

研究简报 ·

## 一步法合成 2-芳基咪唑并[2,1-a] 异喹啉等杂环化合物

王炳祥<sup>\*, a, c</sup> 孙媛媛<sup>a, c</sup> 李国栋<sup>a, c</sup> 王晓蓉<sup>a</sup> 胡宏纹<sup>b</sup>

(<sup>a</sup> 南京大学污染控制与资源化研究国家重点实验室 <sup>b</sup> 化学与化工学院 南京 210093)

(<sup>c</sup> 南京师范大学化学与环境科学学院 南京 210097)

**摘要** 由异喹啉、喹啉或酞腈与  $\alpha$ -卤代苯乙酮反应生成的鎓盐在二氢铬酸四吡啶合钴 (TPCD) 存在下与乙酸铵反应, 可一步法合成咪唑并[2,1-a]异喹啉 (2a ~ 2b)、咪唑并[1,2-a]喹啉 (4a ~ 4b) 或咪唑并[1,2-a]酞腈 (6a ~ 6c) 衍生物, 该方法原料易得, 反应条件易于控制, 从而提供了一种合成这类化合物的新方法.

**关键词** 咪唑并[2,1-a]异喹啉, 咪唑并[1,2-a]喹啉, 咪唑并[1,2-a]酞腈, 二氢铬酸四吡啶合钴

## A Novel Method for the Synthesis of 2-Arylimidazo(2,1-a) isoquinolines

WANG, Bing-Xiang<sup>\*, a, c</sup> SUN, Yuan-Yuan<sup>a, c</sup> LI, Guo-Dong<sup>a, c</sup>

WANG, Xiao-Rong<sup>a</sup> HU, Hong-Wen<sup>b</sup>

(<sup>a</sup> State Key Laboratory of Pollution Control and Resource Reuse, School of the Environment, Nanjing University,

<sup>b</sup> Department of Chemistry, Nanjing 210093)

(<sup>c</sup> College of Chemistry and Environment Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097)

**Abstract** A one-pot procedure has been developed to prepare the derivatives of 2-arylimidazo(2,1-a)-isoquinolines (2a ~ 2b), 2-arylimidazo(1,2-a) quinolines (4a ~ 4b) and 2-arylimidazo(1,2-a) phthalazines (6a ~ 6c) in moderate yields (51 % ~ 62 %) by the reaction of isoquinolinium salts, quinolinium salts or phthalazinium salts with ammonium acetate in the presence of tetrakispyridine cobalt(II) dichromate (TPCD).

**Key words** 2-arylimidazo(2,1-a) isoquinoline, 2-arylimidazo(1,2-a) quinoline, 2-arylimidazo(1,2-a)-phthalazine, tetrakispyridine cobalt(II) dichromate (TPCD)

咪唑并[2,1-a]异喹啉、咪唑并[1,2-a]喹啉以及咪唑并[1,2-a]酞腈类化合物具有广泛的生理活性, 到目前为止, 已经发现许多有关该类衍生物用作药物或药物中间体的文献报道<sup>[1,2]</sup>. 合成咪唑并[2,1-a]异喹啉和咪唑并[1,2-a]喹啉化合物的常用方法是通过 Chichibabin 反应<sup>[3]</sup>来合成: 由  $\alpha$ -氨基异喹啉和  $\alpha$ -卤代酮反应生成鎓盐, 然后羰基与氨基缩合成环脱去一分子水和一分子 HBr 生成目标产物, 该方法的原料  $\alpha$ -氨基异喹啉往来之不易; 该类化合物

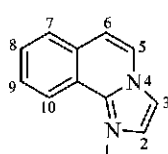
也可以在 150 °C 的温度和高压下由异喹啉 (喹啉) 盐、NH<sub>4</sub>OAc 和过量的 FeCl<sub>3</sub> 反应, 或者由上述鎓盐与盐酸羟胺在高温和高压下合成<sup>[2a]</sup>; 文献中报道由  $\alpha$ -卤代苯乙酮的苯磺酰肼与异喹啉 (喹啉) 反应<sup>[4]</sup>以及 *o*-甲基取代的  $\alpha$ -卤代苯乙酮肟与异喹啉反应<sup>[5]</sup>也可以进行该类化合物的合成. 此外, 文献[3]中还报道: 由异喹啉和  $\alpha$ -卤代芳酮生成的鎓盐在 HOAc 中同 NH<sub>4</sub>OAc 反应生成二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉, 产物经分离后再使用 HNO<sub>2</sub> 脱氢芳构化, 结果生成

\* E-mail: wabx@jlonline.com

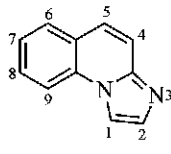
Received May 7, 2002; accepted July 12, 2002.

国家教育部重点实验室高级访问学者基金和江苏省教育厅自然科学基金以及南京师范大学环境友好化学重点实验室资助项目.

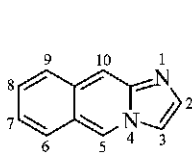
了硝基取代的咪唑并[2,1-a]异喹啉. 本文报道一种由喹啉、异喹啉或酞腈与 - 卤代芳乙酮反应生成的鎓盐在二氢铬酸四吡啶合钴 (TPCD) 存在下与乙酸铵反应, 一步法合成咪唑并[2,1-a]异喹啉、咪唑并[1,2-a]喹啉和咪唑并[1,2-a]酞腈类杂环化合物的新方法, 该方法原料易得, 产率 51 % ~ 61 %.



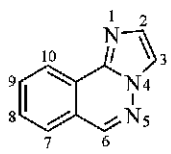
Imidazo(2,1-a)isoquinoline



Imidazo(1,2-a)quinoline



Imidazo(1,2-b)isoquinoline



Imidazo(1,2-a)phthalazine

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

熔点用显微熔点测定仪测定, 温度未作校正; 核磁共振用 Bruke 公司 ACF-300 核磁共振仪测定,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标; 红外光谱用 Nicolet FT-IR 5DX 型红外光谱仪测定, KBr 压片; 质谱用双聚焦 VGZAB-MS 有机质谱仪测定; 元素分析用 Perkin-Elmer 240C 型元素分析仪测定. - 卤代苯乙酮异喹啉鎓盐 (1a ~ 1b)、- 卤代苯乙酮喹啉鎓盐 (3a ~ 3b)、- 卤代苯乙酮酞腈鎓盐 (5a ~ 5c) 和 TPCD 参考文献 [6a] 合成, 其余试剂均为分析纯, 部分试剂使用前经过处理.

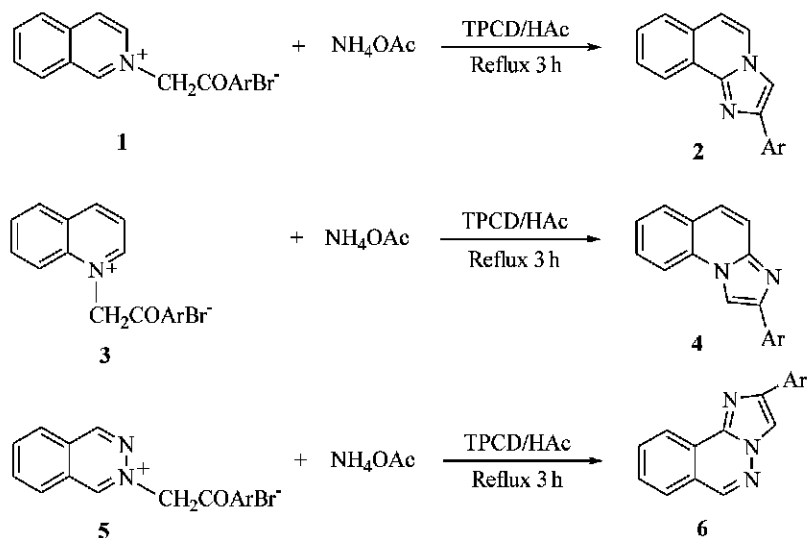
### 1.2 2-芳基咪唑并[2,1-a]异喹啉(2a)的合成

在 100 mL 的三颈瓶中加入 10 mmol 的 - 卤代苯乙酮异喹啉鎓盐 (1a)、10 g (130 mmol) 的乙酸铵、4.0 g (6.5 mmol) 的 TPCD 和 30 mL 的乙酸, 加热回流 3 h (薄层色谱跟踪反应终点), 反应结束后, 冷却, 将反应混合物倒入 100 mL 水中, 过滤, 固体经氨水处理后用 5 mL 的水洗涤, 干燥后得 2-芳基咪唑并[2,1-a]异喹啉 (2a) 粗品, 经硅胶柱层析 [展开剂为: V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 4:1] 得化合物 2a 纯品. 用同样的方法分别制得 2-芳基咪唑并[2,1-a]异喹啉 (2b)、2-芳基咪唑并[1,2-a]喹啉 (4a ~ 4b) 和 2-芳基咪唑并[1,2-a]酞腈 (6a ~ 6c).

## 2 结果与讨论

文献 [3] 中, 用异喹啉与 - 卤代苯乙酮生成的鎓盐在 HOAc 中同  $\text{NH}_4\text{OAc}$  加热反应可得二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉, 用  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  脱氢芳构化没有成功, 用  $\text{HNO}_2$  虽能使二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉脱氢芳构化, 但同时在分子中又引入了硝基, 而且产率比较低 (12 %). 文献 [2a] 中报道, 用  $\text{FeCl}_3$  使二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉脱氢芳构化, 但需在高温高压条件下反应. 在我们前面的工作中已经发现 TPCD 是一种温和的氧化试剂, 已经用于多种杂环化合物的脱氢芳构化 [6 ~ 11], 因此我们试图用 TPCD 作为二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉的脱氢芳构化试剂合成咪唑并[2,1-a]异喹啉, 参考文献 [3] 我们合成了二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉, 在实验中我们发现以 TPCD 为氧化剂, 将二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉的乙酸溶液加热回流 2 h (薄层色谱跟踪反应终点), 二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉完全脱氢芳构化为相应的咪唑并[2,1-a]异喹啉 (2a), 经过分离得到的固体化合物, 经熔点测定, m. p. 147 ~ 149 °C, 与文献值 [4, 5] 相符,  $^1\text{H}$  NMR, IR 谱、质谱和元素分析测定数据均与化合物 2a 结构相符. 进一步改进实验方法, 在 TPCD 存在下, 以乙酸为溶剂, 异喹啉的鎓盐 (1a) 与  $\text{NH}_4\text{OAc}$  反应回流 3 h, 结果用一锅法合成了目标产物咪唑并[2,1-a]异喹啉. 我们分别选用异喹啉鎓盐、酞腈鎓盐在上述类似条件下反应, 结果均得到了相应的目标产物 2-芳基咪唑并[2,1-a]异喹啉 (2b)、2-芳基咪唑并[1,2-a]喹啉 (4a ~ 4b) 和 2-芳基咪唑并[1,2-a]酞腈 (6a ~ 6c).

在相同的反应温度和反应时间下, 在 HOAc 溶剂中, 我们分别以  $\text{MnO}_2$  和  $\text{CrO}_3/\text{Et}_3\text{N}$  代替 TPCD, 让异喹啉的鎓盐 (1a) 与乙酸铵反应, 结果在  $\text{MnO}_2$  存在下主要分离得到的是二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉, 而在  $\text{CrO}_3/\text{Et}_3\text{N}$  存在下, 没有分离出二氢咪唑并[2,1-a]异喹啉和咪唑并[2,1-a]异喹啉 (2a). 在我们以前的工作中 [6b], 不加入乙酸铵, 异喹啉的鎓盐 (1a) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶剂中与 TPCD 反应生成的是吡咯并[2,1-a]异喹啉 (Pyrrolo [2,1-a]-isoquinoline) 衍生物. 从上述实验结果可知, 氧化剂的性质、反应体系的酸碱性等因素对异喹啉鎓盐 (1a) 参与的反应结果有明显的影响. 改进反应条件, 减少副反应的发生, 提高反应收率的研究工作正在进一步进行之中.



2a, 4a, 6a : Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2b, 4b, 6b : Ar = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 6c : Ar = 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

表 1 化合物 2a ~ 2b, 4a ~ 4b 和 6a ~ 6c 的实验数据

Table 1 Experimental data of compounds 2a ~ 2b, 4a ~ 4b and 6a ~ 6c

Product	Ar	Yield/ %	m. p. / (Lit.)	IR <sub>max</sub> / cm <sup>-1</sup>	MS m/z ( % )
2a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	61	147 ~ 149 148 ~ 149 <sup>[4]</sup>	3043, 163, 1597, 1506, 1466, 1380	244 (M <sup>+</sup> , 100), 217 (4), 128 (17), 114 (10), 101 (6)
2b	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62	190 ~ 192 192 ~ 193 <sup>[4]</sup>	3040, 1630, 1466, 1443, 1380	280 (M <sup>+</sup> , 34), 278 (100), 242 (9), 128 (19), 114 (11)
4a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	58	115 ~ 117 117 ~ 118 <sup>[4]</sup>	3041, 1631, 1602, 1477, 1449	244 (M <sup>+</sup> , 40), 217 (18), 91 (100), 77 (31)
4b	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	198 ~ 200 199 ~ 201 <sup>[4]</sup>	3045, 1630, 1390, 1327	280 (M <sup>+</sup> , 31), 278 (100), 242 (13), 139 (15), 128 (41)
6a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	55	139 ~ 141	3029, 1625, 1448, 1343	245 (M <sup>+</sup> , 100), 218 (9), 142 (4), 115 (12)
6b	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53	200 ~ 201	3034, 1626, 1445, 1453, 1340	281 (M <sup>+</sup> , 34), 279 (100), 115 (14)
6c	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51	208 ~ 210	3025, 1624, 1596, 1453, 1340	321 (M <sup>+</sup> , 100), 165 (21), 115 (8)

Satisfactory elemental analyses obtained: C  $\pm$ 0.29, H  $\pm$ 0.30, N  $\pm$ 0.29.

2a: 白色晶体, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 7.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 ~ 7.97 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 ~ 7.68 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

6a: 白色晶体, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H),

6b: 黄色晶体, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 ~ 7.91 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.64 (m, 2H).

6c: 黄色晶体, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :

7.36 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.54 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 3H), 7.88 ~ 7.92 (m, 2H), 8.09 ~ 8.12 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.75 ~ 8.78 (m, 1H).

总之, 喹啉、异喹啉或酞腈与  $\alpha$ -卤代芳乙酮反应生成的鎓盐在 TPCD 存在下, 在 HOAc 溶剂中与乙酸铵反应, 能一步法合成咪唑并[1,2-a]喹啉, 咪唑并[2,1-a]异喹啉和咪唑并[1,2-a]酞腈衍生物, 该方法原料易得, 产率 60 左右, 反应条件易于控制, 从而提供了一种合成上述杂环化合物的新方法.

## References

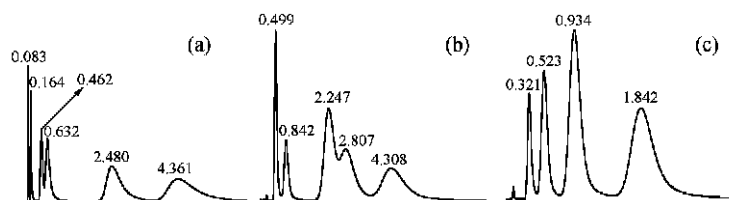
- (a) Newell, D. R.; Burtles, S. S.; Fox, B. W.; Jodrell, D. I.; Connors, T. A. *Br. J. Cancer* **1999**, 81, 760.  
(b) Iddon, B.; Petersen, A. K.; Becher, J.; Christensen, N. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 12, 1475.  
(c) Fukizumi, K.; Morii, M. *J. P. 11 343 289*, **1999** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 18795].
- (a) Hu, Y.-Z.; Zhou, H.-J.; Fang, R.-Y. *J. Zhejiang Med. Univ.* **1991**, 20, 251 (in Chinese).  
(胡永洲, 周慧君, 方瑞英, 浙江医科大学学报, **1991**, 20, 251.)  
(b) Houlihan, W. J.; Munder, P. G.; Handley, D. A.; Cheon, S. H.; Parrino, V. A. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 234.  
(c) Houlihan, W. J.; Cheon, S. H.; Parrino, V. A.; Handley, D. A.; Larson, D. A. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3098.
- Kroehnke, F.; Zecher, W. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1128.
- Ho, S.; Kakehi, A.; Miwa, T. *Heterocycles* **1991**, 32(12), 2373.
- Artyomov, V. A.; Shestopalov, A. M.; Litvinov, V. P. *Synthesis* **1996**, 927.
- (a) Hu, Y.-F.; Hu, H.-W. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1491.  
(b) Wei, X.-D.; Hu, Y.-F.; Hu, H.-W. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2103.  
(c) Wei, X.-D.; Hu, Y.-F.; Hu, H.-W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2487.
- Wang, B.-X.; Zhang, X.-C.; Hu, Y.-F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1571.
- Hu, J.-X.; Jiang, X.; Hu, Y.-F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1820.
- Wang, B.-X.; Hu, Y.-F.; Hu, H.-W. *Synth. Commun.* **1999**, 29(23), 4193.
- Wang, B.-X.; Hu, J.-X.; Hu, Y.-F.; Hu, H.-W. *Chem. J. Chin. Univ.* **1999**, 20, 418 (in Chinese).  
(王炳祥, 胡家欣, 胡跃飞, 胡宏纹, 高等学校化学学报, **1999**, 20, 418.)
- Zhou, J.; Hu, Y.-F.; Hu, H.-W. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1165.

(A0205078 SHEN, H.; DONG, L. J.)

### Study of Properties of Multi-Walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) as Gas Chromatographic Column Packing Material

LI, Quan-Long; YUAN, Dong-Xing

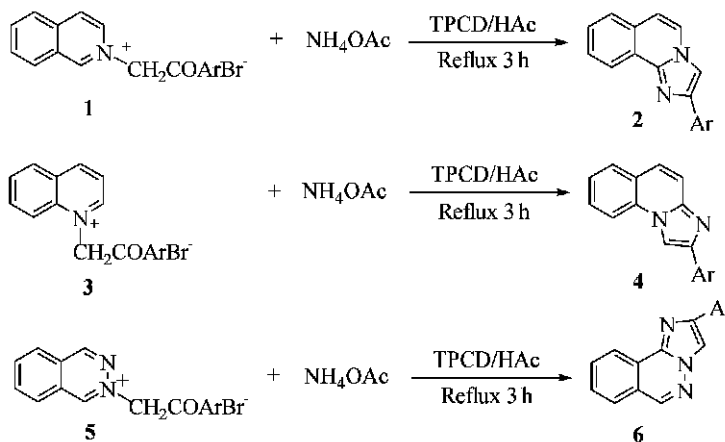
*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(10), 1876



Chromatograms of polar compounds on packed columns of purified MWCNTs.

### A Novel Method for the Synthesis of 2-Arylimidazo(2,1-a)isoquinolines

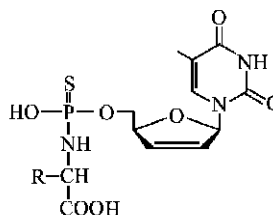
WANG, Bing-Xiang; SUN, Yuan-Yuan; LI, Guo-Dong; WANG, Xiao-Rong; Hu, Hong-Wen  
*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(10), 1883



A one-pot procedure has been developed to prepare the derivatives of 2-arylimidazo(2,1-a)isoquinolines (**2a** ~ **2b**), 2-arylimidazo(1,2-a)quinolines (**4a** ~ **4b**) and 2-arylimidazo(2,1-a)phthalazines (**6a** ~ **6c**) in moderate yields (51 % ~ 62 %) by the reaction of isoquinolinium salts, quinolinium salts or phthalazinium salts with ammonium acetate in the presence of tetrakispyridine cobalt(II) dichromate (TPCD).

### Synthesis and Spectroscopic Analysis of 2,3-Didehydro-2,3-dideoxythymidine (d4T) 5-thiophosphoramidates

MIAO, Zhi-Wei; FENG, Yi-Ping; FU, Hua; TU, Guang-Zhong; ZHAO, Yi-Fen  
*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(10), 1887

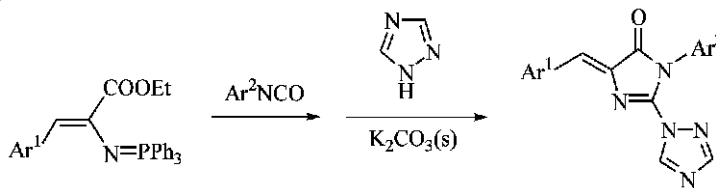


**a** R=H; **b** R=CH<sub>3</sub>; **c** R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH; **d** R=CH<sub>2</sub>Ph; **e** R=CH<sub>2</sub>OH

2,3-Didehydro-2,3-dideoxythymidine (d4T) 5-thiophosphoramidates were synthesized through a highly efficient approach. The new compounds are characterized by NMR, IR and ES/MS.

### Synthesis and Fungicidal Activities of 1-(2-Imidazolonyl)-1,2,4-triazoles

DING, Ming-Wu; SHU, Ya-Li; LIU, Xiao-Peng; LIU, Zhao-Jie  
*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(10), 1893



1-(2-Imidazolonyl)-1,2,4-triazoles were synthesized via tandem azide-Wittig reaction of vinyliminophosphorane, aromatic isocyanate and 1H-1,2,4-triazole. The results showed that some of the compounds exhibited good fungicidal activities.