

通过异喹啉盐与环状 1,3-二酮一锅合成二氢异喹啉-3-酮-1,4-桥环结构

尹昱澄[†] 冷丽晶[†] 林小龙[†] 余燕 蔡甜 罗群力*

(西南大学化学化工学院 重庆市应用化学重点实验室 重庆 400715)

摘要 异喹啉盐具有两个亲电位点, 用它与双亲核试剂发生去芳构化/环化反应, 是高效构建异喹啉桥环结构的有效策略。然而, 这一策略主要集中在 1,3-桥环结构的合成。最近利用异喹啉盐与 4-羟基香豆素反应, 首次实现了二氢异喹啉-3-酮-1,4-桥环的合成。但是, 当用环状 1,3-二酮代替 4-羟基香豆素反应时, 意外地得到了异喹啉-1,3,4(2H)-三酮。利用高分辨质谱分析发现, 这一意外转化是由于环状 1,3-二酮发生 *O*-亲核取代后, 消除 2-溴-1,3-环状二酮, 得到 4-溴异喹啉-3(2H)-酮。该中间体发生两次连续水解/空气氧化后, 得到了异喹啉-1,3,4(2H)-三酮。基于此机理的认识, 向反应体系中添加催化量的三氟甲烷磺酸后, 成功抑制了环状 1,3-二酮的 *O*-亲核取代反应, 顺利得到了二氢异喹啉-3-酮的 1,4-桥环结构(33 个反应实例)。反应条件温和, 提供了一种构建异喹啉 1,4-桥环骨架的高效合成方法。

关键词 异喹啉盐; 环状 1,3-二酮; 异喹啉酮; 桥杂环; 环化; 氧化

One-Pot Synthesis of 1,4-Bridged Dihydroisoquinoline-3-ones from Isoquinolinium Salts and Cyclic 1,3-Diketones

Yin, Yucheng[†] Leng, Lijing[†] Lin, Xiaolong[†] Yu, Yan Cai, Tian Luo, Qunli*

(Key Laboratory of Applied Chemistry of Chongqing Municipality, College of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract Bridged isoquinoline derivatives play an important role in various bioactive molecules. The cascade dearomatization annulation of isoquinolinium salts with bis-nucleophiles is a straightforward strategy to construct bridged isoquinoline skeletons because isoquinolinium ions have two electrophilic sites. However, the reported examples only focused on the synthesis of 1,3-bridged cyclic skeletons. In the previous work, it was reported the first synthesis of 1,4-bridged dihydroisoquinolin-3-ones from isoquinolinium salts and 4-hydroxycoumarins. When cyclic 1,3-diketones were used instead of 4-hydroxycoumarins, isoquinoline-1,3,4(2H)-triones, instead of the expected 1,4-bridged dihydroisoquinolin-3-ones, were unexpectedly yielded. Experimental evidence by high resolution mass spectroscopy supports that the generation of isoquinoline-1,3,4(2H)-triones was initiated via an *O*-nucleophilic substitution of the cyclic 1,3-diketone, followed by an elimination of the 2-bromo-cyclic 1,3-diketone to give intermediate 4-bromoisquinolin-3(2H)-one, which subsequently underwent dual hydrolyses and aerobic oxidations. Based on this mechanism, the *O*-nucleophilic substitution of cyclic 1,3-diketones was successfully inhibited by the addition of a catalytic amount of trifluoromethanesulfonic acid (TfOH). The desired 1,4-bridged dihydroisoquinolin-3-ones were then obtained. This method provides a facile access to 1,4-bridged isoquinoline skeletons under mild reaction conditions (33 examples). The general procedure is as following: under an argon atmosphere, a 5 mL Schlenk flask was charged with isoquinolinium salt **6** (0.2 mmol), phenyliodine(III) diacetate (0.6 mmol), KBr (0.2 mmol), H₂O (3.6 μ L), and dry dichloroethane (2 mL). The mixture was continually stirred at room temperature until **6** was consumed as indicated by thin-layer chromatography (TLC). TfOH (5 μ L) and cyclic 1,3-diketone **7** (0.4 mmol) were sequentially added. The reaction mixture was heated at 50 $^{\circ}$ C in the oil bath until the intermediate was consumed as indicated by TLC, then cooled to room temperature, diluted with water (5 mL), and extracted with ethyl acetate (5 mL $\times$ 3). The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc as the eluent) to give the 1,4-bridged product **8**.

Keywords isoquinolinium salt; cyclic 1,3-diketone; isoquinolineone; bridged heterocycle; annulation; oxidation

1 引言

异喹啉骨架广泛存在于天然产物和生物活性分子中(Figure 1)^[1]。许多异喹啉桥环衍生物有独特的生理活

性, 如合成化合物 1,3-桥环 **1** 能活化 Nrf2 转录因子^[2], 天然产物 1,3-桥环 **2** (Saframycin A) 具有抗肿瘤活性^[3], 天然产物 1,4-桥环 **3** (Roelactamine) 和其类似物 **4** (Amurensinine) 对退行性神经系统疾病有治疗作用^[4], **5**

* E-mail: qluo@swu.edu.cn

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work)

Received September 30, 2022; published November 11, 2022.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (No. cstc2017jcyjAX0423).

重庆市自然科学基金(No. cstc2017jcyjAX0423)资助项目。

(Trabectedin)是有效的抗癌药物^[5]. 因此, 开发异喹啉桥环化合物的高效合成方法有重要意义.

异喹啉盐具有两个亲电位点, 它与双亲核试剂的串联脱芳构环化, 理论上是一种合成异喹啉桥环结构的简便策略^[6]. 然而, 通过这一策略报道的合成例子很少, 且集中在异喹啉 1,3-桥环骨架的合成报道(Scheme 1A). 谭斌等^[6b]首次实现了以 α,β -不饱和醛为双亲核试剂, 通过 *N*-杂环卡宾催化极性反转合成了莨菪烷(tropane)衍生物. 卜站伟和王琪琳等^[6i-6k]报道了用烯胺酮或 1,5-二氮杂-1,3-戊二烯作双亲核试剂, 与异喹啉盐反应, 构建了复杂的异喹啉 1,3-桥环结构. 这些反应经历了亲核加成、亲电捕获和亲核成环的反应顺序, 实现了双亲核试

剂与异喹啉盐 1,3-位的高效连接, 属于离子型反应机理.

通过离子型反应, 用类似的反应模式, 构建 1,4-桥连结构是违反常理的, 原因是, 亲核试剂对异喹啉盐 1-位亲核加成后, 异喹啉环就转变为二氢异喹啉, 其 4-位碳原子的电性逆转, 转变为亲核性的位点, 不会与亲核试剂反应成环. 为了突破这种限制, 我们设想通过自由基反应机理, 在异喹啉环 1,4-位引入离去基, 再与双亲核体发生连续亲核取代反应, 就可以实现 1,4-桥连结构的构建(Scheme 1B). 运用这一策略, 我们近期成功实现了异喹啉盐与 4-羟基香豆素反应构建异喹啉 1,4-桥环结构^[7]. 但是, 当使用环状 1,3-二酮作为双亲核试剂, 在相似的条件反应, 却得不到桥环产物, 而是得到异喹

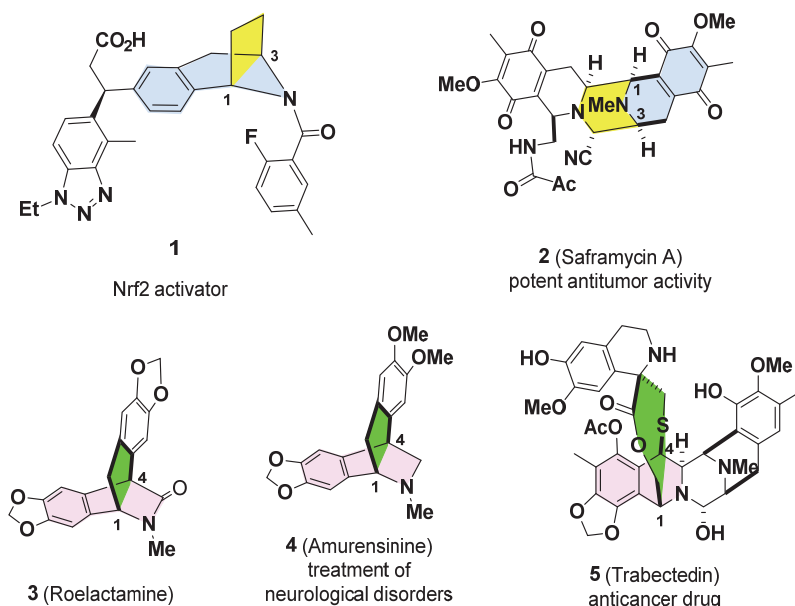
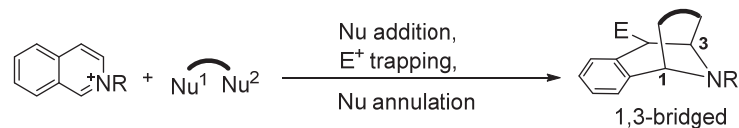


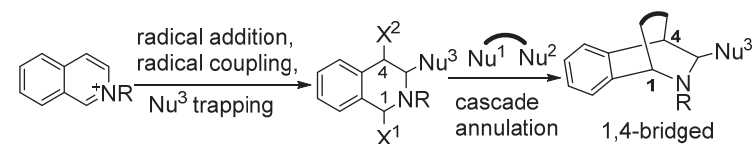
图 1 异喹啉桥环结构示例

Figure 1 Selected examples of bridged isoquinoline derivatives

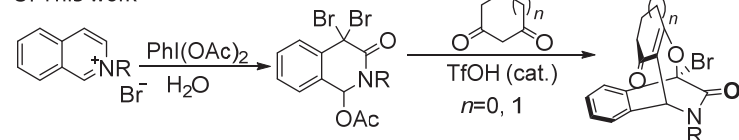
A. Strategies developed by Tan, Bu and Wang



B. Our strategy



C. This work



图式 1 通过异喹啉盐构建异喹啉桥环结构

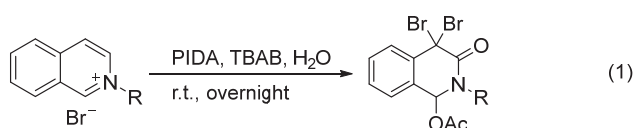
Scheme 1 Synthetic methodologies for bridged isoquinoline derivatives from isoquinolinium salts

啉-1,3,4-三酮。为了阐明这一意外反应的机理,本工作用高分辨质谱技术对反应中间物种进行分析发现,环状1,3-二酮与异喹啉盐氧化中间体发生 *O*-亲核取代反应后,加速了该中间体的消除,导致了异喹啉-1,3,4-三酮的快速生成。随后我们改变亲核取代反应条件,实现了环状1,3-二酮作为双亲核试剂合成1,4-桥环产物的方法(Scheme 1C)。

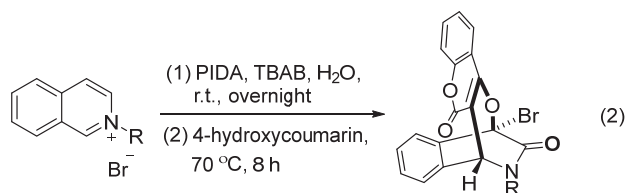
2 结果与讨论

2.1 环状1,3-二酮促进异喹啉-1,3,4-三酮的生成

在溴阴离子存在下,醋酸碘苯(PIDA)能对异喹啉盐发生连续自由基加成,并进一步氧化,得到2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮(Eq. 1)^[7]。



醋酸碘苯氧化完成后,向反应液中加入4-羟基香豆素,温和加热,2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮会与之发生连续亲核取代,得到4-羟基香豆素与异喹啉形成的桥环结构(Eq. 2)^[7]。



但是,当用环状1,3-二酮代替4-羟基香豆素,类似的反应却没有发生,而是得到了异喹啉-1,3,4-三酮(Table 1)。加入0.5 equiv.的1,3-环戊二酮或1,3-环己二酮,在30 °C即可快速得到中等到良好产率的异喹啉-1,3,4-三酮(Entries 1, 2)。改变环状二酮的用量,对反应速度和产率影响不大(Entries 2~5),室温条件也能进行。当加入亲核性氧化剂过氧叔丁醇(TBHP),反应会高产率地得到异喹啉-1,3,4-三酮,但需要提高反应温度,并大大延长反应时间(Entry 6),反应才能完成^[7]。因此,环状二酮促进异喹啉-1,3,4-三酮形成的机理,与TBHP反应的机理是不同的。

为了阐明环状1,3-二酮促进异喹啉-1,3,4-三酮形成的机理,我们用高分辨质谱(HRMS)检测分析了反应的中间物种(Eq. 3)。

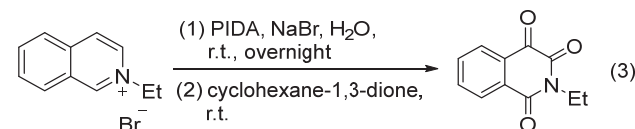
高分辨质谱分析表明^[8],环状二酮发生了溴代(*m/z* 212.95),推测机理如下(Scheme 2):醋酸碘苯氧化产生的副产物乙酸根离子促进生成了亲核性较强的环状二酮烯醇负离子,并在2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮的1-位发生双分子 *O*-亲核取代反应(*O*-S_N2)^[9],随后发生消除,得到溴代异喹啉酮 4-bromoisoquinolin-

表1 环状1,3-二酮促进异喹啉-1,3,4-三酮的生成^a

Table 1 The formation of isoquinoline-1,3,4-triones promoted by cyclic 1,3-diketones

Entry	Additive (equiv.)	<i>T</i> /°C	<i>t</i> /h	Yield/%
1	cyclopentane-1,3-dione (0.5)	30	8	47
2	cyclohexane-1,3-dione (0.5)	30	8	75
3	cyclohexane-1,3-dione (0.3)	30	8	58
4	cyclohexane-1,3-dione (0.5)	20	10	64
5	cyclohexane-1,3-dione (1)	20	10	66
6 ^b	TBHP (2)	50	48	93

^a Reaction conditions: unless otherwise noted, **6a** (0.3 mmol), PIDA (0.9 mmol), TBAB (0.3 mmol), H₂O (27 μL), dry solvent (2 mL), r.t., overnight, then indicated amount of additive, ambient atmosphere. Isolated yields are given. PIDA: phenyliodine(III) diacetate. TBAB: tetrabutylammonium bromide. TBHP: *tert*-butyl hydroperoxide in decane. ^b 5.5 μL of H₂O was used^[7].



3(2*H*)-one (*m/z* 273.98)和2-溴-1,3-环状二酮(*m/z* 212.95),溴代异喹啉酮接着发生连续的水解和空气氧化,得到异喹啉-1,3,4-三酮。

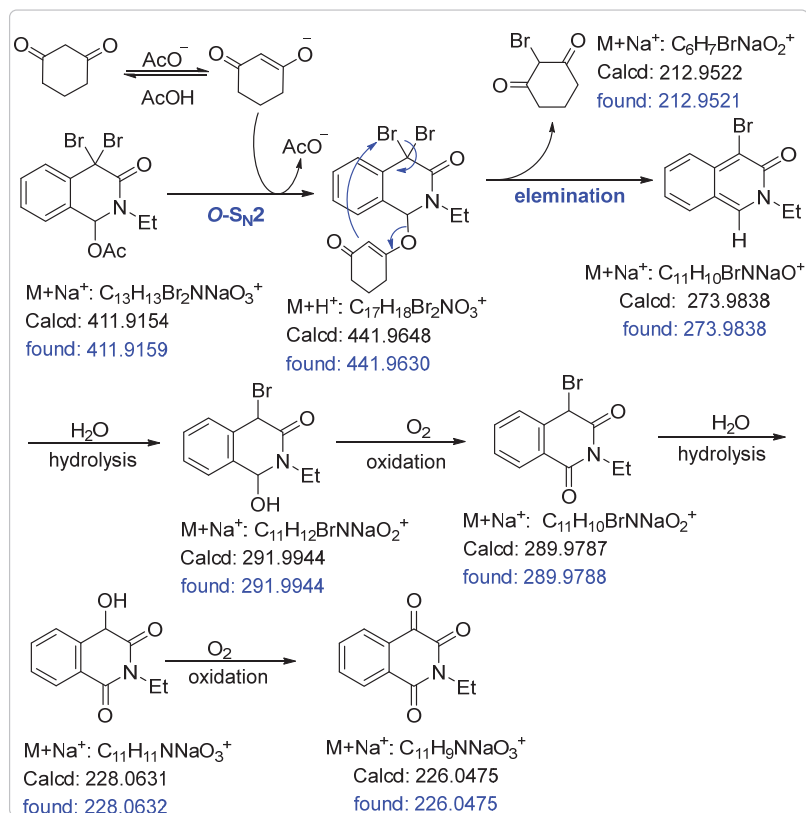
由于我们前期用TBHP将2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮转化成异喹啉-1,3,4-三酮已经取得优良的结果^[7],本工作没有对环状1,3-二酮促进异喹啉-1,3,4-三酮形成的合成方法作进一步研究。

2.2 环状1,3-二酮形成桥环结构

1,3-二酮是典型的 *O*-和 *C*-两可亲核试剂(ambident nucleophiles),它们参与的反应有两种亲核进攻形式。2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮有四个亲电性位点,精准控制它与两可亲核试剂反应的区域选择性,具有一定的挑战性(Figure 2)。上文的机理表明,环状1,3-二酮的 *O*-亲核进攻方式得到的主产物是异喹啉-1,3,4-三酮。我们设想,如果优先进行 *C*-亲核取代,则它将不会从异喹啉酮骨架上发生 *C*-*C* 键断裂而消除。要想环状1,3-二酮优先发生 *C*-亲核取代,可行的办法是通过提高质子浓度抑制其 *O*-亲核性。于是我们尝试向体系中添加酸,以期获得桥环结构。

2.2.1 环状1,3-二酮形成桥环结构的条件优化

我们选用异喹啉盐 **6a** 和1,3-环戊二酮 **7a** 分别作为模板反应的底物和双亲核试剂。在无水的1,2-二氯乙烷中,醋酸碘苯将异喹啉盐 **6a** 氧化完成后,依次向反应体系中加入酸和1,3-环戊二酮 **7a**,在温和加热条件下,顺利分离到了异喹啉-1,4-桥环结构 **8a** (Table 2)。添加中等强



图式 2 1,3-环己二酮加速异喹啉-1,3,4(2H)-三酮生成的机理^a

Scheme 2 Proposed mechanism for the cyclohexane-1,3-dione-promoted generation of isoquinoline-1,3,4(2H)-triones

^a To avoid the interference of quaternary ammonium salts on mass spectrometry detection, NaBr was used instead of tetrabutylammonium bromide. Other reaction parameters are the same as those in Entry 5, Table 1. Mass spectrometry analysis was carried out after cyclohexane-1,3-dione was added for 30 min.

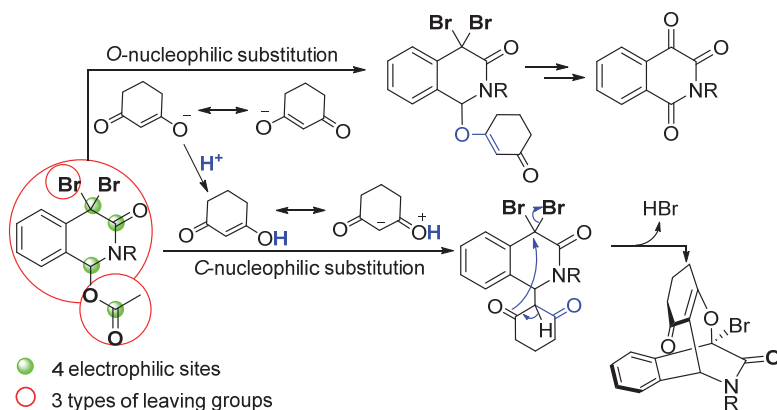


图 2 环状 1,3-二酮的两可亲核性对 1-乙酰基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮转化的影响

Figure 2 Effect of ambident bis-nucleophilicity of cyclic 1,3-diketones on the transformation of 1-acetoxy-4,4-dibromo-dihydroisoquinoline-3-ones

度的 Lewis 酸和常见的强酸都可以得到 **8a**, 其中三氟甲磺酸略优于其他酸(Entries 1~5 vs. 6). 改变溶剂导致 **8a** 的产率降低(Entries 7, 8). 优化酸的用量将 **8a** 的产率提高到了 77% (Entry 9). 改变 **7a** 的用量或者成环反应的反应温度, **8a** 的产率都有不同程度降低(Entries 11~16). 最终确定了合成异喹啉桥环结构的最优条件: 在无水二氯乙烷中氧化异喹啉盐完成后, 加入 0.3 equiv. 的三氟甲磺酸和 2 equiv. 的环状 1,3-二酮, 在 50 °C 反应, 直到 1-

酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮完全转化, 获得了 77% 产率的异喹啉桥环 **8a**.

2.2.2 环状 1,3-二酮形成桥环结构的底物拓展

在得到优化的反应条件后, 接下来考察了异喹啉盐取代基和环状 1,3-二酮结构对反应的影响(Table 3). 不同 *N*-取代的异喹啉盐都能很好地兼容反应. 对于不同 *N*-取代苄基的异喹啉盐, 推电子基取代的底物比吸电子基取代的底物反应结果更好(**8a**~**8d** vs. **8e**~**8j**). 富电

表2 环状 1,3-二酮形成二氢异喹啉-3-酮-1,4-桥环结构的条件优化^a

Table 2 Optimization for the synthesis of 1,4-bridged dihydroisoquinolin-3-ones from cyclic 1,3-diketones

Entry	Acid (equiv.)	equiv. of 7a	T/°C	t ^b /h	Yield/%	Entry	Acid (equiv.)	equiv. of 7a	T/°C	t ^b /h	Yield/%
1	BF ₃ ·Et ₂ O (0.2)	2	50	4	66	9	TfOH (0.3)	2	50	5	77
2	Cu(OTf) ₂ (0.2)	2	50	6	64	10	TfOH (0.4)	2	50	5	77
3	TFA (0.2)	2	50	4	65	11	TfOH (0.3)	1.5	50	5	67
4	TsOH (0.2)	2	50	4	66	12	TfOH (0.3)	1.75	50	5	74
5	MsOH (0.2)	2	50	5	67	13	TfOH (0.3)	2.25	50	5	72
6	TfOH (0.2)	2	50	5	69	14	TfOH (0.3)	2	40	6	71
7 ^c	TfOH (0.2)	2	50	5	53	15	TfOH (0.3)	2	60	5	73
8 ^d	TfOH (0.2)	2	50	5	46	16	TfOH (0.3)	2	70	3	58

^a Reaction conditions: unless otherwise noted, **6a** (0.2 mmol), PIDA (0.6 mmol), KBr (0.2 mmol), H₂O (3.6 μL), dry solvent (2 mL), r.t., overnight, then indicated amount of additive and **7a**, Ar atmosphere. Isolated yields are given. DCE: 1,2-dichloromethane. ^b The reaction time took for complete conversion of 1-acetyloxy-4,4-dibromo-dihydroisoquinoline-3-one. ^c Dry MeCN (2 mL) was used. ^d Dry toluene (2 mL) was used.

表3 环状 1,3-二酮形成二氢异喹啉-3-酮-1,4-桥环结构的底物拓展^a

Table 3 Reaction scope for the synthesis of 1,4-bridged dihydroisoquinolin-3-ones from cyclic 1,3-diketones

unsuccessful examples:

^a Reaction conditions: unless otherwise noted, **6** (0.2 mmol), PIDA (0.6 mmol), KBr (0.2 mmol), H₂O (3.6 μL), DCE (2 mL), r.t., overnight, then TfOH (5 μL), **7** (0.4 mmol), Ar atmosphere. Isolated yields are given. ND: no detection.

子的萘基和噻吩基能很好地耐受反应条件(8k~8m). *N*-长链烷基对反应影响很小(8n~8p). 由于醋酸碘苯氧化过程中, 涉及自由基反应^[7], 且氧化反应为弱碱性环境, 因此, 碳-碳双键、烷氧基和羰基 α -位可能对反应有干扰. 尽管有此潜在不利影响, 我们还是顺利得到了相应的 *N*-烯丙基、*N*-烷氧基烷基和 *N*-烷氧羰基烷基目标产物(8q~8s). *N*-环烷基甲基取代的底物反应效果较好, 环的大小对反应影响很小(8t~8v). 然而, *N*-仲烷基取代底物只得到中等偏下产率的桥环产物(8w~8y), 其主要原因是 *N*-仲烷基异喹啉盐的稳定性比伯烷基类似物差, 容易脱除仲烷基^[10].

异喹啉盐苯环上的取代基对反应有明显的影响. 其中, 5-位取代基会阻碍第一步醋酸碘苯对异喹啉盐 4-位的第二次溴代, 如用 5-溴代底物反应得到的桥环结构中, 桥头碳没有溴代(8z). 异喹啉盐 6-位有强推电子基时, 产率较低(8ab vs. 8ac), 推测是因为其供电子共轭效应, 提高了异喹啉盐的稳定性, 从而降低了底物发生自由基氧化时的反应活性. 6-位有强吸电子基时得不到桥环产物(8ah), 氧化中间体没有与环状 1,3-二酮成环, 而是自身分解了.

与 1,3-环戊二酮相比, 1,3-环己二酮的反应产率略低(8ad~8ag vs. 8a~8d). 1,3-环己二酮上的取代基对反应影响很小(8ad vs. 8ae~8ag). 需要说明的是, 在目前的条件下, 米氏酸(Meldrum's Acid)、1,3-环庚二酮和乙酰丙酮作为双亲核体时, 均未能得到目标产物(8ai~8ak).

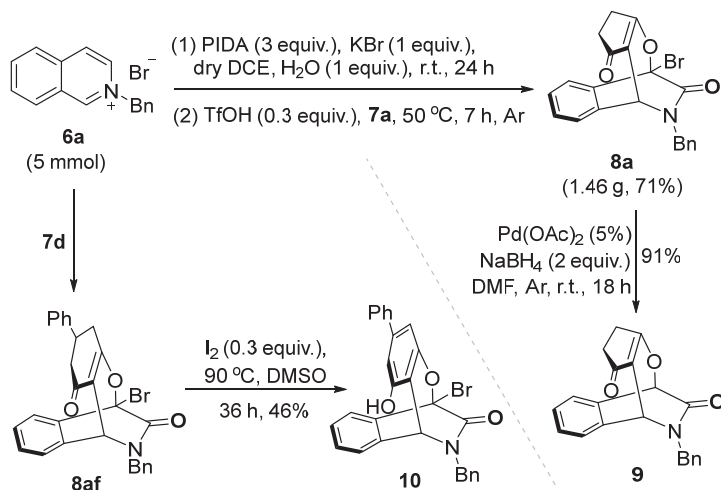
2.2.3 反应应用

在标准条件下, 将反应放大 25 倍, 产率没有明显下

降, 以 71% 的产率得到异喹啉桥环产物 8a, 表明了该反应的实用性. 在醋酸钯催化下, 用 NaBH₄ 能高效脱除 8a 桥头碳上的溴原子, 得到 91% 的桥环化合物 9 (Scheme 3). 异喹啉盐 6a 与 5-苯基-1,3-环己二酮 7d 形成的桥环结构 8af, 经碘催化的脱氢芳构化^[11], 得到间苯二酚与异喹啉形成的桥环结构 10.

3 结论

综上所述, 我们开发了一种以异喹啉盐为起始原料高效合成二氢异喹啉酮-1,4-桥环化合物的方法, 该方法易于放大, 得到的桥环产物经过了有意义的后修饰转化. 在溴化物存在下, 异喹啉盐被醋酸碘苯氧化为 2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮, 向其中添加环状 1,3-二酮时, 得不到与环状 1,3-二酮的成环产物, 而是促进其转化为异喹啉 1,3,4-三酮. 经过高分辨质谱分析表明, 环状 1,3-二酮会进攻 2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮的 1-位, 发生 *O*-亲核取代反应, 随后消除 2-溴-1,3-环状二酮, 生成 4-溴异喹啉-3(2*H*)-酮, 紧接着发生连续的水解和空气氧化反应, 得到异喹啉 1,3,4-三酮. 当向 2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮溶液中添加催化量的三氟甲磺酸后, 环状 1,3-二酮成功与之发生了连续亲核取代反应, 实现了二氢异喹啉酮-1,4-桥环化合物的高效合成. 本工作对 2-乙酰氧基-4,4-二溴-二氢异喹啉-3-酮多官能团性质的认识, 有助于精准控制其化学转化, 并可用于开发其它异喹啉衍生物的合成方法. 此外, 环状 1,3-二酮促进多溴代物的脱溴消除, 也是令人感兴趣的发现.



图式 3 反应放大和产物转化

Scheme 3 Scale-up of the reaction and transformations of the products

References

- [1] (a) Li, K.; Ou, J.-J.; Gao, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 14778. (b) Wang, B.-X.; Xu, Z.-X.; Wu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1587 (in Chinese). (王炳祥, 徐助雄, 吴婧, 有机化学, **2006**, 26, 1587.) (c) Shi, L.; Ji, Y.; Huang, W.-X.; Zhou, Y.-G. *Acta Chim. Sinica* **2014**, 72, 820 (in Chinese). (时磊, 姬悦, 黄文学, 周永贵,

化学学报, **2014**, 72, 820.)

- [2] Capacci, A. G.; Dechantsreiter, M.; Enyedy, I.; Jones, J. H.; Lin, E. Y.-S.; Lucas, B. S.; Ma, B. *WO 2018140876*, **2018** [*Chem. Abstr.* **2018**, 169, 242866].
- [3] Tanifuji, R.; Minami, A.; Oguri, H.; Oikawa, H. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, 37, 1098.
- [4] Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13745.

- [5] Le, V. H.; Inai, M.; Williams, R. M.; Kan, T. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 328.
- [6] (a) Ding, B.-D.; Jiang, Y.-C.; Zhang, Y.; Ye, R.; Sun, J.; Yan, C.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1003 (in Chinese). (丁邦东, 姜业朝, 张瑜, 叶蓉, 孙晶, 颜朝国, 有机化学, **2020**, 40, 1003.) (b) Shen, G.-L.; Sun, J.; Yan, C.-G. *Chin. J. Chem.* **2016**, 34, 412. (c) Niu, F.; Cui, Z.; Chang, H.-T.; Jiang, Y.; Chen, F.-K.; Tu, P.-F. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 1788. (d) Wang, L.-L.; Zhang, Z.-Y.; Han, H.-B.; Liu, X.-L.; Bu, Z.-W.; Wang, Q.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 12 (in Chinese). (王乐乐, 张子莹, 韩华彬, 刘雄利, 卜站伟, 王琪琳, 有机化学, **2021**, 41, 12.) (e) Das, S. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 1838. (f) Zhang, Z.-Y.; Han, H.-B.; Wang, L.-L.; Bu, Z.-W.; Xie, Y.; Wang, Q.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3960. (g) Sharma, U. K.; Ranjan, P.; Van der Eycken, E. V.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 8721. (h) Xu, J.-H.; Zheng, S.-C.; Zhang, J.-W.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 11834. (i) Bai, X.-G.; Miao, H.-J.; Zhao, Y.; Wang, Q.-L.; Bu, Z.-W. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5068. (j) Miao, H.-J.; Wang, L.-L.; Han, H.-B.; Zhao, Y.-D.; Wang, Q.-L.; Bu, Z.-W. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 1418. (k) Miao, H.-J.; Bai, X.-G.; Wang, L.-L.; Yu, J.-H.; Wang, Q.-L.; Bu, Z.-W. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 204.
- [7] Lin, X.-L.; Yu, Y.; Zhang, L.; Leng, L.-J.; Xiao, D.-R.; Cai, T.; Luo, Q.-L. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 4676.
- [8] For details, see the Supporting Information.
- [9] Increasing the reaction temperature did not improve the yield of isoquinoline-1,3,4-triones (also see the section of 2.2.1). Therefore, *O*-S_N1 could be ruled out.
- [10] Bai, L.-G.; Zhou, Y.; Zhuang, X.; Zhang, L.; Xue, J.; Lin, X.-L.; Cai, T.; Luo, Q.-L. *Green Chem.* **2020**, 22, 197.
- [11] Wang, S.-K.; Chen, M.-T.; Zhao, D.-Y.; You, X.; Luo, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 4093.

(Cheng, B.)