AgOTf 催化的一锅法合成 1-(1*H*-吡咯-3-基)-1,2-二氢异喹啉衍生物

马金龙 翟艳光 朱 俐 赵 育*

(南通大学航海医学研究所 南通 226001)

摘要 AgOTf 催化的三组分 2-炔基苯甲醛、胺和吡咯“一锅法”高效合成了一类吡咯取代的 1,2-二氢异喹啉化合物, 合成了 13 个未见文献报道的 1,2-二氢异喹啉化合物, 通过红外(IR)、核磁共振氢谱、碳谱以及高分辨质谱对合成的化合物进行结构表征。

关键词 2-炔基苯甲醛; 胺; 吡咯; 1,2-二氢异喹啉; 合成

Synthesis of 1-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-1,2-dihydroisoquinoline Derivatives via AgOTf-Catalyzed One-Pot Reaction

Ma, Jinlong Zhai, Yanguang Zhu, Li Zhao, Yu*

(Institute of Nautical Medicine, Nantong University, Nantong 226001)

Abstract Three-component reactions of 2-alkynylbenzaldehydes, amines and pyrrole catalyzed by AgOTf give 1-(1*H*-pyrrol-3-yl)-1,2-dihydroisoquinolines in good yields. The chemical structures of these compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS techniques

Keywords 2-alkynylbenzaldehyde; amine; pyrrole; 1,2-dihydroisoquinoline; synthesize

多组分反应^[1,2]一般是指三个或三个以上的起始原料“一锅法”进行反应, 最终生成一个具有所有起始原料片段的终产物的合成方法。研究表明, 多组分反应已经成为合成具有多种生物活性化合物的一个强有力的化学手段^[4]。串联反应^[3]一般是由两个或多个起始原料参与的连续多步的化学反应, 一步构建具有所有起始原料片段的终产物, 实现常规反应难以得到的天然产物结构单元或者活性骨架, 一步完成多个反应, 并形成多个共价键, 不用分离中间体和改变反应条件, 缩短合成多步反应中产生的化学废物, 最大化地避免中间体的分离和纯化。同时实现目标化合物的分子多样性和结构复杂化的难题。具有 1,2-二氢异喹啉母核结构的天然产物和类似物, 大部分都表现出显著的生物活性^[5]。近日, 文献报道了一条以 2-炔基苯甲醛、胺类化合物和不同的亲核试剂为原料“一锅法”高效合成具有结构多样性的 1,2-二氢异喹啉衍生物的合成路线。不同的亲核试剂包括具有醛酮^[6]、烯丙基溴^[7]、吡啶^[8]和具有活性亚甲基结构的

化合物^[9]。我们试图以 2-炔基苯甲醛、胺和吡咯三种成分“一锅法”合成具有吡咯结构的 1,2-二氢异喹啉衍生物。

1 结果与讨论

为了在 1,2-二氢异喹啉为母体骨架的结构中寻找更多具有生理活性的化合物, 我们将活性天然产物中常出现的吡咯结构引入其中, 获得具有吡咯取代的 1,2-二氢异喹啉类化合物进行药理筛选。首先由 2-炔基苯甲醛与苯胺现场缩合成亚胺, 然后采用路易斯酸活化炔基, 发生分子内 6-*endo* 环化得到闭环中间体, 最后亲核试剂吡咯进攻, 得到吡咯取代的 1,2-二氢异喹啉类化合物 (Scheme 1)。

选择 2-炔基苯甲醛(**1a**)、苯胺(**2a**)、吡咯(**3a**)作为模板反应进行条件筛选(表 1)。在室温条件下以 AgOTf 作为路易斯酸, 无水 Na₂SO₄ 作为除水剂, MeCN 为溶剂^[10], 发现得到目标化合物 **4a** 的产率只有 20%(表 1, Entry 1)。为了探究温度对这个反应的影响, 首先对温度进行筛

* E-mail: zhaoyoo@163.com

Received May 23, 2015; revised June 25, 2015; published online July 8, 2015.

Project supported by the Natural Science Foundation of Nantong City (No. BK2014069) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD).

南通市自然科学基金(No. BK2014069)、江苏省高校优势学科资(PAPD)资助项目。

图式 1 采用金属和烯胺来合成 1,2-二氢异喹啉的机理

Scheme 1 Proposed 1,2-dihydroisoquinoline synthesis via combination of metal and enamine catalysis.

表 1 炔基苯甲醛、芳胺与吡咯三组分反应条件的优化

Table 1 Three-component Reaction of 2-alkynylbenzaldehyde **1a**, aniline **2a**, and pyrrole **3a**

Entry	Lewis acid	Solvent	<i>T</i> /°C	Yield ^a /%
1	AgOTf	MeCN	25	20
2	AgOTf	MeCN	60	65
3	—	MeCN	60	Trace
4	AgOTf	MeCN	80	37
5	CuI	MeCN	60	45
6	Cu(OTf) ₂	MeCN	60	trace
7	Zn(OTf) ₂	MeCN	60	trace
8	Pd(OAc) ₂	MeCN	60	15
9	PdCl ₂ (PhCN) ₂	MeCN	60	57
10	FeCl ₃	MeCN	60	trace
11	AgOTf	DMF	60	54
12	AgOTf	甲苯	60	59
13	AgOTf	THF	60	37
14	AgOTf	二氧六环	60	56
15	AgOTf	EtOH	60	60
16	AgOTf	DCE	60	Trace

^a Yields of isolated products.

选. 把温度提高到 60 °C 而其他条件不变的情况下, 产率升高到 65%(表 1, Entry 2). 为了探讨 AgOTf 在反应中是否起到路易斯酸催化的作用, 在不加入 AgOTf 的情况下, 该反应未得到所需要的目标化合物(表 1, Entry 3). 当温度升高到 80 °C 时, 产率反而降低至 37%(表 1, Entry 4). 再次考察不同的路易斯酸对反应的影响, 发现在 60 °C 下 MeCN 作溶剂 CuI, Pd(OAc)₂, PdCl₂(PhCN)₂

作催化剂时能够得到目标化合物(表 1, Entries 5, 8, 12)^[11–22], 而当 Cu(OTf)₂, Zn(OTf)₂, FeCl₃ 作催化剂时, 反应只停留在中间体, 未得到环化的 1,2-二氢异喹啉化合物(表 1, Entries 6, 7, 10). 对溶剂筛选表明 DMF、甲苯、THF、1,4-二氧六环和 EtOH 都是适用于此反应的溶剂(表 1, Entries 11–15), 只有当溶剂为 DCE 时, 该反应未得到目标化合物. 筛选条件表明, 当 AgOTf (20 mol %)作为催化剂, MeCN 作溶剂, 无水 Na₂SO₄ (20 mol %)作为除水剂为最佳反应条件. 反应温度为 60 °C, 时间为 12 h.

在最佳反应条件下, 我们通过改变三组分反应底物的取代基探讨反应条件的适用性, 合成了一系列 1,2-二氢异喹啉化合物(表 2). 按照文献方法由 2-溴苯甲醛与端炔经 Sonogashira 偶联合成不同取代的 2-炔基苯甲醛 **1a**~**1c**, 商业购买的各种胺类 **2a**~**2d** 和不同取代的吡咯 **3a**~**3d** 都能有效地适用于三组分反应体系. 2-炔基苯甲醛(**1a**)、吡咯(**3a**)和对氯苯胺(**2b**)或对溴苯胺(**2c**)三组分分别以 65%~76%的收率得到吡咯取代的 1,2-二氢异喹啉化合物 **4b**~**4c**(表 2, Entries 2, 3). 具有供电子基对甲氧基苯乙炔基苯甲醛(**1b**)以 80%的优秀收率得到产物 **4d**(表 2, Entry 4). 供电子的吡咯也能很好地参与反应(表 2, Entries 5, 6), 如 2-炔基苯甲醛(**1a**)、苯胺(**2a**)、2,5-二甲基吡咯(**3c**)三组分以 84%的产率得到吡咯取代的 1,2-二氢异喹啉化合物(表 2, Entry 6). 2-炔基苯甲醛(**1b**)、苯胺(**2a**)和不同取代基的吡咯三组分反应以 68%~74%的收率得到相应产物(表 2, Entries 7, 8, 9). **2b**, **2c** 和 **3b**, **3c** 与 **1a** 三组分反应也以优秀的收率得到目标化合物(表 2, Entries 10~13). 虽然供电子基苯胺和供电子基吡咯适用于此反应条件, 但是苯胺被吸电子基硝基取代时反应则不能进行, 当吡咯的 C-2 上被羧基取代时反应一样也不能进行, 可能是降低了中间体的亲电性不利于亲核试剂进攻(表 2, Entries 14, 15). 然而当 R1 为环丙基时目标产物也没有得到(表 2, Entry 16).

2 结论

我们以 2-炔基苯甲醛、胺和吡咯为原料, 实现了 AgOTf 和无水 Na₂SO₄ 催化一锅法反应, 高效合成了一类吡咯取代的 1,2-二氢异喹啉化合物. 该方法的新颖性和高效性使其组建吡咯取代的 1,2-二氢异喹啉类化合物库、开发具有生物活性的药物分子提供依据.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

除注明外, 所有反应均在氮气下氛围下进行, NMR 谱采用 Bruker ARX-400 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂,

表 2 1-(1*H*-吡咯-3-基)-1,2-二氢异喹啉类化合物的合成Table 2 AgOTf-catalyzed one-pot reactions of 2-alkynylbenzaldehydes **1**, amines **2**, and pyrrole **3**

Entry	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield ^a /%
1	C ₆ H ₅ (1a)	C ₆ H ₅ (2a)	H (3a)	4a	5
2	C ₆ H ₅ (1a)	4-ClC ₆ H ₄ (2b)	H (3a)	4b	72
3	C ₆ H ₅ (1a)	4-BrC ₆ H ₄ (2c)	H (3a)	4c	76
4	4-MeOC ₆ H ₄ (1b)	4-ClC ₆ H ₄ (2b)	H (3a)	4d	80
5	C ₆ H ₅ (1a)	C ₆ H ₅ (2a)	1-CH ₃ (3b)	4e	78
6	C ₆ H ₅ (1a)	C ₆ H ₅ (2a)	2,5-(CH ₃) ₂ (3c)	4f	84
7	4-MeOC ₆ H ₄ (1b)	C ₆ H ₅ (2a)	H (3a)	4g	72
8	4-MeOC ₆ H ₄ (1b)	C ₆ H ₅ (2a)	1-CH ₃ (3b)	4h	74
9	4-MeOC ₆ H ₄ (1b)	C ₆ H ₅ (2a)	2,5-(CH ₃) ₂ (3c)	4i	68
10	C ₆ H ₅ (1a)	4-BrC ₆ H ₄ (2c)	1-CH ₃ (3b)	4j	86
11	C ₆ H ₅ (1a)	4-ClC ₆ H ₄ (2b)	1-CH ₃ (3b)	4k	88
12	C ₆ H ₅ (1a)	4-ClC ₆ H ₄ (2b)	2,5-(CH ₃) ₂ (3c)	4l	89
13	C ₆ H ₅ (1a)	4-BrC ₆ H ₄ (2c)	2,5-(CH ₃) ₂ (3c)	4m	85
14	C ₆ H ₅ (1a)	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (2d)	H (3a)	4n	Trace
15	C ₆ H ₅ (1a)	C ₆ H ₅ (2a)	2-COOH (3d)	4o	Trace
16	Cyclopropyl (1c)	C ₆ H ₅ (2a)	H (3a)	4p	Trace

^a Yields of isolated products.

TMS 为内标)测定; 质谱采用 Q-TOF Global Mass 质谱仪测定。所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 2-炔基苯甲醛类化合物的合成

氮气氛围下, 将 2-溴苯甲醛 (6.8 mmol), 炔 (7.5 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%) 和 CuI (10 mol%) 溶于三乙胺中, 80 °C 下反应, TLC 检测反应, 反应结束后, 加水猝灭。CH₂Cl₂ 萃取 (150 mL × 2), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩。将产物用柱层析 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:4] 纯化得相应的化合物 **1a**~**1c**。

2-苯乙炔基苯甲醛(**1a**)^[3]: 棕色固体, 产率为 89%。m.p. 64~67 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.48 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52~7.46 (m, 2H), 7.38~7.34 (m, 1H), 1.55~1.48 (m, 1H), 0.97~0.90 (m, 2H), 0.86~0.84 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 207.0 [M+H]⁺。

2-[(4-甲氧基苯基)乙炔基]苯甲醛(**1b**)^[3]: 棕色固体, 产率为 91%。m.p. 75~77 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.64 (s, 1H), 7.94~7.92 (m, 1H), 7.62~7.40 (m, 5H), 6.91~6.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 250.3 [M+Na]⁺。

2-[(环丙基)乙炔基]苯甲醛(**1c**)^[3]: 棕色固体, 产率

为 91%。m.p. 69~72 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.66 (s, 1H), 7.96~7.94 (m, 1H), 7.66~7.55 (m, 4H), 7.47~7.37 (m, 4H); MS (ESI) *m/z*: 220.9 [M+Na]⁺。

3.2.2 1,2-二氢异喹啉类化合物的合成

氮气氛围下, 将 2-炔基苯甲醛 (1.08 mmol), 胺 (1.08 mmol) 和吡咯 (5.38 mmol) 溶于干燥的 MeCN (5.4 mL) 中, 再加入 AgOTf (0.216 mmol, 20 mol%) 和无水 Na₂SO₄ (0.216 mmol, 20 mol%), 60 °C 下反应 12 h, 反应结束后减压蒸馏得到油状物, 加入乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 用水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸馏。粗品用洗脱剂 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=30:1~8:1] 柱层析分离纯化得相应的化合物 **4a**~**4p**。

1-吡咯-2,3-二苯基-1,2-二氢异喹啉(**4a**): 棕色固体, 产率为 65%。m.p. 122~124 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.72~7.70 (m, 2H), 7.36~7.16 (m, 9H), 7.01~6.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.94~6.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.77~6.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21~6.12 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 147.1, 141.5, 137.3, 134.0, 132.0, 130.3, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.5, 126.6, 126.1, 124.7, 122.3, 122.1, 111.4, 111.2, 108.5, 105.4, 62.4; IR (KBr) *v*: 3447, 3064, 2922, 1598, 1558, 1493, 1393, 1271, 738 cm⁻¹; HRMS

(ESI) calcd for $C_{25}H_{21}N_2$ $[M+H]^+$ 349.1699, found 349.1696.

1-吡咯-2-(4-氯苯基)-3-苯基-1,2-二氢异喹啉(**4b**): 棕色固体, 产率为 72%. m.p. 131~132 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47~7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29~7.28 (m, 2H), 7.25~7.19 (m, 4H), 7.15~7.13 (m, 1H), 7.09~7.04 (m, 2H), 6.92~6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.58~6.56 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.14 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 145.7, 141.1, 136.9, 133.5, 131.9, 130.2, 129.2, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 127.5, 127.3, 126.9, 126.1, 124.9, 123.4, 117.6, 116.3, 111.7, 108.6, 105.5, 62.5; IR (KBr) ν : 3449, 3064, 2922, 1603, 1555, 1486, 1388, 1270, 831, 738 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{18}ClN_2$ $[M-H]^+$ 381.1153, found 381.1160.

1-吡咯-2-(4-溴苯基)-3-苯基-1,2-二氢异喹啉(**4c**): 棕色固体, 产率为 76%. m.p. 140~141 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47~7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30~7.29 (m, 2H), 7.24~7.18 (m, 6H), 7.16~7.14 (m, 1H), 6.87~6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.15~6.13 (m, 1H), 6.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.2, 141.0, 136.9, 133.5, 131.8, 131.7, 130.2, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 126.9, 126.0, 124.9, 123.7, 117.6, 114.8, 111.8, 108.6, 105.5, 62.4; IR (KBr) ν : 3450, 3038, 2919, 1607, 1587, 1484, 1389, 1269, 740, 534 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{18}BrN_2$ $[M-H]^+$ 425.0648, found 425.0649.

1-吡咯-2-(4-氯苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢异喹啉(**4d**): 棕色固体, 产率为 80%. m.p. 148~149 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40~7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30~7.12 (m, 6H), 7.06~7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.92~6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.77~6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.58~6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.14~6.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.7, 145.9, 140.9, 133.6, 132.1, 130.1, 129.4, 129.1, 128.8, 128.7, 128.0, 127.2, 126.5, 126.0, 124.6, 123.5, 117.5, 114.0, 110.3, 108.6, 105.3, 62.6, 55.3; IR (KBr) ν : 3440, 3057, 2929, 2836, 1606, 1592, 1490, 1396, 1254, 814, 720 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{22}ClN_2O$ $[M+H]^+$ 413.1415, found 413.1418.

1-(*N*-甲基吡咯基)-2,3-二苯基-1,2-二氢异喹啉(**4e**): 棕色固体, 产率为 78%. m.p. 159~160 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53~7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 2H),

7.28~7.23 (m, 3H), 7.18~7.14 (m, 4H), 7.09~7.07 (m, 2H), 7.00~6.98 (m, 2H), 6.84~6.77 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.5, 140.7, 138.0, 132.7, 132.1, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.1, 127.1, 126.0, 125.8, 124.3, 122.1, 122.0, 121.9, 121.3, 119.9, 111.6, 107.0, 62.5, 36.2; IR (KBr) ν : 3054, 2922, 2853, 1607, 1596, 1492, 1396, 1268, 761, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{21}N_2$ $[M-H]^+$ 361.1699, found 349.1702.

1-(2,4-二甲基吡咯)-2,3-二苯基-1,2-二氢异喹啉(**4f**): 棕色固体, 产率为 84%. m.p. 136~138 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.51~7.48 (m, 2H), 7.23~7.14 (m, 6H), 7.09~7.01 (m, 3H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94~6.92 (m, 2H), 6.80~6.76 (td, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.9, 141.9, 138.4, 133.7, 131.7, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 126.9, 126.4, 125.7, 125.4, 124.3, 123.1, 122.0, 121.3, 120.0, 111.4, 105.6, 61.6, 13.0, 11.9; IR (KBr) ν : 3419, 3057, 2922, 2849, 1595, 1557, 1451, 1393, 1268, 775 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$ 377.2012, found 377.2012.

1-吡咯-2-苯基-3-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢异喹啉(**4g**): 棕色固体, 产率为 72%. m.p. 185~186 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43~7.41 (m, 2H), 7.27~7.25 (m, 3H), 7.14~7.09 (m, 4H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.15~6.13 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.5, 147.3, 141.3, 134.1, 132.3, 130.2, 129.8, 128.8, 128.7, 127.9, 126.2, 126.0, 124.5, 122.4, 122.1, 117.3, 113.8, 109.9, 108.5, 105.3, 62.5, 55.2; IR (KBr) ν : 3436, 3038, 2923, 2852, 1594, 1510, 1496, 1390, 1252, 748 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$ 379.1805, found 379.1823.

1-(*N*-甲基吡咯基)-2-苯基-3-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢异喹啉(**4h**): 棕色固体, 产率为 74%. m.p. 139~140 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46~7.44 (m, 2H), 7.25~7.03 (m, 6H), 7.00~6.98 (m, 2H), 6.84~6.80 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.76~6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.2, 147.7, 140.6, 132.6, 132.3, 130.6, 128.8, 128.5, 127.1, 127.1, 125.8, 125.6, 124.1, 122.1, 122.0,

121.3, 119.9, 113.7, 110.2, 107.0, 62.5, 55.2, 36.1; IR (KBr) ν : 3048, 2922, 2851, 1671, 1590, 1520, 1380, 1269, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1961, found 393.1960.

1-(2,4-二甲基吡咯)-2-苯基-3-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢异喹啉(**4i**): 棕色固体, 产率为 68%. m.p. 121~122 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.39 (m, 2H), 7.15~7.00 (m, 6H), 6.94~6.92 (m, 2H), 6.75~6.72 (m, 2H), 6.58~6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.2, 148.0, 145.0, 141.6, 133.6, 132.0, 132.0, 130.9, 129.1, 128.9, 128.4, 126.9, 126.0, 125.6, 125.4, 125.3, 124.1, 123.0, 122.1, 121.2, 120.1, 116.3, 113.7, 110.1, 105.6, 61.7, 55.2, 13.1, 11.9; IR (KBr) ν : 3246, 3060, 2923, 2850, 1669, 1599, 1511, 1375, 1253, 757 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.2118 found 407.2113.

1-(*N*-甲基吡咯)-2-(4-溴苯基)-3-苯基-1,2-二氢异喹啉(**4j**): 棕色固体. 产率为 86%. mp 145~146 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.47 (m, 2H), 7.25~7.21 (m, 5H), 7.20~7.17 (m, 4H), 6.91~6.84 (m, 3H), 6.52~6.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.25~6.24 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.6, 140.2, 137.5, 132.6, 131.8, 131.8, 131.5, 128.5, 128.4, 127.9, 127.5, 127.3, 127.0, 126.6, 126.3, 125.8, 124.5, 123.4, 122.2, 119.9, 113.9, 112.2, 106.9, 62.5, 36.2; IR (KBr) ν : 3057, 2919, 2853, 1608, 1583, 1485, 1387, 1268, 765, 556 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrN}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 439.0804, found 439.0795.

1-(*N*-甲基吡咯)-2-(4-氯苯基)-3-苯基-1,2-二氢异喹啉(**4k**): 棕色固体, 产率为 88%. m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.47 (m, 3H), 7.26~7.20 (m, 5H), 7.06~7.03 (m, 3H), 6.96~6.89 (m, 2H), 6.51~6.50 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 6.25~6.24 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.1, 140.3, 137.6, 132.6, 132.5, 132.3, 131.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.6, 127.3, 127.0, 126.7, 126.2, 125.8, 124.5, 123.1, 123.0, 122.2, 120.0, 113.8, 112.0, 106.9, 62.6, 36.2; IR (KBr) ν : 3064, 2912, 2809, 1590, 1560, 1489, 1391, 1268, 821, 763 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 395.1310, found 395.1312.

1-(2,4-二甲基吡咯)-2-(4-氯苯基)-3-苯基-1,2-二氢异喹啉(**4l**): 棕色固体, 产率为 89%. m.p. 117~119 $^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51~7.50 (m, 2H), 7.31~7.20 (m, 5H), 7.17~7.13 (m, 1H), 7.08~7.03 (m, 3H), 6.89~6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.4, 141.4, 138.0, 133.6, 131.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.0, 126.6, 126.3, 125.6, 125.6, 124.4, 122.9, 122.7, 120.1, 111.8, 105.5, 61.7, 13.0, 11.8; IR (KBr) ν : 3419, 3057, 2922, 2851, 1635, 1558, 1451, 1376, 1263, 827, 765 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 409.1466, found 409.1471.

1-(2,4-二甲基吡咯)-2-(4-溴苯基)-3-苯基-1,2-二氢异喹啉(**4m**): 棕色固体, 产率为 85%. m.p. 114~115 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48~7.46 (m, 2H), 7.24~7.18 (m, 5H), 7.16~7.09 (m, 3H), 7.04~7.02 (m, 1H), 6.80~6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.9, 141.3, 137.9, 133.7, 132.0, 131.5, 131.3, 128.3, 127.7, 127.6, 127.0, 126.6, 125.6, 125.6, 124.4, 123.3, 122.6, 120.1, 116.7, 113.9, 111.9, 105.5, 61.6, 13.0, 11.8; IR (KBr) ν : 3416, 3061, 2922, 2853, 1597, 1558, 1486, 1388, 1267, 765, 558 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.0961, found 453.0965.

辅助材料(Supporting Information) 化合物的核磁共振图谱以及高分辨质谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Cao, S.; Jing, Y. F.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 876 (in Chinese). (曹硕, 景艳锋, 刘云云, 万结平, 有机化学, **2014**, 34, 876.)
- [2] Tang, M.; Xing, D.; Cai, M. Q.; Hu, W. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1268 (in Chinese). (唐敏, 邢栋, 蔡茂强, 胡文浩, 有机化学, **2014**, 34, 1268.)
- [3] Li, X. W.; Wang, C. Y.; Zheng, L. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1144 (in Chinese). (李雄武, 汪朝阳, 郑绿茵, 有机化学, **2006**, 26, 1144.)
- [4] Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- [5] Ramesh, P.; Reddy, N. S.; Venkateswarlu, Y. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 780.
- [6] Ding, Q.; Wu, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4959.
- [7] Gao, K.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8611.
- [8] Nataliya, A. M.; Raffaella, M.; Benjamin, N.; Gerald, H. L.; Richard, C. L. *Comb. Sci.* **2011**, 13, 265.
- [9] Asao, N.; Yudha, S. S.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5526.
- [10] Yu, X. X.; Wu, J. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 238.
- [11] Enders, D.; Narine, A.; Toulgoat, F.; Bisschops, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5661.
- [12] Lin, H.; Sun, X.-W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5343.

- [13] Alonso, I.; Esquivias, J.; Gomez-Arrayas, R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6400.
- [14] Martinez, R.; Espinosa, A.; Tarraga, A.; Molina, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2184.
- [15] Podder, S.; Choudhury, J.; Roy, U. K.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3100.
- [16] Hagiwara, H.; Sekifuji, M.; Hoshi, T.; Qiao, K.; Yokoyama, C. *Synlett* **2007**, 1320.
- [17] Nair, V.; Vidya, N.; Abhilash, K. G. *Synthesis* **2006**, 3647.
- [18] Biaggi, C.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Cozzi, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12375.
- [19] Shirakawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4939.
- [20] Li, H.; Wang, Y.-Q.; Deng, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063.
- [21] He, X.; Hu, S.; Liu, K.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 333.
- [22] Esquivias, J.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 629.

(Lu, Y.)