表1

[0106] Absorption and emission data

Compounds	2a	2d	2h	2j	2k
[0107] λ _{abs} (nm)	227	226	230	227	228
λ _{em} (nm)	371	371	371	371	371
Stokes shift (nm)	144	145	141	144	143

[0108] ^a In DCM (10⁻⁵M)

[0109] 高度融合的内酰胺具有独特的光电特性,如图1所示,通过UV-Vis漫反射和光致发光(PL)光谱测试了这些高度融合的内酰胺的光电特性,不同取代基的产物在紫外光范围具有较高的吸收峰,同时在可见光范围具有较高的发射峰。如表1所示,荧光斯托克斯位移(Stokes位移)是相同电子跃迁在吸收光谱和发射光谱中最强波长间的差值,产物可产生较大的红移现象。

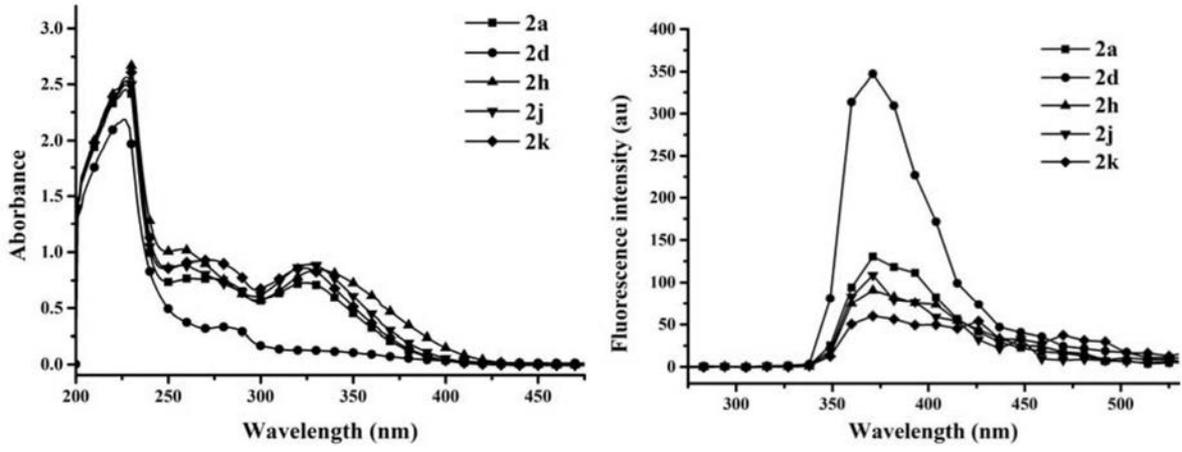


图1