

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2018.05.008

## 2-苯甲酰基吲哚的合成研究

缪春宝,郑安琪,杨海涛

(常州大学 石油化工学院,江苏 常州 213164)

**摘要:**2-苯甲酰基吲哚衍生物具有潜在的生物活性,但这文献中的合成方法还普遍存在一些缺点,如使用到昂贵的过渡金属、需无水无氧操作、原料不易得、不易放大操作等。从廉价易得的靛红和 $\alpha$ -溴代苯乙酮出发经过N-取代再通过水解来制备通过对靛红的羰基进行保护、然后与 $\alpha$ -溴代苯乙酮发生N-取代、再经过脱保护、碱性条件下水解环合4步反应可以高效地合成2-苯甲酰基吲哚。所得产物的结构通过NMR和MS进行了表征。

**关键词:**2-苯甲酰基吲哚;靛红; $\alpha$ -溴代苯乙酮,水解环合

**中图分类号:**O 621.3

**文献标志码:**A

**文章编号:**2095-0411(2018)05-0058-06

## Investigation on the Synthesis of 2-Bezoylindole

MIAO Chunbao, ZHENG Anqi, YANG Haitao

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

**Abstract:** 2-benzoylindole derivatives have potential biological activity, but there are some disadvantages in the reported synthetic methods, such as the use of expensive transition metals, anhydrous anaerobic operation, costly raw materials, and inconvenient to scale up. Herein, an efficient synthesis of 2-benzoylindole from isatine and  $\alpha$ -bromoacetophenone was developed through successive protection of the carbonyl group of isatine, N-substitution reaction with  $\alpha$ -bromoacetophenone, deprotection, and hydrolytic cyclization. The structures of the generated products were fully characterized through their NMR and MS spectra.

**Key words:** 2-benzoylindole; isatine;  $\alpha$ -bromoacetophenone; hydrolytic cyclization

吲哚骨架广泛存在于众多的生物活性分子和天然产物中,吲哚类生物碱是自然界中种类最多的一大类生物碱<sup>[1-2]</sup>,因此通过对吲哚的直接修饰去合成具有生物活性的吲哚衍生物起了科学家们的极大兴趣。N-和3-无取代基的2-芳甲酰基吲哚类化合物已经被确认为是一种有效的针对众多生物靶点的小

**收稿日期:**2018-03-20。

**基金项目:**国家自然科学基金青年基金项目资助(21202011)。

**作者简介:**缪春宝(1978—),女,江苏沐阳人,博士,副教授。E-mail:chunbao@cczu.edu.cn

**引用本文:**缪春宝,郑安琪,杨海涛. 2-苯甲酰基吲哚的合成研究[J]. 常州大学学报(自然科学版),2018,30(5):58-63.

分子调节剂,如可作为微管蛋白聚合抑制剂<sup>[3-4]</sup>、组蛋白脱乙酰化酶-I/II抑制剂<sup>[5]</sup>、过氧化体增植物激活型受体(PPAR)激动剂<sup>[6]</sup>、环氧合酶-2抑制剂<sup>[7]</sup>、血小板衍生长因子受体(PDGFR)抑制剂<sup>[8]</sup>。由于其广泛存在的生物活性,其合成受到广泛关注。虽然 Fridel-Craft 反应是构建芳酮最常用的反应,但是通过吡啶与苯甲酰氯的直接反应得到的主要是 3-苯甲酰基吡啶产物<sup>[9-10]</sup>。其他关于 2-芳甲酰基吡啶的合成方法主要包括:①N-保护的 2-吡啶锂盐与酰基类亲电试剂反应<sup>[11-12]</sup>;②N-磺酰基-2-卤甲基芳胺与 $\alpha$ -溴芳乙酮、 $\alpha$ -重氮芳酮、硫叶立德的反应<sup>[13]</sup>;③3-(2-碘/硝基/酰胺基)-2-丙烯-1-芳基酮的分子内环合反应<sup>[14-16]</sup>;④N-保护的邻氨基苯甲醛与 $\alpha$ -溴芳乙酮的反应<sup>[17]</sup>;⑤再吡啶的 N-原子上引入一个吡啶、噻啶、胺羰基等导向基,在过渡金属催化与芳醛反应实现 2-的直接芳甲酰化<sup>[18-19]</sup>;⑥偶氮苯与 1-芳基-2-丙烯-1-酮在过渡金属催化下通过 C—H 活化直接构建<sup>[20]</sup>。但这些方法还普遍存在一些缺点,如使用到昂贵的过渡金属、需无水无氧操作、原料不易得、不易放大操作等。拟从廉价易得的靛红和 $\alpha$ -溴代苯乙酮出发经过 N-取代再通过水解来制备 2-苯甲酰基吡啶,但该路线存在两方面的问题:①靛红与 $\alpha$ -溴代苯乙酮在碱性条件下会在靛红的羰基位置反应得到 Darzens 缩合类型的副产物;②文献中报道的在乙醇水溶液中使用 NaOH 水解会产生 3-未脱羧的副产物<sup>[21-23]</sup>。本文通过对靛红的羰基进行保护再与 $\alpha$ -溴代苯乙酮在碱性条件下发生取代再脱保护高产率地得到了 N-取代产物,再通过 DMSO/H<sub>2</sub>O 的混合溶剂中水解可以得到完全脱羧产物。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

AVANCE 300 MHz 型核磁共振仪(Bruker 公司,TMS 为内标);SGW X-4 显微熔点仪(温度计未经校正);柱层析用硅胶(安徽良臣硅源材料有限公司)。

所用试剂均为分析纯。

### 1.2 3-乙氧亚胺基-2-吡啶酮 7 的合成<sup>[25]</sup>

在 50 mL 圆底烧瓶中依次加入靛红 **1** (1.47 g, 10 mmol)、乙氧胺盐酸盐 (1.02 g, 10.5 mmol)、醋酸钠 (902 mg, 11 mmol)、乙醇 (15 mL)。在 60 °C 搅拌反应 2 h 后 TLC 显示原料靛红完全消失。冷却后将反应液倒入搅拌的 200 mL 冰水中,过滤得到黄色固体,经红外灯干燥得到 **7** (1.88 g, quantitative)。

### 1.3 N-(2-氧代-2 苯乙基)-3-乙氧亚胺基-2-吡啶酮 8 的合成

在 25 mL 圆底烧瓶中依次加入 **7** (1.90 g, 10 mmol)、 $\alpha$ -溴代苯乙酮 (2.09 g, 10.5 mmol)、无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.66 g, 12 mmol)、DMF (20 mL)。在 60 °C 下搅拌 2 h 后 TLC 显示原料 **7** 完全消失。冷却后在将反应液倒入 250 mL 不断搅拌的冰水中,过滤得到黄色固体,经红外灯干燥得到 **8** (2.84 g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 191.9, 163.9, 143.6, 143.4, 134.5, 134.3, 132.4, 129.1, 128.3, 128.0, 123.3, 116.1, 109.0, 73.2, 46.4, 14.9; MS (+ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 331.1。

### 1.4 N-(2-氧代-2 苯乙基)靛红 3 的合成

在 25 mL 圆底烧瓶中依次加入 **8** (308 mg, 1 mmol)、40% 甲醛水溶液 (375 mg, 5 mmol)、1,4-二

氧六环(5 mL)、水(3 mL)、浓盐酸(1.5 mL)。在 100 °C 下搅拌直至 TLC 显示原料 **8** 完全消失。冷却后加入 50 mL 水用乙酸乙酯萃取(40 mL × 3),合并有机相用无水硫酸钠干燥、过滤,旋干溶剂后用乙酸乙酯/石油醚作展开剂经柱色谱分离得到 **3** (214 mg, 82%)<sup>[24]</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.63~7.72 (m, 2H), 7.50~7.59 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H)。

### 1.5 2-苯甲酰基吡啶 **9** 的合成

在 25 mL 圆底烧瓶中依次加入 **3** (265 mg, 1 mmol)、NaOH (80 mg, 2 mmol)、DMSO (4 mL)、水 (4 mL)。在 100 °C 下搅拌直至 TLC 显示原料 **3** 和未脱羧的副产物 **10** 完全消失。冷却后加入 50 mL 水用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3),合并有机相用无水硫酸钠干燥、过滤,旋干溶剂后用乙酸乙酯/石油醚作展开剂经柱色谱分离得到 **9** (199 mg, 90%)<sup>[15]</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.46 (br, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.15~7.19 (m, 2H)。

### 1.6 2-苯甲酰基-3-吡啶甲酸 **10** 的合成

在 25 mL 圆底烧瓶中依次加入 **3** (265 mg, 1 mmol)、NaOH (80 mg, 2 mmol)、DMSO (4 mL)、水 (4 mL)。在室温下搅拌 2 h 直至 TLC 显示原料 **3** 完全消失。冷却后加入 20 mL 水并用浓盐酸酸化至 pH=2,用乙酸乙酯萃取(40 mL × 3),合并有机相用无水硫酸钠干燥、过滤,旋干溶剂用乙酸乙酯/石油醚作展开剂经柱色谱分离得到 **10** (262 mg, quantitative)<sup>[23]</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.49 (br, 1H), 12.33 (br, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H)。

### 1.7 化合物 **4** 和 **5** 的合成

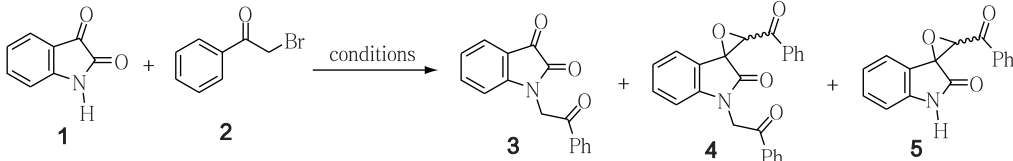
化合物 **4** 和 **5** 是在尝试由靛红 **1** 与  $\alpha$ -溴代苯乙酮 **2** 发生直接取代反应时分离出来的副产物。化合物 **4**,<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.06 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (td,  $J$  = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.70 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.42 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 5.08 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H);<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 192.5, 190.9, 170.0, 144.9, 134.7, 134.6, 134.3, 131.2, 129.2, 129.0, 128.4, 128.1, 122.9, 122.8, 118.8, 110.3, 64.2, 60.1, 47.3; MS (+ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> 406.1。化合物 **5**<sup>[24]</sup>,<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.98 (br, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.62 (tt,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.92~7.0 (m, 2H)。

## 2 结果与讨论

首先尝试了碱性条件下靛红 **1** 与  $\alpha$ -溴代苯乙酮 **2** 直接在 *N*-发生亲核取代反应的可能性(表 1),筛选了不同的溶剂及反应温度,发现除了有预期的 *N*-取代产物 **3** 生成外,还有 2 个主要的副产物 **4** 和 **5**。以乙腈、四氢呋喃、二氧六环作溶剂时,Darzens 缩合产物 **5** 为主要产物,而预期的产物 **3** 产率则很低。以乙醇为溶剂时则选择性的得到了 **5** (88%)。以 DMSO、DMF 作溶剂时产物分布有所改变,**3** 成为主

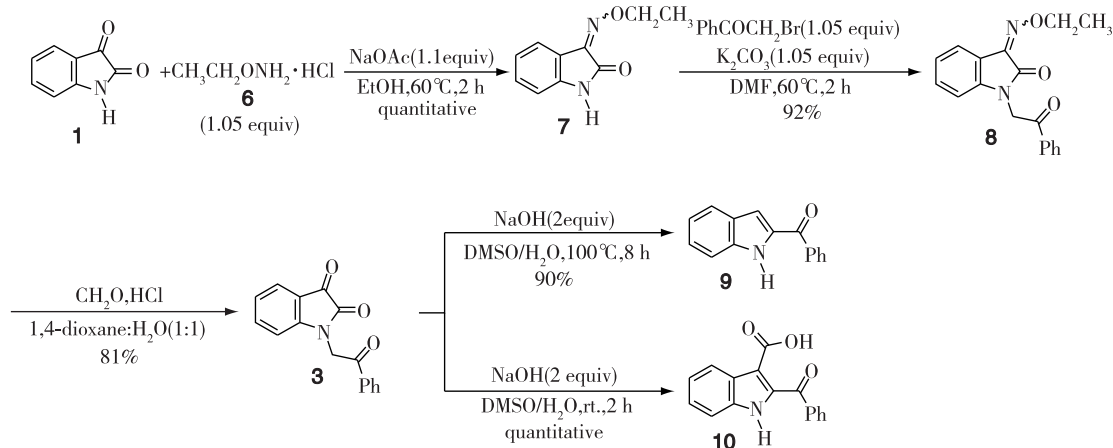
产物但是产率依然很低。以乙腈、DMF 为溶剂将反应温度提高到 80 °C 可以明显提高 **3** 的产率,使用 DMF 为溶剂进一步提高反应温度到 120 °C 产物 **3** 的产率可达到 39%。如果将  $\alpha$ -溴代苯乙酮溶解在 DMF 中在 10 min 内缓慢滴加到反应瓶中,**3** 的收率可达到 49%,但是始终无法避免副产物 **4** 和 **5** 的生成,这与文献中报道的结果不太一样<sup>[24]</sup>,而且化合物 **3** 和副产物 **4** 的极性非常接近,这给分离提纯带来极大的困难。

表 1 靛红 **1** 与  $\alpha$ -溴代苯乙酮在碱性下发生取代反应的条件筛选

								
序号	碱	$n(1):n(2):n(K_2CO_3)$	溶剂	温度/°C	反应时间/h	产率/%		
						3	4	5
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	乙腈	20	12	10	25	35
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	四氢呋喃	20	12	11	21	37
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	二氧六环	20	12	8	19	31
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	乙醇	20	2	trace	trace	88
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	DMF	20	12	30	27	9
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	DMSO	20	12	28	26	8
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	乙腈	80	2	23	21	24
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	DMF	80	2	34	20	13
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	DMF	120	1/2	39	17	7
10 <sup>1)</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.05:1.2	DMF	120	1/4	49	11	5

1) $\alpha$ -溴苯乙酮 **2** 溶于 1 mL DMF 中逐滴加入 **1** 和碳酸钾的 DMF (2 mL) 溶液中。

由于直接 *N*-取代的效率很低,这里设计一条新的路线来合成 **3**(图 1)。通过将靛红的羰基保护起来从而避免 Darzens 缩合产物 **4** 和 **5**。首先将靛红 **1** 与 1.1 倍的乙氧胺盐酸盐以醋酸钠作碱在乙醇中 60 °C 反应 4 h 可定量得到产物 **7**。**7** 与 1.05 倍的  $\alpha$ -溴代苯乙酮以 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 作碱在 DMF 中室温下反应 12 h 可以 92% 的产率得到 **8**。**8** 在 1,4-二氧六环与水的混合溶剂中用盐酸水解脱保护可得到 81% 的预期产物 **3**。值得注意的是,**8** 的水解必须加入甲醛,若不加甲醛即使回流反应 48 h,转化率也达不到 20%,甲醛的作用应该是与脱下来的乙氧胺反应促使反应进行下去。**3** 用 2 mol/L 的 NaOH 在

图 1 化合物 **3** 的合成及其水解反应

DMSO/H<sub>2</sub>O 的混合溶剂中 100 ℃ 下反应 8 h 则可得到 90% 的 2-苯甲酰基吲哚 **9**(图 1)。如果用 EtOH/H<sub>2</sub>O 的混合溶剂水解则反应 24 h 也始终有未脱羧的产物 **10**(图 1)。这可以看出偶极溶剂及更高的反应温度可以大大加快水解反应和脱羧反应的速度。若在室温下发生水解,则定量完全得到未脱羧的产物 **10**。

**3** 的水解关环反应机理如图 2 所示,碱性条件下氢氧根负离子进攻酰胺羰基开环生成 **11**,分子内质子转移得到 **12**。氢氧根负离子夺取 **12** 羰基  $\alpha$ -位的质子生成 **13**,再经过分子内加成-消除反应得到缩合产物 **17**。**17** 脱去一分子 CO<sub>2</sub> 得到碳负离子 **18**,**18** 再从水中夺取质子生成 2-苯甲酰基吲哚 **9**。

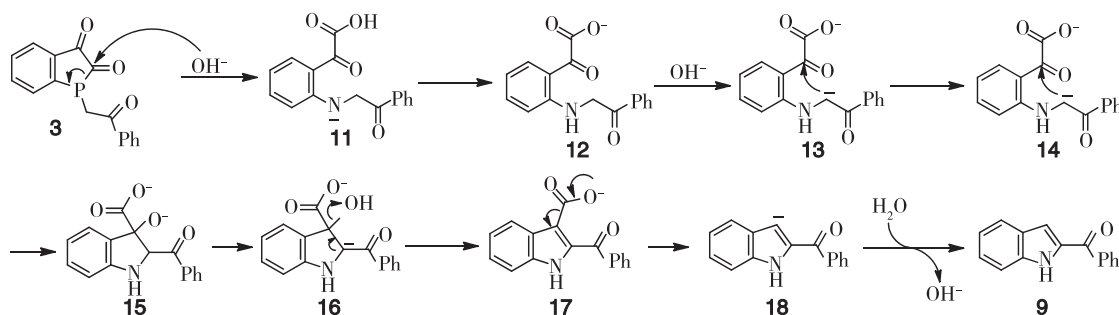


图 2 反应机理

### 3 结 论

开发了一种以廉价的靛红和  $\alpha$ -溴代苯乙酮为原料来高效地合成 2-苯甲酰基吲哚的方法。先通过对靛红的 3-羰基进行保护,再与  $\alpha$ -溴代苯乙酮发生 *N*-取代反应,然后经历脱保护反应可以高效制备 *N*-(2-氧代苯乙基)靛红 **3**。最后 **3** 在 DMSO/H<sub>2</sub>O 的混合溶剂中水解可以高产率的得到 2-苯甲酰基吲哚 **9**。

### 参考文献:

- [1]MAES B U W. Topics in heterocyclic chemistry: Vol.26 [M]. Berlin: Springer-Verlag, 2010.
- [2]SHIRI M. Indoles in multicomponent processes (MCPs)[J]. Chem Rev, 2012, 112(6): 3508-3549.
- [3]ROMAGNOLI R, BARALDI P G, SARKAR T, et al. Synthesis and Biological Evaluation of 1-Methyl-2-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-3-aminoindoles as a New Class of Antimitotic Agents and Tubulin Inhibitors[J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1464-1468.
- [4]BRANCALEA, SILVESTRI R. Indole, a core nucleus for potent inhibitors of tubulin polymerization[J]. Med Res Rev, 2007, 27(2): 209-238.
- [5]MAHBOOBIS, SELLMER A, HOÖCHER H, et al. 2-Aroylindoles and 2-Aroylbenzofurans with *N*-Hydroxyacrylamide Substructures as a Novel Series of Rationally Designed Histone Deacetylase Inhibitors[J]. J Med Chem, 2007, 50(18): 4405-4418.
- [6]WILLSONT M, BROWN P J, STERNBACH D D, et al. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery[J]. J Med Chem, 2000, 43(4): 527-550.
- [7]CRUZ-LÓPEZ O, DÍAZ-MOCHÓ J J, CAMPOS J M, et al. Design, syntheses, biological evaluation, and docking studies of 2-substituted 5-methylsulfonyl-1-phenyl-1H-indoles: potent and selective in vitro cyclooxygenase-2 inhibitors[J]. ChemMedChem, 2007, 2(1): 88-100.

- [8]MAHBOOBI S, TELLER S, PONGRATZ H, et al. Bis(1H-2-indolyl)methanones as a novel class of inhibitors of the platelet-derived growth factor receptor kinase[J]. J Med Chem, 2002, 45(5): 1002-1008.
- [9]OKAUCHI T, ITONAGA M, MINAMI T, et al. A general method for acylation of indoles at the 3-position with acyl chlorides in the presence of dialkylaluminum chloride[J]. Org Lett, 2000, 2(10): 1485-1487.
- [10]GUCHHAIT S K, KASHYAP M, KAMBLE H. ZrCl<sub>4</sub>-mediated regio- and chemoselective friedel-crafts acylation of indole[J]. J Org Chem, 2011, 76(11): 4753-4758.
- [11]KATRITSKY A R, AKUTAGAWA K. Carbon dioxide: a reagent for the protection of nucleophilic centres and the simultaneous activation of alternative locations to electrophilic attack: Part I, new synthetic method for the 2-substitution of 1-unsubstituted indoles[J]. Tetrahedron Lett, 1985, 26(48): 5935-5938.
- [12]GHARPURE M, STOLLER A, BELLAMY F. The *N*-tert-butylcarbamoyl directed metalation group for the regio-specific synthesis of 2-substituted pyrroles and indoles[J]. Synthesis, 1991(12): 1079-1082.
- [13]YANG Q Q, XIAO C, LU L Q, et al. Synthesis of indoles through highly efficient cascade reactions of sulfur ylides and *N*-(ortho-chloromethyl)aryl amides[J]. Angew Chem Int Ed, 2012, 51(36): 9137-9140.
- [14]GORIYA Y, RAMANA C V. 2-Aroylindoles from *o*-bromochalcones via Cu(I)-catalyzed S<sub>N</sub>Ar with an azide and intramolecular nitrene C-H insertion[J]. Chem Commun, 2014, 50(58): 7790-7792.
- [15]OKURO K, GURNHAM J, ALPER H. Ionic diamine rhodium complex catalyzed reductive *N*-heterocyclization of 2-nitrovinylarenes[J]. J Org Chem, 2011, 76(11): 4715-4720.
- [16]YANG K, ZHOU F, KUANG Z, et al. Diborane-mediated deoxygenation of *o*-nitrostyrenes to form indoles[J]. Org Lett, 2016, 18(16): 4088-4091.
- [17]ZHAO Y, LI D, ZHAO L, et al. A practical synthesis of 2-aryloindoles from *N*-(2-formylphenyl)trifluoro-acetamides in PEG-400[J]. Synthesis, 2011, 6: 873-880.
- [18]ZHOU B, YANG Y, LI Y. Rhodium-catalyzed oxidative C2-acylation of indoles with aryl and alkyl aldehydes[J]. Chem Commun, 2012, 48(42): 5163-5165.
- [19]KUMAR G, SEKAR G. Pd-catalyzed direct C2-acylation and C2, C7-diacylation of indoles: pyrimidine as an easily removable C—H directing group[J]. RSC Adv, 2015, 5(36): 28292-28298.
- [20]CAI S, LIN S, YI X. Substrate-controlled transformation of azobenzenes to indazoles and indoles via Rh(III)-catalysis[J]. J Org Chem, 2017, 82(1): 512-520.
- [21]BLACK D S C, WONG L C H. A simple synthesis of 2-acyl indoles from isatins[J]. J Chem Soc Chem Commun, 1980(4): 200-200.
- [22]RAMKUMAR N, NAGARAJAN R. A new route to the synthesis of ellipticine quinone from isatin[J]. Tetrahedron Lett, 2014, 55(5): 1104-1106.
- [23]SHMIDT M S, PERILLO I A, CAMELLI A, et al. Polyfunctional 4-quinolinones. Synthesis of 2-substituted 3-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolines[J]. Tetrahedron Lett, 2016, 57(9): 1022-1026.
- [24]SHMIDT M S, PERILLO I A, GONZÁLEZ M, et al. Reaction of isatin with alkylating agents with acidic methylenes[J]. Tetrahedron Lett, 2012, 53(20): 2514-2517.
- [25]FENG L S, LIU M L, ZHANG S, et al. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 8-OCH<sub>3</sub> ciprofloxacin methylene and ethylene isatin derivatives[J]. Eur J Org Chem, 2011, 46(1): 341-348.

(责任编辑:殷丽莉)