

分类号: O621.3

密 级: 公开

单位代码: 10363

学号: 2220620129

题 目: 光促进 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺参与的
串联/环化反应

**TITLE: Photoinduced Tandem Reaction and
Cyclizations of *N*-Alkyl-*N*-arylmethacrylamides**

学生姓名: _____ 叶亮

指导教师: _____ 李品华

专 业: _____ 化 学

研究方向: _____ 绿色有机合成

论文答辩日期: 2025 年 5 月 10 日

安徽工程大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：我恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已明确注明和引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品及成果的内容。论文为本人亲自撰写，我对所写的内容负责，并完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

学位论文作者签名：

叶亮

日期：2025 年 5 月 10 日

安徽工程大学学位论文版权使用授权书

学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅或借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密 ☐，在 __ 年解密后适用本版权书。

本学位论文属于

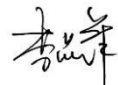
不保密 ☒。

学位论文作者签名：



日期：2025 年 05 月 10 日

指导教师签名：



日期：2025 年 05 月 10 日

光促进 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺参与的串联/环化反应

摘要

吡啶酮是一类重要的含氮杂环化合物，其衍生物广泛分布于天然产物、临床药物及其它生物活性分子中。文献报道的研究结果表明，该类分子通过调控拓扑异构酶活性或干扰细胞周期进程，可表现出显著的抗肿瘤及心血管疾病活性。3, 4-二氢喹啉酮是相关抗菌肽模拟物及神经退行性疾病治疗药物的核心骨架，其合成研究近年来也备受关注。然而，现有的合成方法大多存在反应条件复杂、反应原子经济性差等局限性，这极大的限制了该类化合物的应用。

针对上述合成方法的不足，本论文聚焦于 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺转化新方法的研究。在光照条件下，利用自由基级联环化策略，实现了吡啶酮和 3, 4-二氢喹啉酮类化合物的合成，主要研究内容包括以下三个部分：

(1) 发展了光促进十聚钨酸铵盐 (TBADT) 催化 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺和环烷烃串联环化合成吡啶酮类化合物的新方法。通过反应条件优化，在最佳反应条件下，以 46-80% 的产率合成了 31 个目标化合物。对机理也做了初步的研究，控制实验、自由基淬灭实验表明 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺环化过程可能经历自由基历程，开关灯实验表明该转化需要持续的光照。与文献已报道方法相比，该方

法具有无需添加过氧化物、反应条件简单温和、官能团耐受性好和原子利用率高的优点。

(2) 发展了光促进十聚钨酸铵盐 (TBADT) 催化 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺和脂肪醛串联环化合成吲哚酮类化合物的新方法。在最佳的反应条件下, 以 46-76% 的产率合成了 26 个目标化合物, 但芳香醛在当前条件下仅得到加成产物。通过控制实验研究了反应机理, 自由基淬灭实验表明该反应可能经过自由基历程。与文献报道方法相比, 该反应具有反应条件温和和产物收率高等优点。

(3) 发展了无外加光敏化剂条件下光促进 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺分子内环化合成 3, 4-二氢喹啉酮类化合物和吲哚酮类化合物的新方法。在最佳反应条件下, 以 42-82% 的产率合成了 25 个目标化合物。对机理做了初步的研究, 氘代实验结果表明, 该反应可能经历分子内氢转移过程。与文献已报道的方法相比, 该方法具有无需添加光催化剂, 并且无金属参与, 反应条件简单, 反应产率高等优点。

关键词: 十聚钨酸铵盐, 吲哚酮, 3, 4-二氢喹啉酮, 分子内氢转移, 自由基串联环化反应

PHOTOINDUCED TANDEM REACTION AND
CYCLIZATION REACTIONS OF *N*-ALKYL-*N*-ARYL
METHACRYLAMIDES

ABSTRACT

Isatin derivatives represent a significant class of nitrogen-containing heterocyclic compounds, widely distributed in natural products (e.g., the antitumor agent Tryptanthrin), clinical therapeutics (e.g., the nonsteroidal anti-inflammatory drug Indomethacin), and agrochemicals (e.g., the insecticide Indoxacarb). Studies have demonstrated that these molecules exhibit remarkable antitumor and cardiovascular therapeutic activities, primarily through modulating topoisomerase functionality or disrupting cell cycle progression. 3, 4-Dihydroquinolinone as a core scaffold for antimicrobial peptide mimetics and neurodegenerative disease therapeutics, has also garnered significant attention in synthetic research in recent years. However, current synthetic methodologies are predominantly limited by drawbacks such as harsh reaction conditions and poor atom economy, which substantially hinder their broader application.

To address the limitations of existing synthetic approaches, this study focuses on developing novel methodologies for the transformation of *N*-alkyl-*N*-aryl methacrylamides. Under visible-light irradiation, a

radical cascade cyclization strategy was employed to achieve the efficient synthesis of indolin-2-ones and 3, 4-dihydroquinolin-2-ones. The work encompasses three primary components:

(1) A new method for the synthesis of indolin-2-one compounds via light-promoted, decatungstophosphate(TBADT)-catalyzed tandem cyclization of *N*-alkyl-*N*-aryl methacrylamides with cycloalkanes has been developed. Through reaction condition optimization, under the optimal reaction conditions, 31 target compounds were synthesized in 46-80% yields. Preliminary mechanistic studies were conducted: control experiments and radical quenching experiments indicated that the cyclization process of *N*-alkyl-*N*-aryl methacrylamides may proceed through a radical pathway, and light on/off experiments demonstrated that this transformation requires continuous light irradiation. Compared with literature-reported methods, this method exhibits advantages including no need for peroxide additives, simple and mild reaction conditions, good functional group tolerance, and high atom utilization efficiency.

(2) A new method for the synthesis of indolin-2-one compounds via light-promoted, decatungstophosphate(TBADT)-catalyzed tandem cyclization of *N*-alkyl-*N*-aryl methacrylamides with aliphatic aldehydes has been developed. Under the optimal reaction conditions, 26 target compounds were synthesized in 46-76% yields; however, aromatic

aldehydes under current conditions only afforded addition products. Through control experiments, the reaction mechanism was investigated: radical quenching experiments indicated that this reaction may proceed via a radical pathway. Compared with literature-reported methods, this reaction exhibits advantages including mild reaction conditions and high product yields.

(3) A new method for the synthesis of 3,4-dihydroquinolin-2-one derivatives via light-promoted intramolecular cyclization of *N*-alkyl-*N*-arylmethacrylamides without exogenous photosensitizers has been developed. Under the optimal reaction conditions, 25 target compounds were synthesized in 42-82% yields. Preliminary mechanistic studies were conducted: deuterium-labeling experiments suggested that this reaction may proceed through an intramolecular hydrogen transfer process. Compared with literature-reported methods, this approach exhibits advantages including no requirement for exogenous photocatalysts, metal-free conditions, simple reaction protocols, and high reaction yields.

Ye Liang (Chemistry)

Supervised by Li PinHua

KEY WORDS: Tetrabutylammonium decatungstate, Isatin, 3,4-Dihydroquinolinone, Intramolecular hydrogen transfer, Radical tandem reaction

目录

第 1 章 绪论	8
1.1 引言	8
1.2 通过自由基串联环化反应合成吡啶酮及其衍生物	8
1.3 通过分子内环化反应合成 3, 4-二氢喹啉酮及其衍生物	18
1.4 小结与展望	19
第 2 章 光催化环烷烃与 <i>N</i> -芳基甲基丙烯酰胺的串联反应	20
2.1 研究背景	20
2.2 反应条件优化	22
2.3 反应底物拓展	24
2.4 克级实验	27
2.5 烷基化吡啶酮的衍生化反应	27
2.6 反应机理探究	28
2.6.1 自由基淬灭实验	28
2.6.2 紫外吸收光谱	29
2.6.3 荧光淬灭实验	29
2.6.4 开关灯实验	30
2.6.5 可能的反应机理	31
2.7 实验部分	31
2.7.1 <i>N</i> -芳基甲基丙烯酰胺的制备	31
2.7.2 <i>N,N</i> -二苯基甲基丙烯酰胺的制备	32
2.7.3 <i>N</i> -甲基丙烯酰基- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺的制备	32
2.7.4 3-(环己基甲基)-1,3-二甲基二氢吡啶-2-酮 (3a) 制备的一般步骤	33
2.8 产物的表征数据	33
2.9 本章小结	45
第 3 章 光催化醛与 <i>N</i> -芳基丙烯酰胺的串联或加成反应	46
3.1 研究背景	46
3.2 脂肪醛反应条件优化	50
3.3 芳香醛反应条件优化	52
3.4 反应底物拓展	54
3.5 克级实验	57

3.6 反应机理探究	57
3.6.1 自由基淬灭实验	57
3.6.2 开关灯实验	59
3.6.3 可能的反应机理	59
3.7 实验部分	60
3.7.1 <i>N</i> -芳基丙烯酰胺的制备	60
3.7.2 1,3-二甲基-3-新戊基二氢吡啶-2-酮 (5a) 制备的一般步骤	61
3.7.3 <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -苯基-2-甲基-4-氧代-4-苯基丁酰胺 (7a) 制备的一般步骤 ..	61
3.8 产物的表征数据	62
3.9 本章小结	77
第 4 章 无外加催化剂条件下光促进 <i>N</i> -芳基甲基丙烯酰胺分子内环化合成 3, 4-二氢喹啉酮类化合物和吡啶酮类化合物	78
4.1 研究背景	78
4.2 反应条件优化	81
4.3 反应底物拓展	82
4.4 反应机理研究	84
4.4.1 同位素标记实验	84
4.5 可能的反应机理	86
4.6 实验部分	86
4.6.1 1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (8a) 制备的一般步骤	86
4.7 产物的表征数据	87
4.8 本章小结	94
第 5 章 全文总结	95
参考文献	97
附录 I 部分化合物的谱图	111
附录 II 硕士期间发表论文	114
致谢	115

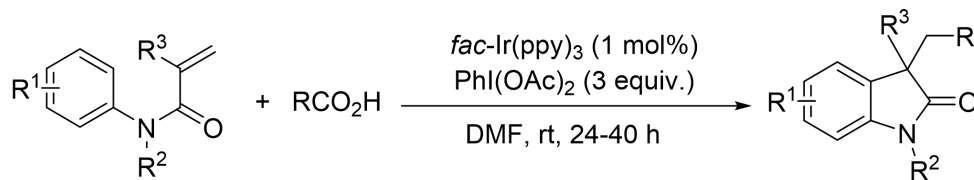
第 1 章 绪论

1.1 引言

吲哚酮类化合物是一类重要的含氮杂环，其特征结构赋予其多样的生物活性及药物化学潜力^[1-12]。吲哚酮也是某些天然产物的核心结构单元，此类化合物广泛分布于植物和动物代谢物中，在有机合成与药物设计的研究中引起了人们广泛关注。3, 4-二氢喹啉酮（3,4-dihydroquinolinone）作为一类具有部分饱和氮杂环结构的分子骨架，在药物化学领域展现出显著的“药效团兼容性”^[13-21]。相关实验研究表明，3, 4-二氢喹啉酮骨架存在于多种药用植物次级代谢物中（如抗疟生物碱 febrifugine 类似物），含有 3, 4-二氢喹啉酮骨架的抗纤维化候选药物 Nintedanib 类似物和 JAK2 激酶抑制剂的成功开发，进一步展示了其作为优势药物骨架的潜力。鉴于吲哚酮及其衍生物和 3, 4-二氢喹啉酮类化合物的广泛用途，其合成方法学研究一直受到化学工作者的关注。本章主要介绍近年来光促进 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺的自由基串联环化合成吲哚酮及其衍生物和其分子内环化反应来合成 3, 4-二氢喹啉酮类化合物的研究进展。

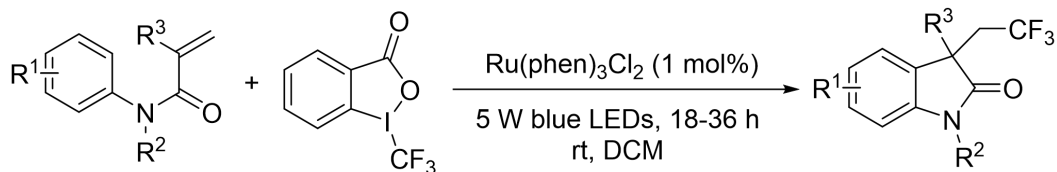
1.2 通过自由基串联环化反应合成吲哚酮及其衍生物

2013 年，朱成建课题组^[22]报道了光介导的烷基羧酸与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的脱羧自由基加成环化反应。在该体系中，以 61-88% 的产率得到了一系列烷基化吲哚酮化合物。该方法有非常好的官能团兼容性，带有羧基的生物活性大分子也能顺利进行该反应（Scheme 1-1）。



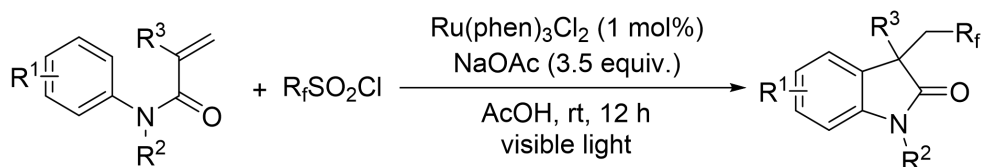
Scheme 1-1 光促进烷基羧酸与 *N*-芳基丙烯酰胺的自由基串联反应

2013 年，该课题组^[23]还报道了可见光诱导的 Togni's 试剂与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺三氟甲基化反应。在蓝光照射和光催化剂的催化下，Togni's 试剂形成三氟甲基自由基，然后与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺串联反应得到一系列三氟甲基化的吲哚酮产物（Scheme 1-2）。

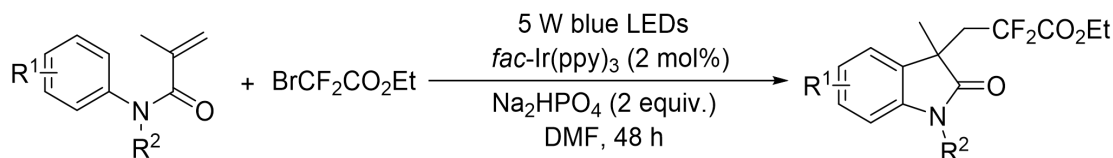


Scheme 1-2 光诱导的三氟甲基化吲哚酮衍生物的合成

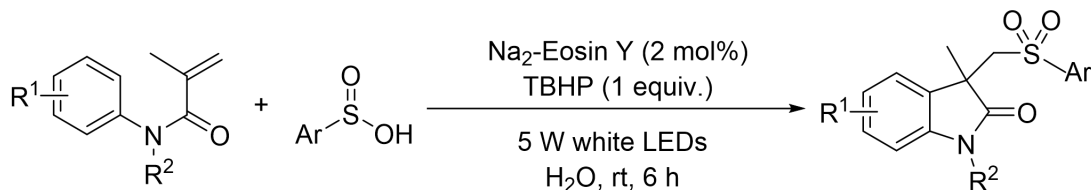
2014 年, Jr 课题组^[24]报道了氟烷基磺酰氯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的氟烷基化反应。在光催化剂 $\text{Ru}(\text{phen})_3\text{Cl}_2$ 和过量的醋酸钠作用下, 氟烷基磺酰氯还原脱磺得到氟烷基自由基, 然后和 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺反应, 以中等到良好的产率合成了一系列氟烷基化吲哚酮化合物 (Scheme 1-3)。

Scheme 1-3 光诱导氟烷基磺酰氯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应

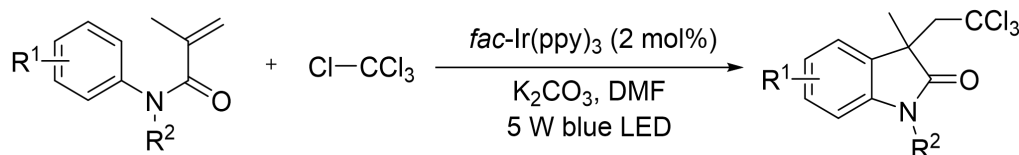
2014 年, 付维军课题组^[25]报道了溴代二氟乙酸乙酯与 *N*-芳基丙烯酰胺的自由基串联反应, 在光催化剂 *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 作用下溴代二氟乙酸乙酯被还原为二氟乙酸乙酯自由基, 其与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺进行串联环化反应, 以 68-91% 的产率得到一系列含二氟乙酸乙酯结构单元的吲哚酮产物 (Scheme 1-4)。

Scheme 1-4 溴代二氟乙酸乙酯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应

2015 年, 王磊课题组^[26]报道了可见光诱导的芳基亚磺酸与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应合成磺酰化吲哚酮衍生物的方法。该体系反应条件温和, 无需使用金属催化剂, 在 $\text{Na}_2\text{-EosinY}$ 和 TBHP 的作用下, *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺和芳基亚磺酸串联反应, 以 60-91% 的产率得到多种磺酰化的吲哚酮产物 (Scheme 1-5)。

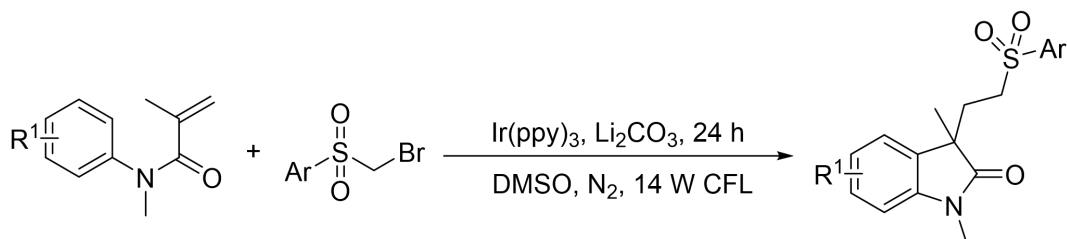
Scheme 1-5 光诱导的芳基亚磺酸与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

2015 年, 付维军课题组^[27]又报道了光促进的四氯化碳与 *N*-芳基丙烯酰胺的串联环化反应。该体系以 *fac*-Ir(ppy)₃ 为光敏剂, CCl₄ 为自由基来源, 蓝灯为光源, 以中等到良好的产率得到一系列含三氯甲基结构单元的吲哚酮产物 (Scheme 1-6)。



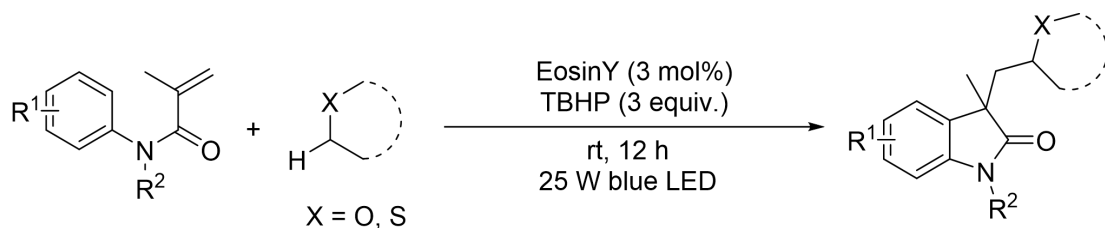
Scheme 1-6 光诱导的四氯化碳与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的串联反应

2016 年, 李丕旭课题组^[28]报道了溴甲基芳基砜与 *N*-芳基丙烯酰胺的串联环化反应。在光催化剂 Ir(ppy)₃ 和 Li₂CO₃ 的作用下, 溴甲基芳基砜被还原成芳基砜甲基自由基, 其与 *N*-芳基丙烯酰胺进行加成环化, 以 15-94% 的产率得到各种含芳基砜甲基结构单元的吲哚酮化合物 (Scheme 1-7)。



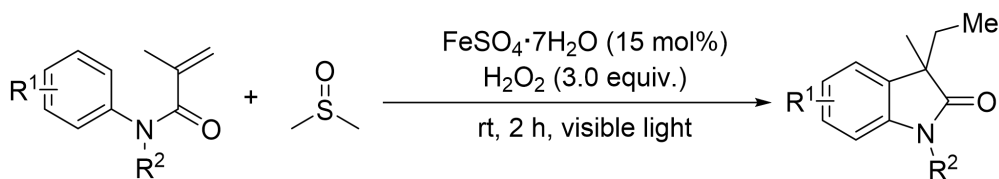
Scheme 1-7 溴甲基芳基砜与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的自由基串联反应

2016 年, 王磊课题组^[29]报道了光催化剂 Eosin Y 和过氧化物 TBHP 协同作用的光催化体系, 实现了 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺与简单醚的自由基串联环化反应。该方法以 49-83% 的产率合成了一系列含有醚的吲哚酮化合物 (Scheme 1-8)。



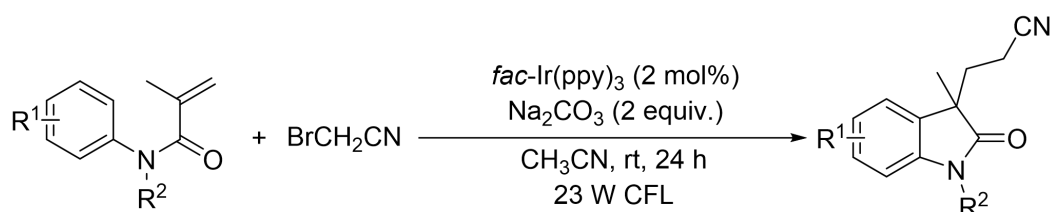
Scheme 1-8 简单醚与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的自由基串联环化反应

2017 年, 王磊课题组^[30]又报道了一种可见光诱导、铁催化的 *N*-芳基丙烯酰胺与二甲基亚砜的串联反应。该体系以 FeSO₄·H₂O 为催化剂, DMSO 为甲基自由基来源, H₂O₂ 为氧化剂, 实现了 *N*-芳基丙烯酰胺与二甲基亚砜的串联环化反应, 以 52-85% 的产率得到各种含有甲基结构单元的吲哚酮化合物 (Scheme 1-9)。



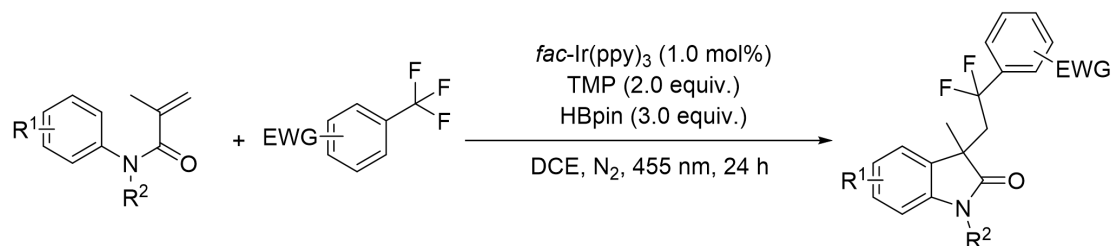
Scheme 1-9 二甲基亚砷与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联环化反应

2017 年, 张兆国课题组^[31]报道了光介导的溴代乙腈与 *N*-芳基丙烯酰胺合成氰基化吡啶酮衍生物的反应。在 *fac*-Ir(ppy)₃、Na₂CO₃ 和白光的作用下, 溴代乙腈与 *N*-芳基丙烯酰胺进行自由基串联反应, 以 20-95% 的产率获得一系列氰基化吡啶酮产物 (Scheme 1-10)。



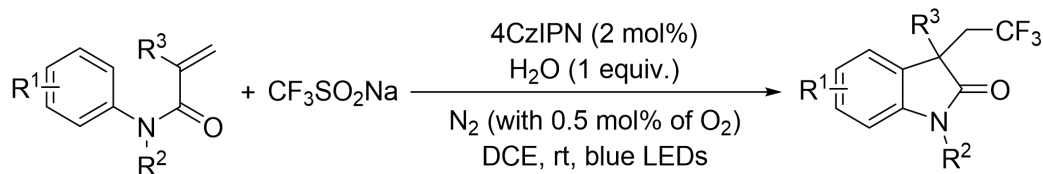
Scheme 1-10 溴代乙腈与 *N*-芳基丙烯酰胺的串联环化反应

2017 年, König 课题组^[32]首次报道了光催化和路易斯酸活化相结合的三氟甲基选择性单个碳氟键断裂的方法。在该体系中, 需要加入催化量的 *fac*-Ir(ppy)₃ 和当量的四甲基哌啶与频哪醇硼烷, 在蓝光的照射下, *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺和带吸电子基的芳基氟化物反应, 以 34-82% 的产率合成了各种含芳基氟化物结构单元的吡啶酮化合物 (Scheme 1-11)。



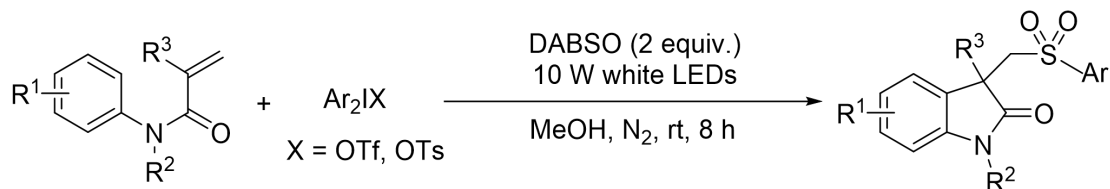
Scheme 1-11 光诱导的芳基氟化物与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应

2018 年, 蔡顺有课题组^[33]报道了三氟亚磺酸钠与 *N*-芳基丙烯酰胺的串联环化反应。该体系需加入 4CzIPN、H₂O 和少量的 O₂, 在蓝灯的照射下, 三氟亚磺酸钠和 *N*-芳基丙烯酰胺发生串联环化反应, 得到了各种含三氟甲基结构单元的吡啶酮化合物 (Scheme 1-12)。



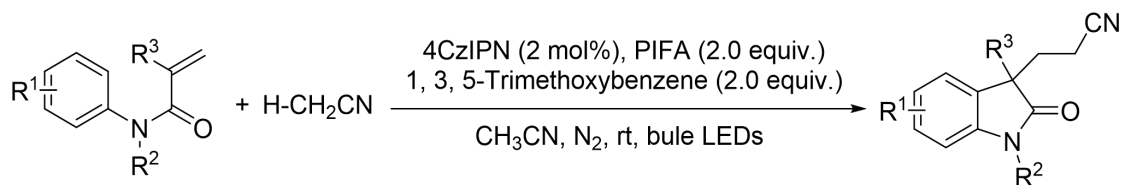
Scheme 1-12 光诱导的三氟亚磺酸钠与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

2018 年, Manolikakes 课题组^[34]报道了一种可见光诱导的二芳基碘盐, *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺和固态二氧化硫(DABSO)三分子串联反应。反应机理指出, 二芳基碘鎓盐在白光的作用下均裂生成芳基自由基, 然后与固态二氧化硫原位形成芳基磺酰基自由基; 其与 *N*-芳基丙烯酰胺反应得到各种含芳基磺酰基结构单元吲哚酮类化合物 (Scheme 1-13)。



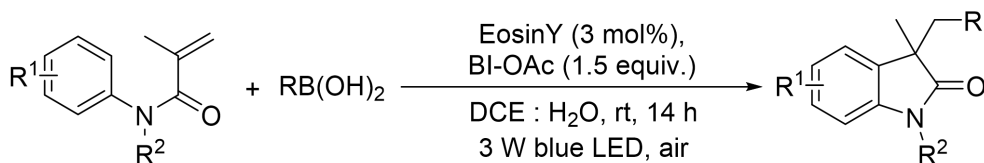
Scheme 1-13 光诱导的二芳基碘盐、DABSO 与 *N*-芳基丙烯酰胺的三分子串联反应

2019 年, 蔡顺有课题组^[35]报道了乙腈与 *N*-芳基丙烯酰胺的串联环化反应。该反应需要加入光催化剂 4CzIPN、1, 3, 5-三甲氧基苯和 PIFA, 该体系以 20-95% 的产率获得一系列氰基吲哚酮产物 (Scheme 1-14)。



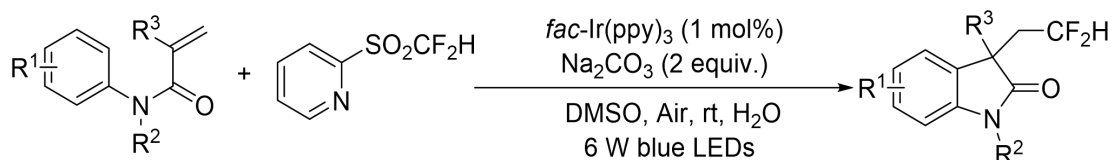
Scheme 1-14 乙腈与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的自由基加成环化反应

2019 年, 王敏课题组^[36]报道了可见光诱导的 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺与烷基硼酸的串联反应。该反应以 EosinY 为光催化剂, BI-OAc 为氧化剂, 在 3 W 蓝光的照射下, *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺与烷基硼酸反应, 以 35-81% 的产率合成了一系列烷基化的吲哚酮化合物 (Scheme 1-15)。



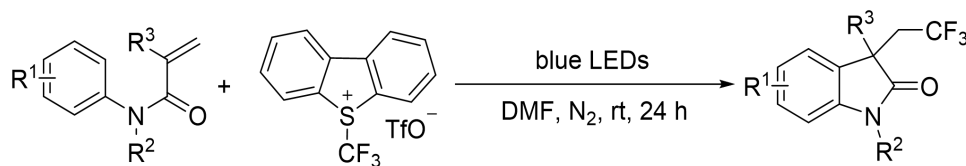
Scheme 1-15 可见光诱导烷基硼酸参与的自由基串联反应

2019 年, 刘吉开课题组^[37]报道了可见光诱导的 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺与 2-((二氟甲基)磺酰基)吡啶的二氟甲基芳化反应。2-((二氟甲基)磺酰基)吡啶在 *fac*-Ir(ppy)₃、碱和蓝光的作用下变成二氟甲基自由基, 其与 *N*-芳基丙烯酰胺发生反应, 以中等至良好的产率获得各种含二氟甲基结构单元的吲哚酮产物 (Scheme 1-16)。



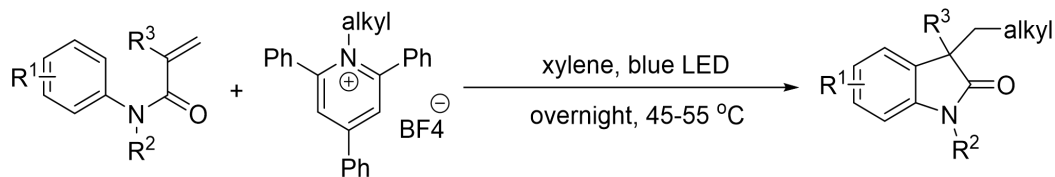
Scheme 1-16 光诱导的 2-((二氟甲基)磺酰基)吡啶与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

2020 年, 张俊民课题组^[38]报道了光诱导的 Umemoto's 试剂与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应, 以 47-81% 的产率合成了一系列三氟甲基化吲哚酮化合物, 该方法具有无需添加催化剂、反应条件温和的优点 (Scheme 1-17)。



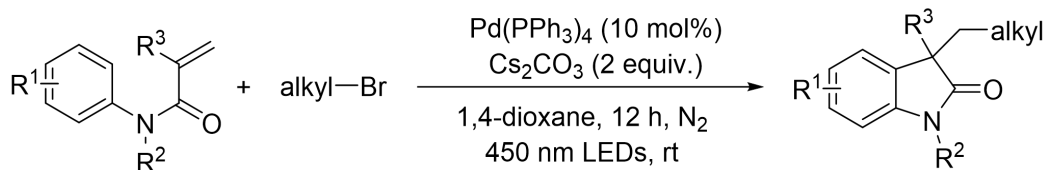
Scheme 1-17 光诱导的三氟亚磺酸钠与 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺的反应

2021 年, 陈祥雨课题组^[39]报道了 Katritzky 盐与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的自由基串联反应, 以 45-97% 的产率合成了一系列烷基化的吲哚酮骨架。该方法具有无需添加光催化剂和反应条件温和的优点 (Scheme 1-18)。



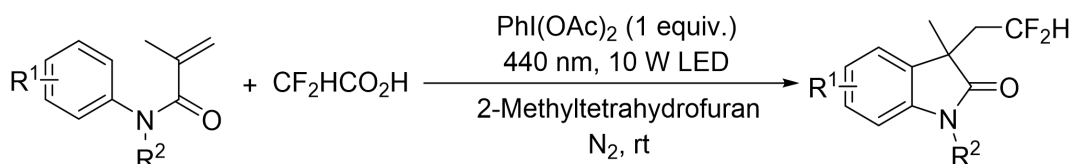
Scheme 1-18 Katritzky 盐与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺自由基串联环化反应

2021 年, 张俊民课题组^[40]报道了光诱导四三苯基膦铯催化的烷基溴化物与 *N*-芳基丙烯酰胺的自由基串联环化反应。该体系有着非常好的官能团兼容性, 在蓝光的照射下, 以 26-86% 的产率合成了一系列烷基化的吲哚酮化合物 (Scheme 1-19)。



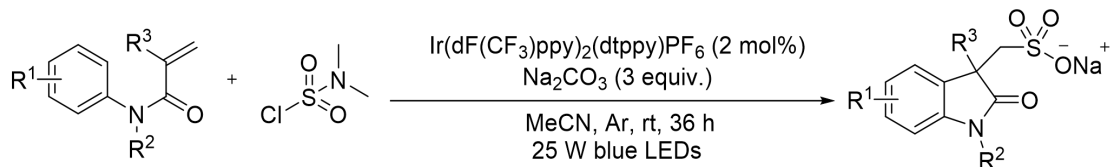
Scheme 1-19 光诱导的钯催化的烷基吲哚酮衍生物的合成

2021 年, 何卫民课题组^[41]报道了光诱导的 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺和二氟乙酸的二氟甲基芳化串联环化反应。该体系无需外加光敏剂和添加剂, 以 80-97% 的产率得到一系列二氟甲基化的吲哚酮衍生物 (Scheme 1-20)。



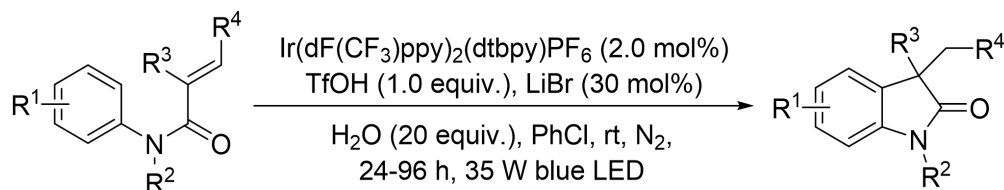
Scheme 1-20 二氟乙酸与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

2021 年, 汪清民课题组^[42]报道了可见光诱导的 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺和二甲基磺酰氯串联反应。在 $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtpy})\text{PF}_6$ 和 Na_2CO_3 的作用下, 二甲基磺酰氯和 *N*-芳基丙烯酰胺发生反应, 以中等到良好的产率得到各种含磺酸盐结构单元的吲哚酮化合物 (Scheme 1-21)。



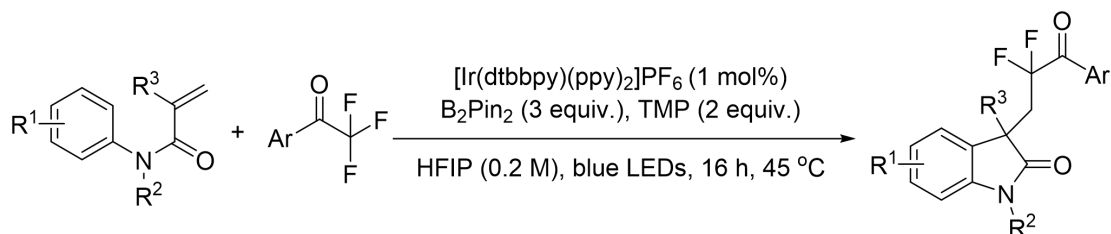
Scheme 1-21 光诱导的二甲基磺酰氯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应

2021 年, 黄华文课题组^[43]开发了质子耦合电子转移 (PCET) 调控的吲哚酮合成新方法。该体系采用化学计量的三氟甲磺酸作为质子源, 辅以光敏剂 $\text{Ir}(\text{III})$ 配合物 ($\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$), 在可见光驱动下实现 *N*-芳基丙烯酰胺的分子内氢芳基化过程。研究发现, 溴化锂与水构成的协同体系可显著提高反应速率, 同时发现体系中存在竞争性副反应路径, 生成少量的二氢喹啉酮类副产物 (Scheme 1-22)。



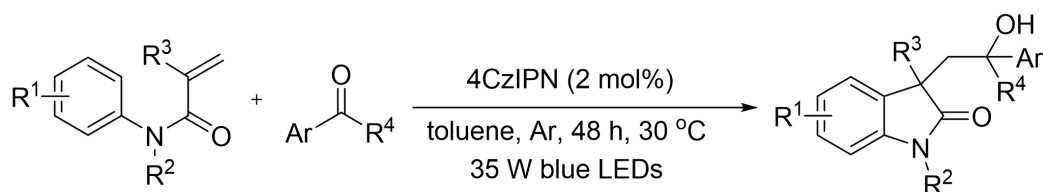
Scheme 1-22 通过质子耦合电子转移 (PCET) 调控的吲哚酮合成新方法

2022 年, Chatterjee 课题组^[44]报道了光诱导的 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺和三氟甲基酮串联反应。该体系可以选择性的活化三氟甲基酮中的单一碳氟键, 在光催化剂 $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ 作用下, *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺和三氟甲基酮反应, 以 41-82% 的产率得到一系列含二氟甲基酮结构单元的吲哚酮产物 (Scheme 1-23)。



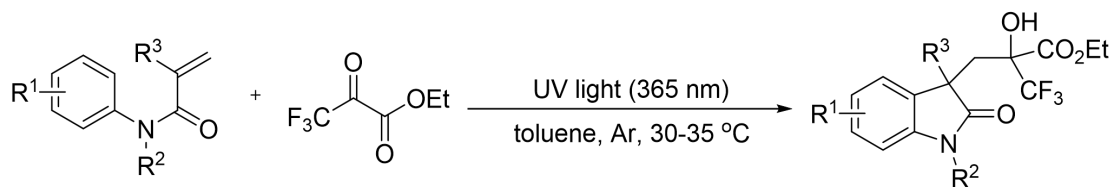
Scheme 1-23 光诱导的三氟甲基酮与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

2022 年, 黄华文课题组^[45]又报道了在无金属和无添加剂的条件下, 羰基化合物与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应。在光催化剂 4CzIPN 的作用下, *N*-芳基甲基丙烯酰胺和羰基化合物发生反应, 得到各种含羟烷基结构单元的吲哚酮化合物 (Scheme 1-24)。



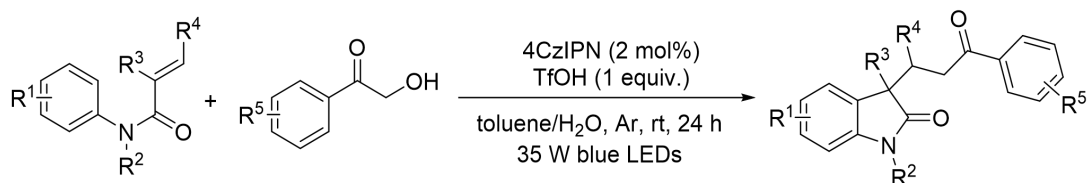
Scheme 1-24 光诱导的羰基化合物与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的串联反应

2022 年, 基于前期研究工作, 黄华文团队^[46]又报道了 *N*-芳基丙烯酰胺和三氟丙酮酸乙酯的串联反应。在紫外灯的照射下, 三氟丙酮酸乙酯形成活化中间体。此活性物种与 *N*-芳基丙烯酰胺发生自由基串联反应, 以 52-89% 的收率得到了一系列含三氟甲基取代基的吲哚酮衍生物 (Scheme 1-25)。



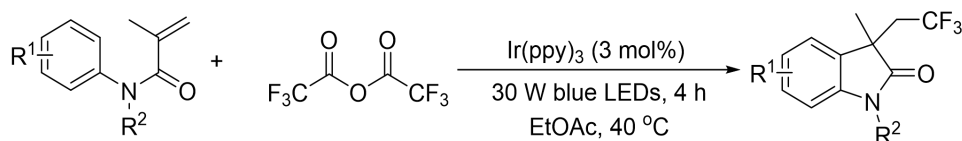
Scheme 1-25 光诱导的三氟丙酮酸乙酯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙甲基烯酰胺的串联反应

2023 年, 黄华文课题组^[47]又报道了光介导的羟基苯乙酮与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应。该体系拥有广泛的底物范围, 在蓝光的照射下, 以中等到良好的产率合成了一系列含芳基醛结构的吲哚酮化合物 (Scheme 1-26)。



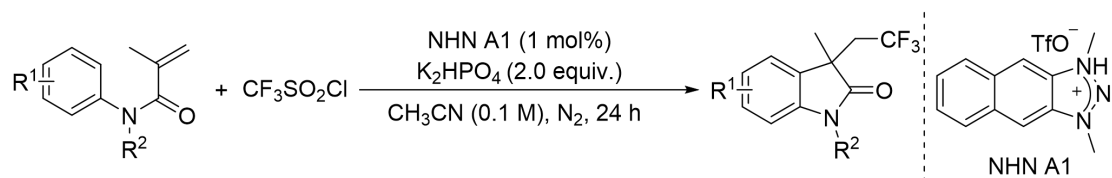
Scheme 1-26 光诱导的羟基苯乙酮与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

2023 年, 潘玲课题组^[48]报道了在蓝灯的照射下, 三氟乙酸酐与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应, 该体系以 47-81% 的产率合成了一系列三氟甲基化的吡啶酮骨架 (Scheme 1-27)。



Scheme 1-27 光诱导的三氟乙酸酐与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

2023 年, 陈祥雨课题组^[49]报道了在蓝光照射下, 三氟甲磺酰氯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应, 在该体系中, 氮杂环氮翁离子(NHNs)可以和三氟甲磺酰氯形成感光复合物, 然后失去氯负离子、二氧化硫形成氮杂环氮翁离子和三氟甲基自由基, 三氟甲基自由基与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺反应生成一系列三氟甲基化的吡啶酮衍生物 (Scheme 1-28)。



Scheme 1-28 光诱导的三氟甲磺酰氯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

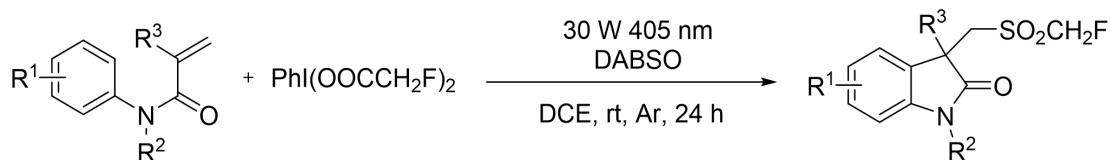
2023 年, Molander 课题组^[50]报道了光诱导的三氟乙酸乙酯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应。该体系无需加入过渡金属催化剂, 只需加入催化量的芳基硫酚和当量的甲酸钠和碱, 在紫外灯的照射下, *N*-芳基丙烯酰胺和三氟乙酸乙酯反应生成各种含二氟乙酸乙酯结构单元的吡啶酮产物 (Scheme 1-29)。



Scheme 1-29 光诱导的三氟乙酸乙酯与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的反应

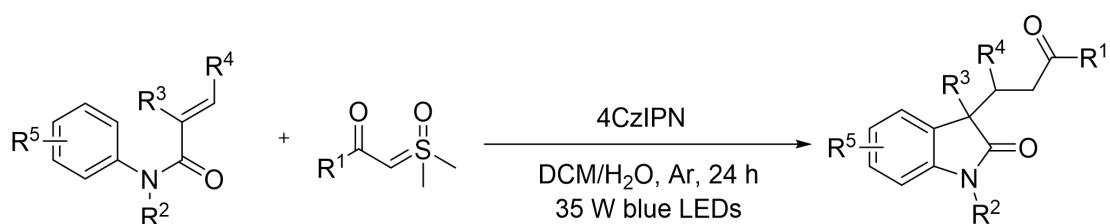
2023 年, 阳华课题组^[51]报道了可见光诱导的 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺、三价

碘试剂与固态二氧化硫(DABSO)的单氟甲基磺酰化反应。机理研究表明, $\text{PhI}(\text{OOCCH}_2\text{F})_2$ 脱羧形成单氟甲基自由基和中间体碘(II)自由基, 其与 DABSO 作用形成单氟甲基磺酰自由基, 在碘(II)自由基的存在下, *N*-芳基丙烯酰胺和单氟甲基磺酰自由基发生反应获得一系列含单氟甲基磺酰结构单元的吲哚酮化合物 (Scheme 1-30)。



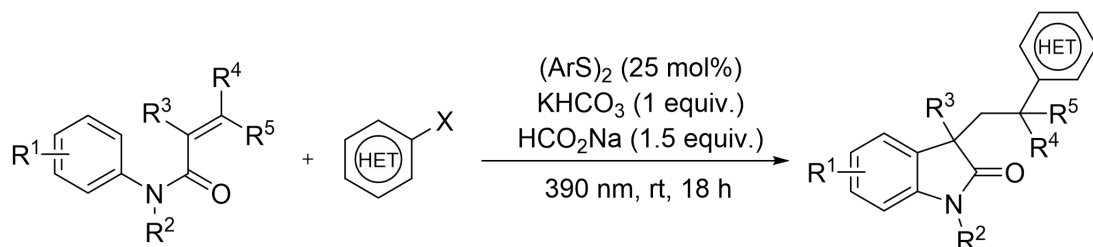
Scheme 1-30 光诱导的三价碘试剂与 *N*-芳基丙烯酰胺的串联反应

2023 年, 黄华文课题组^[52]报道了磺基氧鎓叶立德与 *N*-烷基-*N*-芳基丙烯酰胺的串联反应。实验表明, 磺基氧鎓叶立德与水的直接还原可高效释放对应碳氢化合物; 在 4CzIPN 和蓝光的作用下, 磺基氧鎓叶立德与 *N*-芳基丙烯酰胺反应得到各种含羰基结构单元的吲哚酮化合物 (Scheme 1-31)。



Scheme 1-31 可见光驱动磺基氧鎓叶立德光氧化还原反应

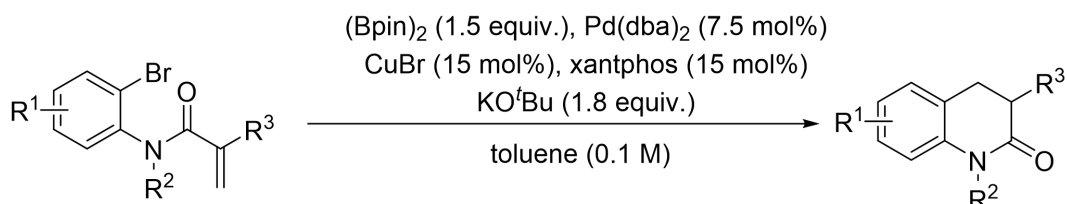
2023 年, Molander 课题组^[53]报道了芳基卤化物与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的自由基加成环化反应。该体系下, 芳基过硫醚与甲酸钠生成芳基硫负离子, 它吸收紫光得到激发态的芳基硫负离子; 激发态的芳基硫负离子将芳基卤化物还原为芳基自由基, 然后和 *N*-芳基甲基丙烯酰胺发生串联环化反应, 以 20-77% 的产率合成了多种芳基化的吲哚酮产物 (Scheme 1-32)。



Scheme 1-32 光诱导的芳基卤化物与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的串联反应

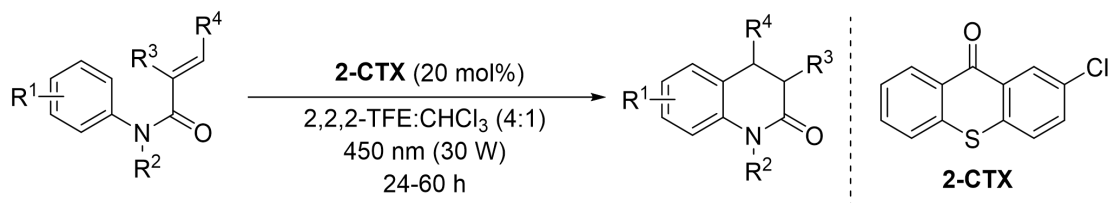
1.3 通过分子内环化反应合成 3, 4-二氢喹啉酮及其衍生物

2018 年, Song 课题组^[54]开发了一种基于铜/钯双金属协同催化的硼化-偶联新策略, 实现了不饱和酰胺的高选择性反马氏氢芳基化反应。Cu(I)催化硼化反应生成烯丙基硼酸酯中间体, Pd(0)接力完成分子内 C(sp²)-C(sp³)偶联, 通过硼化步骤的立体电子效应调控, 实现β-位选择性芳基化 (Scheme 1-33)。



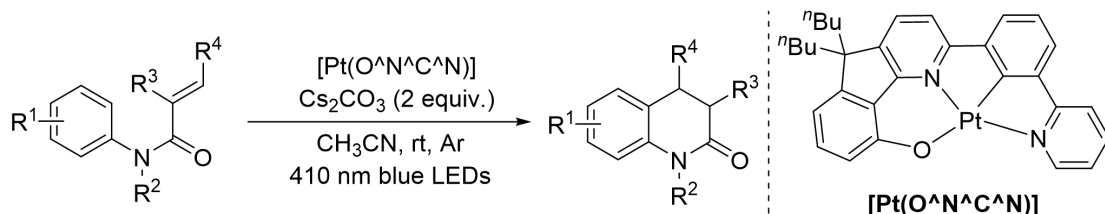
Scheme 1-33 铜/钯协同催化不饱和酰胺串联反马氏氢芳基化反应

2021 年, Petersen 课题组^[55]发展了一种基于噻吨酮三重态激发态能量转移的光催化新策略, 构建了可见光驱动下 6π-光环化反应合成 3, 4-二氢喹啉酮的高效合成体系。该体系实现了无金属参与的 C(sp²)-H/C(sp³)-H 双活化芳基化过程, 其核心在于光敏剂噻吨酮通过激发态能量转移精准调控反应物的电子跃迁路径, 促使分子内[6π]电子环化有序进行 (Scheme 1-34)。



Scheme 1-34 基于噻吨酮三重态能量转移合成 3, 4-二氢喹啉酮类化合物

2021 年, Che 课题组^[56]开发了一种基于铂基光敏配合物[Pt(O[^]N[^]C[^]N[^])]的可见光催化体系, 实现了丙烯酸苯胺类化合物的分子内环化反应。该方法 [Pt(O[^]N[^]C[^]N[^])]中 O[^]N[^]C[^]N[^] 四齿配体通过强场效应稳定金属中心, 显著增强光吸收效率, 并且通过底物电子效应与空间位阻协同控制反应路径 (Scheme 1-35)。



Scheme 1-35 可见光诱导铂配合物催化烯烃氢芳基化及环化反应

1.4 小结与展望

作为优势药效团，吲哚酮及 3, 4-二氢喹啉酮类化合物广泛分布于生物碱及某些临床药物分子骨架中，其高效合成方法是有机化学工作者研究的热点。*N*-芳基甲基丙烯酰胺廉价易得，已成为合成此类杂环化合物的首选前体。光诱导的 *N*-芳基甲基丙烯酰胺自由基环化反应，近期取得了重要进展。传统钯/铜催化体系虽能实现分子内 Heck 型环化，却面临预官能化需求(需预先引入卤素导向基)、过渡金属残留风险，以及底物兼容性受限等瓶颈。相较之下，光催化技术^[57-60]在药物中间体合成中展现出独特优势，其通过可见光驱动电子激发态反应，实现了传统热力学或过渡金属催化难以实现的化学转化路径。其核心优势体现在：反应条件温和、绿色可持续性。

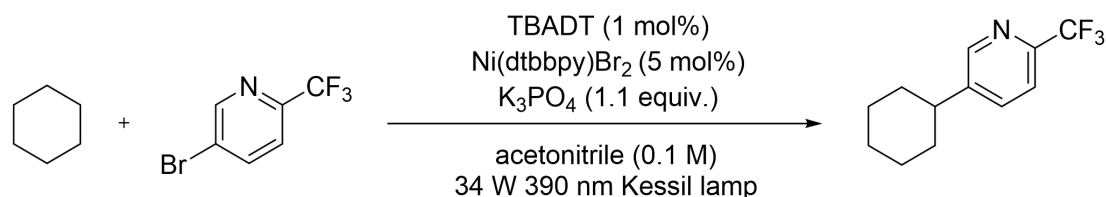
基于以上文献的启发和实验室前期工作基础，本文拟通过光促进 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的自由基环化反应来合成吲哚酮和 3, 4-二氢喹啉酮类化合物，发展其温和、高效的合成新方法。

第 2 章 光催化环烷烃与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的串联反应

2.1 研究背景

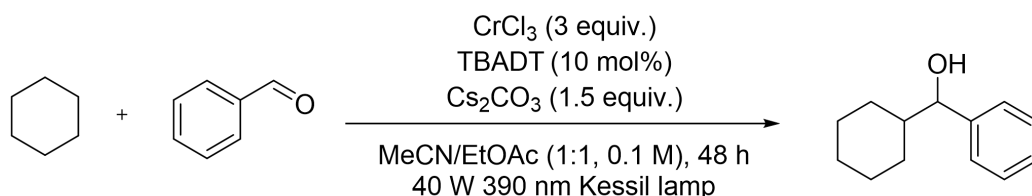
惰性 C(sp³)-H 键的选择性活化始终是有机合成领域的核心挑战，其中环烷烃（如环己烷、降冰片烷）因其高键解离能及立体电子效应，成为验证新催化体系的“试金石”。传统过渡金属催化虽可实现环烷烃官能化，但受限于严苛的反应条件及不可避免的β-H 消除副反应，限制了其在复杂分子修饰中的应用。光催化氢原子转移（HAT）策略的兴起为环烷烃活化提供了新的解决方案：以十聚钨酸盐（TBADT）^[61-66]为例，其激发态可通过极性匹配机制选择性攫取环烷烃轴向 C-H 键的氢原子，生成烷基自由基。该自由基可进一步与烯烃、炔烃等受体发生区域选择性加成，高效构建多取代环状分子。与热力学路径相比，该光驱动过程在室温下即可实现，且无需预官能化，原子经济性提升达 40%以上。环烷烃活化的深层价值更体现在药物化学领域：通过后期 C-H 键定向修饰，可直接将廉价烃类转化为具有生物活性的分子，显著缩短合成路线。

2018 年，MacMillan 课题组^[67]开发了一种新型光-镍双催化体系，通过十聚钨酸盐（TBADT）介导的氢原子转移（HAT）与镍催化交叉偶联协同作用，实现了惰性 C(sp³)-H 键的直接芳基化。该策略无需预官能化步骤，可以直接利用天然产物及简单化工原料一步构建 C(sp³)-C(sp²)键（Scheme 2-1）。



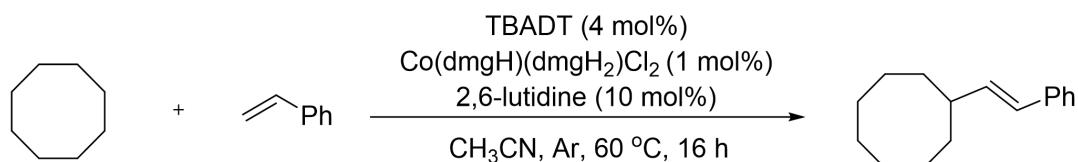
Scheme 2-1 十聚钨酸盐与镍协同催化实现脂肪族 C-H 键的直接芳基化

2020 年，Akai 课题组^[68]报道了一种惰性 C-H 键与醛的亲核加成反应的新策略。通过十聚钨酸盐光催化剂介导的氢摄取产生碳自由基中间体，继而经铬盐捕获发生还原性自由基-极性交叉（RRPC）反应（Scheme 2-2）。

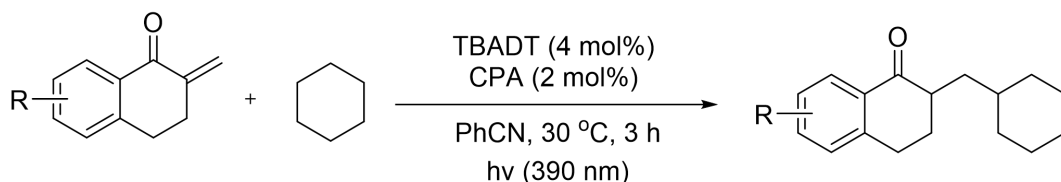


Scheme 2-2 醛与非活化烃类的还原性自由基-极性交叉反应

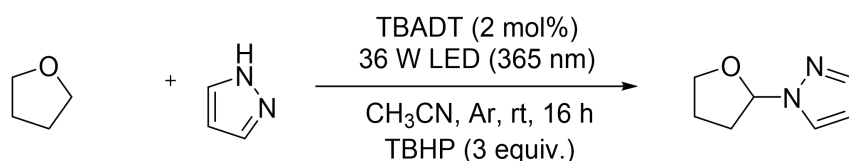
2020 年, Wu 课题组^[69]开发了一种无需外加氧化剂的光催化方法, 可直接实现烷烃和醛类化合物与芳基烯烃的烯基化反应。该反应以烷烃和醛类化合物为限制试剂, 成功应用于精细化学品和药物分子的后期修饰 (Scheme 2-3)。

**Scheme 2-3** 光诱导的烷烃与醛类化合物的位点选择性芳基烯基化反应

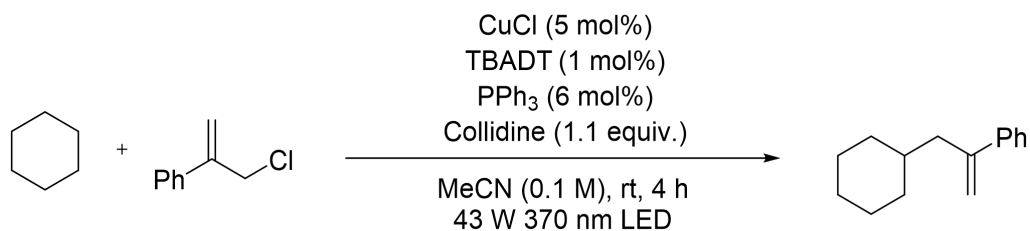
2020 年, Wang 课题组^[70]报道了在四丁基十钨酸铵 (TBADT) 和手性螺环磷酸的共同作用下, 成功实现了未活化烃类与环外烯酮的光介导不对称 C-H 官能化反应。该反应体系对多种官能团均表现出良好的兼容性 (Scheme 2-4)。

**Scheme 2-4** 光介导未活化烃类与环外烯酮的不对称 C-H 官能化反应

2021 年, Noel 课题组^[71]首次实现了十钨酸盐氢原子转移光催化体系与氧化自由基-极性交叉 (RPC) 机制的协同作用, 成功开发了一种氧化型 C(sp³)-H 键杂芳基化新方法, 该方法有着广泛的底物兼容性, 还可用于生物活性分子后期修饰 (Scheme 2-5)。

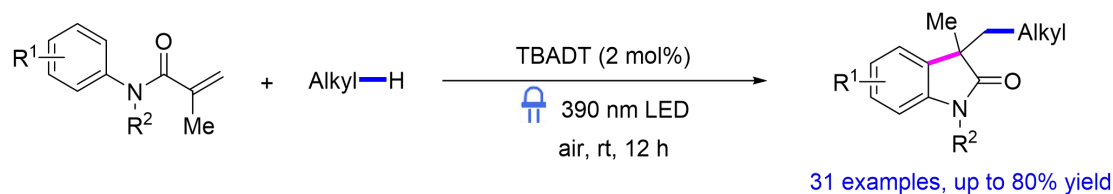
**Scheme 2-5** 十聚钨酸盐介导的 C(sp³)-H 键杂芳基化反应

2022 年, Fananas-Mastral 课题组^[72]报道了一种光催化双金属协同策略, 实现了脂肪族 C-H 键与简单烯丙基氯的直接偶联。该体系通过十聚钨酸盐阴离子介导的氢原子转移产生亲核碳自由基, 随后与铜配位的活化烯丙基 π -烯烃发生亲核取代, 最终完成 C-C 键构筑 (Scheme 2-6)。



Scheme 2-6 通过 W/Cu 协同光催化实现非活化烷烃的直接 C-H 烯丙基化

基于以上文献的启发,本研究致力于发展一种高效、条件温和的方法来合成吡啶酮类化合物。经实验探索,成功实现了光促进十聚钨酸盐(TBADT)催化 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺和环烷烃串联环化制备吡啶酮类化合物。



2.2 反应条件优化

以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和环己烷 (**2a**) 为模版反应, 分别对溶剂、波长、功率、催化剂用量、反应时间等方面进行优化以确定最佳反应条件。

Table 2-1 反应条件优化 ^a

Entry	LED (nm)	Solvent	Yield ^b (%)
1	390 (40 W)	MeCN	78
2	390 (40 W)	MeCN	0 ^c
3	in dark	MeCN	0
4	390 (40 W)	MeCN	0 ^d , 76 ^e
5	390 (40 W)	PhCN	36
6	390 (40 W)	Acetone	65
7	390 (40 W)	DCM	52
8	390 (40 W)	DCE	58

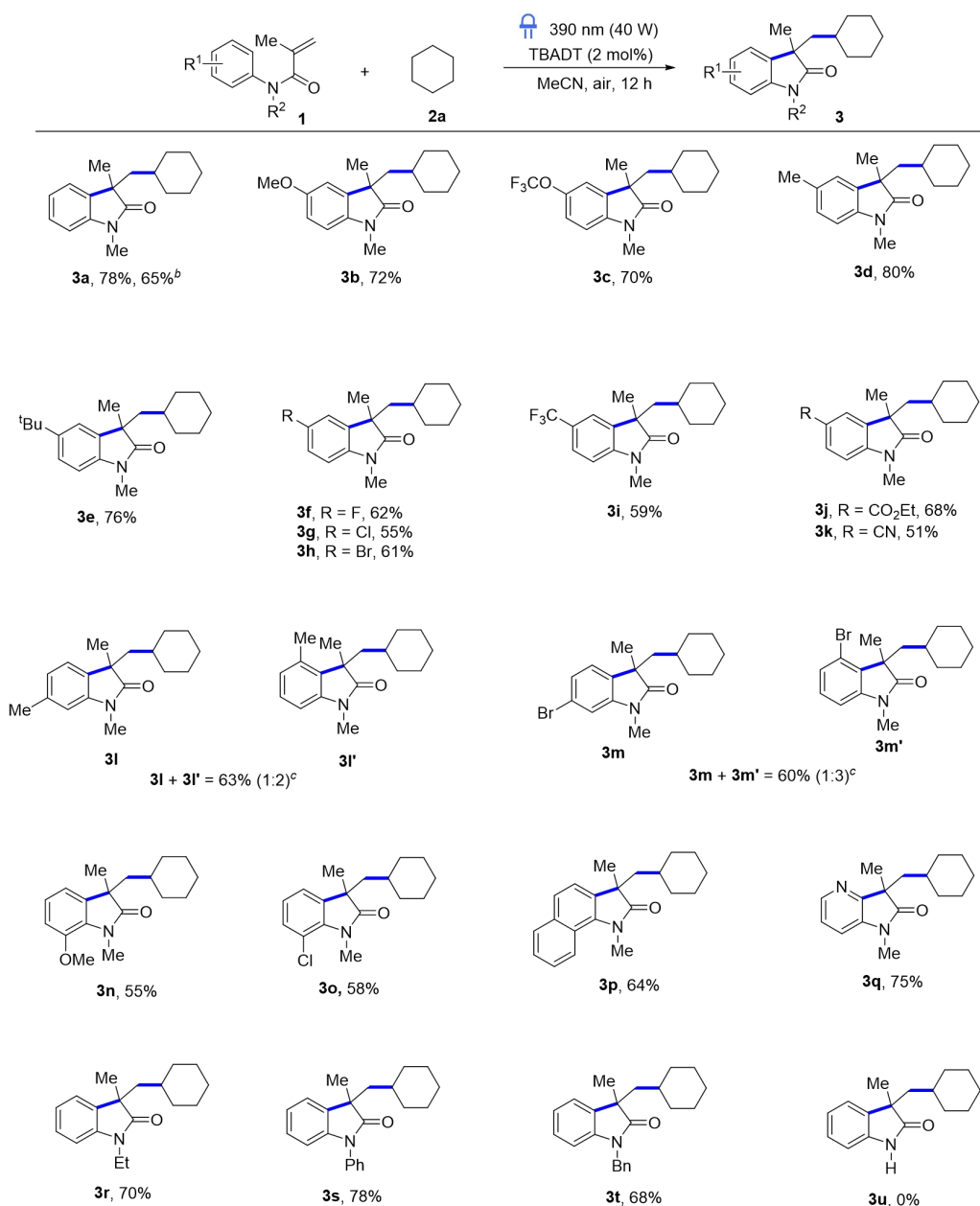
9	390 (40 W)	PhCF ₃	0
10	390 (40 W)	DMF	0
11	390 (40 W)	EtOAc	0
12	370 (40 W)	MeCN	70
13	427 (40 W)	MeCN	39
14	390 (10 W)	MeCN	45
15	390 (20 W)	MeCN	54
16	390 (40 W)	MeCN	48 ^f , 76 ^g
17	390 (40 W)	MeCN	50 ^h , 75 ⁱ

^aReaction conditions: **1a** (0.20 mmol), **2a** (1.0 mL) and TBADT (2 mol%) in solvent (2.0 mL) at room temperature under LED irradiation in air for 12 h unless otherwise stated. ^bIsolated yield. ^cwithout TBADT. ^dUnder N₂ atmosphere. ^eWith an oxygen balloon. ^fTBADT (1 mol%). ^gTBADT (3 mol%). ^h9 h. ⁱ15 h.

为了确定最佳反应条件，对该反应的条件做了一系列优化。如 Table 2-1 所示，当以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和环己烷 (**2a**) 为反应底物，MeCN (2 mL) 作为溶剂，TBADT (2.0 mol%) 为光催化剂，在空气气氛下用 390 nm 紫光 LED (40 W) 照射，在石英管中搅拌反应 12 h，以 78% 的产率得到了目标产物 **3a** (entry 1)。当该反应在没有光催化剂 (TBADT) 和黑暗的情况下，不能得到目标产物 **3a** (entries 2-3)。令人遗憾的是该反应在氮气氛围下不能得到目标产物 **3a**，而在氧气球氛围下则可以 76% 的产率得到目标产物 **3a**，实验表明氧气是该反应的必要条件 (entry 4)。随后又对该反应的溶剂进行了筛选，当使用苯甲腈 (PhCN) 作为溶剂进行反应时，**3a** 的产率显著降低 (36%，entry 5)。当使用丙酮 (Acetone) 作为溶剂进行反应时，**3a** 的产率略微降低 (65%，entry 6)。当使用卤代烃 (DCE) 和 (DCM) 作为溶剂进行反应时，以中等至良好的产率得到目标产物 **3a** (entries 7-8)。而当使用三氟甲苯 (PhCH₃)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙酸乙酯 (EtOAc) 作为溶剂进行反应时，均不能得到目标产物 **3a** (entries 9-11)。由此可见，该反应最佳溶剂为乙腈 (MeCN)。随后，对该反应光源的波长进行了筛选，当使用 370 nm 的紫外灯为光源时，该反应以 70% 的产率得到目标产物 **3a** (entry 12)。当使用 427 nm 的蓝光为光源时，该反应仍然可以发生，并以 39% 的产率得到目标产物 **3a** (entry 13)。由此可见，该反应

光源最佳波长为 390 nm。随后, 又对该反应紫外灯的功率进行了筛选, 当功率降低时, 反应产率逐渐降低。由此可见, 该反应紫外灯的最佳功率为 40 W (entries 14-15)。最后, 对该反应的催化剂用量和时间进行了筛选, 由表可知, 该反应催化剂 (TBADT) 最佳用量为 2 mol%, 反应最佳时间为 12 h (entries 16-17)。综上所述, 该反应的最佳条件为: 以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 0.2 mmol) 和环己烷 (**2a**, 1 mL) 为反应底物, MeCN (2 mL) 作为溶剂, TBADT (2.0 mol%) 为光催化剂, 在室温空气气氛下用 390 nm (40 W) 紫光 LED 照射, 在石英管中搅拌反应 12 h。

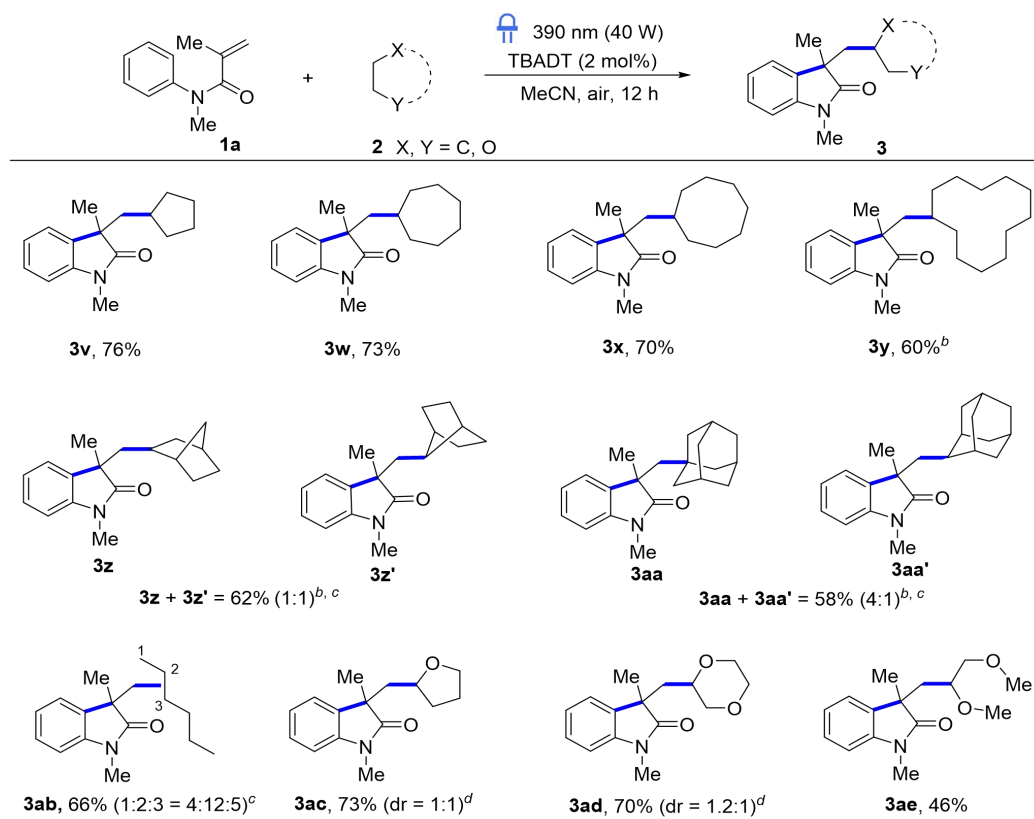
2.3 反应底物拓展



^aReaction conditions: **1** (0.20 mmol), **2a** (1.0 mL) and TBADT (2 mol%) in MeCN (2.0 mL) at room temperature under 390 nm LED (40 W) irradiation in air for 12 h, isolated yields of the products. ^bThe reaction was carried out on 6.0 mmol scale. ^cThe ratio of the mixture of regioisomers was determined by ¹H NMR.

Scheme 2-7 底物拓展 I

为探究该串联环化反应的广谱性，在优化条件下考察了不同取代基的 *N*-芳基丙烯酰胺的范围，结果如图所示（Scheme 2-7）。首先，考察了取代基 R¹ 对 *N*-芳基丙烯酰胺苯环的影响。总的来说，该反应对取代基的性质不太敏感，*N*-芳基部分对位上的供电子基（OMe, OCF₃, Me, ^tBu）和吸电子取代基（F, Cl, Br）都具有良好的耐受性，以 61-80% 的产率提供所需的产物。值得注意的是，较强的吸电子基团，如 CF₃, CO₂Et 和 CN 在该反应中也可兼容，但以较低的产率生成所需的产物。然而，当取代基（Me 和 Br）位于底物芳香环的间位位置时，反应产生区域异构体（**3l/3l'**）和（**3m/3m'**）。此外，邻位取代基的空间效应对该反应影响不大，得到的产物（**3n** 和 **3o**）的产率分别为 55% 和 58%。在底物中引入萘也得到了目标产物（**3p**），产率为 64%。有趣的是，当 *N*-甲基-*N*-(3-吡啶基) 甲基丙烯酰胺参与该反应时，只有一个单一的区域异构体（**3q**），产率为 75%。此外，具有不同 *N* 取代基（Et, Ph, Bn）的 *N*-芳基甲基丙烯酰胺底物也能顺利进行反应，以 68-78% 的产率得到预期产物。令人遗憾的是，当使用 *N*-苯基甲基丙烯酰胺进行转化时，没有得到相应的产物，并且回收了原料。我们对该反应进行了放大实验，当 1.05 g *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺（**1**, 6.0 mmol）参与该反应时，在标准条件下，以 65% 的收率分离出目标产物 **3a**。

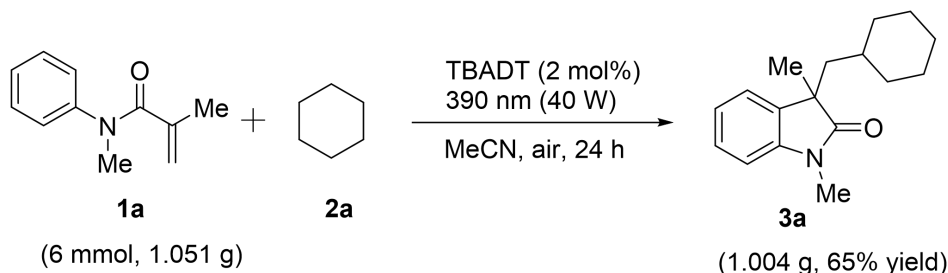


^aReaction conditions: **1a** (0.20 mmol), **2** (1.0 mL) and TBADT (2 mol%) in MeCN (2.0 mL) under 390 nm LED (40 W) irradiation at room temperature for 12 h, isolated yields of the products. ^bCsp³ - H compound (3.0 mmol) was added. ^cThe ratio of the mixture of regioisomers was determined by ¹H NMR. ^dd.r. was calculated from the ¹H NMR of the mixture.

Scheme 2-8 底物拓展 II

随后，对烷烃的广谱性也进行了考察，结果如图所示（Scheme 2-8）。首先，对几种环烷烃进行了考察，结果表明，以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺（**1a**）为反应底物，不同的环烷烃反应顺利进行，产率为 60-76%。值得一提的是，当用降冰片烷和金刚烷进行反应时，以中等产率得到了区域异构体（**3z/3z'** 和 **3aa/3aa'**）。此外，*N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺（**1a**）与正己烷反应时，得到一个 1°和两个 2°C(sp³)-H 功能化区域异构体产物（**3ab**），反应分离得到了 66% 的总收率的混合物。此外，四氢呋喃、1, 4-二氧六环和 1, 2-二甲氧基乙烷也可参与该转化，以 46-73% 的产率得到所需的产物（**3ac-3ae**）。遗憾的是，甲苯在该方案下并不兼容，没有得到所需的产品，并且回收了起始原料 **1a**。

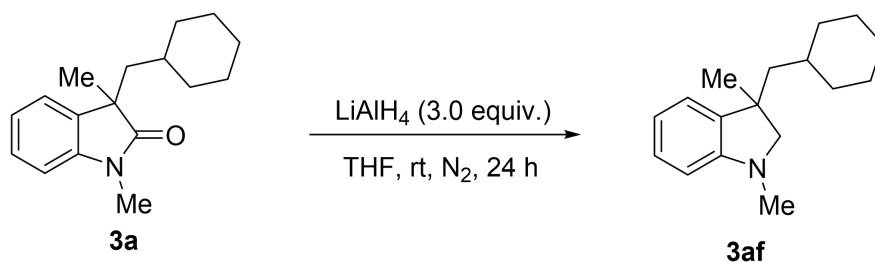
2.4 克级实验



Scheme 2-9 克级实验

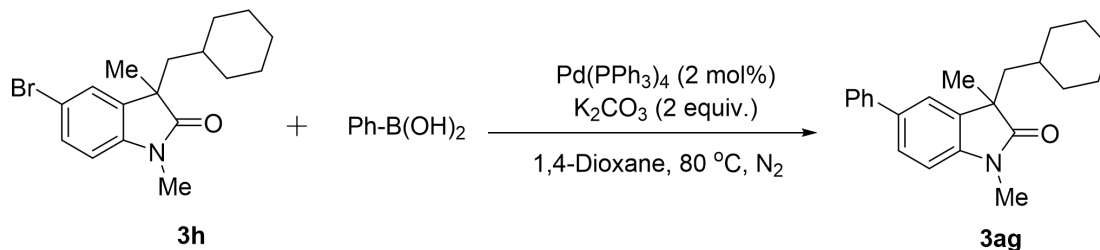
我们以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和环己烷 (**2a**) 为反应底物进行了克级实验。如图所示 (Scheme 2-9), 当 1.051 g (6 mmol) 的 **1a** 和环己烷在标准反应条件下进行自由基串联环化反应, 以 65% 产率得到了目标产物 **3a**。

2.5 烷基化吡啶酮的衍生化反应



Scheme 2-10 **3a** 的还原反应

为了探索 **3a** 的合成用途, 我们对 **3a** 进行了衍生化反应。如图所示 (Scheme 2-10), 将产物 **3a** (0.2 mmol, 51.5 mg)、 LiAlH_4 (0.6 mmol, 22.8 mg) 和 THF (2.0 mL) 加入到配有磁力搅拌棒的 10 mL 烘箱干燥反应容器中。反应混合物在 N_2 气氛下室温剧烈搅拌 24 h。加入 3 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (4×6 mL) 萃取产物 **3af**。分离的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后抽滤。有机溶剂在旋转蒸发仪减压蒸发。粗产物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=100:1) 纯化, 以 63% 产率得到目标产物 (**3af**)。



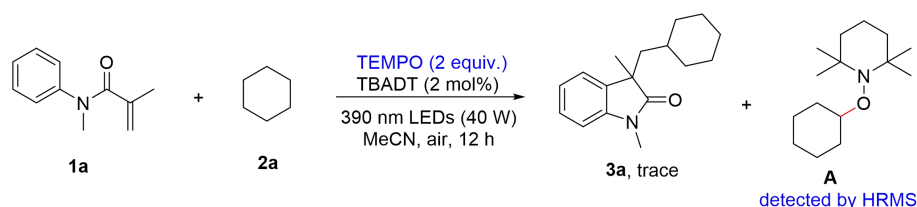
Scheme 2-11 **3h** 参与的偶联反应

为了探索 **3h** 的合成用途，我们对 **3h** 进行了衍生化反应。如图所示 (Scheme 2-11)，将底物 **3h** (0.2 mmol, 67.3 mg)、Ph-B(OH)₂ (0.24 mmol, 29.3 mg)、K₂CO₃ (0.4 mmol, 55.3 mg)、Pd(PPh₃)₄ (0.004 mmol, 4.6 mg) 和 1, 4-二氧六环 (2.0 mL) 加入装有磁搅拌棒的 10 mL 烘箱干燥反应容器中。反应混合物在 80 °C 的油浴中 N₂ 气氛下剧烈搅拌 36 h。加入 3 mL 水淬灭反应，用乙酸乙酯 (4×6 mL) 萃取产物 **3ag**。分离的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，然后抽滤。有机溶剂在旋转蒸发仪减压蒸发。粗产物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=9:1) 纯化，以 55% 产率得到目标产物 (**3ag**)。

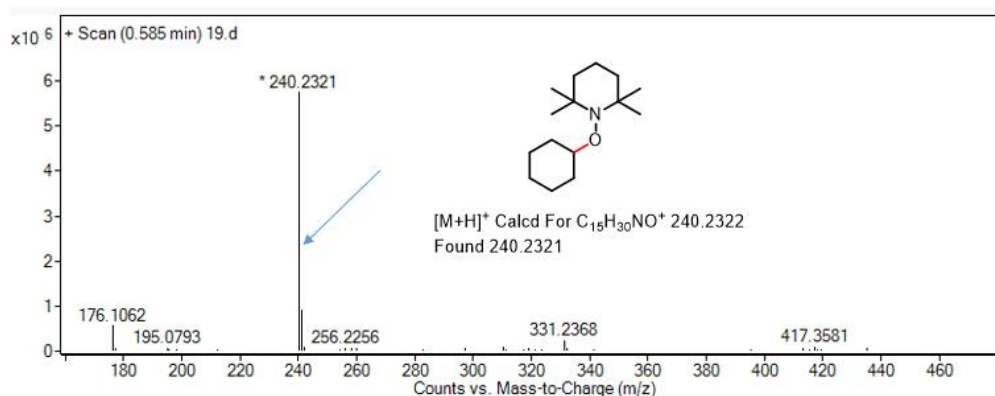
2.6 反应机理探究

2.6.1 自由基淬灭实验

为了探究该反应机理，进行了自由基淬灭实验，在一个装有磁力搅拌棒的 25 mL 烘干石英管中加入 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 35.0 mg, 0.20 mmol)、环己烷 (**2a**, 1 mL)、TBADT (13.3 mg, 2 mol%)、TEMPO (62.5 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) 和乙腈 (2.0 mL)。将反应混合物置于空气环境下，在 390 nm (40 W) 的 LED 照射下室温搅拌 12 h，反应完成后在混合物中检测到微量的 **3a**，并通过 HRMS 分析检测到相应的加合物 **A**，表明该转化可能涉及自由基过程，结果如图所示 (Scheme 2-12)。

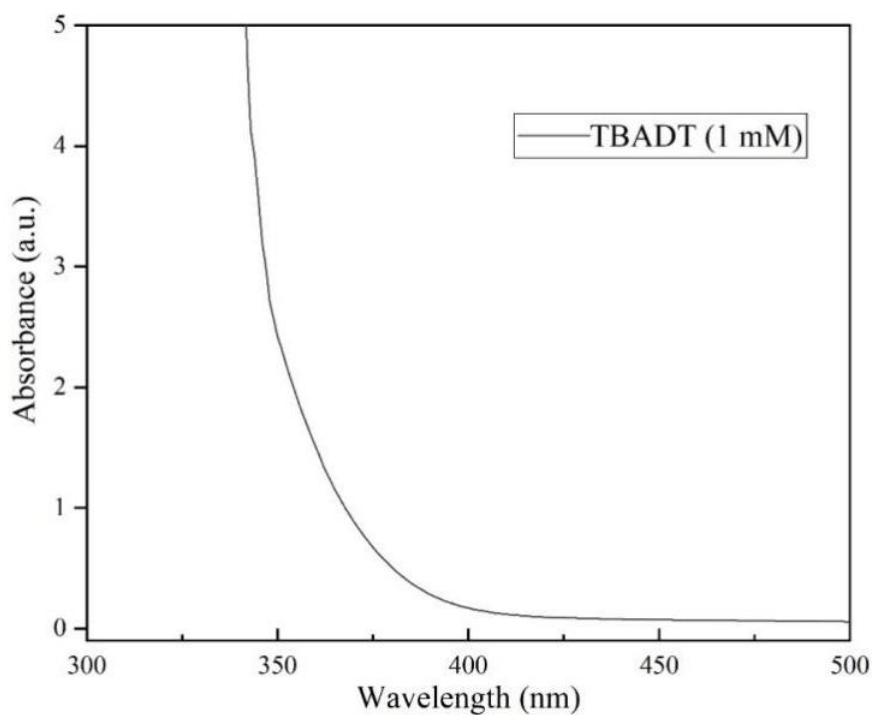


Scheme 2-12 自由基淬灭实验



Scheme 2-13 环己基自由基加合物的高分辨质谱

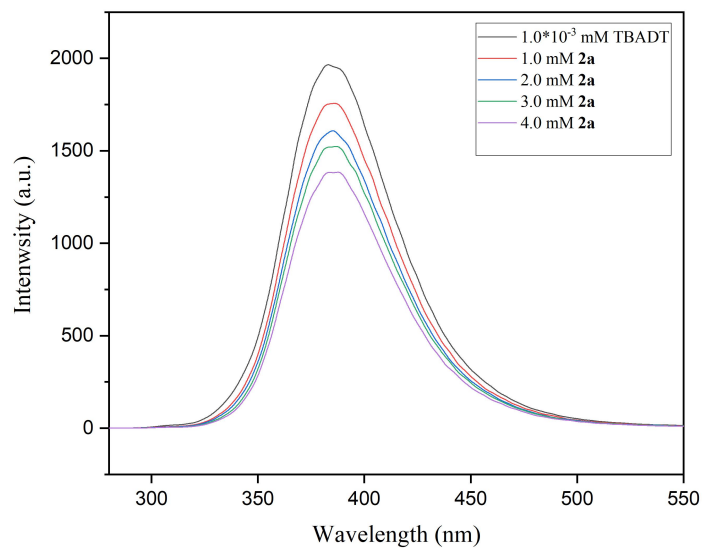
2.6.2 紫外吸收光谱



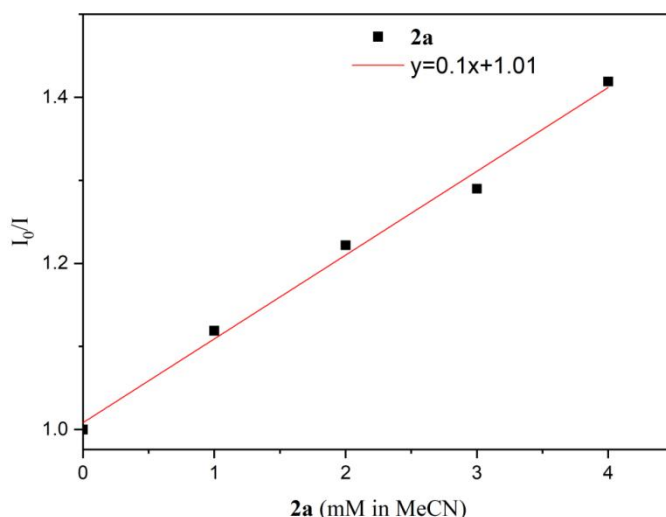
Scheme 2-14 TBADT 在乙腈中的吸收光谱

在 UV-Visible U-4100 分光光度计上记录紫外/可见吸收光谱，如图所示（Scheme 2-14）。TBADT 的吸收光谱从 300 nm 到 420 nm 有较宽的吸收范围，所用波长 390 nm 处于它的吸收光谱范围内。

2.6.3 荧光淬灭实验



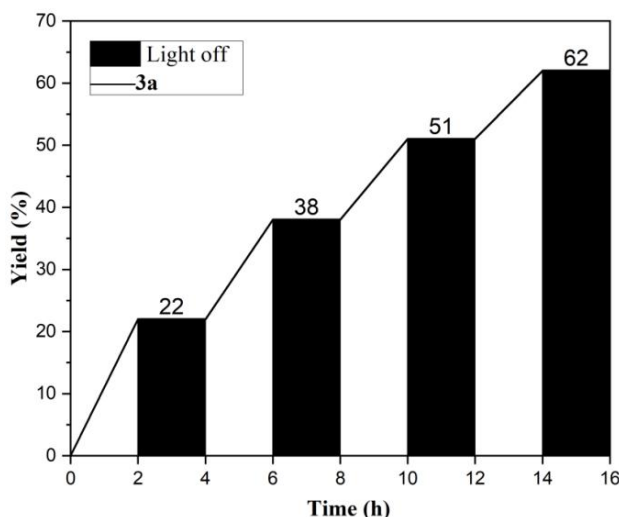
Scheme 2-15 环己烷（2a）对 TBADT 的淬灭



Scheme 2-16 环己烷 (2a) 的 Stern-Volmer 图

为了继续探究该反应可能的反应机理,开展了环己烷 (2a) 对 TBADT 的荧光淬灭实验。将 TBADT 溶解在 MeCN 溶液中,分批次加入环己烷。每次添加后记录发射光谱, TBADT 的发射强度变化明显。如图所示 (Scheme 2-15), 将得到的数据进行拟合, 拟合后可以看出 I_0/I 与环己烷 (2a) 浓度呈现线性关系。环己烷 (2a) 的加入对 TBADT 有明显的荧光淬灭作用, 说明该反应可能经历单电子转移过程。

2.6.4 开关灯实验

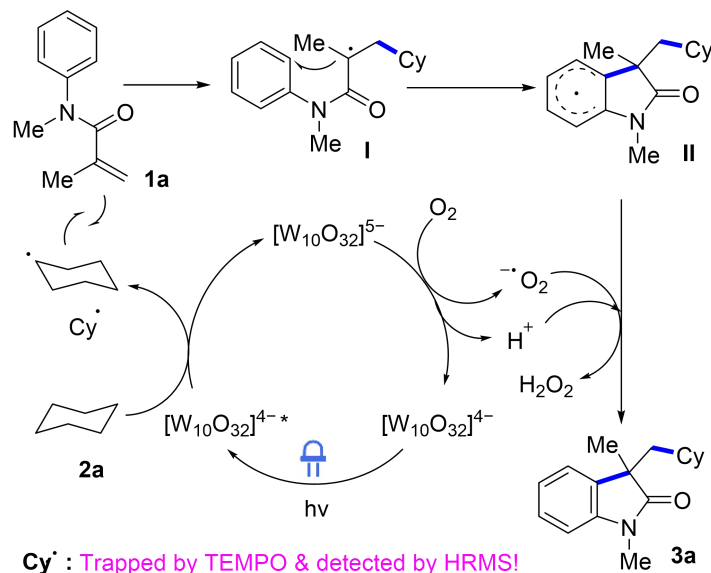


Scheme 2-17 开关灯实验

为了验证该反应是否需要持续光照,进行了开关灯实验研究。在一个装有磁力搅拌棒的 10 mL 干燥反应容器中,加入 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (1a, 35.0 mg, 0.20 mmol)、环己烷 (2a, 1 mL)、TBADT (13.3 mg, 2 mol%) 和乙腈 (2.0

mL)。室温下用 390 nm (40 W) LED 对反应进行间歇式光照，光照反应 2 h，停止光照反应 2 h。如图所示 (Scheme 2-17)，光照时 **3a** 的产率在不断上升，停止光照时 **3a** 的产率不再上升。该结果表明，持续光照对该反应是必要的。

2.6.5 可能的反应机理

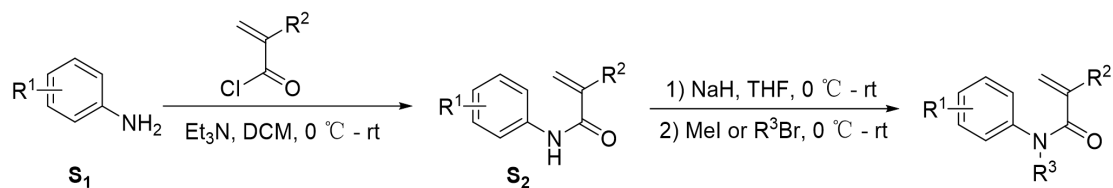


Scheme 2-18 可能的反应机理

基于自由基捕捉实验和荧光淬灭实验的结果以及相关的文献提出了可能的反应机理 (Scheme 2-18)。首先，在近紫外光的激发下， $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{4-}$ 变成激发态的 $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{4-*}$ ，然后选择性地从环己烷中摄取一个氢原子，形成相应的烷基自由基 ($\text{Cy}^\bullet$) 和还原态的十钨酸盐中间体 $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{5-}$ ，该中间体被氧气氧化后完成光催化循环，同时生成超氧自由基阴离子。随后，将 $\text{Cy}^\bullet$ 加成到 **1a** 的 C-C 双键上，生成中间体 **I**，然后进行分子内环化，生成自由基中间体 **II**。最后，中间体 **II** 在上述超氧自由基阴离子和氢离子存在下，通过氢原子转移 (HAT) 进一步转化为产物 **3a**。

2.7 实验部分

2.7.1 N-芳基甲基丙烯酰胺的制备

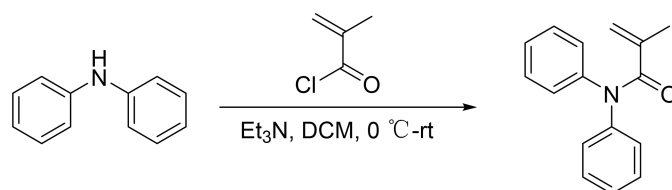


Scheme 2-19 N-芳基甲基丙烯酰胺的制备

在 0 °C 下, 向 S_1 (8.0 mmol) 和三乙胺 (1.6193 g, 16.0 mmol) 的二氯甲烷 (18.0 mL) 溶液中, 滴加甲基丙烯酰氯 (1.0036 g, 9.6 mmol), 滴加完后将所得溶液在室温下搅拌 12 h。反应完成后, 用乙酸乙酯和水对混合物进行萃取, 上层为有机相, 下层为水相, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 干燥完后进行抽滤, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到相应的酰胺 (S_2)。

在 0 °C 下, 向 20 mL 四氢呋喃中加入酰胺 S_2 (6.5 mmol, 1.0 equiv.), 并向溶液中分批加入氢化钠 (7.8 mmol, 1.2 equiv.)。在相同温度下搅拌 15 分钟后, 加入碘甲烷或 R^3Br (7.8 mmol, 1.2 equiv.)。将混合物升温至室温并搅拌 5 h。反应完成后, 用乙酸乙酯和水对混合物进行萃取, 上层为有机相, 下层为水相, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 干燥完后进行抽滤, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到相应产物。

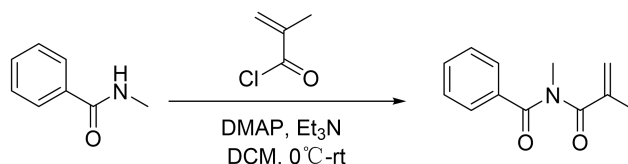
2.7.2 *N,N*-二苯基甲基丙烯酰胺的制备



Scheme 2-20 *N,N*-二苯基甲基丙烯酰胺的制备

在 0 °C 下, 向二苯胺 (8.0 mmol) 和 Et_3N (1.6193 g, 16.0 mmol) 的二氯甲烷 (18 mL) 溶液中, 滴加甲基丙烯酰氯 (1.0036 g, 9.6 mmol), 室温搅拌 12 h, 反应完成后, 用乙酸乙酯和水对混合物进行萃取, 上层为有机相, 下层为水相, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 干燥完后进行抽滤, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到 *N,N*-二苯基甲基丙烯酰胺 (1.367 g, 72% 产率)。

2.7.3 *N*-甲基丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺的制备

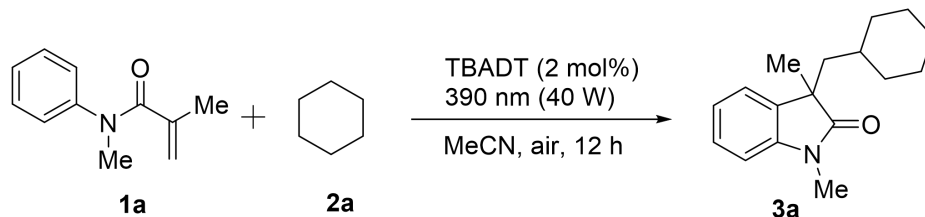


Scheme 2-21 *N*-甲基丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺的制备

在 0 °C 下, 向 *N*-甲基苯甲酰胺 (10.0 mmol)、 Et_3N (2.0241 g, 20.0 mmol)

和 DMAP (1.0 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中, 滴加甲基丙烯酰氯 (1.5682 g, 15.0 mmol), 室温搅拌 12 h, 反应完成后, 用乙酸乙酯和水对混合物进行萃取, 上层为有机相, 下层为水相, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 干燥完后进行抽滤, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到 *N*-甲基丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺 (1.626 g, 产率 80%)。

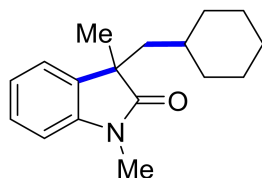
2.7.4 3-(环己基甲基)-1,3-二甲基二氢吲哚-2-酮 (3a) 制备的一般步骤



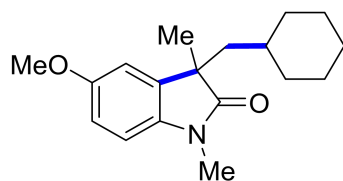
Scheme 2-22 制备 3-(环己基甲基)-1,3-二甲基二氢吲哚-2-酮的一般步骤

在一个装有磁力搅拌棒的 25 mL 烘干石英管中, 加入 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (1a, 35.0 mg, 0.2 mmol)、环己烷 (2a, 1.0 mL)、十聚钨酸盐 (13.3 mg, 2 mol%) 和乙腈 (2.0 mL)。反应混合物在室温空气氛围下, 用 390 nm (40 W) 的 LED 灯照射 12 h。反应结束后, 通过减压蒸馏除去溶剂。混合物通过柱层析纯化 (PE : EA = 5 : 1), 得到目标产物 3a 为淡黄色油状液体 (40.2 mg, 产率 78%)。

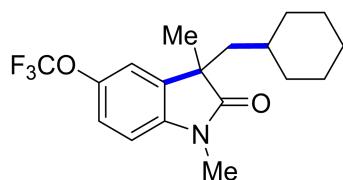
2.8 产物的表征数据



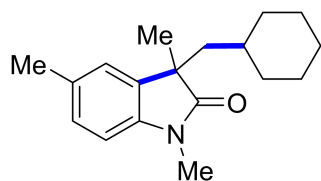
3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3a). Yellow oil; 78% yield (40.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.53–1.45 (m, 3H), 1.35–1.33 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.02–0.90 (m, 4H), 0.85–0.81 (m, 1H), 0.79–0.72 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.3, 143.2, 134.6, 127.7, 122.9, 122.5, 108.1, 48.0, 45.6, 34.9, 34.6, 33.7, 26.33, 26.28, 26.22, 26.15.



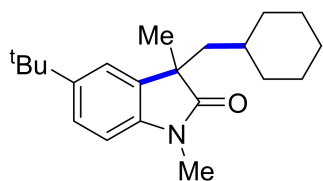
3-(Cyclohexylmethyl)-5-methoxy-1,3-dimethylindolin-2-one (3b). Colourless oil; 72% yield (41.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.79–6.78 (m, 2H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.92 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 1.53–1.46 (m, 3H), 1.35 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.02–0.93 (m, 4H), 0.85–0.72 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.9, 156.0, 136.8, 136.0, 111.5, 110.6, 108.2, 55.9, 48.4, 45.5, 34.8, 134.5, 33.6, 26.4, 26.2, 26.1.



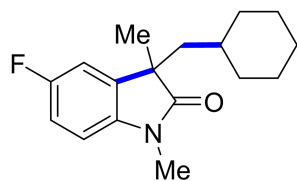
3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethyl-5-(trifluoromethoxy)indolin-2-one (3c). Colourless oil; 70% yield (47.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 14.4, 6.6 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.53–1.48 (m, 3H), 1.33 (s, 4H), 1.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.02–0.90 (m, 4H), 0.86–0.80 (m, 1H), 0.78–0.72 (m, 1H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ = –58.4; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.9, 144.8, 141.9, 136.1, 120.8, 120.7 (q, J = 254.7 Hz), 117.0, 108.4, 48.4, 45.4, 34.9, 34.5, 33.7, 26.5, 26.2, 26.13, 26.11, 26.07; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2^+$ 342.1675; Found 342.1675.



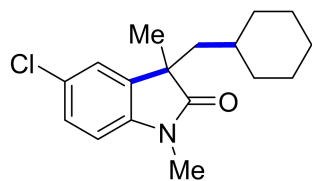
3-(Cyclohexylmethyl)-1,3,5-trimethylindolin-2-one (3d). Yellow oil; 80% yield (43.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.05 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.52–1.46 (m, 3H), 1.36–1.33 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.24–1.21 (m, 1H), 1.00–0.92 (m, 4H), 0.85–0.71 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.3, 140.9, 134.6, 131.9, 127.9, 123.7, 107.8, 48.0, 45.6, 34.8, 34.6, 33.6, 26.38, 26.35, 26.2, 26.1, 21.3.



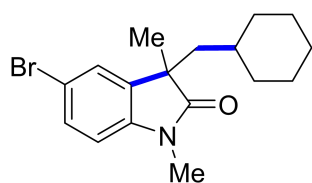
5-(Tert-butyl)-3-(cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3e). Colourless oil; 76% yield (47.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.27 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.47–1.45 (m, 2H), 1.39–1.36 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.20–1.17 (m, 1H), 1.01–0.91 (m, 4H), 0.87–0.81 (m, 1H), 0.75–0.69 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.4, 145.6, 140.9, 134.3, 124.0, 120.2, 107.3, 48.2, 45.5, 34.8, 34.7, 34.5, 34.0, 31.7, 26.3, 26.24, 26.22, 26.1, 26.0.



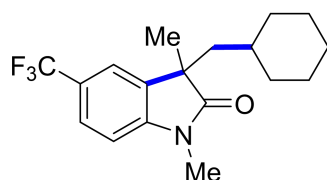
3-(Cyclohexylmethyl)-5-fluoro-1,3-dimethylindolin-2-one (3f). Colourless oil; 62% yield (34.1 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.96 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 1.53–1.47 (m, 3H), 1.35–1.33 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.23–1.20 (m, 1H), 1.00–0.91 (m, 4H), 0.86–0.75 (m, 2H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ = -121.0; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.9, 159.4 (d, J = 238.6 Hz), 139.1 (d, J = 1.6 Hz), 136.3 (d, J = 8.0 Hz), 113.8 (d, J = 23.0 Hz), 111.0 (d, J = 24.0 Hz), 108.5 (d, J = 8.3 Hz), 48.5, 45.5, 34.9, 34.6, 33.6, 26.5, 26.3, 26.20, 26.16, 26.1.



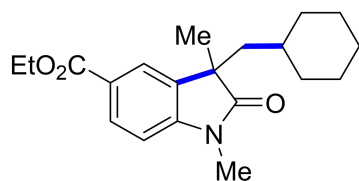
5-Chloro-3-(cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3g). Colourless oil; 65% yield (37.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 1.53–1.47 (m, 3H), 1.33–1.32 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.24–1.22 (m, 1H), 1.02–0.92 (m, 4H), 0.85–0.81 (m, 1H), 0.79–0.75 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.7, 141.8, 136.3, 127.9, 127.6, 123.4, 109.0, 48.3, 45.4, 34.9, 34.6, 33.5, 26.5, 26.3, 26.17, 26.15, 26.1.



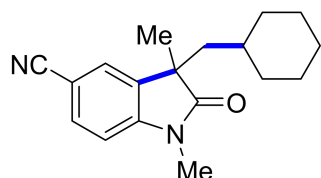
5-Bromo-3-(cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3h). Colourless oil; 61% yield (41.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 2H), 1.51–1.47 (m, 2H), 1.33–1.32 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.22–1.21 (m, 1H), 1.02–0.93 (m, 4H), 0.85–0.81 (m, 1H), 0.79–0.73 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.6, 142.3, 136.7, 130.5, 126.1, 115.2, 109.5, 48.2, 45.5, 34.8, 34.6, 33.5, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1.



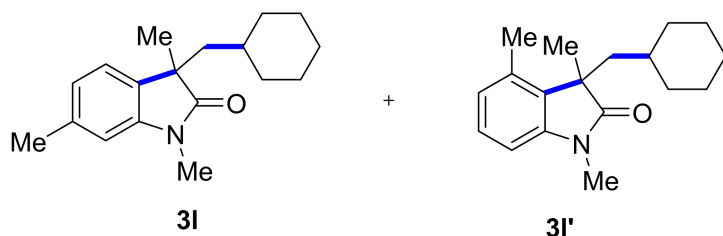
3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)indolin-2-one (3i). Colourless oil; 59% yield (38.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 1.52–1.47 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26–1.18 (m, 2H), 1.00–0.89 (m, 4H), 0.86–0.82 (m, 1H), 0.78–0.72 (m, 1H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ = -61.3; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.1, 146.2, 135.2, 125.6 (q, J = 3.9 Hz), 124.7 (q, J = 32.4 Hz), 123.8, 119.8 (q, J = 3.3 Hz), 107.8, 48.0, 45.4, 34.9, 34.5, 33.6, 26.5, 26.2, 26.12, 26.08.



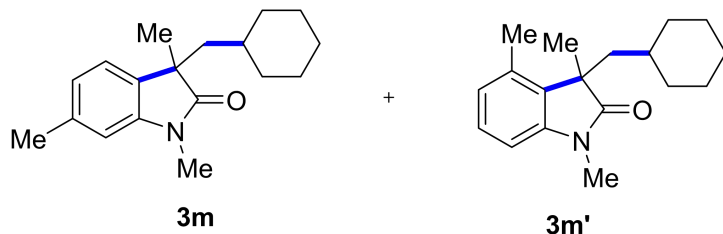
Ethyl 3-(cyclohexylmethyl)-1,3-dimethyl-2-oxoindoline-5-carboxylate (3j). Colourless oil; 68% yield (44.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.41–4.37 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 1.52–1.46 (m, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.31–1.29 (m, 1H), 1.22–1.20 (m, 1H), 1.00–0.91 (m, 4H), 0.85–0.73 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.6, 166.8, 147.3, 134.5, 130.5, 124.8, 124.1, 107.6, 61.0, 47.8, 45.4, 34.9, 34.5, 33.5, 26.5, 26.3, 26.14, 26.11, 14.5.



3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethyl-2-oxoindoline-5-carbonitrile (3k). White solid; 51% yield (28.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.54–1.48 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.29–1.27 (m, 1H), 1.21–1.19 (m, 1H), 1.02–0.94 (m, 4H), 0.85–0.82 (m, 1H), 0.80–0.74 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.8, 147.1, 135.6, 133.2, 126.2, 119.6, 108.5, 105.6, 47.8, 45.4, 34.9, 34.6, 33.6, 26.6, 26.2, 26.11, 26.06.

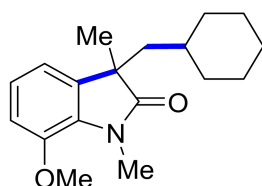


3-(Cyclohexylmethyl)-1,3,6-trimethylindolin-2-one (3l) and 3-(Cyclohexylmethyl)-1,3,4-trimethylindolin-2-one (3l') (3l:3l' = 1:2). Colourless oil; 63% yield (34.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 0.5H), 3.20 (s, 4.5H), 2.39 (s, 1.5H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 0.5H), 1.83 (s, 0.5H), 1.50–1.48 (m, 3H), 1.48–1.45 (m, 1.5H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (s, 1.5H), 1.24 (s, 1H), 1.22 (s, 0.5H), 1.01–0.97 (m, 4H), 0.95–0.89 (m, 2H), 0.87–0.83 (m, 3H), 0.80–0.74 (m, 1.5H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.6, 181.4, 143.4, 143.3, 137.6, 134.3, 131.5, 131.1, 127.5, 125.0, 122.9, 122.5, 109.0, 105.9, 48.8, 47.7, 45.5, 43.9, 35.3, 34.8, 34.6, 34.2, 33.6, 33.1, 26.40, 26.36, 26.3, 26.24, 26.20, 26.12, 26.07, 24.1, 21.9, 18.4.

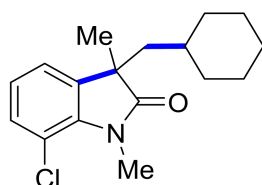


6-Bromo-3-(cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3m) and 4-Bromo-3-(cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3m') (3m:3m' = 1:3). Colourless oil; 60% yield (40.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H),

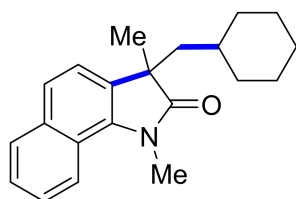
7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.3H), 6.99 (s, 0.3H), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.32 (dd, $J = 13.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 0.4H), 1.83 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 13.8, 4.8$ Hz, 0.8H), 1.51–1.46 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.33–1.32 (m, 1.3H), 1.29 (s, 1H), 1.22–1.20 (m, 1.5H), 1.01–0.97 (m, 2.9H), 0.92–0.79 (m, 5.4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.0, 180.8, 145.3, 144.6, 133.4, 132.0, 129.2, 126.8, 125.2, 124.2, 121.1, 119.3, 111.6, 107.1, 50.3, 47.8, 45.4, 42.7, 35.3, 34.8, 34.6, 34.0, 33.6, 33.1, 26.5, 26.4, 26.23, 26.21, 26.15, 26.1, 23.2$.



3-(Cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1,3-dimethylindolin-2-one (3n). Colourless oil; 55% yield (31.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.99$ (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.91 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.68 (dd, $J = 13.8, 5.4$ Hz, 1H), 1.48–1.47 (m, 3H), 1.39–1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.24–1.22 (m, 2H), 1.01–0.99 (m, 2H), 0.83–0.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.5, 145.4, 136.3, 131.0, 122.9, 115.7, 111.5, 56.0, 48.0, 45.7, 34.8, 34.6, 33.6, 29.6, 26.6, 26.3, 26.2$.

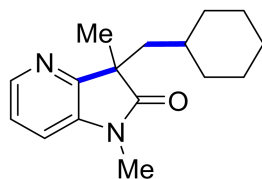


7-Chloro-3-(cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3o). Colourless oil; 58% yield (33.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.24 (dd, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.51–1.49 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.31–1.22 (m, 3H), 1.03–0.96 (m, 2H), 0.95–0.91 (m, 1H), 0.87–0.80 (m, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.8, 145.0, 130.9, 130.4, 129.0, 123.6, 106.6, 49.6, 42.9, 35.3, 33.9, 33.3, 26.6, 26.2, 26.1, 23.3$.

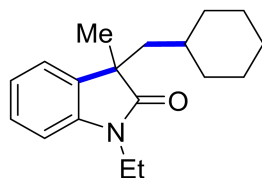


3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzo[g]indol-2-one (3p).

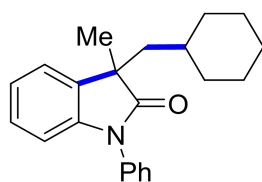
Colourless oil; 64% yield (39.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53–7.50 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.44–1.42 (m, 3H), 1.33–1.32 (m, 1H), 1.21–1.18 (m, 1H), 1.10–1.06 (m, 1H), 0.97–0.84 (m, 4H), 0.80–0.74 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 174.0, 138.6, 137.0, 133.5, 127.0, 126.4, 125.8, 123.2, 122.5, 119.7, 108.2, 51.1, 46.6, 34.9, 34.6, 33.5, 33.0, 29.7, 26.3, 26.2.

**3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one (3q).**

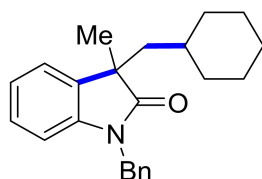
White solid; 75% yield (38.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 1.54–1.52 (m, 1H), 1.47–1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.11–1.08 (m, 1H), 1.03–0.96 (m, 4H), 0.94–0.82 (m, 2H), 0.74–0.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 179.7, 155.6, 142.7, 138.3, 122.3, 114.0, 48.3, 44.3, 34.8, 34.0, 33.7, 26.1, 26.0, 24.4.

**3-(Cyclohexylmethyl)-1-ethyl-3-methylindolin-2-one (3r).**

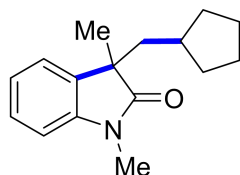
Colourless oil; 70% yield (38.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.53–1.45 (m, 3H), 1.35–1.33 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.02–0.90 (m, 4H), 0.85–0.81 (m, 1H), 0.79–0.72 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.3, 143.2, 134.6, 127.7, 122.9, 122.5, 108.1, 48.0, 45.6, 34.9, 34.6, 33.7, 26.33, 26.28, 26.22, 26.15.



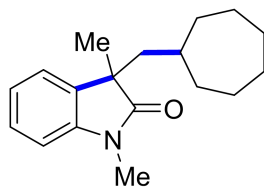
3-(Cyclohexylmethyl)-3-methyl-1-phenylindolin-2-one (3s). Colourless oil; 78% yield (49.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 6.6, 1.2 Hz, 3H), 7.22 (dd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 1.65–1.62 (m, 1H), 1.57–1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.30–1.27 (m, 1H), 1.09–1.06 (m, 1H), 1.03–1.01 (m, 2H), 0.93–0.89 (m, 1H), 0.83–0.79 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.6, 143.1, 134.9, 134.3, 129.7, 128.0, 127.6, 126.6, 123.2, 122.9, 109.4, 48.0, 46.0, 35.1, 34.6, 33.7, 26.6, 26.3, 26.22, 26.19.



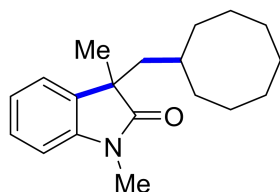
1-Benzyl-3-(cyclohexylmethyl)-3-methylindolin-2-one (3t). Colourless oil; 68% yield (45.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 1.51–1.43 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.00–0.91 (m, 4H), 0.87–0.81 (m, 1H), 0.74–0.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.2, 142.4, 136.3, 134.7, 128.8, 127.64, 127.55, 122.9, 122.5, 109.1, 48.1, 45.6, 43.8, 35.0, 34.5, 34.1, 26.7, 26.24, 26.21, 26.17.



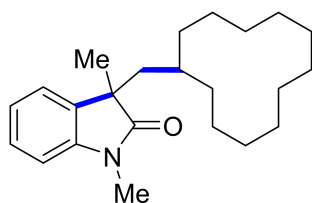
3-(Cyclopentylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3v). Yellow oil; 76% yield (37.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.48–1.39 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32–1.21 (m, 4H), 1.04–0.97 (m, 1H), 0.86–0.79 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.2, 143.4, 134.6, 127.7, 123.0, 122.4, 108.0, 48.6, 44.6, 37.3, 33.9, 32.9, 26.3, 25.4, 25.04, 24.98.



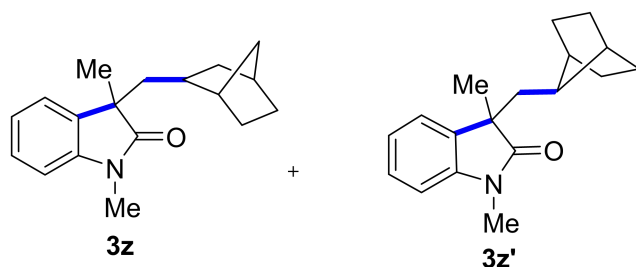
3-(Cycloheptylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3w). Colourless oil; 73% yield (39.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.42–1.34 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.17–1.11 (m, 3H), 1.09–1.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.3, 143.3, 134.4, 127.6, 122.9, 122.4, 108.0, 48.3, 46.1, 36.3, 36.0, 34.6, 28.6, 26.3, 26.01, 25.97, 25.94.



3-(Cyclooctylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3x). Colourless oil; 70% yield (40.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.97 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 1.50–1.38 (m, 4H), 1.35–1.29 (m, 8H), 1.25–1.20 (m, 2H), 1.12–1.04 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.2, 143.3, 134.4, 127.7, 122.9, 122.4, 108.0, 48.4, 46.1, 34.1, 33.6, 32.3, 27.3, 27.2, 26.4, 26.3, 25.8, 25.2, 25.0.

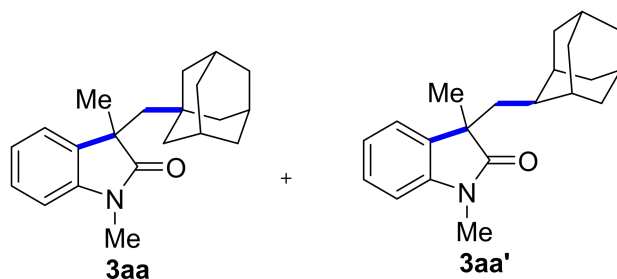


3-(Cyclododecylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3y). White solid; 60% yield (41.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.20–1.08 (m, 16H), 1.05–0.97 (m, 2H), 0.91–0.87 (m, 3H), 0.79–0.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.3, 143.5, 134.4, 127.8, 123.1, 122.5, 107.9, 48.3, 43.8, 31.2, 30.6, 29.6, 26.3, 25.1, 24.6, 24.3, 23.7, 23.4, 23.3, 23.0, 22.8, 22.2, 21.8; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}^+$ 342.2791; Found 342.2790.



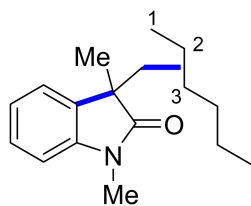
3-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3z) and 3-(Bicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3z') (3z:3z' = 1:1).

Colourless oil; 62% yield (33.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.27 (td, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.00 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31–1.29 (m, 2H), 1.25–1.24 (m, 2H), 1.23–1.22 (m, 2H), 1.08–1.03 (m, 4H), 1.02–0.98 (m, 4H), 0.95–0.90 (m, 3H), 0.88–0.82 (m, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.30, 181.26, 143.4, 143.3, 134.6, 134.5, 127.70, 127.67, 123.1, 122.9, 122.5, 122.4, 108.0, 107.9, 48.6, 48.2, 46.4, 46.1, 42.5, 41.9, 39.9, 38.9, 38.7, 38.3, 36.7, 36.5, 35.7, 35.6, 30.0, 29.9, 28.5, 28.4, 26.3, 24.9, 24.7.



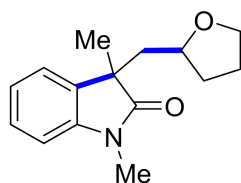
3-(Adamantan-1-yl)methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3aa) and 3-(Adamantan-2-yl)methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3aa') (3aa:3aa' = 4:1).

White solid; 58% yield (35.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.27–7.24 (m, 1.8H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 0.3H), 7.05–7.03 (m, 1H), 7.02 (s, 0.3H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 0.8H), 2.12 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 0.3H), 2.00 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 0.7H), 1.74–1.72 (m, 5H), 1.51 (d, J = 12.0 Hz, 3.7H), 1.38 (d, J = 11.4 Hz, 3.3H), 1.35 (s, 1H), 1.27 (s, 3.8H), 1.18 (dd, J = 27.0, 12.0 Hz, 7.5H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.4, 181.1, 143.4, 142.8, 134.9, 134.4, 127.7, 127.6, 123.7, 122.8, 122.4, 122.2, 108.1, 108.0, 52.2, 48.5, 46.8, 43.5, 41.8, 41.2, 39.1, 38.2, 36.8, 34.0, 33.3, 32.8, 31.9, 31.8, 28.74, 28.69, 27.80, 27.75, 26.4, 26.3, 25.2.



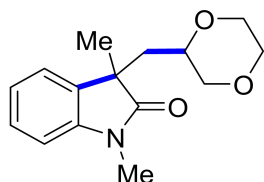
3-Heptyl-1,3-dimethylindolin-2-one and 1,3-Dimethyl-2-(methylhexyl)indolin-2-one and 2-Ethylpentyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3ab) (1:2:3 = 4:12:5).

Colourless oil; 66% yield (34.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26–7.25 (m, 2.2H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1.7H), 7.06 (q, J = 6.6 Hz, 1.7H), 6.84 (t, J = 6.6 Hz, 1.7H), 3.21 (s, 5.2H), 2.02 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 0.5H), 1.93 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 0.4H), 1.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.343 (s, 1H), 1.336 (s, 1.3H), 1.33 (s, 3H), 1.14 (s, 2.6H), 1.10–1.07 (m, 4H), 0.88–0.84 (m, 4H), 0.80–0.78 (m, 3.5H), 0.74–0.68 (m, 1.7H), 0.64 (t, J = 7.8 Hz, 1.4H), 0.50 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 0.59–0.58 (m, 0.4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.4, 181.1, 181.0, 163.2, 143.4, 143.34, 143.30, 134.7, 134.2, 130.0, 129.5, 129.1, 128.8, 127.7, 123.0, 122.9, 122.5, 122.4, 108.1, 108.02, 107.97, 48.6, 48.3, 48.1, 45.6, 45.0, 42.1, 38.7, 37.9, 37.1, 35.60, 35.56, 30.2, 30.1, 29.8, 29.1, 28.9, 28.8, 26.32, 26.26, 26.0, 24.6, 23.9, 22.8, 21.0, 20.0, 19.3, 14.2, 14.13, 14.11.

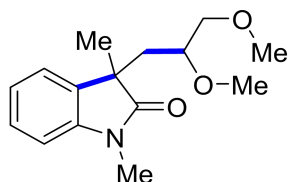


1,3-Dimethyl-3-(tetrahydrofuran-2-yl)methylindolin-2-one (3ac) (dr=1:1).

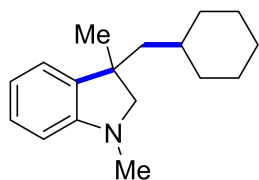
Colourless oil; 73% yield (35.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.29–7.24 (m, 3.7H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.44–3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 6H), 2.22 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.96–1.91 (m, 1H), 1.81–1.74 (m, 2H), 1.69–1.43 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.10–1.03 (m, 1H), 0.96–0.89 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.70, 180.65, 161.2, 143.4, 143.0, 134.0, 133.8, 127.9, 127.8, 123.2, 122.7, 122.6, 108.13, 108.07, 76.2, 67.3, 63.7, 48.4, 47.1, 43.3, 38.1, 31.5, 28.6, 26.34, 26.27, 25.9, 25.1, 24.0, 21.0.



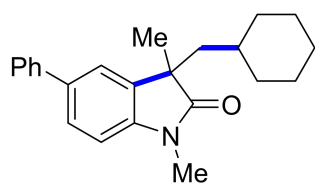
3-(1,4-Dioxan-2-yl)methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3ad) (dr=1.2:1). Yellow oil; 70% yield (36.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.57–3.54 (m, 4H), 3.48 (td, J = 11.4, 2.4 Hz, 2H), 3.44–3.40 (m, 4H), 3.22 (s, 6H), 3.21–3.17 (m, 4H), 2.00 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 2H), 1.91 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.5, 180.4, 143.03, 143.01, 133.42, 133.41, 128.03, 128.02, 123.3, 123.2, 122.8, 122.7, 108.23, 108.22, 73.01, 72.97, 71.30, 71.25, 66.63, 66.60, 66.32, 66.30, 46.7, 46.6, 39.65, 39.63, 26.42, 26.37, 25.21, 25.15.



3-(2,3-Dimethoxypropyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (3ae). Colourless oil; 46% yield (24.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.27–3.16 (m, 8H), 2.92–2.88 (m, 4H), 2.13–2.04 (m, 2H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.5, 143.0, 134.2, 127.7, 123.4, 122.6, 107.9, 77.8, 75.0, 59.2, 57.3, 47.1, 39.9, 26.3, 25.1.



3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindoline (3af). Colourless oil; 63% yield (30.7 mg). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.08 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.65–1.59 (m, 6H), 1.49–1.45 (m, 1H), 1.43–1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22–1.10 (m, 3H), 0.97–0.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 152.0, 139.4, 127.5, 122.1, 117.8, 107.4, 69.0, 47.7, 43.9, 36.2, 35.7, 34.9, 34.7, 26.60, 26.56, 26.4, 26.0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}^+$ 244.2060; Found 244.2064.



3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethyl-5-phenylindolin-2-one (3ag). Colourless oil; 55% yield (36.7 mg). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (dd, J = 16.5, 8.0 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.59–2.56 (m, 1H), 1.62–1.59 (m, 5H), 1.50–1.42 (m, 2H), 1.14–1.09 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73–0.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 177.5, 143.4, 140.8, 140.1, 134.9, 131.2, 129.1, 128.4, 127.9, 127.8, 127.2, 42.5, 37.6, 35.6, 33.9, 33.7, 33.5, 26.7, 26.4, 18.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}^+$ 334.2165; Found 334.2164.

2.9 本章小结

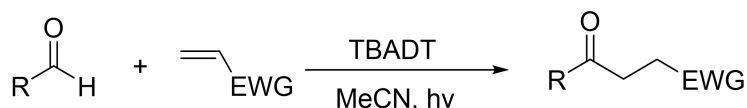
总之，我们开发了一种简便实用的方法，通过 *N*-芳基甲基丙烯酰胺与简单烷烃自由基串联环化反应构建 C3 烷基化吲哚酮。该反应在室温空气下进行，以十聚钨酸盐 (TBADT) 为光催化剂，在 390 nm LED 照射下进行，产物的产率为 46%–80%。该方法具有广泛的底物范围、廉价的烷基自由基前体以及简单的反应条件，为合成具有生物活性的吲哚酮衍生物提供了新的方法。

第 3 章 光催化醛与 *N*-芳基丙烯酰胺的串联或加成反应

3.1 研究背景

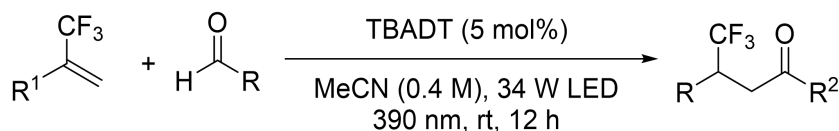
醛类化合物作为有机分子中高反应活性的关键官能团，在 C-H 键活化领域^[73-84]始终占据核心地位，其 α -位氢原子的选择性修饰已成为构建复杂分子骨架的重要策略。近年来，十聚钨酸盐（TBADT）的光氧化还原催化体系成为醛类化合物 α -位氢原子的选择性修饰新的途径。研究表明，TBADT^[85-88]在紫外/蓝光（ $\lambda=370-450\text{ nm}$ ）激发下通过配体-金属电荷转移（LMCT）生成高价态钨氧物种，其独特的双功能特性既可充当单电子氧化剂，又能通过质子耦合电子转移（PCET）机制协同活化醛基 α -C-H 键。这种活化模式成功实现了脂肪醛与芳香醛的普适性活化，尤其对含烯丙位、苄位等敏感结构的底物表现出优异耐受性。

2007 年，Albini 课题组^[89]报道了一种基于氢原子转移（HAT）机制的光催化合成方法，通过十聚钨酸盐（TBADT）介导的醛类化合物 α -H 活化，实现了酰基自由基的高效生成及其与亲电烯烃的精准偶联，反应选择性受醛类底物空间位阻和温度调控显著（Scheme 3-1）。



Scheme 3-1 光催化醛类活化实现亲电烯烃酰基化反应

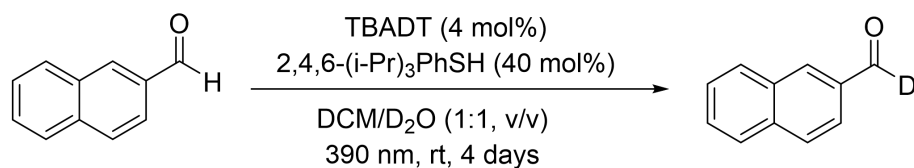
2019 年，Wang 课题组^[90]报道了利用四丁基铵十钨酸盐（TBADT）作为氢原子转移（HAT）光催化剂，通过酰基 C-H 键活化策略，实现了醛类化合物与三氟甲基烯烃的氢酰基化反应。该光催化反应在 390 nm 光照条件下进行，具有以下优点：完全的区域选择性控制；优异的官能团耐受性；高原子经济性（Scheme 3-2）。



Scheme 3-2 光催化三氟甲基烯烃氢酰基化反应

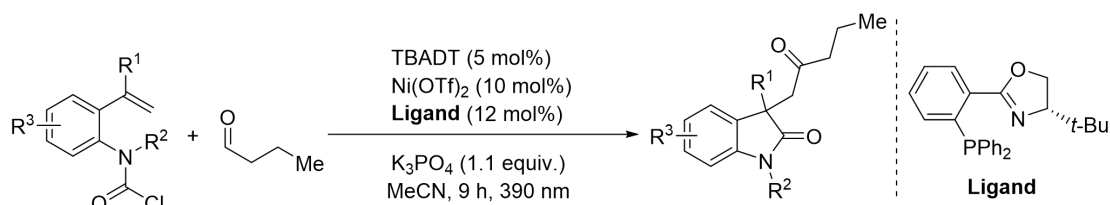
2020 年，Wang 课题组^[91]开发了一种基于十聚钨酸盐与硫酚协同催化的光驱动氘代新方法，成功实现了醛类化合物甲酰基的高选择性氘代标记。该体系以廉

价易得的 D₂O 为氘源，通过光激发十聚钨酸盐产生强氧化性中间体，协同硫醇的氢原子转移（HAT）机制，实现醛基 α -H 的高效活化与氘代（Scheme 3-3）。



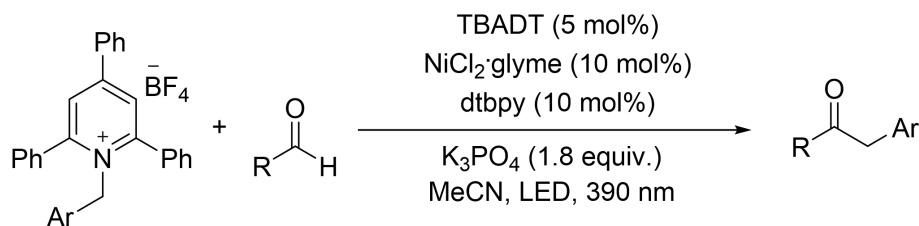
Scheme 3-3 十聚钨酸盐与硫酚协同催化实现醛类甲酰基选择性氘代反应

2020 年，Wang 课题组^[92]开发了一种基于手性镍-**PHOX** 配合物与四丁基铵十钨酸盐（TBADT）协同催化的不对称双官能团化新策略。在该体系下，TBADT 吸收光子生成激发态，攫取醛基 α -H 生成酰基自由基；然后酰基自由基与烯烃加成生成烷基自由基，随后在手性镍配合物调控下发生分子内氨甲酰化，形成四级立体中心（Scheme 3-4）。



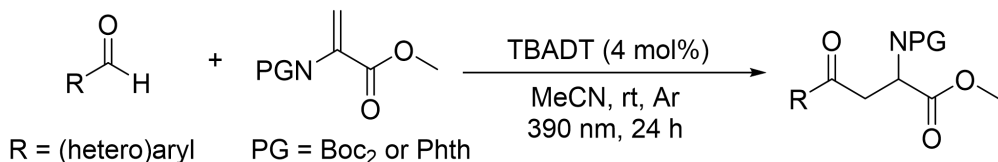
Scheme 3-4 镍/光共催化的烯烃不对称酰基-氨甲酰化反应

2021 年，Rasappan 课题组^[93]开发了基于 C-N 键活化的新型交叉偶联策略。通过镍催化体系与四丁基铵钨酸盐（TBADT）协同作用，实现了多种脂肪醛/芳香醛与苄基/烯丙基吡啶鎓盐偶联。该体系兼容多种官能团（如硝基、氰基、卤素等），为复杂分子后期修饰提供了新途径。机理研究表明，氢原子转移过程的空间位阻效应与电子效应协同作用是实现精准选择性的关键因素（Scheme 3-5）。



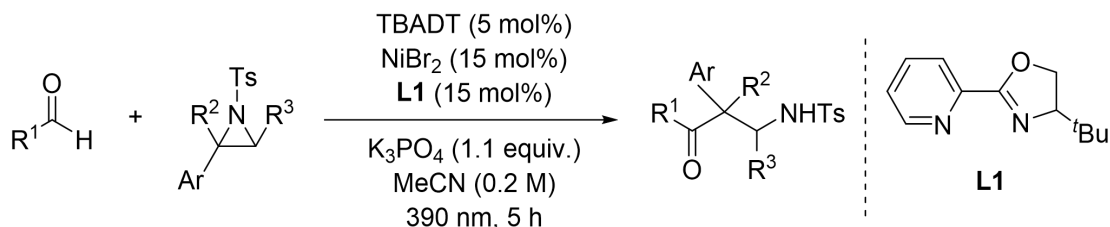
Scheme 3-5 TBADT 与镍催化协同催化醛类化合物的 C-H 烷基化反应

2021 年，Wang 课题组^[94]报道了一种基于光催化十聚钨酸盐介导的 Giese 反应新策略，以易得的醛类化合物作为自由基源，构建具有 γ -羰基结构的 α -氨基酸衍生物。该方法反应条件温和，无需金属催化剂参与；底物适用范围广泛，可兼容硝基、卤素等敏感官能团（Scheme 3-6）。



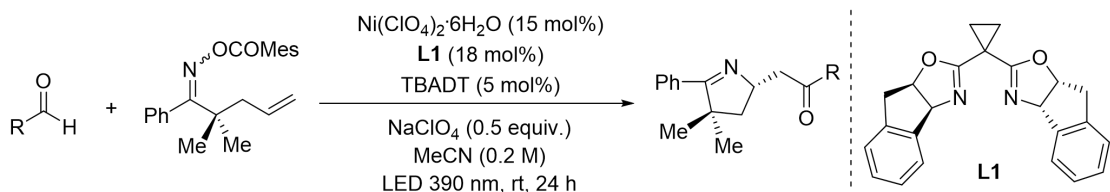
Scheme 3-6 基于光诱导十钨酸盐催化的 Giese 反应

2021 年, Wang 课题组^[95]报道了一种镍催化与氢原子转移光催化协同作用的新型催化体系, 实现了 *N*-对甲苯磺酰基苯乙炔基氮丙啶与醛类化合物的区域专一性环裂解反应。机理研究表明, 在光照条件下, TBADT 摄取醛类化合物上的氢原子, 使其变成酰基自由基; 与此同时, 镍催化剂通过配位作用活化氮丙啶的三元环结构, 并参与后续的碳-碳键构筑过程 (Scheme 3-7)。



Scheme 3-7 镍/氢原子转移协同催化实现醛与氮丙啶的环裂解反应

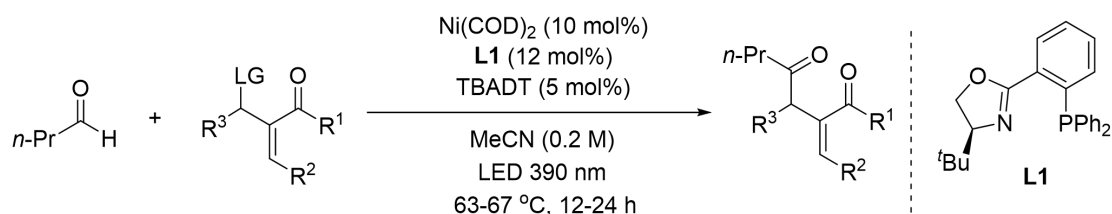
2023 年, Wang 课题组^[96]报道了通过协同整合镍催化面选择性氮杂 Heck 环化反应与四丁基铵十钨酸盐 (TBADT) 光催化剂驱动的酰基 C-H 自由基活化策略, 实现了脞酯桥联烯烃与易得醛类试剂的亚胺-酰化不对称反应。该体系在温和条件下构建了含酰基官能化手性中心的吡咯啉类化合物。关键机理研究表明: 催化循环遵循 Ni(I)/Ni(II)/Ni(III) 多价态转化路径, 其中烯烃单元对 Ni(III)-N 键的分子内迁移插入过程是立体选择性的决速步骤, 而 TBADT 介导的氢原子转移 (HAT) 机制则有效促进了酰基自由基的生成及其后续的立体控制过程 (Scheme 3-8)。



Scheme 3-8 光诱导氢原子转移/镍协同催化烯烃的不对称亚胺-酰化反应

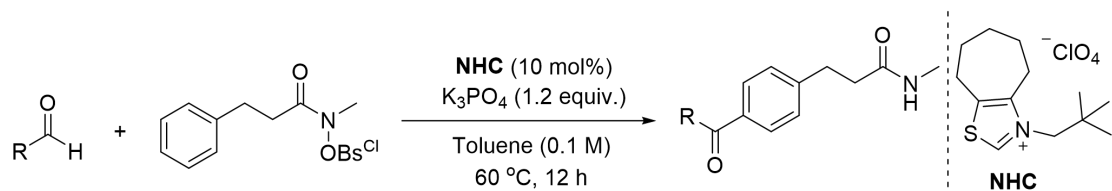
2023 年, Wang 课题组^[97]报道了一种基于手性 PHOX 镍配合物与四丁基铵十钨酸盐 (TBADT) 协同催化体系的高对映选择性酰基 C-H 烯丙基化反应。该反应以易得的 Morita-Baylis-Hillman 加合物作为亲电烯丙基化试剂, 实现了醛类及

甲酰胺类化合物的高效转化，可合成具有 α -立体中心的 β,γ -不饱和 1,4-双羰基化合物。机理研究表明反应过程包含两个关键阶段：首先通过 Ni(0)物种的氧化加成实现烯丙基乙酸酯底物的快速动力学拆分；随后在 TBADT 介导的酰基 C-H 键均裂产生的酰基自由基作用下，烯丙基镍(II)中间体经历动态动力学拆分过程 (Scheme 3-9)。



Scheme 3-9 镍/光催化醛与甲酰胺的不对称酰基 C-H 烯丙基化反应

2024 年, Li 课题组^[98]报道了基于自由基型氮杂环卡宾 (NHC) 有机催化体系, 开发了芳环对位选择性酰基化新方法。该策略通过原位生成氮中心自由基实现芳环 C-H 键的位点选择性活化, 进而完成酰基转移反应。值得注意的是, 该方法在复杂分子体系 (特别是药物分子、氨基酸及多肽等生物活性分子) 的定点功能化改造中展现出显著优势, 为药物分子后期修饰提供了新工具 (Scheme 3-10)。



Scheme 3-10 氮杂环卡宾催化芳环超远程对位 C(sp²)-H 键酰化反应

基于以上文献的启发, 本文报道了光促进十聚钨酸盐 (TBADT) 催化 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺和脂肪醛串联环化制备 C3 吡啶酮类化合物的新方法, 但当底物为芳香醛时没有得到预期的串联环化产物, 仅得到 *N*-芳基甲基丙烯酰胺和芳香醛的加成产物, 对于该反应的机理, 我们正在进行更深入的研究。

3.2 脂肪醛反应条件优化

以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和三甲基乙醛 (**4a**) 为模版反应, 分别对溶剂、波长、功率、催化剂用量、反应时间等方面进行优化以确定最佳反应条件。

Table 3-1 反应条件优化 ^a

Reaction scheme: **1a** + **4a** $\xrightarrow[\text{solvent, air, 16 h}]{\text{TBADT (1 mol\%)}}$ **5a**

Entry	LED (nm)	Solvent	Yield ^b (%)
1	390 (5 W)	Acetone	52
2	390 (5 W)	THF	28
3	390 (5 W)	DCE	26
4	390 (5 W)	DMSO	32
5	390 (5 W)	DMF	trace
6	390 (5 W)	Toluene	34
7	390 (5 W)	EtOH	trace
8	390 (5 W)	MeCN	55
9	390 (5 W)	MeCN : H₂O = 9:1	62
10	390 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 5:1	58
11	390 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 12:1	56
12	365 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	50
13	425 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	42
14	390 (10 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	54
15	390 (3 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	60
16	390 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	0 ^c , 0 ^d , 0 ^e
17	390 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	35 ^f , 55 ^g , 50 ^h
18	390 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	60 ⁱ , 54 ^j , 61 ^k

^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **4a** (2 equiv.) and TBADT (1 mol%) in solvent (2.0 mL) at room temperature under LED irradiation in air for 16 h unless otherwise stated.

^bIsolated yield; ^cwithout TBADT; ^dUnder N₂ atmosphere; ^eIn dark; ^fTBADT (0.5 mol%);

^gTBADT (2 mol%); ^h**4a** (1.5 equiv.); ⁱ**4a** (3 equiv.); ^j12 h; ^k20 h.

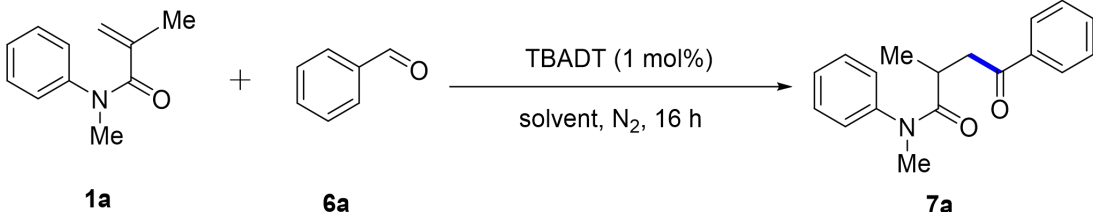
为了确定最佳反应条件，对该反应的条件做了一系列优化。首先，对该反应的溶剂进行了筛选，如 Table 3-1 所示，当以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和三甲基乙醛 (**4a**) 为反应底物，Acetone (2 mL) 作为溶剂，TBADT (1.0 mol%) 为光催化剂，在空气气氛下用 390 nm 紫光 LED (5 W) 照射，在石英管中搅拌反应 16 h，以 52% 的产率得到了目标产物 **5a** (entry 1)；当使用四氢呋喃 (THF) 作为溶剂进行反应时，**5a** 的产率显著降低 (28%, entry 2)；当使用 1, 2-二氯乙烷 (DCE) 作为溶剂进行反应时，**5a** 的产率也显著降低 (26%, entry 3)；当使用非质子型溶剂二甲基亚砷 (DMSO) 作为溶剂进行反应时，以 32% 的产率得到目标产物 **5a** (entry 4)；而当使用乙醇 (EtOH)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 作为溶剂进行反应时，仅能得到痕量的产物 **5a** (entry 5、entry 7)；当使用甲苯 (Toluene) 作为溶剂进行反应时，以 32% 的产率得到目标产物 **5a** (entry 6)；当使用乙腈 (MeCN) 作为溶剂进行反应时，以 55% 的产率得到目标产物 **5a** (entry 8)；当体系中加入少量的水时，目标产物 **5a** 的产率有一定的提升；随后又对加入水的量进行了筛选，当使用溶剂为 MeCN:H₂O (v:v = 9:1) 时，目标产物 **5a** 的产率最高为 62%；由此可见，该反应最佳溶剂为 MeCN:H₂O (v:v = 9:1) (entry 9)。然后，对该反应光源的波长进行了筛选，当使用 365 nm 的紫外灯为光源时，该反应以 50% 的产率得到目标产物 **5a** (entry 12)。当使用 425 nm 的蓝光为光源时，该反应仍然可以发生，并以 42% 的产率得到目标产物 **5a** (entry 13)；由此可见，该反应光源最佳波长为 390 nm。随后，又对该反应紫外灯的功率进行了筛选，该反应紫外灯的最佳功率为 5 W (entries 14-15)。特别的，当该反应在没有光催化剂 (TBADT)、黑暗以及氮气氛围的情况下，不能得到目标产物 **5a** (entry 16)。最后，对该反应的催化剂用量、**4a** 的用量和反应时间进行了筛选，由表可知，该反应催化剂 (TBADT) 最佳用量为 1 mol%，反应物 (**4a**) 最佳用量为 2 equiv. (entries 17-18)，反应最佳时间为 16 h (entry 18)。综上所述，该反应的最佳条件为：以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 0.2 mmol) 和三甲基乙醛 (**4a**, 2 equiv.) 为反应底物，MeCN:H₂O (v:v = 9:1) (2 mL) 作为溶剂，

TBADT (1.0 mol%) 为光催化剂, 在室温空气气氛下用 390 nm (5 W) 紫光 LED 照射, 在石英管中搅拌反应 16 h。

3.3 芳香醛反应条件优化

以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和苯甲醛 (**6a**) 为模版反应, 分别对溶剂、波长、功率、反应时间等方面进行优化以确定最佳反应条件。

Table 3-2 反应条件优化 ^a

			
Entry	LED (nm)	Solvent	Yield ^b (%)
1	390 (5 W)	Acetone	48
2	390 (5 W)	THF	30
3	390 (5 W)	DCE	28
4	390 (5 W)	DMSO	34
5	390 (5 W)	Toluene	36
6	390 (5 W)	EtOH	trace
7	390 (5 W)	MeCN	55
8	390 (5 W)	MeCN : H ₂ O = 9:1	52
9	365 (5 W)	MeCN	56
10	380 (5 W)	MeCN	62
11	425 (5 W)	MeCN	35
13	380 (10 W)	MeCN	71
14	380 (20 W)	MeCN	65
15	380 (10 W)	MeCN	0 ^c , 42 ^d , 0 ^e
16	380 (10 W)	MeCN	62 ^f , 70 ^g

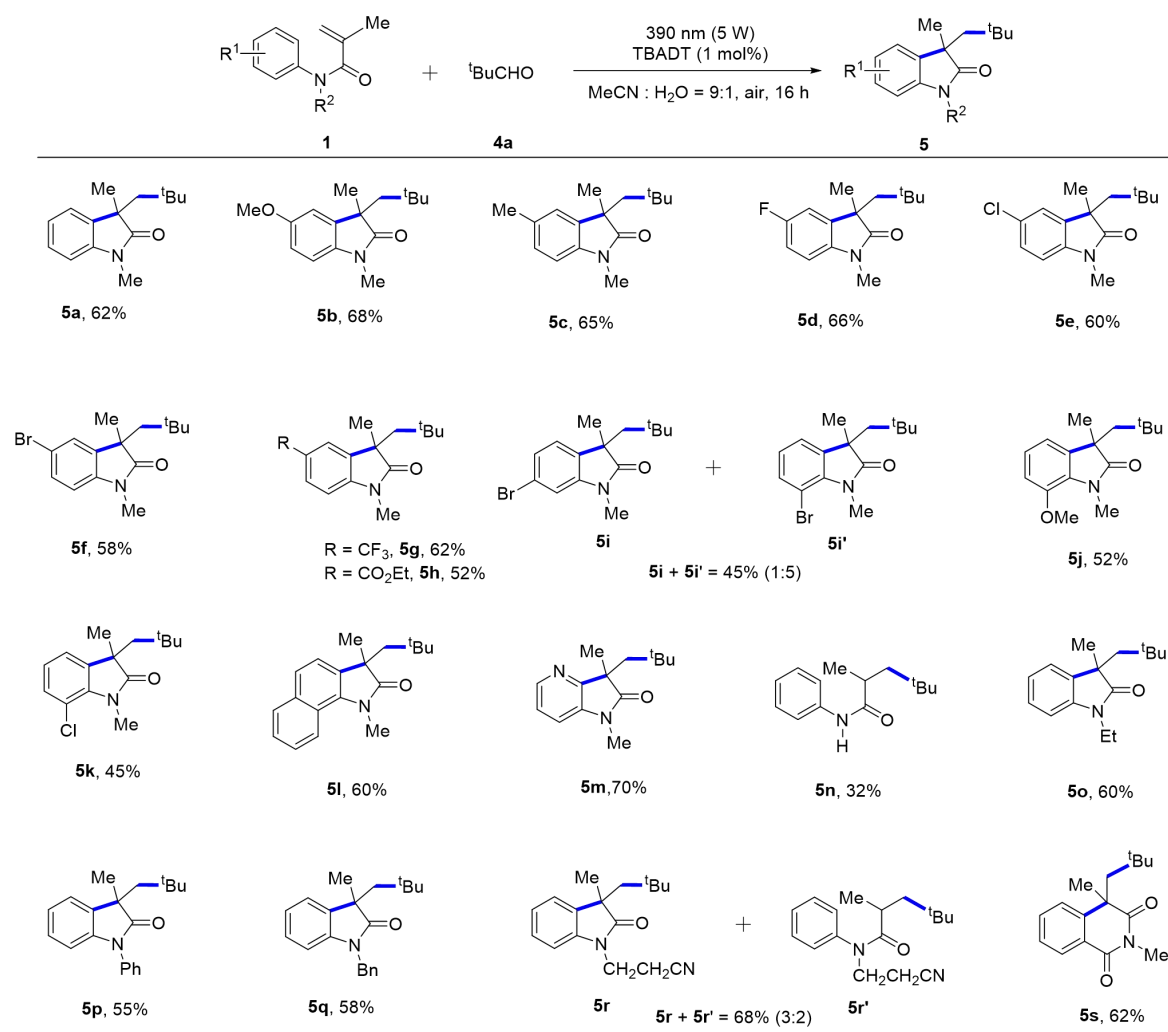
^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **6a** (2 equiv.) and TBADT (1 mol%) in solvent (2.0 mL) at room temperature under LED irradiation in N₂ for 16 h unless otherwise stated.

^bIsolated yield; ^cwithout TBADT; ^dUnder air atmosphere; ^eIn dark; ^f12 h; ^g20 h.

为了确定最佳反应条件, 对该反应的条件做了一系列优化。如 Table 3-2 所示, 当以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和苯甲醛 (**6a**) 为反应底物, Acetone

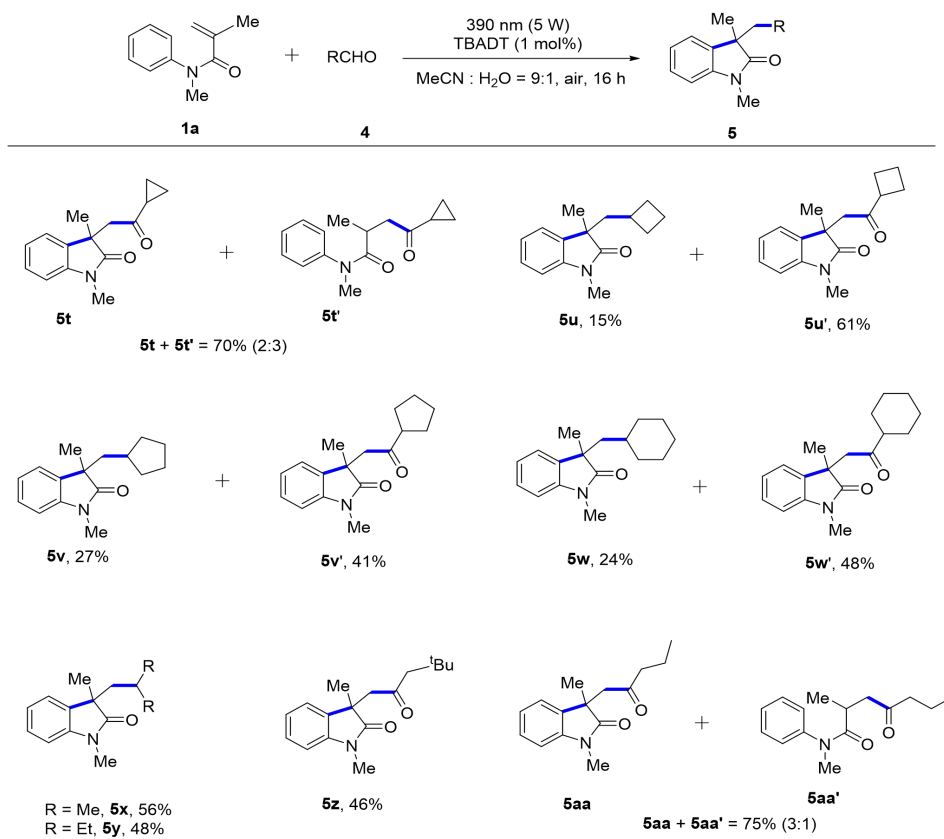
(2 mL) 作为溶剂, TBADT (1.0 mol%) 为光催化剂, 在氮气气氛下用 390 nm 紫光 LED (5 W) 照射, 在石英管中搅拌反应 16 h, 以 48% 的产率得到了目标产物 **7a** (entry 1); 当使用四氢呋喃 (THF) 作为溶剂进行反应时, **7a** 的产率略微降低 (30%, entry 2); 当使用 1, 2 二氯乙烷 (DCE) 作为溶剂进行反应时, **7a** 的产率也显著降低 (28%, entry 3); 当使用非质子型溶剂二甲基亚砷 (DMSO) 作为溶剂进行反应时, 以 34% 的产率得到目标产物 **7a** (entry 4); 当使用甲苯 (Toluene) 作为溶剂进行反应时, 以 32% 的产率得到目标产物 **7a** (entry 5); 而当使用乙醇 (EtOH) 作为溶剂进行反应时, 仅能得到痕量的产物 **7a** (entry 6); 当使用乙腈 (MeCN) 作为溶剂进行反应时, 以 55% 的产率得到目标产物 **7a**; 当体系中加入少量的水时, 目标产物 **7a** 的产率略微下降 (52%, entry 8); 由此可见, 该反应最佳溶剂为 MeCN (entry 7)。然后, 对该反应光源的波长进行了筛选, 当使用 365 nm 的紫外灯为光源时, 该反应以 56% 的产率得到目标产物 **7a** (entry 9); 当使用 380 nm 的紫外灯为光源时, 该反应以 62% 的产率得到目标产物 **7a** (entry 10); 当使用 425 nm 的蓝光为光源时, 该反应仍然可以发生, 并以 35% 的产率得到目标产物 **7a** (entry 11); 由此可见, 该反应光源最佳波长为 380 nm。随后, 又对该反应紫外灯的功率进行了筛选, 该反应紫外灯的最佳功率为 10 W (entry 13)。特别的, 当该反应在没有光催化剂 (TBADT) 和黑暗的情况下, 不能得到目标产物 **7a** (entry 15); 该反应在空气仍可进行, 产率下降明显, 原因是有一部分苯甲醛会被氧化成苯甲酸。最后, 对该反应的时间进行了筛选, 由表可知, 该反应最佳时间为 16 h (entry 16)。综上所述, 该反应的最佳条件为: 以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 0.2 mmol) 和苯甲醛 (**6a**, 2 equiv.) 为反应底物, MeCN (2 mL) 作为溶剂, TBADT (1.0 mol%) 为光催化剂, 在室温氮气气氛下用 380 nm (10 W) 紫光 LED 照射, 在石英管中搅拌反应 16 h。

3.4 反应底物拓展



^aReaction conditions: **1** (0.2 mmol), **4a** (2 equiv.) and TBADT (1 mol%) in MeCN:H₂O = 9:1 (2.0 mL) at room temperature under LED irradiation in air for 16 h unless otherwise stated.

Scheme 3-11 底物拓展 I



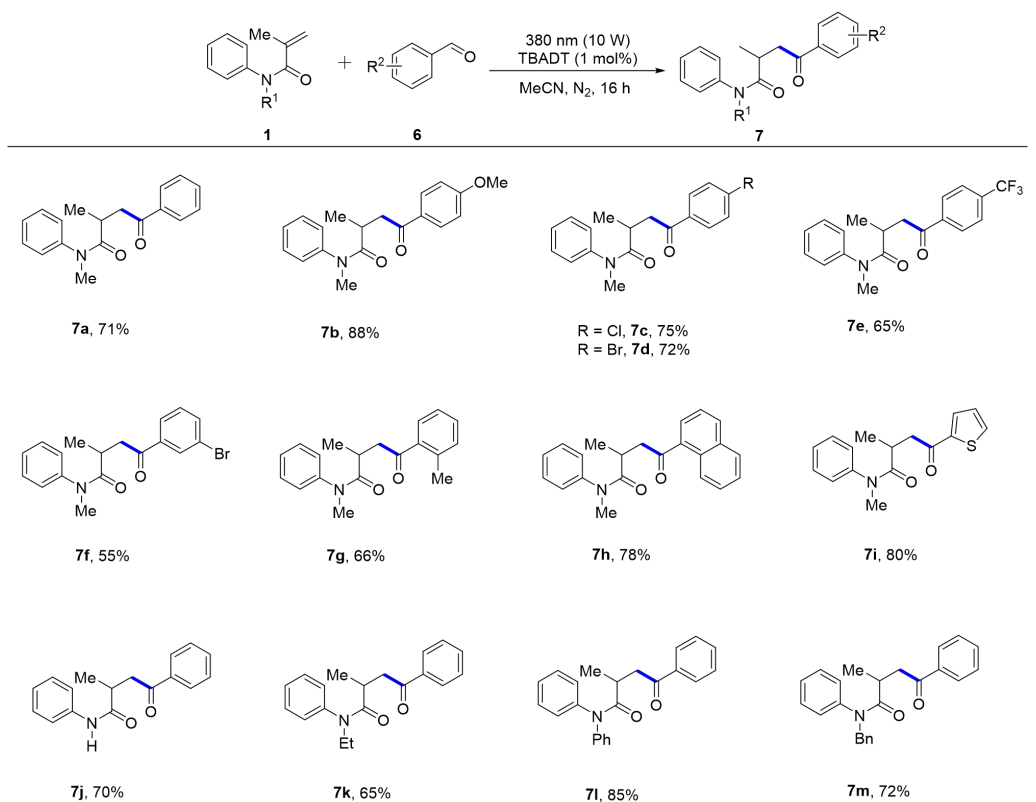
^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **4** (2 equiv.) and TBADT (1 mol%) in MeCN:H₂O = 9:1 (2.0 mL) at room temperature under LED irradiation in air for 16 h unless otherwise stated.

Scheme 3-12 底物拓展 II

为探究该串联环化反应的广谱性，在优化条件下考察了不同取代基的 *N*-芳基丙烯酰胺的范围，如图所示（Scheme 3-11）。首先，考察了取代基 R¹ 对 *N*-芳基丙烯酰胺苯环的影响。*N*-芳基部分对位上的供电子基（OMe, Me）和吸电子取代基（F, Cl, Br）都具有良好的耐受性，以 58-68% 的产率提供所需的产物。值得注意的是，较强的吸电子基团，如 CF₃, CO₂Et 在该反应中也可兼容，但以较低的产率生成所需的产物。然而，当取代基 Br 位于底物芳香环的间位位置时，反应产生区域异构体 **5i/5i'**。此外，邻位取代基的空间效应对该反应影响不大，得到的产物 **5j** 和 **5k** 的产率分别为 52% 和 45%；在底物中引入萘也得到目标产物 **5l**，产率为 60%；有趣的是，当 *N*-甲基-*N*-(3-吡啶基) 甲基丙烯酰胺参与该反应时，只有一个单一的区域异构体 **5m**，产率为 70%；当 *N* 取代基为 H 时，只能得到加成的产物 **5n**；此外，具有不同 *N* 取代基（Et, Ph, Bn）的 *N*-芳基甲基丙烯

酰胺底物也能顺利进行反应, 以 55-60% 的产率得到预期产物; 有趣的是, 当 *N* 取代基为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 得到了环化和未环化两种产物 **5r** 和 **5r'**; 当 *N*-甲基丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺参与该反应时, 也可以得到目标产物 **5s**, 产率为 62%。

为探究该串联环化反应的广谱性, 在优化条件下考察了不同脂肪醛的范围, 结果如图所示 (Scheme 3-12)。当环丙醛参与反应时, 反应产生环化和未环化的产物 **5t** 和 **5t'**, 总产率为 70%; 当环丁醛参与反应时, 反应产生脱羧和未脱羧的产物 **5u** 和 **5u'**, 产率分别为 15% 和 61%; 当环戊醛参与反应时, 反应产生脱羧和未脱羧的产物 **5v** 和 **5v'**, 产率分别为 27% 和 41%; 当环己醛参与反应时, 反应产生脱羧和未脱羧的产物 **5w** 和 **5w'**, 产率分别为 24% 和 48%; 当二甲基乙醛参与反应时, 反应产生脱羧的产物 **5x**, 产率为 56%; 当 2-乙基丁醛参与反应时, 反应产生脱羧的产物 **5y**, 产率为 48%; 当三甲基丙醛参与反应时, 反应产生未脱羧的产物 **5z**, 产率为 46%; 当丁醛参与反应时, 反应产生环化和未环化的产物 **5aa** 和 **5aa'**, 总产率为 75%。

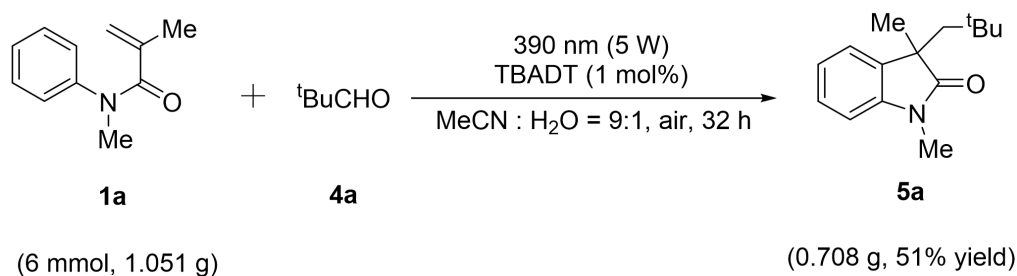


^aReaction conditions: **1** (0.2 mmol), **6** (2 equiv.) and TBADT (1 mol%) in MeCN (2.0 mL) at room temperature under LED irradiation in N_2 for 16 h unless otherwise stated.

Scheme 3-13 底物拓展 III

为探究该加成反应的广谱性,在优化条件下考察了不同芳香醛的范围,结果如图所示(Scheme 3-13),芳香醛参与反应时,总是得到加成且不脱羧的产物。首先考察了取代基 R^2 对芳香醛苯环的影响,总的来说,该反应对取代基的性质不太敏感, R^2 苯环对位上的供电子基 OMe 和吸电子取代基(Cl, Br)都具有良好的耐受性,以 72-88% 的产率提供所需的产物;值得注意的是,较强的吸电子基团,如 CF_3 在该反应中也可兼容,以 65% 的产率生成所需的产物;当取代基 Br 位于芳香醛苯环的间位位置时,以 55% 的产率生成所需的产物;当取代基 Me 位于芳香醛苯环的邻位位置时,以 66% 的产率生成所需的产物;在底物中引入羰基得到了预期的加成产物 **7h**,产率为 78%;在底物中引入噻吩也得到了预期的产物 **7i**,产率为 80%。随后又考察了 N 上取代基 R^1 对反应的影响,当取代基为 H 时,也能得到加成的产物 **7j**,产率为 70%;此外,具有不同 N 取代基(Et, Ph, Bn)的 N -芳基甲基丙烯酰胺底物也能顺利进行反应,以 65-85% 的产率得到预期产物。

3.5 克级实验



Scheme3-14 克级实验

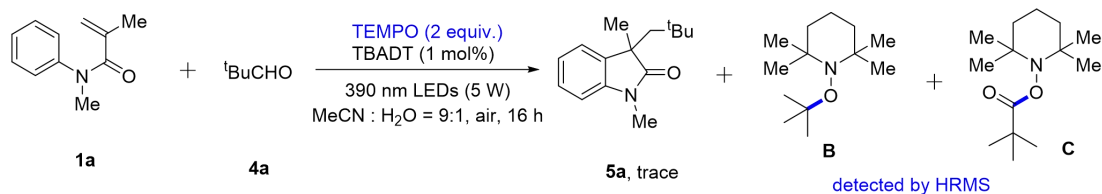
我们以 N -甲基- N -苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 和三甲基乙醛 (**4a**) 为反应底物进行了克级实验。如图所示(Scheme 3-14),当 1.051 g (6 mmol) 的 **1a** 和三甲基乙醛 (**4a**) 在标准反应条件下进行自由基串联环化反应,以 51% 产率得到了目标产物 **5a**。

3.6 反应机理探究

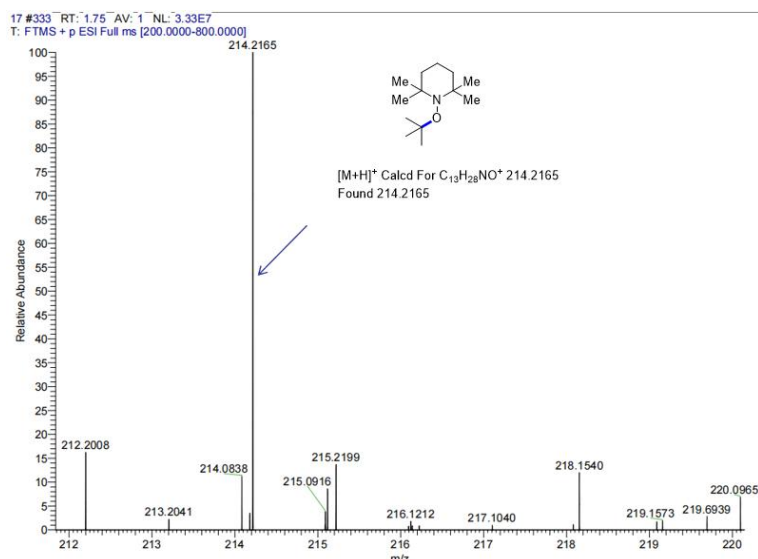
3.6.1 自由基淬灭实验

为了探究该反应机理,进行了自由基淬灭实验,在一个装有磁力搅拌棒的 25 mL 烘干石英管中加入 N -甲基- N -苯基甲基丙烯酰胺(**1a**, 35.0 mg, 0.20 mmol)、三甲基乙醛 (**4a**, 34.5 mg, 2 equiv.)、TBADT (6.7 mg, 1 mol%)、TEMPO (62.5 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.) 和 MeCN : H₂O = 9:1 (2.0 mL)。将反应混合物置于空气

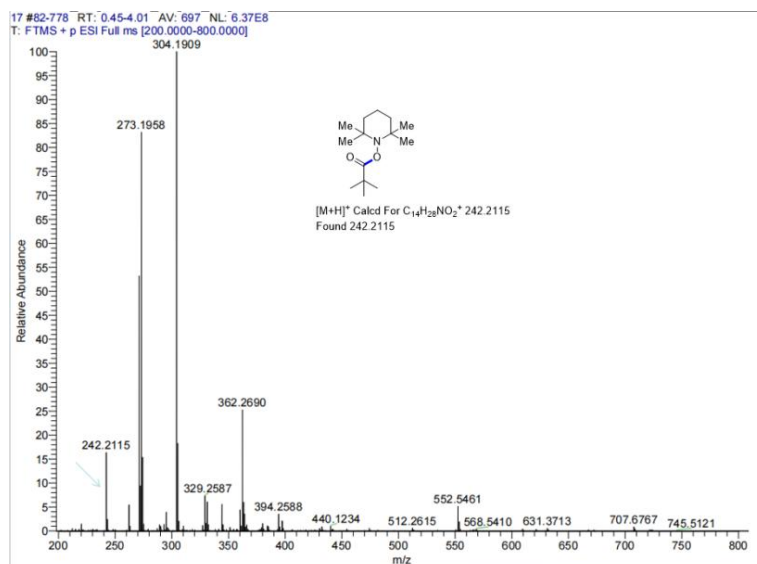
环境下，在 390 nm (5 W) 的 LED 照射下室温搅拌 16 h，反应完成后在混合物中检测到微量的 **5a**，并通过 HRMS 分析检测到相应的加合物 **B** 和 **C**，表明该转化可能经历自由基过程，结果所示 (Scheme 3-15)。



Scheme3-15 自由基淬灭实验

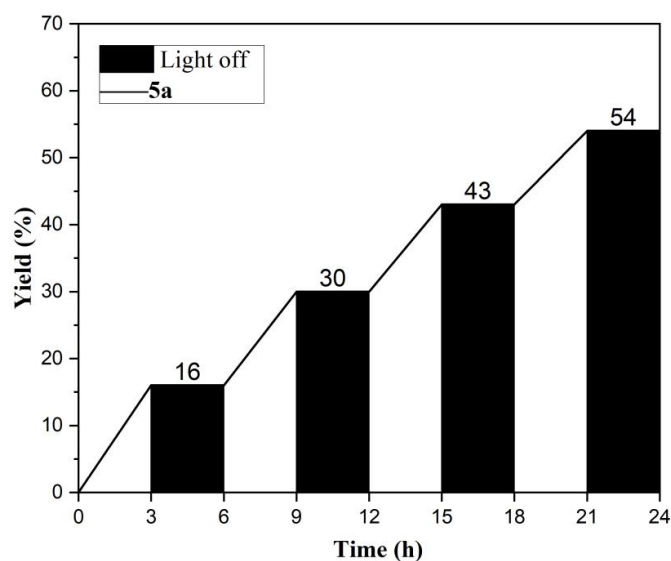


Scheme 3-16 B 的高分辨质谱



Scheme 3-17 C 的高分辨质谱

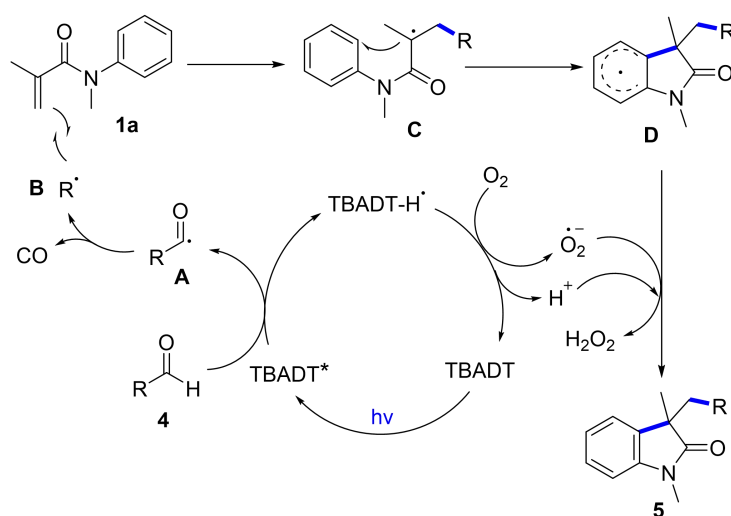
3.6.2 开关灯实验



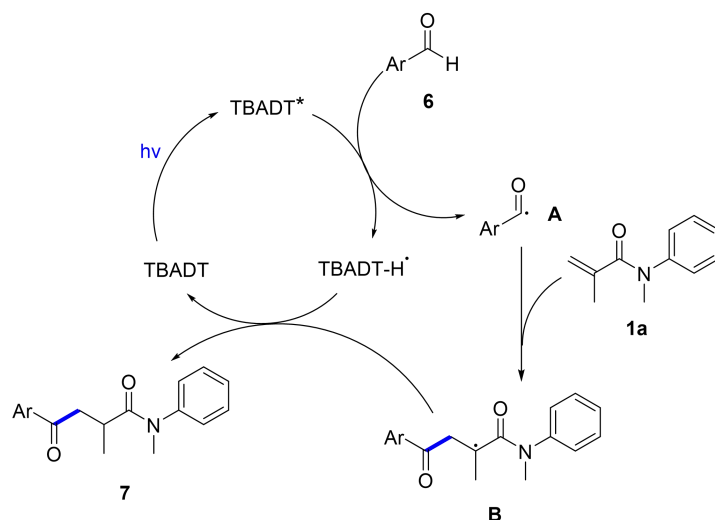
Scheme 3-18 开关灯实验

为了验证该反应是否需要持续光照，进行了开关灯实验研究。在一个装有磁力搅拌棒的 10 mL 干燥反应容器中，加入 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 35.0 mg, 0.20 mmol)、三甲基乙醛 (**4a**, 34.5 mg, 2 equiv.)、TBADT (6.7 mg, 1 mol%) 和 MeCN : H₂O = 9:1 (2.0 mL)。室温下用 390 nm, 5 W LED 对反应进行间歇式光照，光照反应 3 h，停止光照反应 3 h。如图所示 (Scheme 3-18)，光照时 **5a** 的产率在不断上升，停止光照时 **5a** 的产率不在上升。该结果表明，该反应需要持续的光照。

3.6.3 可能的反应机理



Scheme 3-19 脂肪醛可能的反应机理



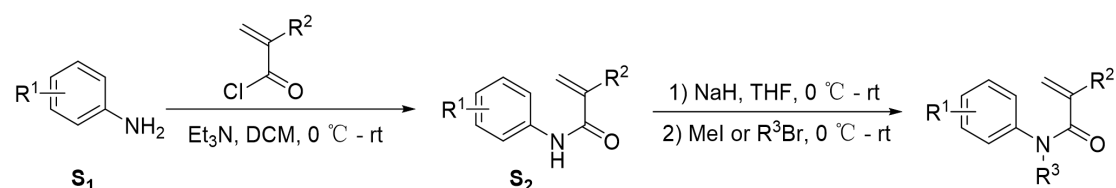
Scheme 3-20 芳香醛可能的反应机理

基于自由基捕捉实验和开关灯实验的结果以及相关的文献提出脂肪醛参与反应可能的反应机理 (Scheme 3-19)。首先, 在近紫外光的激发下, TBADT 变成激发态的 TBADT*, 然后选择性地从醛基化合物中摄取一个氢原子, 形成相应的醛基自由基 **A**, 醛基自由基 **A** 脱羰形成烷基自由基 **B** 和 CO, TBADT* 被氧气氧化后完成光催化循环, 同时生成超氧自由基阴离子。随后, 将 **R•** 加成到 **1a** 的 C-C 双键上, 生成中间体 **C**, 然后进行分子内环化, 生成自由基中间体 **D**。最后, 中间体 **D** 在上述超氧自由基阴离子和氢离子存在下, 通过氢原子转移 (HAT) 进一步转化为产物 **5**。

基于机理实验的结果提出芳香醛参与反应可能的反应机理 (Scheme 3-20)。首先, 在近紫外光的激发下, TBADT 变成激发态的 TBADT*, 然后选择性地从醛基化合物中摄取一个氢原子, 形成相应的醛基自由基 **A** 和 TBADT-H•, 醛基自由基 **A** 加成到 **1a** 的 C-C 双键上, 生成中间体 **B**, 最后, 中间体 **B** 在 TBADT-H• 作用下, 通过氢原子转移 (HAT) 进一步转化为产物 **7**。

3.7 实验部分

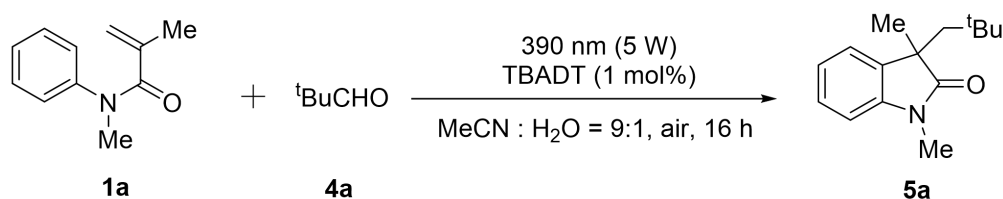
3.7.1 *N*-芳基丙烯酰胺的制备

Scheme 3-21 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的制备

在 0 °C 下, 向 **S₁** (8.0 mmol) 和三乙胺 (1.6193 g, 16.0 mmol) 的二氯甲烷 (18.0 mL) 溶液中, 滴加甲基丙烯酰氯 (1.0036 g, 9.6 mmol), 滴加完后将所得溶液在室温下搅拌一天。反应完成后, 用乙酸乙酯和水对混合物进行萃取, 上层为有机相, 下层为水相, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥完后进行抽滤, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到相应的酰胺 (**S₂**)。

在 0 °C 下, 向 20 mL 四氢呋喃中加入酰胺 **S₂** (6.5 mmol, 1.0 equiv.) 的溶液中分批加入氢化钠 (7.8 mmol, 1.2 equiv.)。在相同温度下搅拌 15 分钟后, 加入碘甲烷或 R³Br (7.8 mmol, 1.2 equiv.)。将混合物升温至室温并搅拌 5 h。反应完成后, 用乙酸乙酯和水对混合物进行萃取, 上层为有机相, 下层为水相, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥完后进行抽滤, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到相应产物。

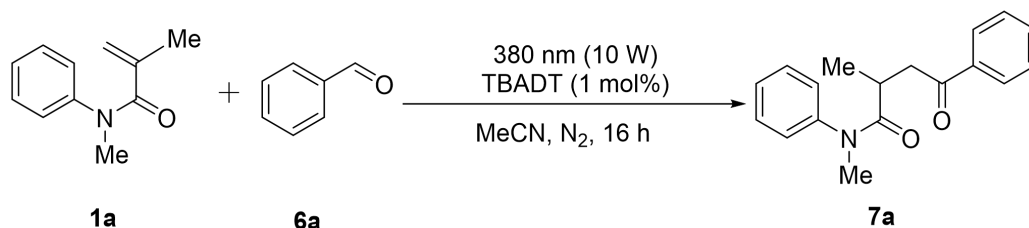
3.7.2 1,3-二甲基-3-新戊基二氢吡咯-2-酮 (**5a**) 制备的一般步骤



Scheme 3-22 1,3-二甲基-3-新戊基二氢吡咯-2-酮的制备

在一个装有磁力搅拌棒的 25 mL 烘干石英管中, 加入 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 35.0 mg, 0.2 mmol)、三甲基乙醛 (**4a**, 1.0 mL)、四丁基十钨酸铵 (6.7 mg, 1 mol%) 和 MeCN : H₂O = 9:1 (2.0 mL)。反应混合物在室温空气氛围下, 用 390 nm (5 W) 的 LED 灯照射 16 h。反应结束后, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到目标产物 **5a** 为白色固体 (28.7 mg, 产率 62%)。

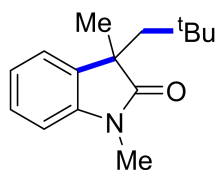
3.7.3 *N*-甲基-*N*-苯基-2-甲基-4-氧代-4-苯基丁酰胺 (**7a**) 制备的一般步骤



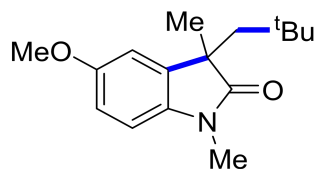
Scheme 3-23 *N*-甲基-*N*-苯基-2-甲基-4-氧代-4-苯基丁酰胺的制备

在一个装有磁力搅拌棒的 25 mL 烘干石英管中, 加入 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 35.0 mg, 0.2 mmol)、苯甲醛 (**6a**, 34.5 mg, 0.4 mmol)、四丁基钨酸铵 (6.7 mg, 1 mol%) 和乙腈 (2.0 mL)。反应混合物在室温氮气氛围下, 用 380 nm (10 W) 的 LED 灯照射 16 h。反应结束后, 溶剂用旋转蒸发仪除去。粗产物通过柱层析纯化 (PE : EA = 9 : 1), 得到目标产物 **7a** 为无色油状液体 (40.0 mg, 产率 71%)。

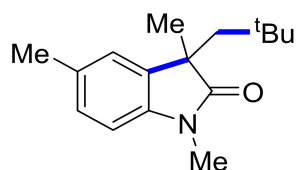
3.8 产物的表征数据



1,3-Dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5a). White solid; 62% yield (28.7 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.61 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.1, 143.0, 134.3, 127.6, 124.0, 122.1, 108.1, 50.9, 47.5, 31.9, 30.9, 28.4, 26.3.

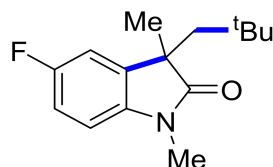


5-Methoxy-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5b). Colourless oil; 68% yield (35.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.82 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.63 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.8, 155.8, 136.6, 135.8, 111.8, 111.6, 108.3, 55.9, 50.9, 47.9, 31.9, 30.9, 28.4, 26.4.

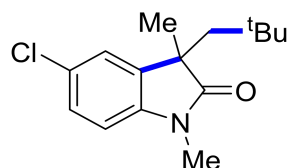


1,3,5-Trimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5c). White solid; 65% yield (31.9 mg).

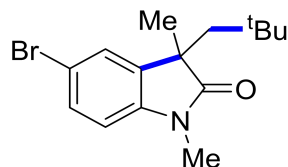
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.61 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.1, 140.6, 134.4, 131.5, 127.8, 124.8, 107.8, 50.9, 47.6, 31.9, 30.9, 28.4, 26.4, 21.3.



5-Fluoro-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5d). White solid; 66% yield (32.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.98–6.95 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.63 (s, 9H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ = -121.3; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.7, 159.2 (d, J = 240.7 Hz), 138.9 (d, J = 1.6 Hz), 136.2 (d, J = 8.1 Hz), 113.8 (d, J = 23.3 Hz), 112.0 (d, J = 24.8 Hz), 108.5 (d, J = 7.8 Hz), 50.9, 48.00, 47.99, 31.9, 30.9, 28.3, 26.5.

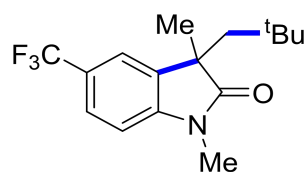


5-Chloro-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5e). White solid; 60% yield (31.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.63 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.6, 141.5, 136.2, 127.62, 127.59, 124.4, 109.1, 50.9, 47.8, 31.9, 31.0, 28.3, 26.5.

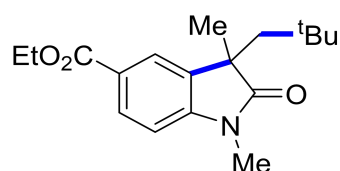


5-Bromo-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5f). White solid; 58% yield (36.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J =

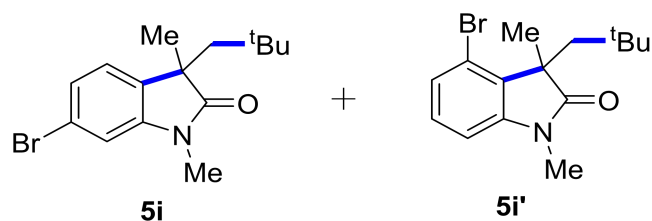
14.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.63 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.5, 142.0, 136.6, 130.5, 127.2, 114.9, 109.6, 50.9, 47.8, 31.9, 31.0, 28.3, 26.5.



1,3-Dimethyl-3-neopentyl-5-(trifluoromethyl)indolin-2-one (5g). Colourless oil; 62% yield (37.1 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.61 (s, 9H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ = -61.5; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.0, 146.0, 135.0, 125.5 (q, J = 4.1 Hz), 124.5 (q, J = 33.4 Hz), 123.7, 121.0 (q, J = 3.4 Hz), 107.9, 51.0, 47.5, 31.9, 30.9, 28.2, 26.6.

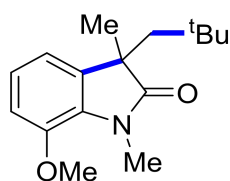


Ethyl-1,3-dimethyl-3-neopentyl-2-oxoindoline-5-carboxylate (5h). White solid; 52% yield (31.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.61 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.4, 166.7, 147.0, 134.3, 130.4, 125.1, 124.5, 107.6, 61.0, 50.9, 47.3, 31.9, 31.0, 28.2, 26.5, 14.5; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$ 304.1907; Found 304.1909.

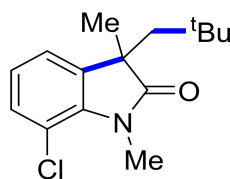


6-Bromo-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5i) and 4-Bromo-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5i') (5i:5i' = 1:5). Colourless oil; 45% yield (27.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.14–7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 0.2H), 7.00 (s, 0.2H), 6.80 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.20 (s,

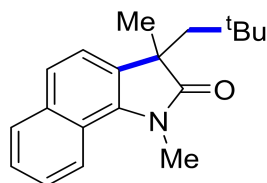
0.6H), 2.46 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.2H), 1.94 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.2H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 0.7H), 0.66 (s, 9H), 0.62 (s, 1.9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.9, 180.5, 145.0, 144.3, 133.3, 132.3, 129.2, 126.9, 125.3, 124.9, 121.1, 120.2, 111.7, 107.2, 50.8, 49.7, 47.8, 47.4, 31.9, 31.0, 30.2, 29.8, 29.7, 28.3, 26.49, 26.46, 24.3$.



6-Methoxy-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5j). Yellow solid; 52% yield (27.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.96$ (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.13 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.62 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.4, 145.5, 136.1, 130.8, 122.5, 116.9, 111.3, 56.0, 51.1, 47.6, 31.9, 30.9, 29.7, 28.7$; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2^+$ 262.1802; Found 262.1800.

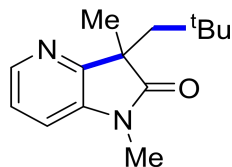


7-Chloro-1,3-dimethyl-3-neopentylindolin-2-one (5k). Colourless oil; 45% yield (23.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.66 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.5, 144.8, 131.6, 130.7, 129.0, 123.7, 106.7, 48.9, 48.3, 31.8, 30.1, 26.6, 24.5$.



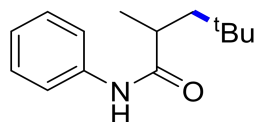
1,3-Dimethyl-3-neopentyl-1,3-dihydro-2H-benzo[g]indol-2-one (5l). Colourless oil; 60% yield (33.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 16.2, 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.50 (s,

3H), 2.62 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.52 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0, 138.5, 136.9, 133.5, 126.7, 126.4, 125.9, 124.3, 122.5, 119.7, 108.2, 57.9, 45.9, 35.5, 32.1, 30.9, 29.6$.

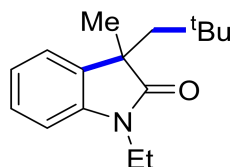


1,3-Dimethyl-3-neopentyl-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one (5m).

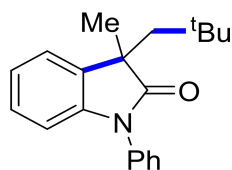
White solid; 70% yield (32.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.23$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.13 (dd, $J = 25.8, 14.4$ Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.59 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 179.6, 155.6, 142.5, 138.2, 122.4, 114.0, 50.2, 47.9, 31.7, 30.8, 26.2, 26.0$; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$ 233.1648; Found 233.1649.



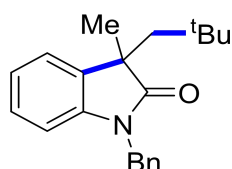
2,4,4-Trimethyl-N-phenylpentanamide (5n). White solid; 32% yield (14.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.44–2.39 (m, 1H), 1.99 (dd, $J = 14.4, 9.0$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (s, 1H), 0.92 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.9, 138.3, 129.1, 124.2, 120.0, 47.9, 39.4, 31.0, 29.7, 21.3$.



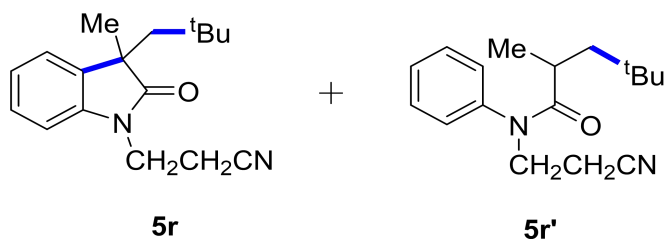
1-Ethyl-3-methyl-3-neopentylindolin-2-one (5o). Colourless oil; 60% yield (29.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.72–3.66 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.28–1.25 (m, 6H), 0.64 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.7, 142.0, 134.6, 127.5, 124.2, 121.8, 108.3, 50.7, 47.5, 34.6, 32.0, 31.0, 28.7, 12.4$.



3-Methyl-3-neopentyl-1-phenylindolin-2-one (5p). White solid; 55% yield (32.3 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.73 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.4, 142.8, 135.0, 134.1, 129.7, 127.9, 127.5, 126.4, 124.4, 122.6, 109.6, 51.1, 47.7, 32.1, 31.1, 29.0.

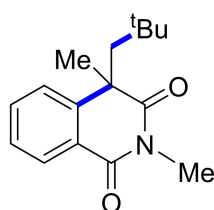


1-Benzyl-3-methyl-3-neopentylindolin-2-one (5q). White solid; 58% yield (35.7 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.32–7.28 (m, 4H), 7.25–7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.64 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.2, 142.1, 136.2, 134.3, 128.8, 127.7, 127.6, 127.5, 124.1, 122.1, 109.2, 50.6, 47.6, 44.0, 32.0, 31.1, 29.2.

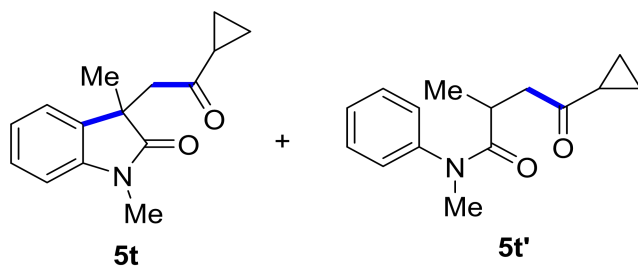


3-(3-Methyl-3-neopentyl-2-oxoindolin-1-yl)propanenitrile (5r) and N-(2-Cyanoethyl)-2,4,4-trimethyl-N-phenylpentanamide (5r') (5r:5r' = 3:2). Colourless oil; 68% yield (36.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1.4H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 0.7H), 7.29 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 2.5H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (td, J = 7.2, 2.4

Hz, 2H), 3.97–3.87 (m, 1.5H), 2.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.72–2.69 (m, 1.3H), 2.39–2.33 (m, 0.7H), 2.17 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.8, 9.0$ Hz, 0.7H), 1.90 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.76 (s, 6H), 0.64 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.2, 178.0, 142.1, 140.8, 134.0, 130.1, 128.7, 128.3, 127.8, 124.5, 122.7, 118.1, 117.3, 108.1, 50.6, 48.0, 47.5, 45.9, 36.1, 33.3, 31.9, 30.94, 30.86, 29.7, 28.9, 21.1, 16.4, 16.2$; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}^+$ 271.1805; Found 271.1805; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}^+$ 273.1961; Found 273.1958.

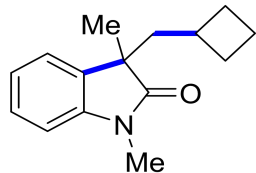


2,4-Dimethyl-4-neopentylisoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione (5s). White solid; 62% yield (32.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.54 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.8, 164.6, 144.2, 133.4, 129.0, 127.3, 126.9, 124.4, 55.5, 46.1, 33.6, 32.0, 30.7, 27.3$.

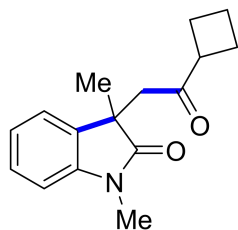


3-(2-Cyclopropyl-2-oxoethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5t) and 4-Cyclopropyl-N,2-dimethyl-4-oxo-N-phenylbutanamide (5t') (5t:5t' = 2:3). Yellow solid; 70% yield (34.1 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ –7.38 (m, 6H), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.7H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 7.5H), 2.90–2.88 (m, 1.5H), 2.42 (dd, $J = 18.0, 3.6$ Hz, 1.3H), 1.90–1.86 (m, 1.4H), 1.82–1.78 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.03–1.01 (m, 1.9H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 4.6H), 0.86–0.81 (m, 4.5H), 0.75–0.71 (m,

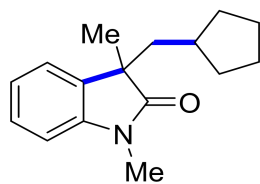
3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 209.6, 206.7, 180.4, 175.8, 144.1, 143.6, 133.5, 129.6, 127.9, 127.8, 127.7, 122.2, 122.0, 108.1, 50.6, 47.3, 45.4, 37.6, 32.1, 26.4, 24.6, 20.49, 20.46, 17.8, 10.8, 10.7, 10.6, 10.5.



3-(Cyclobutylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5u). Yellow solid; 15% yield (6.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 1.93–1.89 (m, 1H), 1.87–1.84 (m, 1H), 1.71–1.70 (m, 1H), 1.63–1.56 (m, 3H), 1.49–1.45 (m, 1H), 1.41–1.38 (m, 1H), 1.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.9, 143.4, 134.3, 127.7, 122.9, 122.3, 107.9, 48.0, 45.7, 33.1, 29.6, 29.0, 26.3, 24.1, 19.0.

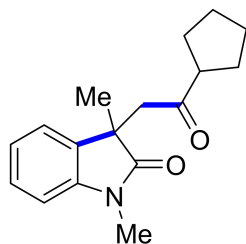


3-(2-Cyclobutyl-2-oxoethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5u'). Yellow solid; 61% yield (31.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 1.93–1.89 (m, 1H), 1.87–1.84 (m, 1H), 1.71–1.70 (m, 1H), 1.63–1.56 (m, 3H), 1.49–1.45 (m, 1H), 1.41–1.38 (m, 1H), 1.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.9, 143.4, 134.3, 127.7, 122.9, 122.3, 107.9, 48.0, 45.7, 33.1, 29.6, 29.0, 26.3, 24.1, 19.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ 258.1489; Found 258.1487.

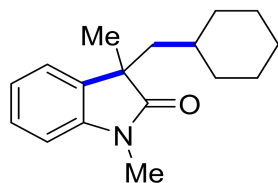


3-(Cyclobutylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5v). Yellow solid; 27% yield

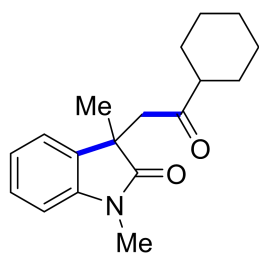
(13.1 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.48–1.38 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.30–1.22 (m, 4H), 1.04–0.97 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.2, 143.4, 134.6, 127.7, 123.0, 122.4, 108.0, 48.6, 44.6, 37.4, 33.9, 32.9, 26.3, 25.4, 25.1, 25.0.



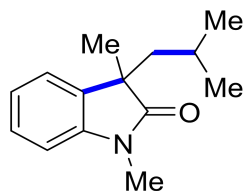
3-(2-Cyclopentyl-2-oxoethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5v'). Yellow solid; 41% yield (22.3 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.73 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 1.72–1.63 (m, 4H), 1.55–1.48 (m, 4H), 1.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 209.2, 180.7, 143.9, 133.9, 127.9, 122.2, 121.7, 108.3, 51.1, 49.1, 45.3, 28.9, 28.4, 26.5, 26.1, 26.0, 24.7; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ 272.1645; Found 272.1642.



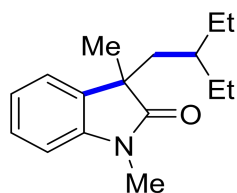
3-(Cyclohexylmethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5w). Yellow oil; 24% yield (12.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.53–1.45 (m, 3H), 1.35–1.33 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.02–0.90 (m, 4H), 0.85–0.81 (m, 1H), 0.79–0.72 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.3, 143.2, 134.6, 127.7, 122.9, 122.5, 108.1, 48.0, 45.6, 34.9, 34.6, 33.7, 26.33, 26.28, 26.22, 26.15.



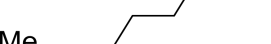
3-(2-Cyclohexyl-2-oxoethyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5w'). Yellow solid; 48% yield (27.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 38.4, 18.0 Hz, 2H), 2.20–2.16 (m, 1H), 1.71–1.69 (m, 3H), 1.61–1.59 (m, 1H), 1.49–1.43 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26–1.17 (m, 3H), 1.12–1.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 210.1, 180.7, 143.9, 133.8, 127.9, 122.2, 121.7, 108.3, 50.6, 47.9, 45.2, 29.0, 28.3, 28.1, 26.5, 25.8, 25.7, 25.6, 25.5, 24.7.



3-Isobutyl-1,3-dimethylindolin-2-one (5x). White solid; 56% yield (24.3 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26–1.24 (m, 1H), 0.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.2, 143.3, 134.4, 127.7, 122.9, 122.5, 108.1, 48.2, 46.9, 26.31, 26.27, 25.7, 24.2, 23.0.



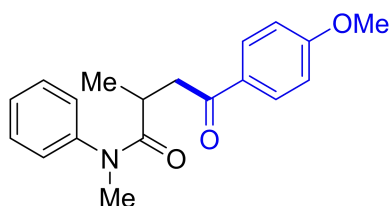
3-(2-Ethylbutyl)-1,3-dimethylindolin-2-one (5y). Colourless oil; 48% yield (23.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26–1.24 (m, 1H), 0.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 181.2, 143.3, 134.4, 127.7, 122.9, 122.5, 108.1, 48.2, 46.9, 26.31, 26.27, 25.7, 24.2, 23.0.



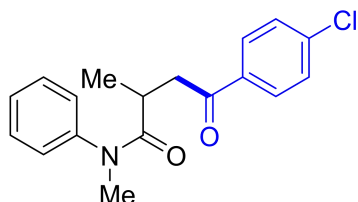


Chemical structure of 1-methyl-2-phenyl-3-oxo-1-phenylpropan-2-ylideneacetate. The structure shows a central carbon atom double-bonded to a phenyl ring and single-bonded to a methyl group, a phenyl ring, and a 3-oxo-1-phenylpropan-2-ylidene group. The 3-oxo-1-phenylpropan-2-ylidene group consists of a phenyl ring attached to a carbon atom that is double-bonded to a carbonyl group and single-bonded to a methyl group.

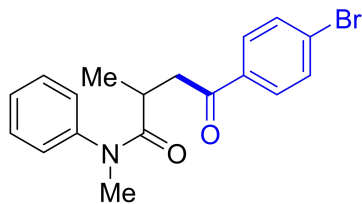
***N*,2-Dimethyl-4-oxo-*N*,4-diphenylbutanamide (7a).** Colourless oil; 71% yield (40.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47–7.41 (m, 6H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.09–3.04 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 199.0, 175.9, 144.2, 136.8, 133.1, 129.7, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 43.2, 37.7, 32.4, 18.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ 282.1489; Found 282.1489.



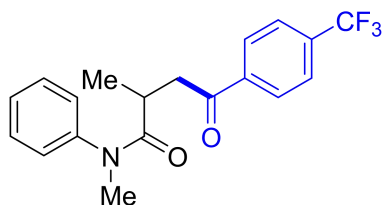
4-(4-Methoxyphenyl)-*N*,2-dimethyl-4-oxo-*N*-phenylbutanamide (7b). Colourless oil; 88% yield (54.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46–7.44 (m, 4H), 7.35 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 17.4, 9.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 17.4, 3.6 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 197.6, 176.0, 163.5, 144.2, 130.4, 130.0, 129.7, 127.9, 127.8, 113.7, 55.5, 42.9, 37.7, 32.5, 18.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$ 312.1594; Found 312.1590.



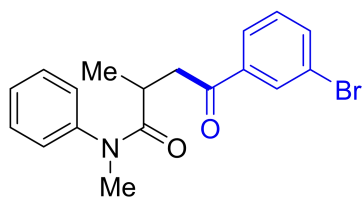
5-(4-Chlorophenyl)-*N*,2-dimethyl-4-oxo-*N*-phenylbutanamide (7c). White solid; 75% yield (47.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47–7.45 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 3.64 (dd, J = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 197.9, 175.8, 144.1, 139.5, 135.2, 129.8, 129.6, 128.9, 127.94, 127.92, 43.2, 37.8, 32.5, 18.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2^+$ 316.1099; Found 316.1098.



4-(4-Bromophenyl)-N,2-dimethyl-4-oxo-N-phenylbutanamide (7d). Yellow solid; 72% yield (51.9 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47–7.46 (m, 4H), 7.37–7.34 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 198.1, 175.8, 144.1, 135.6, 131.9, 129.8, 129.7, 128.3, 128.0, 127.9, 43.2, 37.8, 32.5, 18.1.

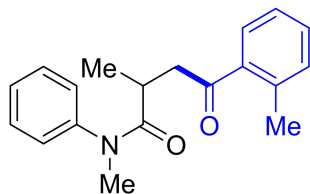


N,2-Dimethyl-4-oxo-N-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butanamide (7e). Colourless oil; 65% yield (45.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48–7.47 (m, 4H), 7.38–7.37 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.09–3.07 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 18.0, 3.0 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ = –63.1; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 198.1, 175.8, 144.1, 135.6, 131.9, 129.8, 129.7, 128.3, 128.0, 127.9, 43.2, 37.8, 32.5, 18.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 350.1362; Found 350.1358.

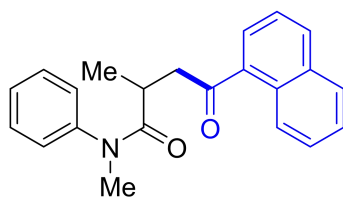


5-(3-Bromophenyl)-N,2-dimethyl-4-oxo-N-phenylbutanamide (7f). Yellow oil; 55% yield (39.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47–7.46 (m, 4H), 7.38–7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07–3.06 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 17.8, 3.6 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ =

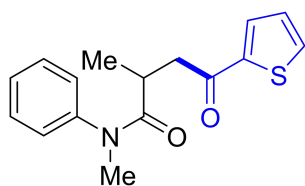
–121.0; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 197.8, 175.8, 144.1, 138.6, 136.0, 131.3, 130.2, 129.8, 128.0, 127.9, 126.8, 123.0, 43.3, 37.8, 32.5, 18.1.



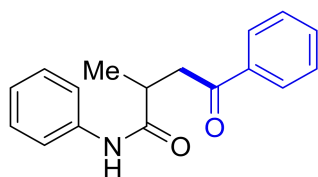
***N*,2-Dimethyl-4-oxo-*N*-phenyl-4-(*o*-tolyl)butanamide (7g).** Colourless oil; 66% yield (39.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47–7.45 (m, 4H), 7.36–7.35 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24–7.20 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 17.4, 9.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08–3.07 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 203.4, 175.9, 144.2, 138.2, 137.7, 131.8, 131.1, 129.8, 128.7, 128.0, 127.9, 125.7, 46.2, 37.8, 32.8, 21.2, 18.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ 296.1645; Found 296.1642.



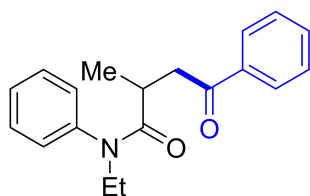
***N*,2-Dimethyl-4-(naphthalen-1-yl)-4-oxo-*N*-phenylbutanamide (7h).** Yellow solid; 78% yield (51.7 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51–7.45 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.13–3.10 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 199.0, 176.0, 144.2, 135.7, 134.2, 132.6, 129.9, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 127.94, 127.89, 127.8, 126.8, 123.9, 43.3, 37.8, 32.6, 18.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ 332.1645; Found 332.1642.



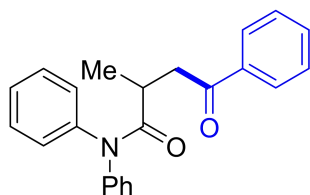
***N*,2-Dimethyl-4-oxo-*N*-phenyl-4-(thiophen-2-yl)butanamide (7i).** Yellow oil; 80% yield (46.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45–7.44 (m, 4H), 7.36–7.35 (m, 1H), 7.10 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 17.4, 9.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.10–3.04 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 17.4, 3.6 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 191.9, 175.7, 144.1, 133.5, 132.2, 129.8, 128.1, 127.90, 127.87, 43.7, 37.7, 32.5, 18.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}^+$ 288.1053; Found 288.1048.



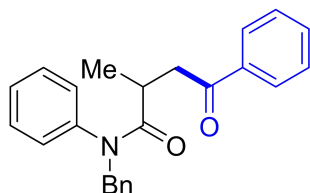
2-Methyl-4-oxo-*N*,4-diphenylbutanamide (7j). White solid; 70% yield (37.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 18.0, 9.0 Hz, 1H), 3.16–3.13 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 199.4, 174.1, 138.2, 136.6, 133.6, 129.1, 128.8, 128.3, 124.2, 119.9, 43.2, 37.0, 18.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ 268.1332; Found 268.1332.



***N*-Ethyl-2-methyl-4-oxo-*N*,4-diphenylbutanamide (7k).** Yellow solid; 65% yield (38.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 6H), 7.38–7.37 (m, 1H), 3.88–3.82 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 2H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 199.1, 175.3, 142.5, 137.0, 133.1, 129.6, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 44.3, 43.3, 32.8, 18.1, 13.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ 296.1645; Found 296.1644.



3-Methyl-4-oxo-*N,N,4*-triphenylbutanamide (7l). Yellow oil; 85% yield (58.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60–7.56 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, 4H), 7.33–7.28 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 3.74 (dd, J = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.26–3.21 (m, 3H), 2.85 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 199.1, 176.3, 143.1, 136.8, 133.1, 130.0, 129.7, 129.2, 128.9, 128.6, 128.1, 127.9, 126.8, 126.1, 43.4, 33.4, 17.9.



***N*-Benzyl-2-methyl-4-oxo-*N,4*-diphenylbutanamide (7m).** Colourless oil; 72% yield (51.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31–7.25 (m, 5H), 7.23–7.19 (m, 3H), 4.89 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.07–3.02 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 17.4, 3.6 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 199.1, 175.9, 142.4, 137.8, 136.9, 133.1, 129.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.3, 53.3, 43.3, 32.8, 18.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd For $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_2^+$ 358.1802; Found 358.1802.

3.9 本章小结

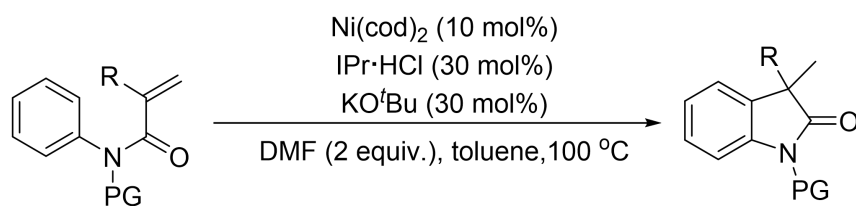
总之，我们开发了一种简便实用的方法，通过 *N*-芳基甲基丙烯酰胺与脂肪醛自由基串联环化反应构建 C3 烷基化吡啶酮，在最佳的反应条件下，以 46-76% 的产率合成了 26 个目标化合物，但芳香醛在当前条件下仅得到加成产物，关于该反应的机理，我们正在进行深入的研究。

第 4 章 无外加催化剂条件下光促进 *N*-芳基甲基丙烯酰胺分子内环化合成 3, 4-二氢喹啉酮类化合物和吲哚酮类化合物

4.1 研究背景

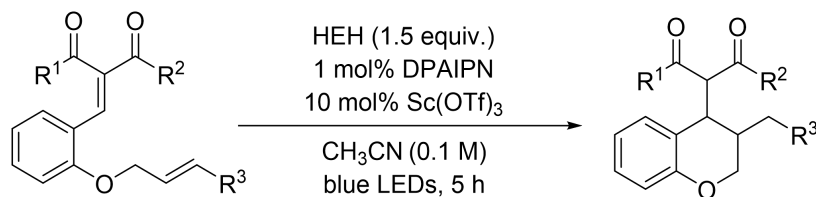
3, 4-二氢喹啉酮类化合物作为一类重要的氮杂环骨架, 广泛存在于天然产物及药物分子中, 其高效合成一直是杂环合成领域的研究热点。传统合成策略多依赖于酸/碱催化的分子内环化或过渡金属介导的交叉偶联反应, 然而此类方法常面临反应条件苛刻、官能团耐受性受限等问题。近年来, 光催化 C-H 键活化策略的发展为喹啉酮衍生物的合成提供了新思路, 其中光诱导的分子内氢原子转移 (HAT) 机制^[99-112]因其独特的反应路径和原子经济性受到广泛关注。该过程通过光催化剂激发态与底物的单电子转移或能量转移, 触发惰性 C(sp³)-H 键的均裂, 形成自由基中间体, 随后经历分子内 1, 3-HAT 实现氢迁移, 最终经环化生成二氢喹啉酮核心结构。相较于传统方法, 该策略无需预官能团化, 为复杂杂环合成开辟了绿色化学新途径。

2018 年, Ye 课题组^[113]报道了一种镍催化的 *N*-芳基丙烯酰胺分子内氢芳基化反应, 该反应利用 DMF 作为质子穿梭介质, 有效促进了烯烃与简单芳烃的分子内偶联, 无需额外添加还原剂或氧化剂。该方法高效构建了具有季碳中心的吲哚酮类化合物, 收率高达 99% (Scheme 4-1)。



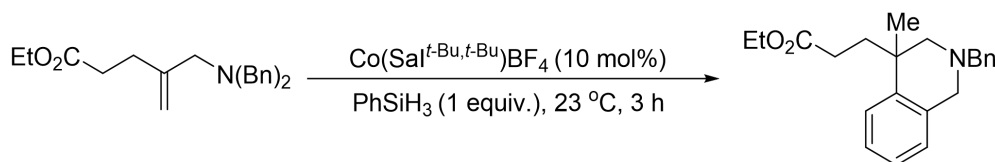
Scheme 4-1 镍催化的氧化还原中性分子内氢芳基化反应

2020 年, Scheidt 课题组^[114]报道了一种路易斯酸/光催化协同还原策略, 实现了水杨醛衍生的亚芳基丙二酸酯的还原, 生成稳定的自由基阴离子烯醇中间体。利用这一独特的极性反转策略, 作者发展了一种通过自由基环化加成途径构建多取代碳环和杂环化合物的新方法 (Scheme 4-2)。



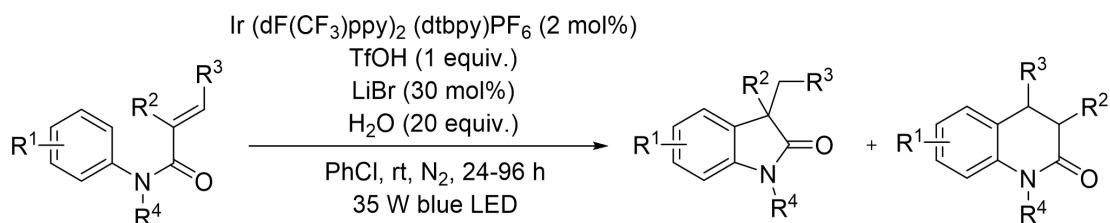
Scheme 4-2 水杨醛衍生的亚芳基丙二酸酯的还原反应

2020 年, Shenvi 课题组^[115]报道了一类钴催化剂, 能够在稀释、缓冲的水相条件下高效促进烯烃的环异构化的反应。该反应体系在生物分子存在下表现出优异的化学选择性和反应速率。研究表明, 在低催化剂浓度和高稀释条件下, 该反应仍能保持较高的转化率和反应速率, 且对缓冲液和核碱基兼容性良好 (Scheme 4-3)。



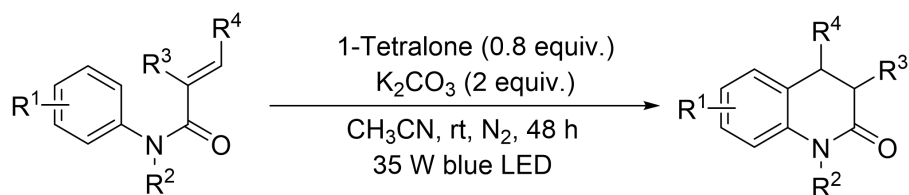
Scheme 4-3 钴催化水相条件下高效促进烯烃的环异构化反应

2021 年, Huang 课题组^[116]报道了一种可见光诱导的光催化体系, 通过质子耦合电子转移 (PCET) 机制实现了 *N*-芳基丙烯酰胺的高选择性分子内氢芳基化反应。该反应表现出优异的环化选择性, 为合成具有重要结构的吡啶酮类化合物提供了一种温和且高效的策略 (Scheme 4-4)。



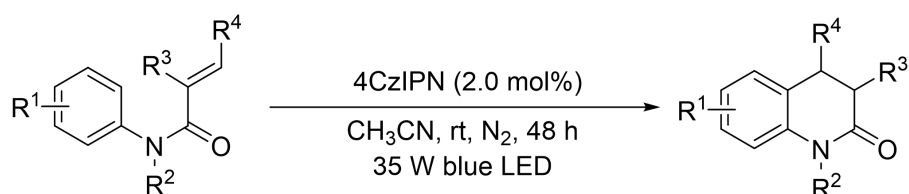
Scheme 4-4 质子耦合电子转移 (PCET) 机制实现分子内氢芳基化反应

2021 年, Huang 课题组^[117]开发了一种基于四氢萘酮的光催化环化新策略, 实现了 *N*-芳基丙烯酰胺类化合物的环化反应。该体系在紫外光照射下, 四氢萘酮 (1-Tetralone) 吸收紫外光跃迁至激发态, 将能量转移至 *N*-芳基丙烯酰胺, 生成双自由基中间体, 该中间体经 1, 3-氢迁移形成稳定产物, 避免了传统自由基路径中的副反应。该体系展现出优异的官能团兼容性, 并适用于多种复杂药物分子的后期修饰 (Scheme 4-5)。



Scheme 4-5 四氢萘酮介导的能量转移与 1,3-氢迁移合成 3,4-二氢喹啉酮

2022 年, Huang 课题组^[118]又发展了一种基于有机发光分子 4CzIPN 的可见光催化策略, 实现了 *N*-芳基丙烯酰胺类化合物的无金属、无添加剂环化反应。该体系利用可见光作为能量源, 4CzIPN 作为光催化剂, 通过单电子转移 (SET) 机制实现底物的精准活化, 有着优异的环化选择性 (Scheme 4-6)。

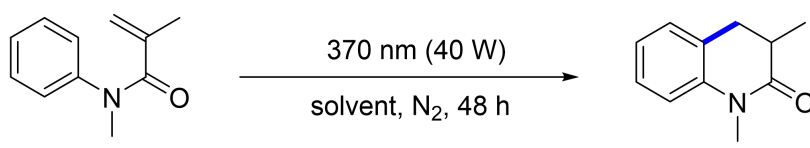


Scheme 4-6 4CzIPN 催化 *N*-芳基丙烯酰胺环化反应合成二氢喹啉酮

本章聚焦于 3, 4-二氢喹啉酮类化合物的合成方法学改进。尽管该类化合物的合成已取得显著进展, 但现有合成方法仍存在需外加光催化剂, 反应条件复杂等问题。针对上述问题, 开发具有反应条件简单、无光敏剂参与的绿色合成新策略具有重要研究价值。本章报道了无外加光敏剂条件下光促进 *N*-芳基丙烯酰胺分子内环化合成 3, 4-二氢喹啉酮类化合物的新方法。

4.2 反应条件优化

Table 4-1 反应条件优化^a



Reaction scheme: **1a** (N-methyl-N-phenyl-2-methylpropionamide) reacts under 370 nm (40 W) irradiation in a solvent under N₂ for 48 h to form **8a** (N-methyl-N-phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one).

Entry	Solvent	Yield(%) ^b
1	THF	45
2	<i>n</i> -hexane	66
3	1,4-Dioxane	40
4	MeCN	32
5	DMF	38
6	Acetone	42
7	MTBE	68
8	DCE	44
9	PhCH ₃	56
10	MTBE	42 ^c , 50 ^d , 38 ^e
11	MTBE	62 ^f , 0 ^g
12	MTBE	25 ^h , 40 ⁱ

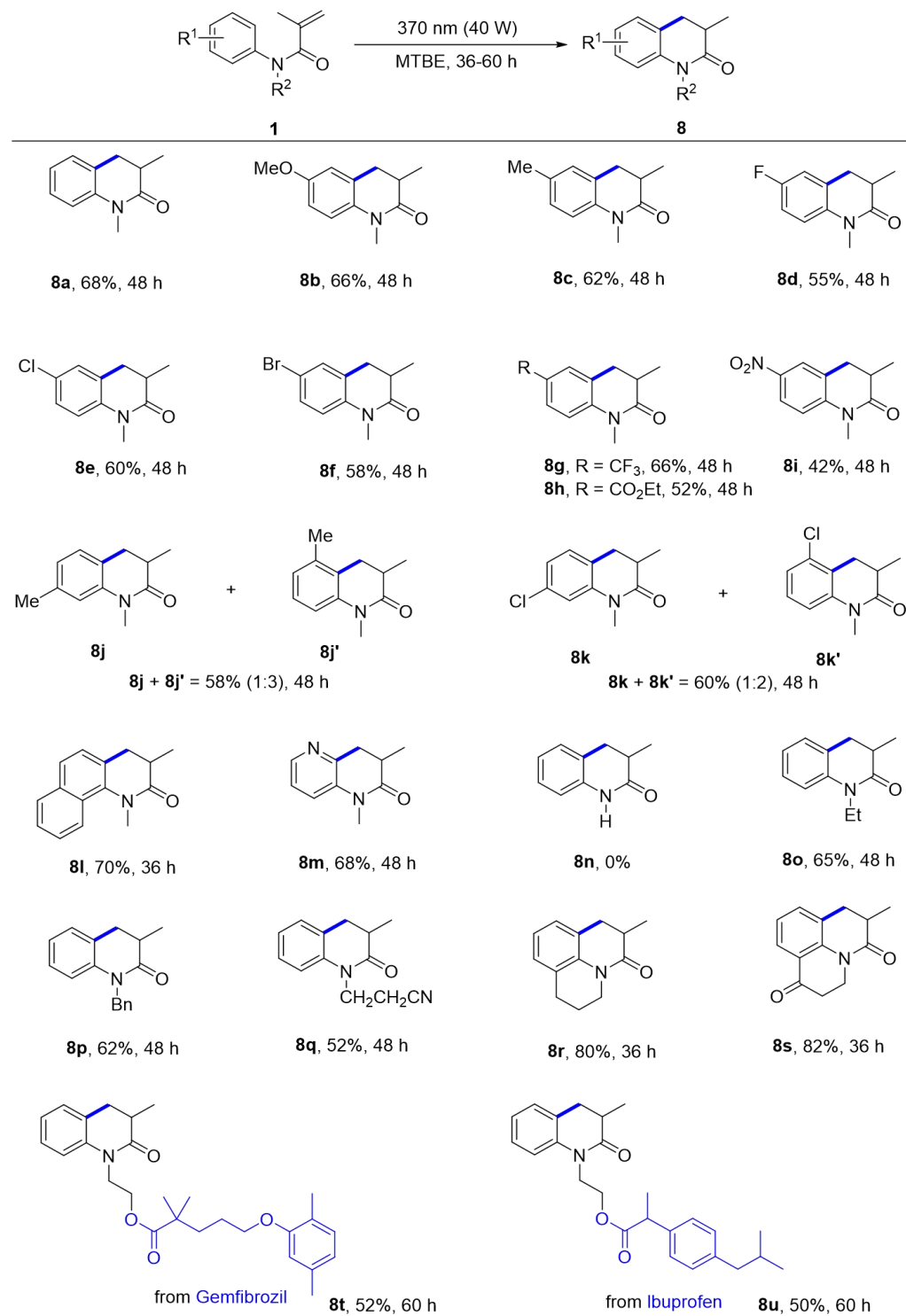
^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol) in solvent (2 mL) was irradiated with 40 W purple LED in a reaction tube with an N₂ at room temperature for 48 h unless otherwise stated.

^bIsolated yield. ^c24 h. ^d390 nm. ^e427 nm. ^fUnder air atmosphere. ^gin dark. ^h10 W. ⁱ20 W.

以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**) 为模版反应, 分别对反应溶剂、反应时间、反应波长, LED 灯的功率等条件进行了优化, 以确定最佳反应条件 (Table 4-1)。首先对溶剂进行了优化, 质子型溶剂和非质子型溶剂均可反应 (entries 1-9), 当使用惰性烷烃作为溶剂时产率较高, 最佳溶剂为 MTBE (entry 7), 以 68% 的产率获得目标产物; 然后对反应时间进行了优化, 反应 24 h 时原料剩余较多, 以 42% 的产率获得目标产物 (entry 10)。然后对 LED 灯源的波长进行了优化, 该反应在紫外和蓝光下均可反应, 最佳波长为 370 nm (entry 10); 该反应在空气中产率有一定的下降, 在黑暗中不能进行 (entry 11); 最后, 对 LED 灯源的

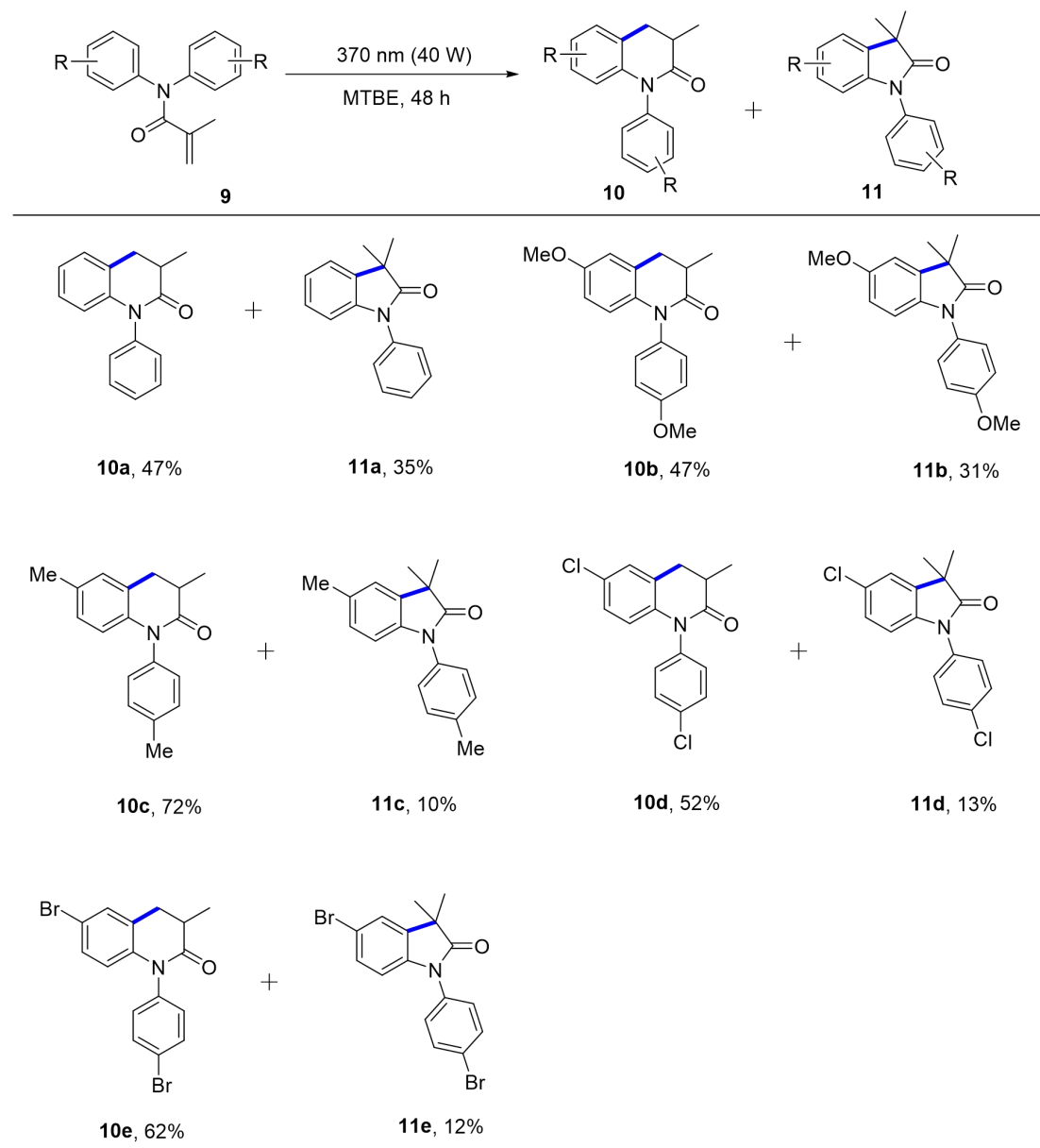
功率进行了筛选,随着功率的增大,产率逐渐升高,最佳功率为 40 W;综上所述,该反应最佳条件为:以 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 0.2 mmol) 为反应底物, MTBE (2 mL) 作为溶剂,在室温氮气氛围下用 370 nm (40 W) 紫光 LED 照射,在具支管中搅拌反应 48 h。

4.3 反应底物拓展



Reaction conditions: **1** (0.2 mmol) in MTBE (2 mL) was irradiated with 40 W purple LED in a reaction tube with an N₂ at room temperature for 36-60 h unless otherwise stated.

Scheme 4-7 底物拓展 I



Reaction conditions: **9** (0.2 mmol) in MTBE (2 mL) was irradiated with 40 W purple LED in a reaction tube with an N₂ at room temperature for 48 h unless otherwise stated.

Scheme 4-8 底物拓展 II

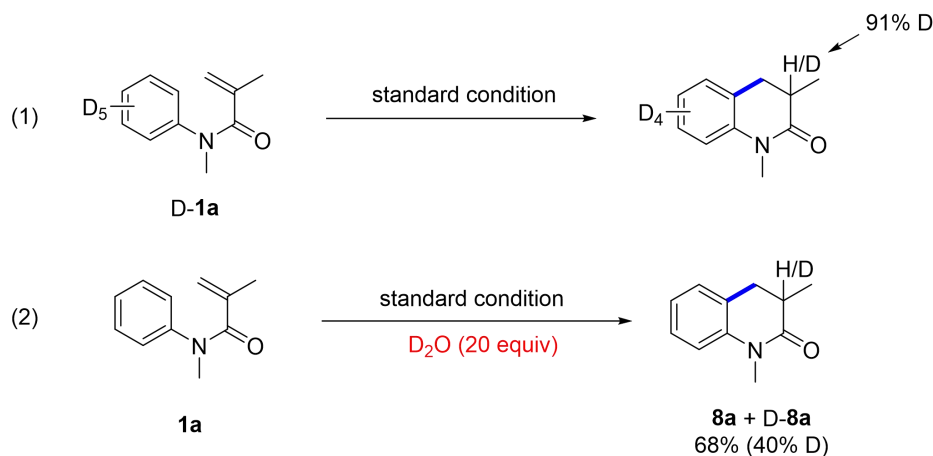
为探究该反应的广谱性，在优化条件下考察了不同取代基的 *N*-芳基丙烯酰胺的范围，结果如图所示（Scheme 4-7）。首先，考察了取代基 R¹ 对 *N*-芳基丙烯酰胺苯环的影响。总的来说，该反应对取代基的性质不太敏感，*N*-芳基部分对

位上的供电子基 (OMe, Me) 和吸电子取代基 (F, Cl, Br) 都具有良好的耐受性, 以 55-68% 的产率提供所需的产物。值得注意的是, 较强的吸电子基团, 如 CF_3 , CO_2Et , NO_2 在该反应中也可兼容, 但以 42-66% 的产率生成所需的产物。然而, 当取代基 Me, Cl 位于底物芳香环的间位位置时, 反应产生区域异构体 **8j/8j'** 和 **8k/8k'**。在底物中引入羰基也得到了预期的环化产物 **8l**, 产率为 70%; 有趣的是, 当 *N*-甲基-*N*-(3-吡啶基) 甲基丙烯酰胺参与该反应时, 只有一个单一的区域异构体 **8m**, 产率为 68%; 随后, 考察了不同 *N* 取代基 R^2 的 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的底物范围, 遗憾的是当 *N* 取代基为 H 时, 不能得到目标产物, 原料被全部回收; 具有不同 *N* 取代基 (Et, Bn, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$) 的 *N*-芳基甲基丙烯酰胺底物能顺利进行反应, 以 52-65% 的产率得到预期产物; 当 1-(3, 4-二氢喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮参与该反应时, 也可以得到目标产物 **8r**, 产率为 80%; 当 1-甲基丙烯酰基-2,3-二氢喹啉-4-酮参与该反应时, 也可以得到目标产物 **8s**, 产率为 82%; 此外, 该反应也可以对药物进行修饰, 当 *N* 取代基为吉非罗齐 (降脂药) 时, 可以得到目标产物 **8t**, 产率为 52%; 当 *N* 取代基为布洛芬 (止疼药) 时, 可以得到目标产物 **8u**, 产率为 50%。

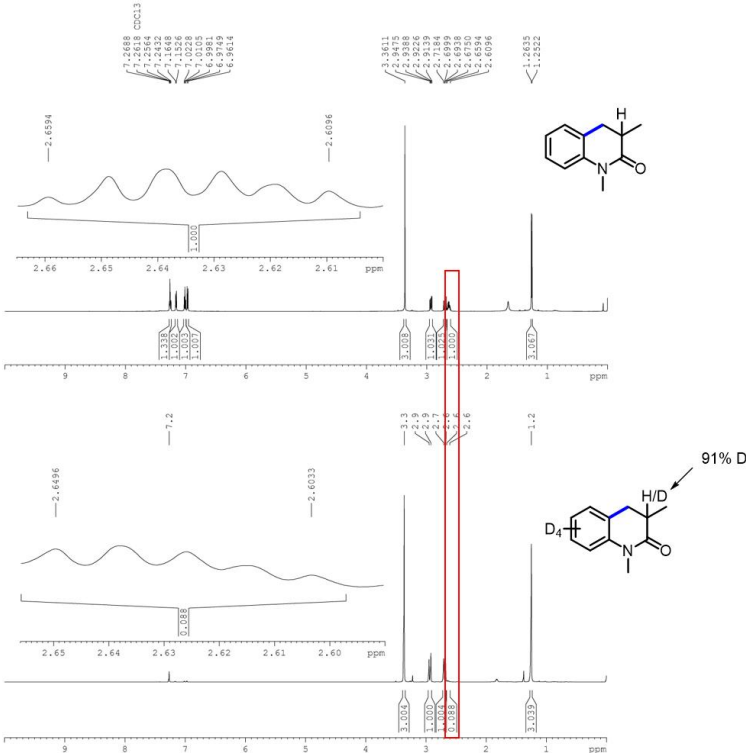
为进一步探究该反应的广谱性, 在优化条件下考察了不同取代基的 *N*-芳基丙烯酰胺苯环上 R 的范围, 结果如图所示 (Scheme 4-8)。当 R 取代基为供电子基 (OMe, Me) 和吸电子取代基 (Cl, Br) 时均会得到 3, 4-二氢喹啉酮和吲哚酮两种产物, 其中, 3, 4-二氢喹啉酮均为主要产物。

4.4 反应机理研究

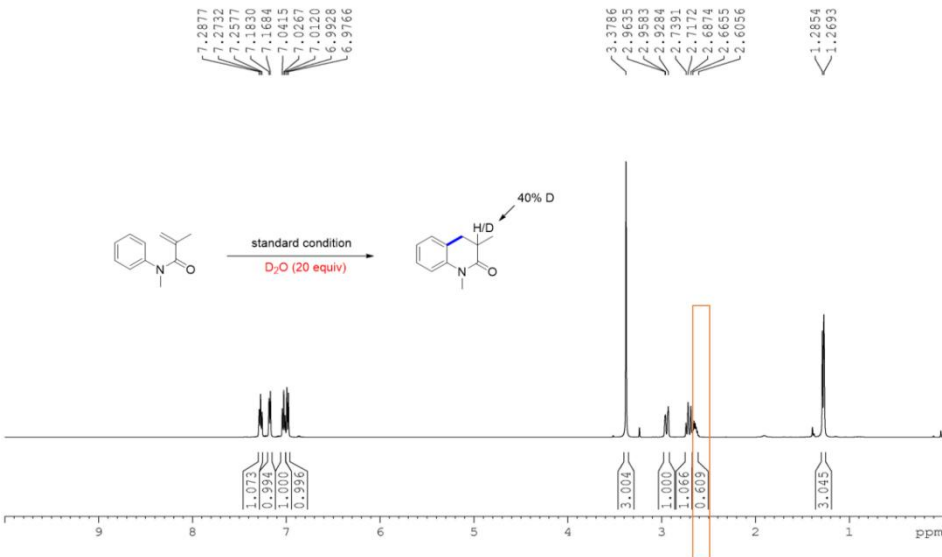
4.4.1 同位素标记实验



Scheme 4-9 同位素标记实验



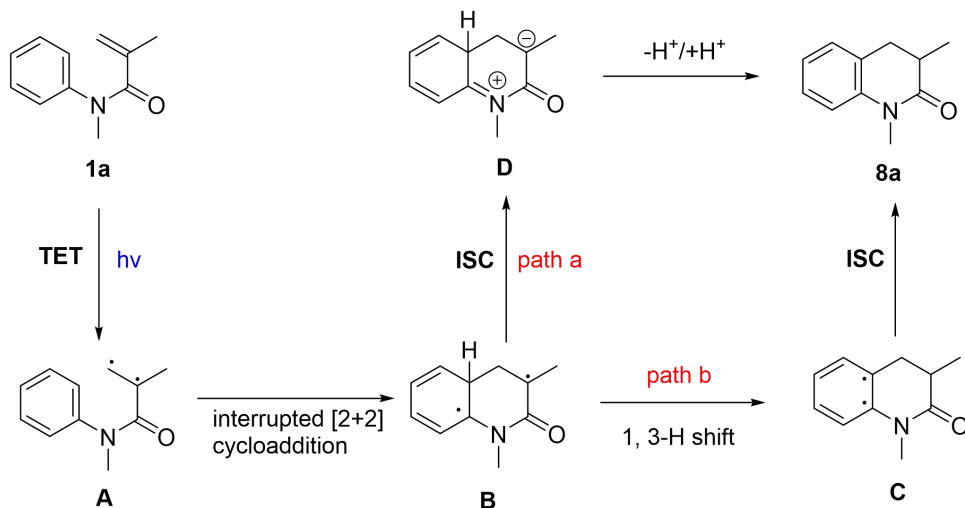
Scheme 4-10 氘代苯胺在标准条件下反应的核磁氢谱



Scheme 4-11 *N*-芳基丙烯酰胺和氘水反应的核磁氢谱

4.5 可能的反应机理

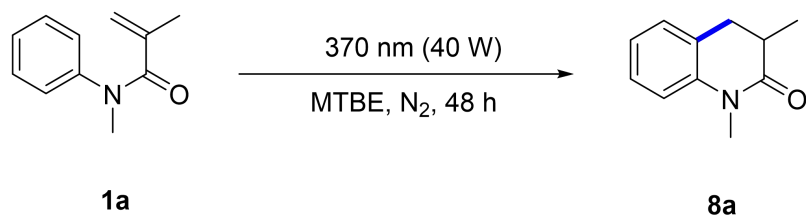
根据氘代实验和现有的文献,提出了一种分子内氢转移的可能反应机理 (Scheme 4-12)。**1a** 吸收 370 nm 光能跃迁至三重激发态中间体 **A**。该中间体 **A** 经分子内自由基加成过程生成中间体 **B**, 路径 **a**: 中间体 **B** 通过系间窜越 (ISC) 生成中间体 **D**, **D** 经过质子化或者去质子化生成产物 **8a**; 路径 **b**: 中间体 **B** 经 1, 3-氢迁移转化为中间体 **C**, **C** 通过系间窜越 (ISC) 生成产物 **8a**。



Scheme 4-12 可能的反应机理

4.6 实验部分

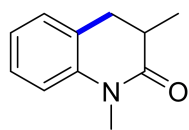
4.6.1 1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (**8a**) 制备的一般步骤



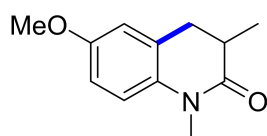
Scheme 4-13 光促进 1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮合成

在一个装有磁子的 10 mL 干燥的具支反应管中加入 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺 (**1a**, 35.0 mg, 0.2 mmol)、叔丁基甲基醚 (2.0 mL)。反应混合物在室温和氮气条件下,用紫色 LED (370 nm, 40 W) 照射反应 48 h。反应完成后,溶剂直接用旋转蒸发仪除去,残渣在硅胶上以乙酸乙酯/石油醚 (1:5, V/V) 为洗脱液进行柱层析纯化,得到所需产品 **8a** 为无色油状 (23.8 mg, 产率 68%)。

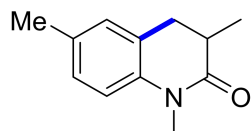
4.7 产物的表征数据



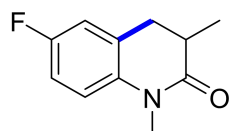
1,3-Dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8a). Colourless oil; 68% yield (23.8 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.93 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 2.66–2.61 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.4, 140.6, 128.0, 127.5, 125.9, 122.8, 114.6, 35.6, 33.5, 29.9, 15.8.



6-Methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8b). Colourless oil; 66% yield (27.1 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 2.68–2.64 (m, 1H), 2.63–2.59 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.9, 155.3, 134.2, 127.3, 115.4, 114.2, 111.8, 55.6, 35.6, 33.7, 30.0, 15.8.

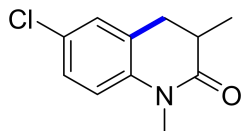


1,3,6-Trimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8c). White solid; 62% yield (23.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 2.62–2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.2, 138.2, 132.3, 128.8, 127.8, 125.7, 114.5, 35.7, 33.4, 29.9, 20.7, 15.8.

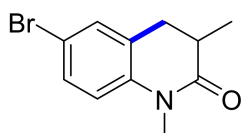


6-Fluoro-1,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8d). White solid; 55% yield (21.3 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.94 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.91–6.89 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 1H),

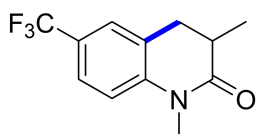
2.64–2.60 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -121.1$; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9, 158.5$ (d, $J = 240.9$ Hz), 136.8 (d, $J = 2.8$ Hz), 127.8 (d, $J = 7.6$ Hz), 115.7 (d, $J = 8.4$ Hz), 115.0 (d, $J = 22.8$ Hz), 113.7 (d, $J = 21.9$ Hz), 35.4, 33.4, 30.2, 15.7.



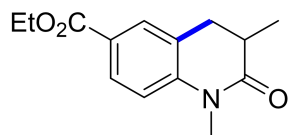
6-Chloro-1,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8e). Yellow oil; 60% yield (25.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 15.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 15.0, 10.8$ Hz, 1H), 2.64–2.59 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9, 139.2, 127.92, 127.90, 127.5, 127.3, 115.7, 35.4, 33.2, 30.0, 15.7$.



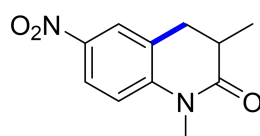
6-Bromo-1,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8f). Colourless oil; 58% yield (29.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$ (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 15.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 15.0, 10.8$ Hz, 1H), 2.64–2.59 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9, 139.7, 130.8, 130.3, 127.9, 116.2, 115.4, 35.4, 33.1, 30.0, 15.7$.



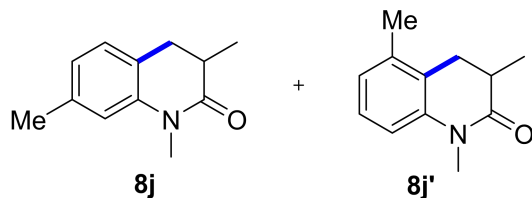
1,3-Dimethyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8g). White solid; 66% yield (32.1 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 15.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 15.0, 10.8$ Hz, 1H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -61.9$; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1, 143.4, 126.2, 124.9$ (q, $J = 3.9$ Hz), 124.8 (q, $J = 4.0$ Hz), 124.7 (q, $J = 33.0$ Hz), 124.3 (q, $J = 269.8$ Hz), 114.4, 35.3, 33.2, 30.0, 15.7.



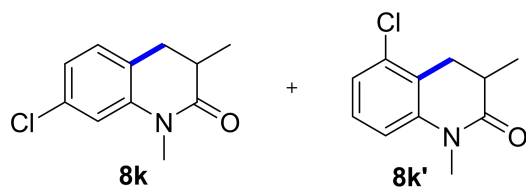
Ethyl 1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-carboxylate (8h). White solid; 52% yield (25.7 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.95 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 15.0, 11.4 Hz, 1H), 2.68–2.62 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.3, 166.2, 144.3, 129.4, 129.2, 125.4, 124.7, 114.1, 60.9, 35.4, 33.1, 30.0, 15.7, 14.5.



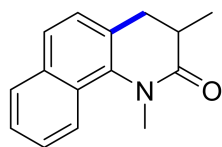
1,3-Dimethyl-6-nitro-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8i). Yellow solid; 42% yield (18.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 15.0, 11.4 Hz, 1H), 2.71–2.67 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.0, 146.0, 142.7, 126.4, 123.8, 123.5, 114.5, 35.1, 33.0, 30.3, 15.7.



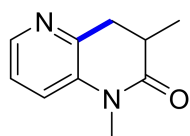
1,3,7-Trimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8j) and 1,3,5-Trimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8j') (8j:8j' = 1:3). White solid; 58% yield (22.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 6.78 (s, 0.3H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.95 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.4, 4.2 Hz, 0.4H), 2.64–2.60 (m, 0.7H), 2.58–2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.4, 173.2, 140.7, 140.4, 137.2, 135.6, 127.8, 126.9, 124.9, 124.4, 123.3, 122.8, 115.4, 112.8, 35.8, 35.1, 33.0, 30.2, 29.9, 29.7, 21.6, 19.6, 15.9, 15.8.



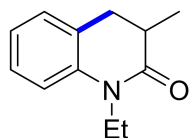
7-Chloro-1,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8k) and 5-Chloro-1,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8k') (**8k:8k'** = **1:2**). White solid; 60% yield (25.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 0.5H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 0.5H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 0.5H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.33 (s, 1.5H), 3.21 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 0.5H), 2.70–2.67 (m, 1H), 2.66–2.57 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 1.5H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.0, 172.8, 141.9, 141.6, 133.2, 133.0, 128.9, 128.0, 124.1, 123.9, 123.7, 122.5, 114.9, 113.2, 35.4, 34.8, 32.8, 30.3, 30.1, 29.9, 15.8, 15.7.



1,3-Dimethyl-3,4-dihydrobenzo[*h*]quinolin-2(1H)-one (8l). Colourless oil; 70% yield (31.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.89–2.83 (m, 2H), 2.65–2.59 (m, 1H), 1.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 176.2, 137.6, 134.2, 128.8, 126.8, 125.6, 125.48, 125.45, 125.2, 124.6, 123.4, 38.0, 36.2, 34.4, 14.9.

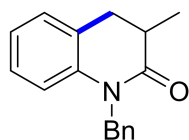


1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-1,5-naphthyridin-2(1H)-one (8m). Yellow solid; 68% yield (24.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.21 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.2, 11.4 Hz, 1H), 2.80–2.74 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.6, 146.8, 142.6, 122.5, 121.1, 36.0, 35.2, 29.5, 16.0.

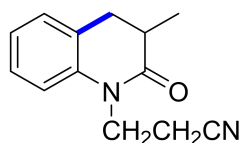


1-Ethyl-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8o). Colourless oil; 65% yield

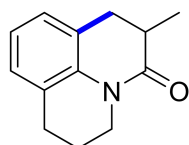
(24.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.06–4.01 (m, 1H), 3.96–3.90 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.64–2.58 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.8, 139.5, 128.3, 127.5, 126.2, 122.7, 114.5, 37.7, 35.7, 33.6, 15.7, 12.9.



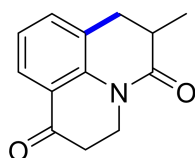
1-Benzyl-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (8p). Colourless oil; 62% yield (31.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23–7.19 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 2.81–2.75 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.4, 139.9, 137.4, 128.8, 128.1, 127.5, 127.1, 126.4, 125.9, 122.9, 115.5, 46.6, 35.8, 33.6, 15.8.



4-(3-Methyl-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propanenitrile (8q). White solid; 52% yield (22.3 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28–4.20 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 2.76 (td, J = 9.0, 1.2 Hz, 2H), 2.72–2.70 (m, 1H), 2.67–2.63 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.4, 138.6, 128.7, 127.9, 126.4, 123.6, 117.5, 114.2, 38.9, 35.6, 33.4, 16.2, 15.5.

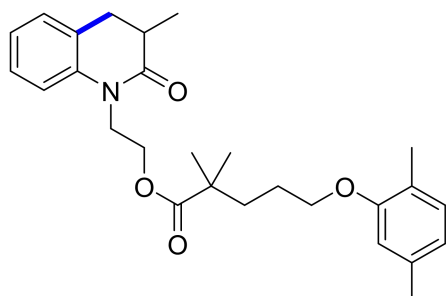


6-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-5-one (8r). White solid; 80% yield (32.2 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05–4.01 (m, 1H), 3.73–3.69 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 2.80–2.77 (m, 2H), 2.68–2.60 (m, 2H), 1.96–1.91 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.5, 136.1, 127.8, 125.9, 125.12, 125.09, 122.4, 41.3, 35.4, 33.4, 27.4, 21.7, 15.9.

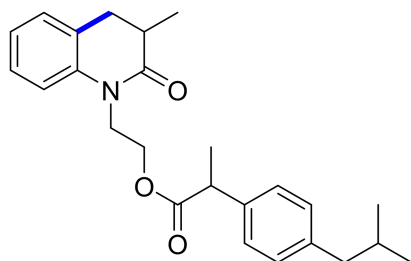


6-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-1,5-dione (8s).

White solid; 82% yield (35.3 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69–4.65 (m, 1H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 21.6, 11.4 Hz, 1H), 2.79–2.72 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 193.3, 171.9, 141.7, 133.7, 126.1, 125.6, 123.0, 120.9, 39.3, 37.3, 35.1, 33.1, 15.6.

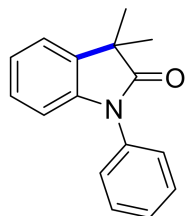


2-(3-Methyl-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)ethyl 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoate (8t). Colourless oil; 52% yield (45.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.34–4.26 (m, 2H), 4.22–4.16 (m, 2H), 3.85–3.80 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 2.69–2.64 (m, 1H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.68–1.61 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 177.9, 173.2, 157.0, 139.7, 136.5, 130.4, 128.3, 127.6, 126.1, 123.6, 123.0, 120.8, 115.0, 112.0, 67.9, 61.5, 42.1, 41.4, 37.0, 35.6, 33.6, 25.2, 25.1, 21.5, 15.9, 15.5.

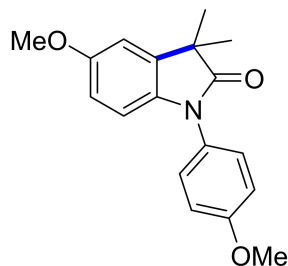


2-(3-Methyl-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)ethyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (8u). Colourless oil; 50% yield (39.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 7.06 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 3H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37–4.30 (m, 1H), 4.29–4.24 (m, 1H), 4.22–4.03 (m, 2H), 3.60 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.66–2.62 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 1H), 2.43 (t,

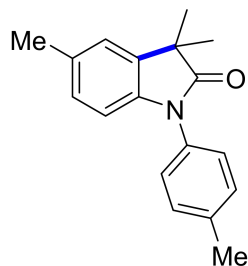
$J = 6.0$ Hz, 2H), 1.86–1.81 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.8, 173.3, 140.7, 140.6, 139.8, 139.7, 137.60, 137.57, 129.44, 129.42, 128.2, 127.6, 127.27, 127.25, 126.1, 123.0, 115.1, 115.0, 61.7, 61.6, 45.2, 41.7, 41.4, 35.6, 33.6, 33.5, 30.3, 22.5, 18.50, 18.47, 15.53, 15.51$.



3,3-Dimethyl-1-phenylindolin-2-one (10a). Yellow solid; 35% yield (16.6 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.49 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.8, 142.6, 135.8, 134.8, 129.6, 128.0, 127.7, 126.7, 123.1, 122.7, 109.5, 44.4, 24.9$.

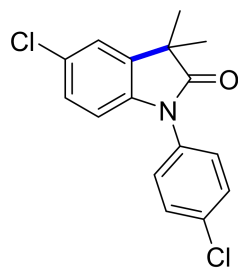


5-Methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethylindolin-2-one (10b) White solid; 31% yield (18.4 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.83 (d, $J = 27.6$ Hz, 6H), 1.47 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.7, 159.0, 156.3, 137.1, 136.6, 127.9, 127.7, 114.9, 111.8, 110.0, 109.7, 56.0, 55.6, 44.8, 24.9$.

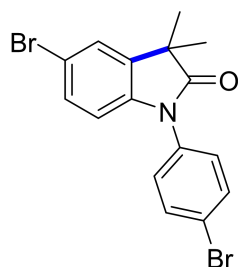


3,3,5-Trimethyl-1-(p-tolyl)indolin-2-one (10c) White solid; 10% yield (7.3 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29$ (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.9, 140.5, 137.8, 135.9, 132.5, 132.3, 130.2, 127.9$.

126.4, 123.5, 109.2, 44.4, 24.9, 21.3, 21.2.



5-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-3,3-dimethylindolin-2-one (10d) Yellow solid; 13% yield (8.0 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.2, 140.7, 137.4, 133.8, 133.0, 130.0, 127.8, 127.7, 123.4, 119.2, 110.3, 44.7, 24.8.



5-Bromo-1-(4-bromophenyl)-3,3-dimethylindolin-2-one (10e) Yellow oil; 12% yield (9.5 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 180.0, 141.1, 137.8, 133.4, 133.0, 132.4, 130.7, 128.1, 126.3, 119.6, 110.9, 44.7, 24.8.

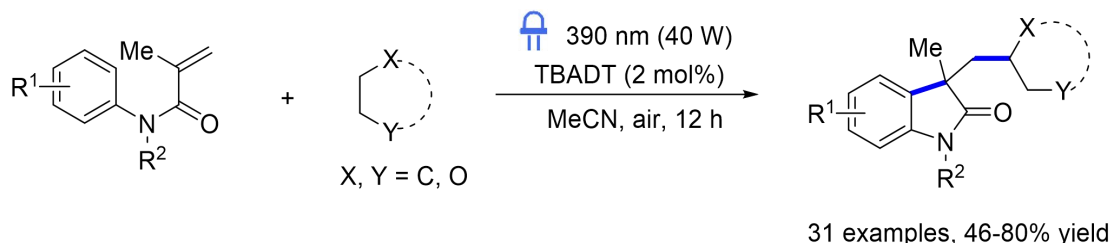
4.8 本章小结

总之，我们发展了一种无外加光敏剂光促进 *N*-芳基甲基丙烯酰胺分子内环化合成二氢喹啉酮类化合物的高效方法。该方法无需添加剂和金属催化剂，对环境友好。机理研究表明，**1a** 环化过程可能经历了分子内氢转移过程。我们正在对机理进行深入的探究，进一步拓宽该方法在药物合成上的应用。

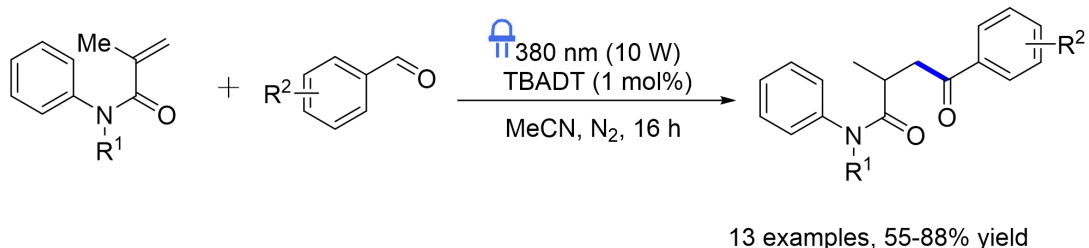
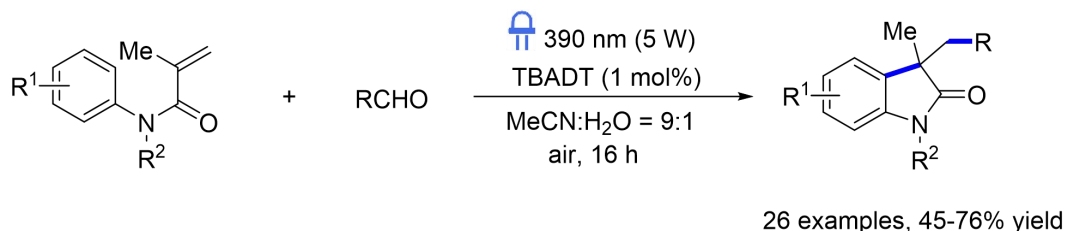
第 5 章 全文总结

研究了光促进的 *N*-烷(芳)基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺参与的串联环化/加成反应, 发展了吡啶酮类化合物和 3, 4-二氢喹啉酮类化合物合成新方法。

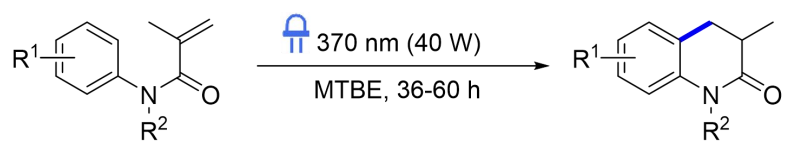
(1) 发展了光促进十聚钨酸盐(TBADT)催化 *N*-烷(芳)基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺和环烷烃串联环化反应制备吡啶酮类化合物的新方法。在优化的反应条件下, 以 46-80% 的产率合成了 31 个目标化合物。



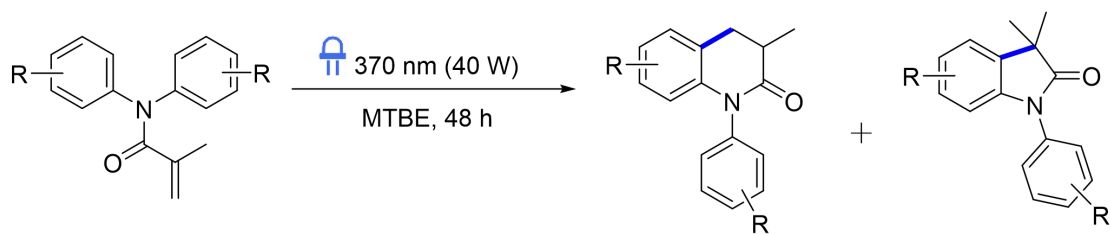
(2) 发展了光促进十聚钨酸盐(TBADT)催化 *N*-烷(芳)基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺和醛类化合物串联环化或加成反应。选择脂肪醛为底物时, 在优化的反应条件下, 以 45-76% 的产率合成了 26 个吡啶酮类化合物; 选择芳香醛为底物时, 以 55-88% 的产率合成了 13 个 *N*-烷(芳)基-*N*-芳基丙烯酰胺和芳香醛加成的产物。



(3) 发展了无外加光敏化剂条件下光促进 *N*-烷(芳)基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺分子内环化反应合成 3, 4-二氢喹啉酮和吡啶酮类化合物的新方法。在优化的反应条件下, 当以 *N*-烷基-*N*-芳基甲基丙烯酰胺为底物时, 以 42-82% 的产率合成了 20 个 3, 4-二氢喹啉酮类化合物; 当以 *N*-二芳基甲基丙烯酰胺为底物时, 得到的是 3, 4-二氢喹啉酮和吡啶酮类化合物的混合物, 总产率最高可达 82%。



20 examples, 42-82% yield



5 examples, 62-82% yield

参考文献

- [1] Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J., Catalytic Asymmetric Synthesis of Oxindoles Bearing a Tetrasubstituted Stereocenter at the C-3 Position. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352(9), 1381–1407.
- [2] Galliford, C. V.; Scheidt, K. A., Pyrrolidinyl-Spirooxindole Natural Products as Inspirations for the Development of Potential Therapeutic Agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46(46), 8748–8758.
- [3] Ji, W.; Liu, Y. A.; Liao, X., Transition-Metal-Free Synthesis of *N*-Hydroxy Oxindoles by an Aza-Nazarov-Type Reaction Involving Azaoxyallyl Cations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55(42), 13286–13289.
- [4] Khetmalis, Y. M.; Shivani, M.; Murugesan, S.; Sekhar, K. V. G. C., Oxindole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, 141, 111842.
- [5] Christodoulou, M. S.; Nicoletti, F.; Mangano, K.; Chiacchio, M. A.; Facchetti, G. Rimoldi, I.; Beccalli, E. M.; Giofrè, S., Novel 3,3-disubstituted oxindole derivatives. Synthesis and evaluation of the anti-proliferative activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30(2), 126845.
- [6] Shen, Y.; Lei, N.; Lu, C.; Xi, D.; Geng, X.; Tao, P.; Su, Z.; Zheng, K., Construction of sterically congested oxindole derivatives via visible-light-induced radicalcoupling. *Chem. Sci.* **2021**, 12(46), 15399–15406.
- [7] Marti, C.; Carreira, E. M.; Construction of Spiro[pyrrolidine-3,3-oxindoles]-Recent Applications to the Synthesis of Oxindole Alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003(12), 2209–2219.
- [8] Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M., Spirooxindoles: Promising scaffolds for anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 673–698.
- [9] Kaur, M.; Singh, M.; Chadha, N.; Silakari, O., Oxindole: A chemical prism carrying plethora of therapeutic benefits. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 858–894.

- [10] Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Wang, G.; Qiu, S.; Shangary, S.; Gao, W.; Qin, D.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Wang, S., Structure-Based Design of Spiro-oxindoles as Potent, Specific Small-Molecule Inhibitors of the MDM2-p53 Interaction. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3432–3435.
- [11] Wang, C.; Liu, L., NHC-catalyzed oxindole synthesis via single electron transfer. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*(7), 1454–1460.
- [12] Wang, Y.; Yang, M.; Sun, Y.-Y.; Wu, Z.-G.; Dai, H.; Li, S., An Efficient Approach for 3,3-Disubstituted Oxindoles Synthesis: Aryl Iodine Catalyzed Intramolecular C–N Bond Oxidative Cross-Coupling. *Org. Lett.* **2021**, *23*(22), 8750–8754.
- [13] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
- [14] Wamberg, M.; Pedersen, E. B.; El-Brollosya, N. R.; Nielsen, C., Synthesis of 6-arylvinyl analogues of the HIV drugs SJ-3366 and Emivirine. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1141–1149.
- [15] Yan, Y.; Zhou, P.; Rotella, D. P.; Feenstra, R.; Kruse, C. G.; Reinders, J.-H.; Neut, M.; Lai, M.; Zhang, J.; Kowal, D. M.; Carrick, T.; Marquis, K. L.; Pausch, M. H.; Robichaud, A. J., Potent dihydroquinolinone dopamine D₂ partial agonist/serotonin reuptake inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*(9), 2983–2986.
- [16] Patel, M.; Jr, R. J. M.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Bacheler, L. T.; Erickson-Viitanen, S.; Rodgers, J. D., Synthesis and Evaluation of Novel Quinolinones as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*(14), 1943–1945.
- [17] Luo, X.; Xie, Y.; Huang, N.; Wang, L., Ugi Four-Component Reaction Based on in-situ Capture of Isocyanide and Post-Modification Tandem Reaction: One-Pot Synthesis of Nitrogen Heterocycles. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 838–846.
- [18] Llarrull, L. I.; Testero, S. A.; Fisher, J. F.; Mobashery, S., The future of the β -lactams. *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, *13*(5), 551–557.

- [19] Teramoto, S.; Tanaka, M.; Shimizu, H.; Fujioka, T.; Tabusa, F.; Imaizumi, T.; Yoshida, K.; Fujiki, H.; Mori, T.; Sumida, T.; Tominaga, M., Novel Selective Hindlimb Vasodilators: Synthesis and Biological Activity of 1-Acyl-4-aminopiperidine Derivatives. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3033–3044.
- [20] Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G., Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
- [21] Chen, X.-W.; Liu, Y.; Jin, X.-Q.; Sun, Y.-Y.; Gu, S.-L.; Fu, L.; Li, J.-Q., Development and Kilogram-Scale Synthesis of a D₂/5-HT_{2A} Receptor Dual Antagonist (±)-SIPI 6360. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*(9), 1662–1667.
- [22] Xie, J.; Xu, P.; Li, H.; Xue, Q.; Jin, H.; Cheng, Y.; Zhu, C., A room temperature decarboxylation/C-H functionalization cascade by visible-light photoredox catalysis. *Chem. Commun.* **2013**, *49*(50), 5672–5674.
- [23] Xu, P.; Xie, J.; Xue, Q.; Pan, C.; Cheng, Y.; Zhu, C., Visible-Light-Induced Trifluoromethylation of *N*-Aryl Acrylamides: A Convenient and Effective Method To Synthesize CF₃-Containing Oxindoles Bearing a Quaternary Carbon Center. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*(42), 14039–14042.
- [24] Tang, X.-J.; Thomason, C. S.; Jr, W. R. D., Photoredox-Catalyzed Tandem Radical Cyclization of *N*-Arylacrylamides: General Methods To Construct Fluorinated 3,3-Disubstituted 2-Oxindoles Using Fluoroalkylsulfonyl Chlorides. *Org. Lett.* **2014**, *16*(17), 4594–4597.
- [25] Fu, W.; Zhu, M.; Zou, G.; Xu, C.; Wang, Z., Visible-Light-Mediated Radical Aryldifluoroacetylation of *N*-Arylacrylamides to give Difluoroacetylated Oxindoles. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*(12), 1273–1276.
- [26] Xia, D.; Miao, T.; Li, P.; Wang, L., Visible-Light Photoredox Catalysis: Direct Synthesis of Sulfonated Oxindoles from *N*-Arylacrylamides and Arylsulfinic Acids by Means of a Cascade C-S/C-C Formation Process. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*(9), 1919–1925.
- [27] Zhu, M.; Fu, W., Visible-light-mediated radical aryltrichloromethylation of *N*-arylacrylamides for the synthesis of trichloromethyl-containing oxindoles.

- Heterocycl. Commun.* **2015**, 21(6), 387–390.
- [28] Liu, F.; Li, P., Visible-Light-Promoted (Phenylsulfonyl)methylation of Electron-Rich Heteroarenes and *N*-Arylacrylamides. *J. Org. Chem.* **2016**, 81(16), 6972–6979.
- [29] Xia, D.; Li, Y.; Miao, T.; Li, P.; Wang, L., Visible-light-induced dual C-C bond formation via selective C(sp³)-H bond cleavage: an efficient access to alkylated oxindoles from activated alkenes and simple ethers under metal-free conditions. *Green Chem.* **2017**, 19(7), 1732–1739.
- [30] Xie, Z.; Li, P.; Hu, Y.; Xu, N.; Wang, L., Visible-light-induced and iron-catalyzed methylation of *N*-arylacrylamides with dimethyl sulphoxide: a convenient access to 3-ethyl-3-methyl oxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15(19), 4205–4211.
- [31] Gao, X.; Dong, W.; Hu, B.; Gao, H.; Yuan, Y.; Xie, X.; Zhang, Z., Visible-light induced tandem radical cyanomethylation and cyclization of *N*-aryl acrylamides: access to cyanomethylated oxindoles. *RSC Adv.* **2017**, 7(78), 49299–49302.
- [32] Chen, K.; Berg, N.; Gschwind, R.; Konig, B., Selective Single C(sp³)-F Bond Cleavage in Trifluoromethylarenes: Merging Visible-Light Catalysis with Lewis Acid Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139(51), 18444–18447.
- [33] Lu, M.; Liu, Z.; Zhang, J.; Tian, Y.; Qin, H.; Huang, M.; Hua, S.; Cai, S., Synthesis of oxindoles through trifluoromethylation of *N*-aryl acrylamides by photoredox catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16(35), 6564–6568.
- [34] Liu, N.-W.; Chen, Z.; Herbert, A.; Ren, H.; Manolikakes, G., Visible-Light-Induced 3-Component Synthesis of Sulfonylated Oxindoles by Fixation of Sulfur Dioxide. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018(41), 5725–5734.
- [35] Lu, M.; Zhang, T.; Tan, D.; Chen, C.; Zhang, Y.; Huang, M.; Cai, S.; Visible-Light-Promoted Oxidative Alkylarylation of *N*-Aryl/Benzoyl Acrylamides Through Direct C-H Bond Functionalization. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361(18), 4237–4242.
- [36] Li, X.; Han, M.-Y.; Wang, B.; Wang, L.; Wang, M., Visible-light-induced deboronative alkylarylation of acrylamides with organoboronic acids. *Org.*

- Biomol. Chem.* **2019**, *17*(27), 6612–6619.
- [37] Sun, H.; Jiang, Y.; Yang, Y.-S.; Li, Y.-Y.; Li, L.; Wang, W.-X.; Feng, T.; Li, Z.-H.; Liu, J.-K., Synthesis of difluoromethylated 2-oxindoles and quinoline-2,4-diones via visible light-induced tandem radical cyclization of *N*-arylacrylamides. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*(27), 6629–6638.
- [38] Chen, L.; Ma, P.; Yang, B.; Zhao, X.; Huang, X.; Zhang, J., Photocatalyst and additive-free visible light induced trifluoromethylation-arylation of *N*-arylacrylamides with Umemoto's reagent. *Chem. Commun.* **2021**, *57*(8), 1030–1033.
- [39] Lu, Y.; Fang, C.-Z.; Liu, Q.; Li, B.-L.; Wang, Z.-X.; Chen, X.-Y., Donor-Acceptor Complex Enables Cascade Radical Cyclization of *N*-Arylacrylamides with Katritzky Salts. *Org. Lett.* **2021**, *23*(14), 5425–5429.
- [40] Du, J.; Wang, X.; Wang, H.; Wei, J.; Huang, X.; Song, J.; Zhang, J., Photoinduced Palladium-Catalyzed Intermolecular Radical Cascade Cyclization of *N*-Arylacrylamides with Unactivated Alkyl Bromides. *Org. Lett.* **2021**, *23*(15), 5631–5635.
- [41] Gui, Q.-W.; Teng, F.; Li, Z.-C.; Xiong, Z.-Y.; Jin, X.-F.; Lin, Y.-W.; Cao, Z.; He, W.-M., Visible-light-initiated tandem synthesis of difluoromethylated oxindoles in 2-MeTHF under additive-, metal catalyst-, external photosensitizer-free and mild conditions. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*(6), 1907–1910.
- [42] Zhang, M.; Ding, X.; Lu, A.; Kang, J.; Gao, Y.; Wang, Z.; Li, H.; Wang, Q., Generation and precise control of sulfonyl radicals: visible-light-activated redox-neutral formation of sulfonates and sulfonamides. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*(5), 961–967.
- [43] Liu, Z.; Zhong, S.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H., Hydroarylation of Activated Alkenes Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *ACS Catal.* **2021**, *11*(8), 4422–4429.
- [44] Ghosh, S. Qu, Z.-W.; Pradhan, S.; Ghosh, A.; Grimme, S.; Chatterjee, I., HFIP-Assisted Single C-F Bond Activation of Trifluoromethyl Ketones using

- Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*(9), e202115272.
- [45] Qu, Z.; Tian, T.; Tan, Y.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H., Redox-neutral ketyl radical coupling/cyclization of carbonyls with *N*-aryl acrylamides through consecutive photoinduced electron transfer. *Green Chem.* **2022**, *24*(19), 7403–7409.
- [46] Tan, Y.; Huang, H., Catalyst- and additive-free cascade radical addition /cyclization of *N*-arylacrylamides with trifluoropyruvates. *Chem. Commun.* **2023**, 59(90), 13462–13465.
- [47] Yan, W.; Qu, Z.; Zhao, F.; Deng, G.-J.; Mao, G.-J.; Huang, H., Visible-Light-Induced Photoredox Dehydrative Coupling/Cyclization of *N*-Arylacrylamides with Hydroxyketones. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*(4), 612–617.
- [48] Song, Y.; Zheng, B.; Yang, S.; Li, Y.; Liu, Q.; Pan, L., Trifluoromethylations of (Hetero)arenes and Polarized Alkenes Using Trifluoroacetic Anhydride under Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2023**, *25*(13), 2372–2376.
- [49] Ren, X.-J.; Liao, P.-W.; Sheng, H.; Wang, Z.-X.; Chen, X.-Y., *N*-Heterocyclic Nitrenium-Catalyzed Photohomolysis of CF₃SO₂Cl for Alkene Trifluoromethylation. *Org. Lett.* **2023**, *25*(33), 6189–6194.
- [50] Matsuo, B.; Majhi, J.; Granados, A.; Sharique, M.; Martin, R. T.; Gutierrez, O.; Molander, G. A., Transition metal-free photochemical C-F activation for the preparation of difluorinated-oxindole derivatives. *Chem. Sci.* **2023**, *14*(9), 2379–2385.
- [51] Ye, Z.-P.; Yang, J.-S.; Yang, S.-J.; Guo, M.; Yuan, C.-P.; Ye, Y.-Q.; Chen, H.-B.; Xiang, H.-Y.; Chen, K.; Yang, H., Visible-Light-Induced, Catalyst-Free Monofluoromethyl Sulfonylation of Alkenes with Iodine(III) Reagent and DABSO. *Org. Lett.* **2023**, *25*(38), 7062–7066.
- [52] Xian, N.; Yin, J.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H., Visible-Light-Mediated Photoredox Carbon Radical Formation from Aqueous Sulfoxonium Ylides. *Org.*

- Lett.* **2023**, 25(7), 1161–1165.
- [53] Majhi, J.; Granados, A.; Matsuo, B.; Ciccone, V.; Dhungana, R. K.; Sharique, M.; Molander, G. A., Practical, scalable, and transition metal-free visible light-induced heteroarylation route to substituted oxindoles. *Chem. Sci.* **2023**, 14(4), 897–902.
- [54] Kuang, Z.; Li, B.; Song, Q., Cu/Pd cooperatively catalyzed tandem intramolecular anti-Markovnikov hydroarylation of unsaturated amides: facile construction of 3,4-dihydroquinolinones via borylation/intramolecular C(sp³)-C(sp²) cross coupling. *Chem. Commun.* **2018**, 54(1), 34–37.
- [55] Oddy, M. J.; Kusza, D. A.; Petersen, W. F., Visible-Light Mediated Metal-Free 6 π -Photocyclization of *N*-Acrylamides: Thioxanthone Triplet Energy Transfer Enables the Synthesis of 3,4-Dihydroquinolin-2-ones. *Org. Lett.* **2021**, 23(22), 8963–8967.
- [56] Cheng, H.; Lam, T.-L.; Liu, Y.; Tang, Z.; Che, C.-M., Photoinduced Hydroarylation and Cyclization of Alkenes with Luminescent Platinum(II) Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60(3), 1383–1389.
- [57] Li, Q.-Z.; Zou, W.-L.; Yu, Z.-Y.; Kou, X.-X.; Liu, Y.-Q.; Zhang, X.; He, Y.; Li, J.-L., Remote site-selective arene C-H functionalization enabled by *N*-heterocyclic carbene organocatalysis. *Nat. Catal.* **2024**, 7, 900–911.
- [58] Sun, B.; Wang, J.; Zhou, S.; Xu, J.; Zhuang, X.; Meng, Z.; Xu, Y.; Zhang, Z.; Jin, C., Decatungstate/Cobalt Dual Catalyzed Dehydrogenation of Ketones Enabled by Polarity-Matched Site-Selective Activation. *ACS Catal.* **2024**, 14(14), 11138–11146.
- [59] Sarver, P. J.; Bacauanu, V.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; Lam, Y.; Sherer, E. C.; MacMillan, D. W. C., The merger of decatungstate and copper catalysis to enable aliphatic C(sp³)-H trifluoromethylation. *Nat. Chem.* **2020**, 12, 459–467.
- [60] Crespi, S.; Fagnoni, M., Generation of Alkyl Radicals: From the Tyranny of Tin to the Photon Democracy. *Chem. Rev.* **2020**, 120(17), 9790–9833.
- [61] Waele, V. D.; Poizat, O.; Fagnoni, M.; Bagno, A.; Ravelli, D., Unraveling the

- Key Features of the Reactive State of Decatungstate Anion in Hydrogen Atom Transfer (HAT) Photocatalysis. *ACS Catal.* **2016**, 6(10), 7174–7182.
- [62] Luca Capaldo, Riccardo Riccardi, Davide Ravelli, and Maurizio Fagnoni, Acyl Radicals from Acylsilanes: Photoredox-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Ketones. *ACS Catal.* **2018**, 8(1), 304–309.
- [63] Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I., *ACS Catal.* **2018**, 8(1), 701–713.
- [64] Wang, L.; Wang, T.; Cheng, G.-J.; Li, X.; Wei, J.-J.; Guo, B.; Zheng, C.; Chen, G.; Ran, C.; Zheng, C., Direct C-H Arylation of Aldehydes by Merging Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer with Palladium Catalysis. *ACS Catal.* **2020**, 10(14), 7543–7551.
- [65] Fan, P.; Wang, R.; Wang, C., Nickel/Photo-Cocatalyzed C(sp²)-H Allylation of Aldehydes and Formamides. *Org. Lett.* **2021**, 23(19), 7672–7677.
- [66] Qi, X.-K.; Guo, L.; Yao, L.-J.; Gao, H.; Yang, C.; Xia, W., Multicomponent Synthesis of α -Branched Tertiary and Secondary Amines by Photocatalytic Hydrogen Atom Transfer Strategy. *Org. Lett.* **2021**, 23(11), 4473–4477.
- [67] Perry, I. B.; Brewer, T. F.; Sarver, P. J.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; MacMillan, D. W. C., Direct arylation of strong aliphatic C–H bonds. *Nature* **2018**, 560, 70–75.
- [68] Yahata, K.; Sakurai, S.; Hori, S.; Yoshioka, S.; Kaneko, Y.; Hasegawa, K.; Akai, S., Coupling Reaction between Aldehydes and Non-Activated Hydrocarbons via the Reductive Radical-Polar Crossover Pathway. *Org. Lett.* **2020**, 22(3), 1199–1203.
- [69] Cao, H.; Kuang, Y.; Shi, X.; Wong, K. L.; Tan, B. B.; Kwan, J. M. C.; Liu, X.; Wu, J., Photoinduced site-selective alkenylation of alkanes and aldehydes with aryl alkenes. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 1956.
- [70] Dai, Z.-Y.; Nong, Z.-S.; Wang, P.-S., Light-Mediated Asymmetric Aliphatic C–H Alkylation with Hydrogen Atom Transfer Catalyst and Chiral Phosphoric Acid. *ACS Catal.* **2020**, 10(8), 4786–4790.

- [71] Wan, T.; Capaldo, L.; Laudadio, G.; Nyuchev, A.; Rincon, J.; Garcia-Losada, P.; Mateos, C.; Frederick, M.; Nuno, M.; Noel, T., Decatungstate-Mediated C(sp³)-H Heteroarylation via Radical-Polar Crossover in Batch and Flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*(33), 17893–17897.
- [72] Martinez-Balart, P.; Toth, B. L.; Velasco-Rubio, A.; Fananas-Mastral, M., Direct C-H Allylation of Unactivated Alkanes by Cooperative W/Cu Photocatalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24*(37), 6874–6879.
- [73] Zhou, M.-B.; Song, R.-J.; Ouyang, X.-H.; Liu, Y.; Wei, W.-T.; Deng, G.-B.; Li, J.-H., Metal-free oxidative tandem coupling of activated alkenes with carbonyl C(sp²)-H bonds and aryl C(sp²)-H bonds using TBHP. *Chem. Sci.* **2013**, *4*(6), 2690–2694.
- [74] Shibata, Y.; Tanaka, K., Rhodium-Catalyzed Highly Enantioselective Direct Intermolecular Hydroacylation of 1,1-Disubstituted Alkenes with Unfunctionalized Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(35), 12552–12553.
- [75] Roy, V. J.; Dagar, N.; Choudhury, S.; Roy, S. R., Unified Approach to Diverse Heterocyclic Synthesis: Organo-Photocatalyzed Carboacylation of Alkenes and Alkynes from Feedstock Aldehydes and Alcohols. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*(21), 15374–15388.
- [76] Fan, P.; Lan, Y.; Zhang, C.; Wang, C., Nickel/Photo-Cocatalyzed Asymmetric Acyl-Carbamoylation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*(5), 2180–2186.
- [77] Sun, Z.; Huang, H.; Wang, Q.; Huang, C.; Mao, G.; Deng, G.-J., Visible light-mediated radical-cascade addition/cyclization of arylacrylamides with aldehydes to form quaternary oxindoles at room temperature. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*(13), 3506–3514.
- [78] Biswas, P.; Mandal, S.; Guin, J., Aerobic Acylarylation of α,β -Unsaturated Amides with Aldehydes. *Org. Lett.* **2020**, *22*(11), 4294–4299.
- [79] Gong, W.; Xu, L.; Ji, T.; Xie, P.; Qi, X.; Pittman, C. U.; Zhou, A., Copper-catalyzed oxidative cascade coupling of *N*-alkyl-*N*-phenylacrylamides with aryl aldehydes. *RSC Adv.* **2014**, *4*(13), 6854–6857.

- [80] Sun, Z.; Huang, H.; Wang, Q.; Deng, G.-J., Bromo Radical-Mediated Photoredox Aldehyde Decarbonylation towards Transition-Metal-Free Hydroalkylation of Acrylamides at Room Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*(2), 453–458.
- [81] Biswas, P.; Paul, S.; Guin, J., Aerobic Radical-Cascade Alkylation/Cyclization of α,β -Unsaturated Amides: an Efficient Approach to Quaternary Oxindoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*(27), 7756–7760.
- [82] Marie, N.; Ma, J.-A.; Tognetti, V.; Cahard, D., Photocatalyzed Cascade Hydrogen Atom Transfers for Assembly of Multi-Substituted α -SCF₃ and α -SCF₂H Cyclopentanones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*(34), e202407689.
- [83] Yang, L.; Lu, W.; Zhou, W.; Zhang, F., Metal-free cascade oxidative decarbonylative alkylarylation of acrylamides with aliphatic aldehydes: a convenient approach to oxindoles via dual C(sp²)-H bond functionalization. *Green Chem.* **2016**, *18*(10), 2941–2945.
- [84] Gao, R.-X.; Luan, X.-Q.; Xie, Z.-Y.; Yang, L.; Pei, Y., Fe-Catalyzed decarbonylative cascade reaction of *N*-aryl cinnamamides with aliphatic aldehydes to construct 3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-ones. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*(21), 5262–5268.
- [85] Qi, X.-K.; Guo, L.; Yao, L.-J.; Gao, H.; Yang, C.; Xia, W., Multicomponent Synthesis of α -Branched Tertiary and Secondary Amines by Photocatalytic Hydrogen Atom Transfer Strategy. *Org. Lett.* **2021**, *23*(11), 4473–4477.
- [86] Prieto, A.; Taillefer, M., Visible-Light Decatungstate/Disulfide Dual Catalysis for the Hydro-Functionalization of Styrenes. *Org. Lett.* **2021**, *23*(4), 1484–1488.
- [87] Dong, J.; Yue, F.; Wang, X.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q., Light-Mediated Difluoromethylthiolation of Aldehydes with a Hydrogen Atom Transfer Photocatalyst. *Org. Lett.* **2020**, *22*(21), 8272–8277.
- [88] Fan, P.; Zhang, C.; Zhang, L.; Wang, C., Acylation of Aryl Halides and α -Bromo Acetates with Aldehydes Enabled by Nickel/TBADT Cocatalysis. *Org. Lett.* **2020**, *22*(10), 3875–3878.
- [89] Esposti, S.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albin, A., Acylation of Electrophilic

- Olefins through Decatungstate Photocatalyzed Activation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*(14), 2531–2534.
- [90] Fan, P.; Zhang, C.; Lan, Y.; Lin, Z.; Zhang, L.; Wang, C., Photocatalytic hydroacylation of trifluoromethyl Alkenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*(84), 12691–12694.
- [91] Dong, J.; Wang, X.; Wang, Z.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q., Formyl-selective deuteration of aldehydes with D₂O via synergistic organic and photoredox catalysis. *Chem. Sci.* **2020**, *11*(4), 1026–1031.
- [92] Fan, P.; Lan, Y.; Zhang, C.; Wang, C., Nickel/Photo-Cocatalyzed Asymmetric Acyl-Carbamoylation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*(5), 2180–2186.
- [93] Murugesan, V.; Ganguly, A.; Karthika, A.; Rasappan, R., C–H Alkylation of Aldehydes by Merging TBADT Hydrogen Atom Transfer with Nickel Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23*(14), 5389–5393.
- [94] Wang, X.; Chen, Y.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q., Synthesis of Unnatural α -Amino Acids via Photoinduced Decatungstate-Catalyzed Giese Reactions of Aldehydes. *Org. Lett.* **2021**, *23*(6), 2199–2204.
- [95] Fan, P.; Jin, Y.; Liu, J.; Wang, R.; Wang, C., Nickel/Photo-Cocatalyzed Regioselective Ring Opening of *N*-Tosyl Styrenyl Aziridines with Aldehydes. *Org. Lett.* **2021**, *23*(19), 7364–7369.
- [96] Wang, R.; Wang, C., Asymmetric imino-acylation of alkenes enabled by HAT-photo/nickel cocatalysis. *Chem. Sci.* **2023**, *14*(23), 6449–6456.
- [97] Wang, R.; Fan, P.; Wang, C., Nickel/Photo-Cocatalyzed Asymmetric Acyl C–H Allylation of Aldehydes and Formamides. *ACS Catal.* **2023**, *13*(1), 141–146.
- [98] Li, Q.-Z.; Zou, W.-L.; Yu, Z.-Y.; Kou, X.-X.; Liu, Y.-Q.; Zhang, X.; He, Yu.; Li, J.-L., Remote site-selective arene C–H functionalization enabled by *N*-heterocyclic carbene organocatalysis. *Nat. Catal.* **2024**, *7*, 900–911.
- [99] Sun, B.; Ding, H.; Tian, H.-X.; Huang, P.-Y.; Jin, C.; Wu, C.-L.; Shen, R.-P., Photo-Triggered Self-Induced Homolytic Dechlorinative Sulfonylation/Cyclization of Unactivated Alkenes: Synthesis of Quinazolinones Containing a

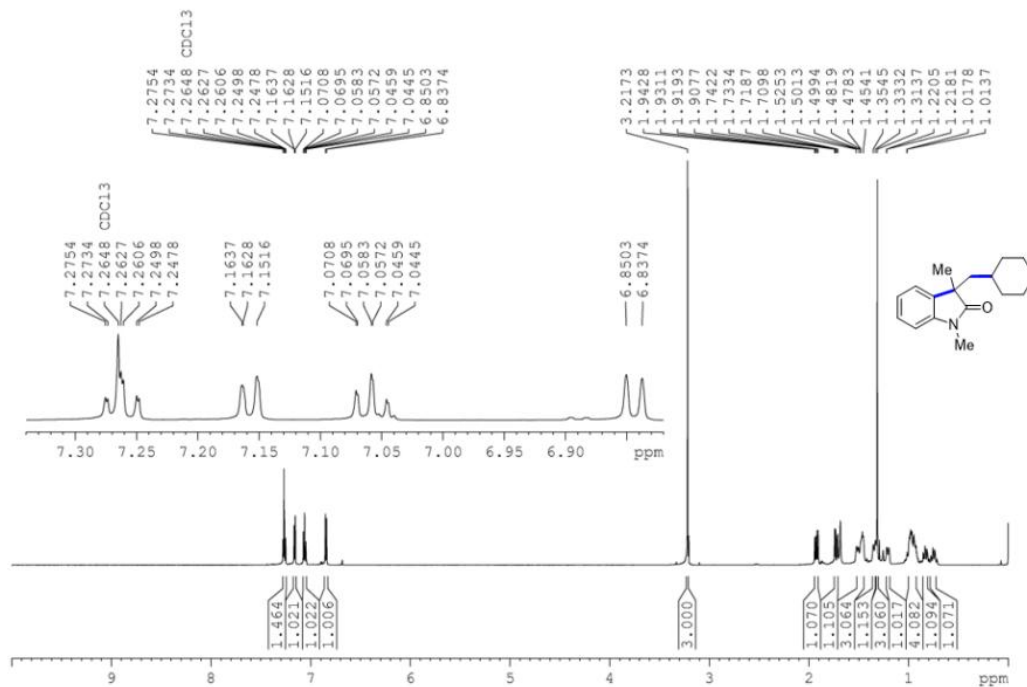
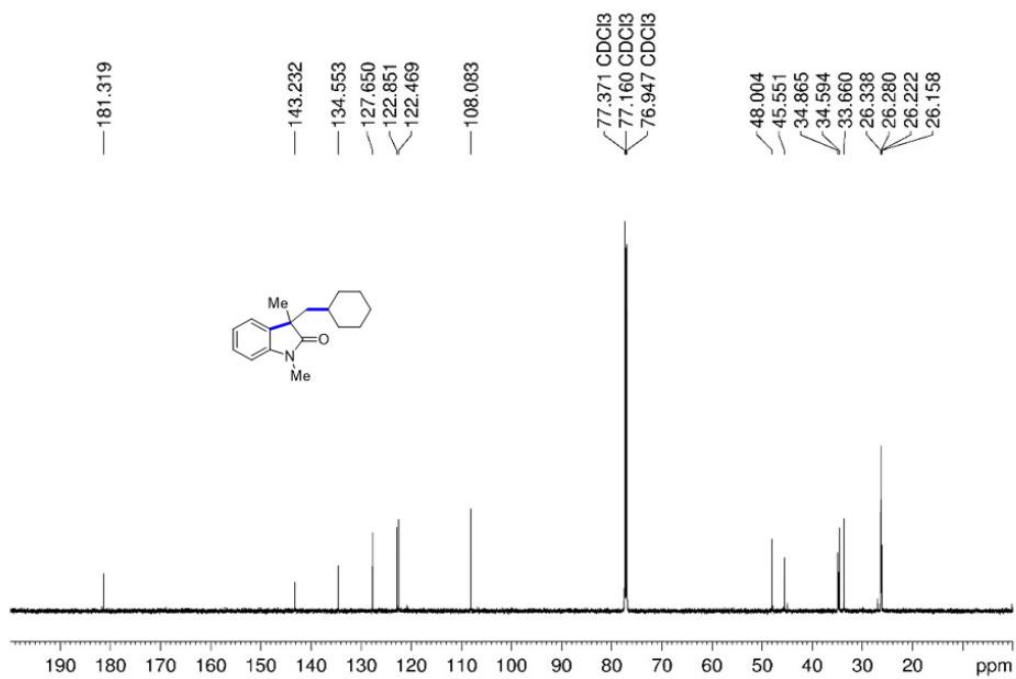
- Sulfonyl Group. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364(4), 766–772.
- [100] Kuang, Z.; Li, B.; Song, Q., Cu/Pd cooperatively catalyzed tandem intramolecular anti-Markovnikov hydroarylation of unsaturated amides: facile construction of 3,4-dihydroquinolinones via borylation/intramolecular C(sp³)–C(sp²) cross coupling. *Chem. Commun.* **2018**, 54(1), 34–37.
- [101] Sun, B.; Shi, R.; Zhang, K.; Tang, X.; Shi, X.; Xu, J.; Yang, J.; Jin, C., Photoinduced homolytic decarboxylative acylation/cyclization of unactivated alkenes with α -keto acid under external oxidant and photocatalyst free conditions: access to quinazolinone derivatives. *Chem. Commun.* **2021**, 57(49), 6050–6053.
- [102] Yang, J. Sun, B.; Ding, H.; Huang, P.-Y.; Tang, X.-L.; Shi, R.-C.; Yan, Z.-Y.; Yu, C.-M.; Jin, C., Photo-triggered self-catalyzed fluoroalkylation/cyclization of unactivated alkenes: synthesis of quinazolinones containing the CF₂R group. *Green Chem.* **2021**, 23(1), 575–581.
- [103] Pan, C.; Chen, D.; Chen, Y.; Yu, J.-T.; Zhu, C., Organic photoredox catalytic radical sulfonamidation/cyclization of unactivated alkenes towards polycyclic quinazolinones. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9(22), 6290–6294.
- [104] Sun, B.; Huang, P.; Yan, Z.; Shi, X.; Tang, X.; Yang, J.; Jin, C., Self-Catalyzed Phototandem Perfluoroalkylation/Cyclization of Unactivated Alkenes: Synthesis of Perfluoroalkyl-Substituted Quinazolinones. *Org. Lett.* **2021**, 23(3), 1026–1031.
- [105] Ayitou, A. J.-L.; Sivaguru, J., Light-Induced Transfer of Molecular Chirality in Solution: Enantiospecific Photocyclization of Molecularly Chiral Acrylanilides. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(14), 5036–5037.
- [106] Vrubliauskas, D.; Gross, B. M.; Vanderwal, C. D., Stereocontrolled Radical Bicyclizations of Oxygenated Precursors Enable Short Syntheses of Oxidized Abietane Diterpenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143(7), 2944–2952.
- [107] Shigehisa, H.; Ano, T.; Honma, H.; Ebisawa, K.; Hiroya, K., Co-Catalyzed Hydroarylation of Unactivated Olefins. *Org. Lett.* **2016**, 18(15), 3622–3625.
- [108] Yamaguchi, Y.; Seino, Y.; Suzuki, A.; Kamei, Y.; Yoshino, T.; Kojima, M.;

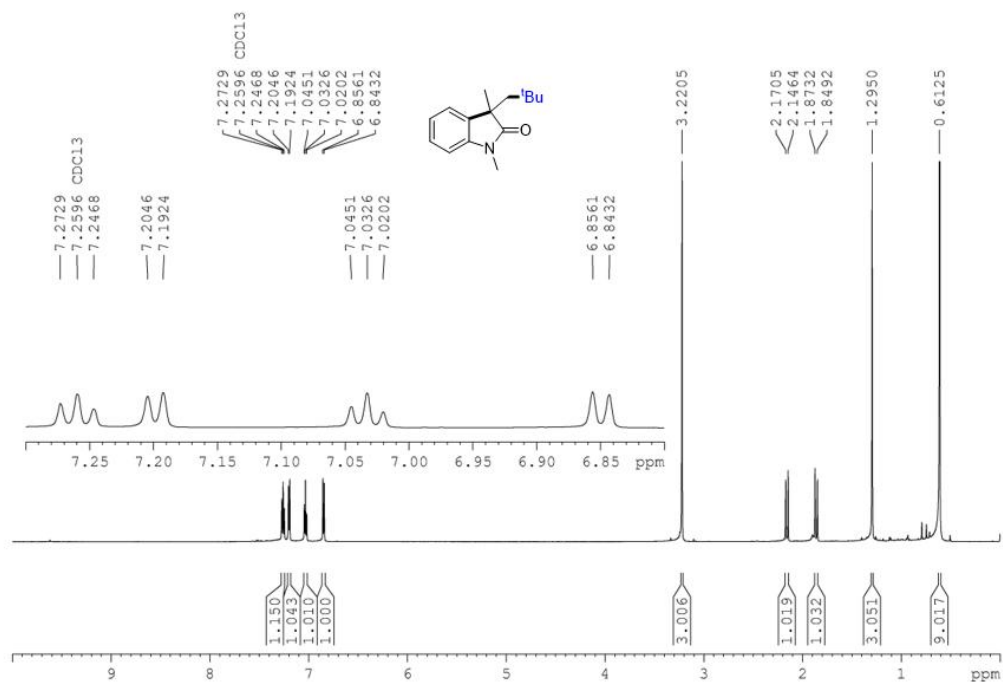
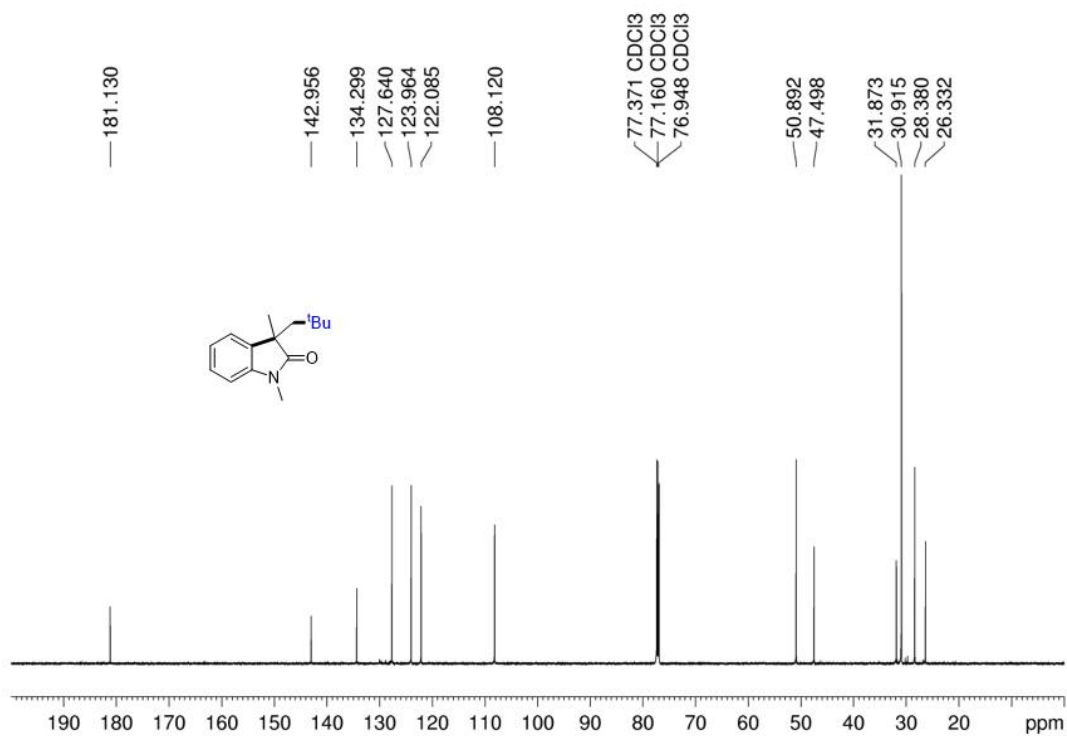
- Matsunaga, S., Intramolecular Hydrogen Atom Transfer Hydroarylation of Alkenes toward δ -Lactams Using Cobalt-Photoredox Dual Catalysis. *Org. Lett.* **2022**, 24(12), 2441–2445.
- [109] Cai, X.-P.; Han, B.-H.; Cen, F.-T.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B.; Endo/Exo-Controllable Photocyclization by EnT-SET-Switch. *Org. Lett.* **2023**, 25(16), 2863–2867.
- [110] Yang, F.; Lin, P.; Xu, B.; Gao, Y.; Su, W., Substituent-Determined Intramolecular Hydrogen Transfer for Photopromoted Intermolecular Cycloaddition of Anthraquinones with Aryl Olefins. *Org. Lett.* **2023**, 25(46), 8308–8313.
- [111] Wu, X.; Chen, P.; Gan, M.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H., Redox-Neutral Cyclization of 2-Isocyanobiaryls through Photoredox/ PPh_3 Dual Catalysis. *Org. Lett.* **2023**, 25(51), 9186–9190.
- [112] Yang, Z. Wu, X.; Zhang, J.; Yu, J.-T.; Pan, C., Metal-Free Photoinduced Hydrocyclization of Unactivated Alkenes toward Ring-Fused Quinazolin-4(3*H*)-ones via Intermolecular Hydrogen Atom Transfer. *Org. Lett.* **2023**, 25(10), 1683–1688.
- [113] Lu, K.; Han, X.-W.; Yao, W.-W.; Luan, Y.-X.; Wang, Y.-X.; Chen, H.; Xu, X.-T.; Zhang, K.; Ye, M., DMF-Promoted Redox-Neutral Ni-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Alkene with Simple Arene. *ACS Catal.* **2018**, 8(5), 3913–3917.
- [114] Betori, R. C.; McDonald, B. R.; Scheidt, K. A., Reductive annulations of arylidene malonates with unsaturated electrophiles using photoredox/Lewis acid cooperative catalysis. *Chem. Sci.* **2019**, 10(11), 3353–3359.
- [115] Matos, J. L. M.; Green, S. A.; Chun, Y.; Dang, V. Q.; Dushin, R. G.; Richardson, P.; Chen, J. S.; Piotrowski, D. W.; Paegel, B. M.; Shenvi, R. A., Cycloisomerization of Olefins in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 132(31), 13098–13103.
- [116] Liu, Z.; Zhong, S.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H., Hydroarylation of Activated

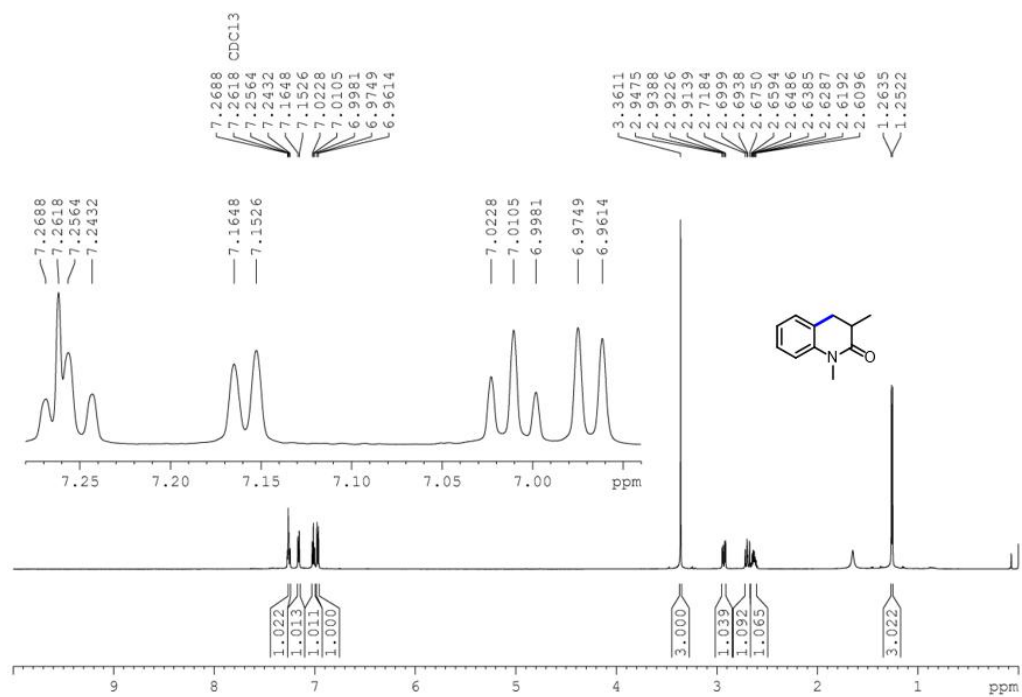
Alkenes Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *ACS Catal.* **2021**, *11*(8), 4422–4429.

- [117] Tan, Y.; Zhao, J.; Deng, G.-J.; Ji, X.; Huang, H., Accessing 3,4-Dihydroquinolinone from *N*-Arylacrylamides via Tetralone-Mediated Energy Transfer and 1,3-Hydrogen Shift. *Org. Lett.* **2024**, *26*(12), 2398–2402.
- [118] Liu, Z.; Zhong, S.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H., Photoredox Cyclization of *N*-Arylacrylamides for Synthesis of Dihydroquinolinones. *Org. Lett.* **2022**, *24*(1), 349–353.

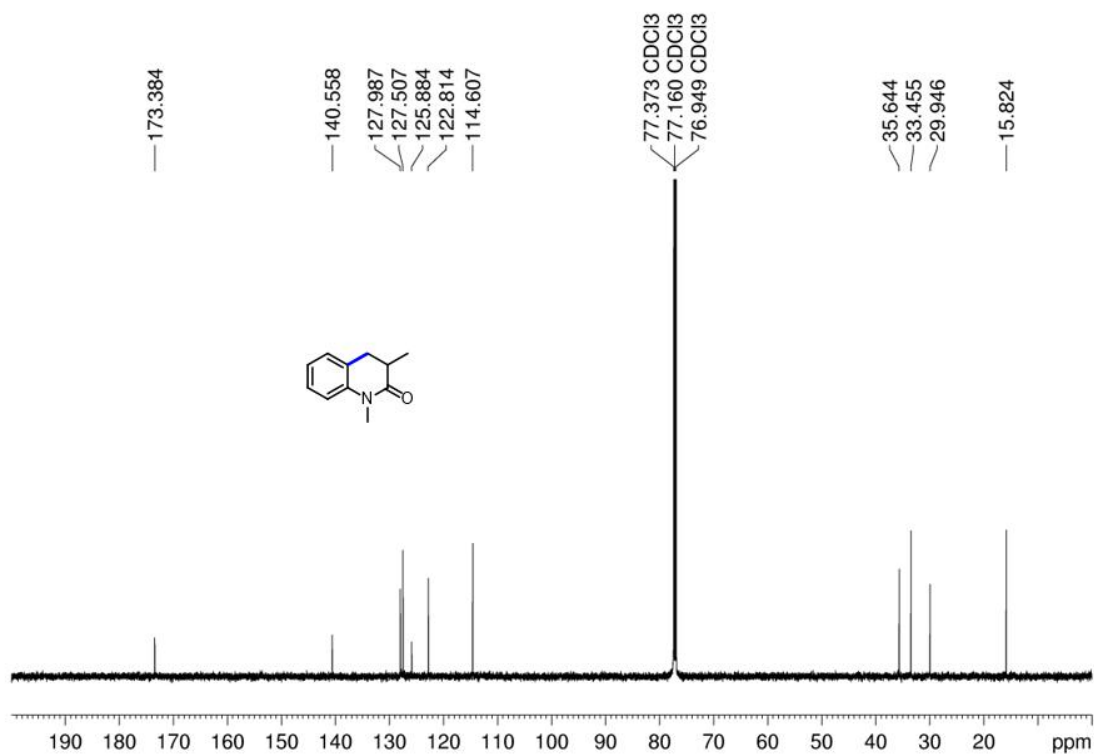
附录 I 部分化合物的谱图

¹H NMR of **3a** (600 MHz, CDCl₃)¹³C {¹H} NMR of **3a** (150 MHz, CDCl₃)

¹H NMR of **5a** (600 MHz, CDCl₃)¹³C {¹H} NMR of **5a** (150 MHz, CDCl₃)



¹H NMR of **8a** (600 MHz, CDCl₃)



¹³C {¹H} NMR of **8a** (150 MHz, CDCl₃)

附录II 硕士期间发表论文

- [1] **Liang Ye**, Haibin Xu, Jiong Yu, Han Yan, Min Wang,* and Pinhua Li*, Photocatalytic Cascade Alkylation/Cyclization of *N*-Arylacrylamides with Simple Alkanes: A Convenient Approach to Quaternary C3 Alkylated Oxindoles. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, e202400554.
- [2] Han Yan, Fen-Dou Wang, Min Wang,* **Liang Ye**, and Pinhua Li*, Photoinduced Radical Cyclization of 2-Alkynylthioanisoles with Disulfides without an External Photocatalyst. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 15288–15297.

致谢

行文至此，我的研究生生涯即将画上句号。回首三载春秋，百感交集。这段时光里，知识的沉淀、师友的扶持、自我的蜕变，皆成为生命中最珍贵的馈赠。在此，谨以笔墨铭记感恩之心。

本论文的完成，最离不开我的导师李品华教授的倾心指导。从选题的反复推敲、实验的设计优化，到论文的逐字打磨，李老师始终以严谨的治学态度和敏锐的学术洞察为我指明方向。难忘深夜收到他批注满篇的修改稿，亦难忘他常说的“科研需如琢玉，细处见真章”。在此向恩师致以最深的敬意与祝福。

感谢课题组张泽教授和徐绘教授在每次组会上鞭辟入里的点评，让我学会用多维视角审视问题；感谢凡士柱老师在核磁上的帮助，感谢苒凤伟老师在实验上给与的帮助。感谢师兄王奋斗不厌其烦地分享文献精读方法，感谢师姐王春苗在实验上对我的帮助；感谢同门颜韩在实验上给我的帮助，感谢师弟许天天、蒋江涛、刘闯、丁文超以及师妹梁飞燕对我实验的帮助，还要感谢本科生许海斌、郁炯、江进、朱伟昌在数据采集中的鼎力相助，感谢室友李一涵、王凡、沈翔宇营造的温暖小窝—那些围炉夜话的时光，让科研之路不再孤寂。

感谢我的女朋友王雷。感谢你用理解与陪伴，让我在科研的孤岛上始终望见灯塔。你教会我“科研之外还有生活”，那些共赏烟花的夜晚、携手旅行时的朝霞，都是照亮迷雾的光。愿未来长路，继续与你并肩看星垂平野，听风过林梢。

最深沉的谢意献给我的父母。身为普通工人的他们，用布满老茧的双手托举我的学术梦想。难忘父亲在视频里说“家里一切都好，你只管向前”，更难忘母亲悄悄塞进行李箱的家乡辣酱。愿以余生为舟，载二老遍览山河锦绣，让他们的皱纹里绽放骄傲的笑容。

最后向参加论文评阅和答辩的各位专家，教授表示最诚挚的感谢！

叶亮

2025年5月