四丁基碘化胺催化活化烯烃烷氧羰基化反应: 合成异喹啉二酮衍生物

唐裕才 张敏 李小青 许响生 杜晓华*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 异喹啉二酮骨架是一种重要的有机合成砌块, 广泛存在于生物碱、天然产物和药物中. 提供了一种非金属催化构建异喹啉二酮骨架结构的新方法. 机理研究表明, 该反应经历了一个自由基过程: 在四丁基碘化胺催化作用下, 胍化合物质子被逐步攫取生成烷氧羰基自由基, 随后对活化烯烃进行自由基加成反应, 进一步环化形成异喹啉二酮骨架. 该方法具有反应条件温和、底物普适性广、环境友好等特点, 为合成含异喹啉二酮骨架分子结构提供了一种新途径.

关键词 异喹啉二酮结构; 非金属催化; 四丁基碘化胺; 自由基加成/环化

Tetrabutylammonium Iodide-Catalyzed Radical Alkoxycarbonylation of Activated Alkenes: Synthesis of Isoquinolinedione Derivatives

Tang, Yucai Zhang, Min Li, Xiaoqing Xu, Xiangsheng Du, Xiaohua*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract The isoquinolinedione skeletons are important building blocks, which have been widely present in plant alkaloids, natural products and pharmaceuticals. In this paper, a novel method to construct isoquinolinedione framework was developed, which can be easily operated under metal-free conditions. In the presence of tetrabutylammonium-iodide catalyst, hydrogen atoms were abstracted step by step from carbazate to generate methoxycarbonyl radical which followed by radical addition/cyclization reaction leading to isoquinolinedione. The presented methodology will provide new strategies for construct isoquinolinedione-type products, which has advantages of simple operation, mild reaction conditions, and environmentally benign.

Keywords isoquinolinedione skeleton; metal-free; tetrabutylammonium-iodide; radical addition/cyclization

异喹啉二酮骨架结构是一种重要的有机结构基础单元, 具有独特的生物活性及广泛的合成应用价值, 大量存在于天然产物和重要的药物分子中^[1~3]. 如有生物活性的醛糖还原酶抑制剂、选择性细胞周期蛋白激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂等(图 1). 因此, 发展一种快速高效地合成这种骨架结构的新方法显得尤为迫切.

目前, 文献报道合成异喹啉二酮骨架结构的方法主要包括: (1) 2002 年, Zard 课题组^[4]提出了一种黄原酸酯法构建异喹啉二酮结构. 该方法中, 黄原酸酯在高温下经过自由基引发剂形成一个碳自由基, 随后对芳环进攻/环化形成这种结构(图 2). (2) 今年刘群课题组^[5]提出了另外一种新方法, 在碱催化下, α,β -不饱和羰基化合物和二烷基戊烯二酸一锅法经历[3+3]环化/分子内氮环

化得到最终产物(图 2). 这些方法对于合成异喹啉二酮骨架结构具有十分重要的参考价值. 近年来, 自由基反应引起了化学家的广泛关注, 尤其是自由基对活化烯烃进行自由基加成反应构建杂环化合物的研究取得了较大的进展^[6,7]. 我们课题组研究发现, 在四丁基碘化胺/叔丁基过氧化氢(TBAI-TBHP)催化氧化下, 磺酰基胍化合物被逐步攫取质子形成磺酰基自由基, 随后该自由基对烯烃进行自由基加成反应形成 C—S 键, 实现了烯烃的直接磺酰化反应^[8a~8c]. 最近, 我们课题组^[8d]报道了以胍基甲酸甲酯和 *N*-芳基取代的丙烯酰胺类化合物为原料通过自由基加成/关环反应合成了一系列含有酯基的吡啶-2-酮类化合物. 该反应的突出特点是利用廉价的铁作为催化剂, 在温和条件下引入酯基官能团, 副产物

* E-mail: duxiaohua@zjut.edu.cn

Received October 11, 2014; revised November 19, 2014; published online December 2, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21102130) and the Key Innovation Team of Science & Technology in Zhejiang Province (Nos. 2010R50018, 2011R50017).

国家自然科学基金(No. 21102130)和浙江省科技创新团队(Nos. 2010R50018, 2011R50017)资助项目.

图1 具有生物活性的异喹啉二酮骨架衍生物

Figure 1 Biologically active isoquinolinedione derivatives

是无毒的氮气, 因此是一个环境友好的化学反应. 我们小组在自己^[8]及其他小组^[9]工作的基础上, 继续探究了肼基甲酸甲酯作为自由基来源的适用范围, 在这里报道一些近期所获得的研究结果(图2).

1 结果与讨论

1.1 最佳反应条件的选择

以 *N*-丙烯酰基-*N*-甲基-3-硝基苯甲酰胺和肼基甲酸甲酯作为标准底物进行实验条件优化, 考察了催化剂、氧化剂、溶剂和温度对该反应的影响, 实验结果见表1. 从表1的数据可知, 在无催化剂的时候, 反应无法进行, 未检测到所需的产物(表1, Entry 1). 对催化剂进行了进一步的筛选, 如 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、TBAI、KI、 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 反应都能得到中等收率的产物(表1, Entries 2~5), 研究发现其他的铜催化剂, 如 CuBr 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 对该反应没有催化效果或者得不到所需产物(表1, Entries 6~7). 从

以上实验结果表明 TBAI 催化效果最佳(表1, Entry 3). 以 TBAI 为催化剂, 接下来考察了其他的氧化剂, 如二叔丁基过氧化物(DTBP)和过氧化苯甲酸叔丁酯(TBPP)对该反应的影响, 研究结果表明改变氧化剂对该反应没有效果, 基本检测不到产物(表1, Entries 8~9). 随后又对常见的溶剂进行了筛选, 如 H_2O 、DMF、EtOAc, 然而反应产率明显下降(表1, Entries 10~12). 进一步又研究了温度效应对反应的影响. 当将反应温度降低到 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 反应的产率略微降低至 48%(表1, Entry 13). 而当升高反应温度至 $100\text{ }^\circ\text{C}$, 反应的产率上升至 67%(表1, Entry 14), 说明温度对反应有一定的影响, 然而继续升温至 $120\text{ }^\circ\text{C}$, 反应收率又下降至 54%(表1, Entry 15). 在考察了各方面的因素后, 确定了该反应的最佳反应条件为: 以 TBAI 为催化剂, TBHP 为氧化剂, 在乙腈中 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应.

1.2 反应适用性研究

在最佳反应条件下, 对该反应体系的底物普适性进行了考察, 一系列 *N*-丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺衍生物都能应用于该体系, 如表2所示. 改变氮原子上的保护基团, 如甲基、乙基、苄基和苯基, 反应都能较好的进行下去, 以中等收率得到产物, 其中当保护基团为苯基和苄基时, 反应活性比脂肪族高, 分别以 50%和 42% 收率得到产物(表2, Entries 3~6). 随后对一系列不同芳环取代的反应底物进行了研究. 当取代基在苯环对位上时, 不论是供电子基(如甲基、乙氧基和叔丁基)还是吸电子基(如卤素、三氟甲基、酯基), 反应都能顺利进行, 产率无明显差异(表2, Entries 7~14). 当取代基在苯环间位时, 强吸电子基团硝基表现出较好的反应活性(表2, Entries 15~17). 而当取代基在邻位时, 如甲基、碘、

图2 不同构建异喹啉二酮骨架结构的方法

Figure 2 Different methods for isoquinolinedione skeleton

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Reaction conditions optimization

Entry	Cat.	Solvent	<i>t</i> /°C	Oxidant	Yield ^b /%
1	—	MeCN	80	TBHP	0
2	FeCl ₂ •4H ₂ O	MeCN	80	TBHP	42
3	TBAI	MeCN	80	TBHP	59
4	KI	MeCN	80	TBHP	53
5	FeSO ₄ •7H ₂ O	MeCN	80	TBHP	46
6	CuBr	MeCN	80	TBHP	Trace
7	Cu(OAc) ₂	MeCN	80	TBHP	0
8	TBAI	MeCN	80	DTBP	N.R
9	TBAI	MeCN	80	TBPB	Trace
10	TBAI	H ₂ O	80	TBHP	14
11	TBAI	DMF	80	TBHP	26
12	TBAI	EtOAc	80	TBHP	40
13	TBAI	MeCN	60	TBHP	48
14	TBAI	MeCN	100	TBHP	67
15	TBAI	MeCN	120	TBHP	54

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), **2a** (1.5 mmol), catalyst (20 mmol%) and TBHP (1.5 mmol, 70% aqueous solution) in solvent (2.0 mL) for 8 h; ^b isolated yield.

表 2 反应范围^a

Table 2 The reaction scope

Product	R ¹	R ²	R ³	Yield ^b /%
3	H	Me	Me	36
4	H	Bn	Me	50
5	H	Et	Me	23
6	H	Ph	Me	42
7	4-Me	Me	Me	67
8	4-C ₂ H ₅ O	Me	Me	63
9	4-F	Me	Me	68
10	4-Cl	Me	Me	70
11	4-Br	Me	Me	57
12	4-CF ₃	Me	Me	61
13	4-CO ₂ Me	Me	Me	59
14	4-C(CH ₃) ₃	Me	Me	60
15	3-NO ₂	Me	Me	67
16	3-CH ₃	Me	Me	55
17	3-I	Me	Me	39
18	2-CH ₃	Me	Me	47
19 ^c	2-I	Me	Me	35
20	3,4-(MeO) ₂	Me	Me	44
21	3,5-(MeO) ₂	Me	Me	48
22	H	Me	Et	51

^a Reaction conditions: **1** (0.25 mmol), **2** (1.5 mmol), TBAI (20 mol%), TBHP (1.5 mmol, 70% aqueous solution) in MeCN (2.0 mL) at 100 °C for 8 h; ^b isolated yield; ^c reaction time is 12 h.

可能是由于空间位阻的原因, 导致反应收率相对较低(表 2, Entries 18~19). 最后考察了苯环多取代对该反应的影响, 无论是 3,4 位取代还是 3,5 位取代, 对该反应没有太大的影响, 产率无明显差异(表 2, Entries 20~21). 其他的胍化合物, 如胍甲酸乙酯也能较好的兼容该反应, 以 51% 的收率得到最终产物(表 2, Entry 22).

1.3 可能的反应机理

为了探究反应的可能机理, 当加入当量的自由基捕捉剂(TEMPO)时, 实验发现该反应被抑制, 检测不到产物. 基于以上的实验结果并参考作者以前的工作^[8], 推测该反应可能经历了一个自由基过程. 首先, 在碘离子催化下, 叔丁基过氧化氢产生叔丁基自由基或叔丁过氧自由基, 随后自由基对胍化合物逐步攫取质子, 脱去氮气形成烷氧羰基自由基, 进一步对反应底物进行自由基加成反应, 形成中间体 **I**, 紧接着该自由基对苯环进攻, 自由基环化形成中间体 **II**, 最后被叔丁基过氧化氢夺取电子, 形成产物(Scheme 1).

2 结论

本文提供了一种简单有效的构建异喹啉二酮骨架结构的新方法, 该方法中采用廉价的四丁基碘化铵/叔丁基过氧化氢为催化氧化体系, 以较好的收率得到最终产物, 该反应具有操作简便、底物适用范围广以及反应条件温和等特点, 对于丰富杂环化合物的研究具有重要的意义.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AC-500 型核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; Bruker Esquire Hct 质谱仪, ESI 源(电喷雾离子源); SB-1100 型旋转蒸发器(上海爱朗仪器有限公司); DLSB-10/40 型低温冷却液循环泵(巩义市予华仪器有限责任公司); RY-1 型毛细管显微熔点仪, 天津分析仪器厂, 温度计未校正; 薄层色谱(TLC, Thin Layer Chromatography). 所用硅胶为 GF254, 青岛海洋化工厂产品, 紫外 254 nm 或 365 nm 观察. 所有溶剂和试剂均为分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺类化合物的合成

参考文献[9a], 取 1.22 g (10 mol) 苯甲酸和 1.26 g (12 mol) 草酰氯溶于 15 mL 二氯甲烷中, 同时滴加 3 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)搅拌均匀, 在 0 °C 下搅拌反应, 2 h 后慢慢升至室温, 旋去溶剂, 粗产物无需分离直接用于下一步反应.

将甲胺盐酸盐(20 mol), 三乙胺(20 mol)溶于二氯甲烷中, 待其充分溶解后, 慢慢滴加上述所得粗产物(二氯甲烷作为溶剂), TLC 检测反应结束后, 加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋去溶剂, 得粗产物, 无需纯化直接用于下一步反应.

图式 1 可能反应机理

Scheme 1 Possible reaction mechanism

将上述中所得产物(5 mol)、三乙胺(10 mol)和 DMAP (0.5 mol)溶于甲苯中, 慢慢滴加甲基丙烯酸酐(10 mol), 滴加完毕后加热回流 12 h, TLC 检测反应结束, 加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂, 柱层析分离得产物 *N*-丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺。

3.2.2 目标物异喹啉二酮衍生物的合成

将取代 *N*-丙烯酰基-*N*-甲基苯甲酰胺(0.25 mmol)、四丁基碘化铵(0.05 mmol)与胍甲酸甲酯(1.5 mmol)溶于 2 mL 乙腈中, 加入叔丁基过氧化氢(1.5 mmol, 70%水溶液), 在 100 °C 下搅拌反应, TLC 检测反应结束后, 减压旋去溶剂, 混合物再经柱层析分离提纯得目标产物 **3**~**21**。

2-(2,4-二甲基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**3**): 白色固体, 产率 36%. m.p. 102~103 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (td, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (td, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.61 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.08 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 176.3, 170.5, 164.4, 142.8, 133.9, 129.3, 127.5, 124.9, 124.1, 51.8, 44.9, 44.4, 30.6, 27.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₆NO₄ (M + H⁺) 262.1079, found 262.1076.

2-(4-甲基-2-苄基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**4**): 淡黄色液体, 产率 50%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (td, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 7.35~7.27 (m, 3H), 7.22 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.28~5.20 (m, 2H), 3.63 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 175.9, 170.3, 163.9, 142.8, 137.2, 134.0, 129.4, 128.4, 128.3, 127.6, 127.3, 124.8, 124.1, 51.7, 45.2, 44.1, 43.8, 30.8. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀NO₄ (M + H⁺) 338.1392, found 338.1388.

2-(4-甲基-2-乙基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**5**): 无色液体, 产率 23%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (dd, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (td, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (td, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.16~4.03 (m, 2H), 3.61 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.08 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 175.7, 170.4, 163.8, 142.8, 133.8, 129.2, 127.5, 124.9, 124.1, 51.7, 44.8, 44.3, 35.7, 30.6, 12.8. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₈NO₄ (M + H⁺) 276.1236, found 276.1231.

2-(4-甲基-2-苯基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-

乙酸甲酯(**6**): 白色固体, 产率 42%. m.p. 167~168 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (td, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53~7.47 (m, 3H), 7.47~7.39 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 3.62 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.14 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 176.1, 170.6, 164.3, 142.9, 135.8, 134.2, 129.6, 129.3, 128.5, 128.4, 127.7, 125.2, 124.4, 51.9, 45.4, 44.9, 30.4. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₈NO₄ (M + H⁺) 324.1236, found 324.1232.

2-(2,4,6-三甲基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**7**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 145~146 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.59 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.08 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.54 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 176.4, 170.6, 164.3, 144.7, 142.8, 129.3, 128.6, 124.6, 122.3, 51.8, 44.8, 44.3, 30.6, 27.2, 21.9. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₈NO₄ (M + H⁺) 276.1236, found 276.1232.

2-(2,4-二甲基-6-乙氧基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**8**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 119~120 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.11 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.60 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.03 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 176.4, 170.6, 164.0, 163.5, 145.0, 131.7, 117.7, 113.2, 110.3, 63.9, 51.8, 45.1, 44.3, 30.8, 27.2, 14.7. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₀NO₅ (M + H⁺) 306.1341, found 306.1338.

2-(2,4-二甲基-6-氟-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**9**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 161~162 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (dd, *J*=8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.15~7.11 (m, 1H), 7.01 (dd, *J*=9.3, 2.4 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.01 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 175.8, 170.4, 166.3 (d, *J*=262.5 Hz), 163.4, 145.85 (d, *J*=8.7 Hz), 132.34 (d, *J*=9.7 Hz), 121.42 (d, *J*=2.5 Hz), 115.4 (d, *J*=21.2 Hz), 111.2 (d, *J*=22.5 Hz), 51.9, 45.1 (d, *J*=1.5 Hz), 44.2, 30.5, 27.4. HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₅FNO₄ (M + H⁺) 280.0985, found 280.0981.

2-(2,4-二甲基-6-氯-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**10**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 172~173 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=1.9 Hz, 1H),

3.61 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.04 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.7, 170.4, 163.5, 144.6, 140.4, 130.9, 128.2, 124.5, 123.5, 51.9, 44.9, 44.2, 30.4, 27.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 296.0690, found 296.0687.

2-(2,4-二甲基-6-溴-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**11**): 白色固体, 产率 57%. m.p. 156~157 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.6, 170.4, 163.7, 144.7, 131.1, 130.9, 129.1, 127.4, 123.9, 51.9, 44.9, 44.2, 30.4, 27.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrNO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 340.0184, found 340.0180.

2-(2,4-二甲基-6-三氟甲基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**12**): 白色固体, 产率 61%. m.p. 142~143 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.65 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.11 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.5, 170.4, 163.3, 143.7, 135.4 (q, $J=32.5$ Hz), 130.1, 124.4 (q, $J=3.8$ Hz), 123.4 (q, $J=267$ Hz), 121.3 (q, $J=3.7$ Hz), 120.1, 51.9, 45.0, 44.3, 30.4, 27.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 330.0953, found 330.0949.

2,4-二甲基-4-(2-二甲氧基-2-乙氧基)-1,3-二酮-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-乙酸甲酯(**13**): 白色固体, 产率 59%. m.p. 154~155 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.17 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.9, 170.6, 165.9, 163.6, 143.0, 134.8, 129.5, 128.3, 128.2, 125.6, 52.6, 51.9, 44.9, 44.3, 30.3, 27.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 320.1134, found 320.1130.

2-(2,4-二甲基-6-叔丁基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**14**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.09 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 176.5, 170.5, 164.2, 157.7, 142.4, 129.1, 124.9, 122.3, 120.8, 51.7, 45.3, 44.4, 35.3,

31.1, 30.8, 27.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 318.1705, found 318.1701.

2-(2,4-二甲基-7-硝基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**15**): 淡黄色固体, 产率 67%. m.p. 146~147 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.10 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.14 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 174.9, 170.4, 162.4, 149.2, 147.3, 127.9, 126.6, 125.9, 124.6, 52.1, 45.3, 44.1, 30.1, 27.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 307.0930, found 307.0926.

2-(2,4,7-三甲基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**16**): 白色固体, 产率 55%. m.p. 124~125 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 176.5, 170.6, 164.5, 139.9, 137.4, 134.9, 129.4, 124.7, 124.1, 51.8, 44.7, 44.4, 30.6, 27.3, 20.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 276.1236, found 276.1232.

2-(2,4-二甲基-1,3-二酮-7-碘)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**17**): 淡黄色体, 产率 39%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.7, 170.4, 162.9, 142.6, 142.2, 138.0, 126.6, 126.0, 92.5, 51.9, 44.8, 44.2, 30.4, 27.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{INO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 388.0046, found 388.0042.

2-(2,4,8-三甲基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**18**): 白色固体, 产率 47%. m.p. 91~92 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.24~7.19 (m, 2H), 3.63 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.9, 170.7, 164.9, 144.1, 142.9, 132.7, 131.6, 123.2, 122.2, 51.8, 45.0, 44.3, 31.2, 27.3, 24.0. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 276.1236, found 276.1232.

2-(2,4-二甲基-1,3-二酮-8-碘)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**19**): 白色固体, 产率 35%. m.p. 156~157 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.06 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ :

174.7, 170.4, 162.1, 145.6, 142.8, 133.7, 124.6, 124.5, 95.7, 51.9, 45.7, 44.1, 30.9, 28.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{15}INO_4$ ($M+H^+$) 388.0046, found 388.0042.

2-(2,4-二甲基-6,7-二甲氧基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**20**): 白色固体, 产率 44%. m.p. 139~140 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.59 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.01 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.5, 170.4, 164.0, 154.0, 148.6, 136.7, 117.9, 110.4, 106.1, 56.2, 56.1, 51.8, 44.9, 44.6, 30.6, 27.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{20}INO_6$ ($M+H^+$) 322.1291, found 322.1288.

2-(2,4-二甲基-5,7-二甲氧基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸甲酯(**21**): 淡黄色固体, 产率 48%. m.p. 115~116 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.89~3.86 (m, 6H), 3.77 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 177.4, 171.7, 164.5, 159.6, 157.4, 127.3, 122.8, 105.3, 103.2, 55.7, 55.6, 51.5, 44.3, 42.2, 27.5, 26.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{20}NO_6$ ($M+H^+$) 322.1291, found 322.1287.

2-(2,4-二甲基-1,3-二酮)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-乙酸乙酯(**22**): 无色液体, 产率 51%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.27 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.89~3.81 (m, 2H), 3.61 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.98 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.3, 169.9, 164.4, 142.8, 133.9, 129.2, 127.5, 124.9, 124.3, 60.7, 44.9, 44.8, 30.6, 27.3, 13.8. HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{18}NO_4$ ($M+H^+$) 276.1236, found 276.1232.

辅助材料(Supporting Information) 所有新化合物的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Ratnayake, R.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Capon, R. J.

Chem. Eur. J. **2007**, *13*, 1610.

(b) Ratnayake, R.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Capon, R. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5267.

(c) Zhang, A. H.; Jiang, N.; Gu, W.; Ma, J.; Wang, Y. R.; Song, Y. C.; Tan, R. X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14479.

(d) Pandey, R. C.; Toussaint, M. W.; Stroschane, R. M.; Kalita, C. C.; Aszalos, A. A.; Garretson, A. L.; Wei, T. T.; Byrne, K. M.; Geoghegan Jr., R. F.; White, R. J. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1389.

(e) Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg, G. M.; Herald, D. L.; Sagawa, Y. *Chem. Commun.* **1984**, 1693.

- [2] (a) Pin, F.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Daich, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1975.

(b) Mayer, S. C.; Banker, A. L.; Boschelli, F.; Di, L.; Johnson, M.; Kenny, C. H.; Krishnamurthy, G.; Kutterer, K.; Moy, F.; Petusky, S.; Ravi, M.; Tkach, D.; Tsou, H. R.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3641.

- [3] (a) Billamboz, M.; Bailly, F.; Lion, C.; Touati, N.; Vezin, H.; Calmels, C.; Andre'ola, M. L.; Christ, F.; Debyser, Z.; Cotellet, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1812.

(b) Billamboz, M.; Bailly, F.; Barreca, M. L.; De Luca, L.; Mouscadet, J. F.; Calmels, C.; Andre'ola, M. L.; Witvrouw, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; Cotellet, P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7717.

- [4] Sire, B. Q.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2306.

- [5] Li, L.; Zhao, Y. L.; Wang, H.; Li, Y. J.; Xu, X. X.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6458.

- [6] (a) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

(b) Crich, D.; Brebion, F.; Suk, D. H. *Topics in Current Chemistry*, Vol. 263, Eds.: Gansauer, A., Springer, Berlin, **2006**, pp. 1~38.

(c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Topics in Current Chemistry*, Vol. 264, Eds.: Gansauer, A., Springer, Berlin, **2006**, pp. 201~236.

- [7] For reviews, see: (a) Wolfe, J. P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 571.

(b) Wolfe, J. P. *Synlett* **2008**, 2913.

(c) Schultz, D. M.; Wolfe, J. P. *Synthesis* **2012**, 351.

(d) Mai, W. P.; Wang, J. T.; Yang, L. R.; Yuan, J. W.; Mao, P.; Xiao, Y. M.; Qu, L. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1958 (in Chinese). (买文鹏, 王继涛, 杨亮茹, 袁金伟, 毛璞, 肖咏梅, 屈凌波, 有机化学, **2014**, *34*, 1958.)

- [8] (a) Li, X. Q.; Xu, X. S.; Hu, P. Z.; Xiao, X. Q.; Zhou, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7343.

(b) Li, X. Q.; Xu, X. S.; Tang, Y. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1739.

(c) Li, X. Q.; Xu, X. S.; Zhou, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12240.

(d) Xu, X. S.; Tang, Y. C.; Li, X. Q.; Hong, G.; Fang, M. W.; Du, X. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 446.

- [9] (a) Kong, W. Q.; Casimiro, M.; Fuentes, N.; Merino, E. B.; Nevado, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13086.

(b) Li, L.; Deng, M.; Zheng, S. C.; Xiong, Y. P.; Tan, B.; Liu, X. Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 504.

(c) Zhao, W. N.; Xie, P.; Zhang, M.; Niu, B.; Bian, Z. G.; Pittman, Jr. C.; Zhou, A. H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7690.

(Li, L.; Lu, Z.)