

一步法合成异喹啉酮类化合物

王保取 孔令斌 罗 琴 林 军* 严胜骄*

(云南大学化学科学与工程学院 教育部自然资源药物化学重点实验室 昆明 650091)

摘要 建立了一步法简洁、高效合成异喹啉酮类化合物的方法。该方法是利用硝基取代的邻氟苯甲酸甲酯 **1** 与杂环烯酮缩胺(HKAs, **2**)在 1,4-二氧六环溶剂中 Cs_2CO_3 催化下, 加热回流反应。从而实现一步合成异喹啉酮类化合物 **3**。该方法具有合成原料易得、操作简单、路线简洁等特点。

关键词 环境友好; 原子经济; 杂环烯酮缩胺; 异喹啉酮

One-Step Synthesis of Isoquinolinone Compounds

Wang, Baoqu Kong, Lingbin Luo, Qin Lin, Jun* Yan, Shengjiao*

(Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource, Ministry of Education, School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming 650091)

Abstract A concise and efficiently route for the synthesis of isoquinolinones via one-step reaction of nitro substituted methyl 2-fluorobenzoate **1** and heterocyclic ketone amins (HKAs, **2**) in 1,4-dioxane catalyzed by Cs_2CO_3 under reflux conditions has been developed. Isoquinolinones **3** were obtained by one-step strategy. This protocol possesses some advantages including readily available starting materials, simple operation and concise synthetic route and so on.

Keywords environment friendly; atom economy; heterocyclic ketone amins; isoquinolinones

异喹啉酮类化合物广泛存在于自然界中, 许多药物或药物中间体中均含有异喹啉酮结构单元。如对癌细胞、真菌具有细胞毒素作用的天然产物(S)-(+)-Alternarlactam(图 1)^[1], narciclasine, lycoricidine 等^[2]。异喹啉酮类化合物具有抗疟疾(图 1, **A**)^[3]、杀虫(图 1, **B**)^[4]、抗微生物^[5]、抗肿瘤^[6]、抗抑郁^[7]、抗菌^[8]、镇痛消炎^[9]等生物活性^[10]。由于其重要的生物及药理活性, 异喹啉酮多年来一直被化学及药物学家们广泛关注。该类化合物的合成一直是有机合成的热点之一, 其合成方法有经典的付克反应、酸与胺的酰胺化反应、Diels-Alder 反应、金属催化的偶联反应等^[11]。此外, 近年来为实现异喹啉酮类化合物的合成, Robison 课题组^[12]采用喹啉化合物在酸性条件下重排反应; Georgian 等^[13a]利用异喹啉磺酸加成氧化; 肖文精课题组^[13b]用自由基参与的分子内氢胺化反应; Hudlicky 课题组^[14]用环己基氨基甲酸酯类化合物经关环反应(Lycoricidine)。但这些方法通常反应条

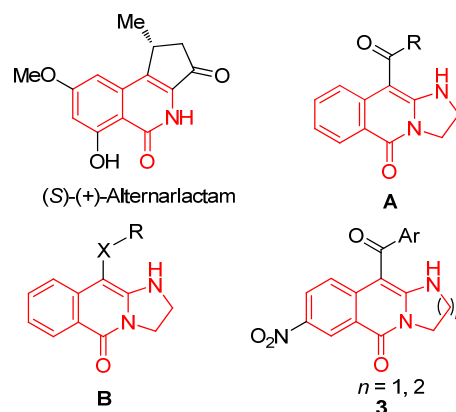


图 1 生物活性异喹啉酮类化合物及目标化合物 **3**

Figure 1 Biologically activities of isoquinolinone compounds and the target compounds **3**

件较苛刻, 反应时间长, 收率较低。所以发展简洁、高效合成异喹啉酮类化合物的方法对筛选、发现其生物活性

* Corresponding authors. E-mail: linjun@ynu.edu.cn; yansj@ynu.edu.cn

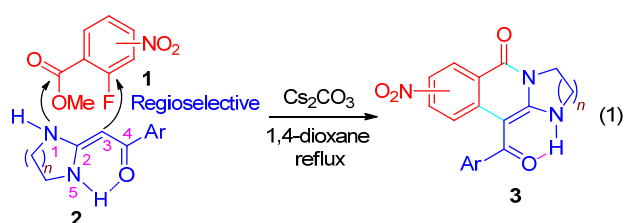
Received May 27, 2017; revised July 6, 2017; published online July 18, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21362042, 21662042, U1202221, 21262042), the Natural Science Foundation of Yunnan Province (No. 2017FA003), the Talent Found in Yunnan Province (No. 2012HB001), the Donglu Scholar of Yunnan University and the Excellent Young Talents in Yunnan University (No. XT412003).

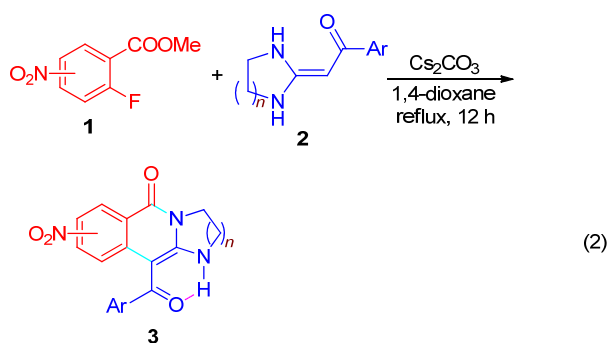
国家自然科学基金(Nos. 21362042, 21662042, U1202221, 21262042)、云南省自然科学基金(No. 2017FA003)、云南省后备人才(No. 2012HB001)、云南大学东陆学者及云南大学青年英才计划(No. XT412003)资助项目。

及进一步研究开发药物具有重要意义。

杂环烯酮缩胺(Heterocyclic ketone amins)^[15~19]是一类重要多功能合成子,其具有两个给电子的氨基,一个吸电子的羰基和高度极化的碳碳双键^[20]。由于C(3)的电子云密度比N(1)和N(5)的大,所以杂环烯酮缩胺的烷基或芳基化反应通常优先发生在C(3)上^[21]。我们利用杂环烯酮缩胺的C(3)和N(1)为双亲核位点与双亲电试剂反应区域选择性反应合成异喹啉酮类化合物(Eq. 1)。此外我们以硝基取代的邻氟苯甲酸酯为原料目的是为了在目标化合物中引入硝基,便于今后将硝基进行衍生化,如合成酰胺基取代、脲桥结构等的异喹啉酮类化合物。



目标产物的合成用硝基取代的邻氟苯甲酸甲酯 **1** 与杂环烯酮缩胺(HKAs, **2**)反应,通过杂环烯酮缩胺(HKAs) α -C 选择性对硝基取代的邻氟苯甲酸甲酯的氟原子进行亲核取代反应,然后硝基取代的邻氟苯甲酸甲酯的酯基对杂环烯酮缩胺(HKAs)胺基进行酰化反应,从而合成异喹啉酮类化合物(Eq. 2)。本方法符合绿色合成原则,操作简单,反应条件温和,反应时间短,原子利用率高,收率高。



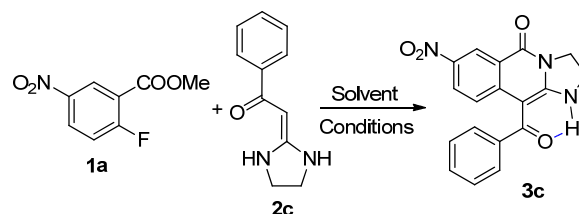
1 结果与讨论

1.1 反应条件的筛选

称取 1.1 mmol 的 2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(**1a**)和 1.0 mmol 的杂环烯酮缩胺(**2c**),将他们加入到 25 mL 圆底烧瓶中,加入 15 mL 溶剂搅拌,之后对反应溶剂、催化剂、时间以及温度对收率的影响进行了筛选,结果见表 1。

表 1 优化反应条件^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Solvent	Catalyst	<i>T</i> /°C	Time/h	Yield ^b /%
1	EtOH	—	r.t.	12	—
2	DCM	—	r.t.	12	—
3	EtOH	—	Reflux	12	—
4	DMF	—	Reflux	12	—
5	Toluene	—	Reflux	12	20
6	1,4-Dioxane	—	Reflux	12	40
7	CH ₃ CN	—	Reflux	12	—
8 ^c	1,4-Dioxane	K ₂ CO ₃	Reflux	12	30
9 ^c	1,4-Dioxane	Et ₃ N	Reflux	12	—
10 ^c	1,4-Dioxane	Piperidine	Reflux	12	—
11 ^c	1,4-Dioxane	Cs ₂ CO ₃	Reflux	12	91
12 ^c	1,4-Dioxane	Cs ₂ CO ₃	Reflux	8	70
13 ^c	1,4-Dioxane	Cs ₂ CO ₃	Reflux	20	90
14 ^d	1,4-Dioxane	Cs ₂ CO ₃	Reflux	12	92
15 ^e	1,4-Dioxane	Cs ₂ CO ₃	Reflux	12	90

^a Reactions were carried out using **1a** (1.1 mmol), **2c** (1.0 mmol), and solvent (15 mL). ^b Isolated yield based on HKA **2c**. ^c Catalyst 1.0 mmol. ^d Catalyst 0.05 mmol. ^e Catalyst 0.1 mmol.

最初尝试了在室温下,分别以乙醇(EtOH)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,无催化剂条件下反应,以薄层色谱(TLC)作为检测手段,结果显示(表 1, Entries 1, 2),两种情况下都无目标化合物 **3c** 生成。然后我们考察了不同溶剂中无催化剂条件下,加热回流考察是否有目标化合物生成。结果显示甲苯、1,4-二氧六环(表 1, Entries 3~7)作溶剂时都能得到目标产物,但是 1,4-二氧六环作溶剂时收率为 40%,表明 1,4-二氧六环是最优溶剂。在此基础上,进一步研究了催化剂对本反应的影响,结果显示 K₂CO₃ 和 Cs₂CO₃ 作为催化剂时反应能进行,而 Cs₂CO₃ 作为催化剂时收率最高,达到 91%(表 1, Entry 11)。进一步考虑反应时间对收率的影响,结果显示,缩短反应时间为 8 h 时,收率降低为 70%。如果将反应时间延长至 20 h,收率与反应 12 h 相当,收率不再增加(表 1, Entries 11 vs. 13)。因此最佳反应时间为 12 h。在此基础上,进一步考察催化剂用量对反应收率的影响,我们将催化剂 Cs₂CO₃ 用量调整为原料 **2c** 用量的 5 mol% 时,反应以 92% 收率获得目标化合物 **3c**。将 Cs₂CO₃ 用量调整为原料 **2c** 用量的 10 mol% 时,反应收率为 90%(表 1, Entries 14 vs 15)。因此 5 mol% 的催化剂对该反应已经足够了。综合来看,最优的合成条件为以 1,4-二氧六环作为溶剂,底物 2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯/杂环烯酮缩胺

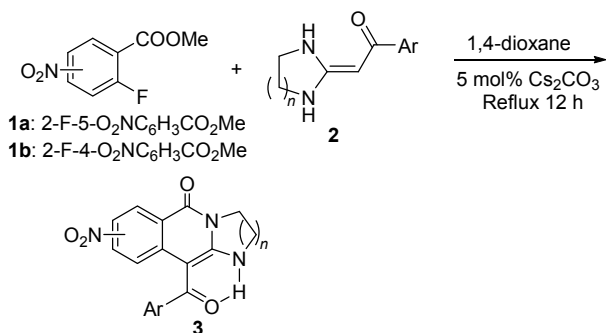
物质的量之比为 1.1 : 1, 5 mol% 的 Cs_2CO_3 催化下回流 12 h. 反应结束后反应液冷却到室温, 柱分离干燥即可以 92% 的收率得目标化合物 **3c**.

1.2 反应底物对收率影响

在最佳条件基础上, 为进一步地验证反应的普适性, 选择以 2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(**1a**)与杂环烯酮缩胺芳基上吸电子的氟、氯和供电子的甲基、甲氧基 **2a~2j** 反应, 成功地合成了 10 个异喹啉酮类化合物 **3a~3j**, 结果见表 2. 实验结果表明, 杂环烯酮缩胺芳环为吸电子基团(F, Cl)时比芳环为供电子基团(Me, OMe)能获得更高的收率(表 2, Entries 1~5); 同时, 杂环烯酮缩胺芳基上供电子基团(Me, OMe)取代时, 产物收率无明显变化(表 2, Entries 3~5), 而在杂环烯酮缩胺为六元环时比五元环收率有所下降(表 2, Entries 6~10), 但均能达到 90% 以上的收率. 而当用 2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(**1b**)作反应底物与杂环烯酮缩胺 **2a~2b** 反应时, 反应以 40%~43% 收率得目标化合物 **3k~3l**, 这可能是由于 **1b** 中的氟原子处在强吸电子硝基的间位而非对位, 这造成化合物 **1b** 中与氟原子相连的碳原子的电正性没有化合物 **1a** 高. 导致杂环烯酮缩胺(HKAs) α -C 选择性对 **1b** 的氟原子进行亲核取代反应较 **1a** 难, 收率有所降低.

表 2 一锅法合成化合物 **3**^a

Table 2 One-pot protocol for the synthesis of compound **3**



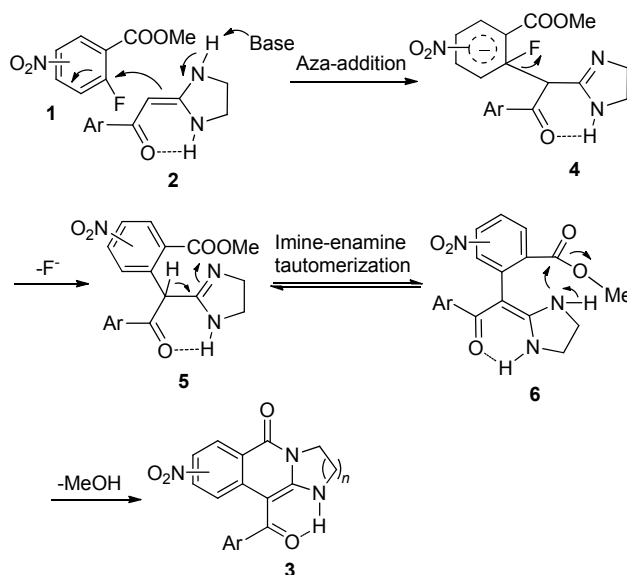
Entry	1	n	Ar	3	Yield ^b /%
1	1a	1	4-Fluorophenyl	3a	98
2	1a	1	4-Chlorophenyl	3b	92
3	1a	1	Phenyl	3c	92
4	1a	1	4-Methylphenyl	3d	90
5	1a	1	4-Methoxyphenyl	3e	90
6	1a	2	4-Fluorophenyl	3f	95
7	1a	2	4-Chlorophenyl	3g	93
8	1a	2	Phenyl	3h	90
9	1a	2	4-Methylphenyl	3i	92
10	1a	2	4-Methoxyphenyl	3j	90
11	1b	2	4-Fluorophenyl	3k	43
12	1b	2	4-Chlorophenyl	3l	40

^a All reactions were run under the following conditions: **1** (1.1 mmol) and **2** (1.0 mmol) were refluxed in the solvent of 1,4-dioxane (15 mL) for 12 h.

^b Isolated yield based on HKAs (**2**).

1.3 反应机理

该反应可能的机理如 Scheme 1. HKAs (**2**) α -C 对硝基取代的邻氟苯甲酸甲酯 **1** 进行亲核加成反应得中间体 **4**, 中间体 **4** 脱去 F⁻ 形成化合物 **5**. 中间体 **5** 经过亚胺-烯胺互变形成中间体 **6**, 化合物 **6** 经分子内酰化反应脱去一分子甲醇得到目标产物 **3**.



图式 1 推测的反应机理

Scheme 1 Proposed mechanism

2 结论

成功建立了一种绿色、简洁、高效合成具有潜在生物活性的异喹啉酮类化合物的方法. 该方法以硝基取代的邻氟苯甲酸甲酯 **1** 与杂环烯酮缩胺类化合物 **2** 在 1,4-二氧六环溶剂中, 碳酸铯为碱的条件下加热回流反应, 通过亲核加成、消除、酰化反应快速构建结构新颖的异喹啉酮类化合物 **3**. 该类硝基取代的异喹啉酮类化合物的一锅法制备为便于今后进行结构修饰和衍生化, 同时该类化合物的合成为今后进行抗肿瘤活性研究打下基础. 该方法不仅具有合成路线简单、原料易得等优点, 更重要的是为杂环烯酮缩胺甚至烯胺类化合物为砌块合成具有潜在生物活性的类天然杂环化合物库提供一种十分有效的合成方法.

3 实验部分

3.1 仪器和试剂

控温型电磁搅拌器; 傅里叶红外光谱仪(Thermo Nicolet Avatar 360 型); 高分辨质谱仪(Agilent CL/Msd TOF); 核磁共振仪 Bruck DRX500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz), Bruck DRX600 (¹H: 600 MHz, ¹³C: 150 MHz); 熔点仪(XT-4A 控温型显微熔点测定仪). GF₂₅₄ 高效薄层

层析板, 分析纯或化学纯试剂, HKAs (**2**)按文献[22]制备。

3.2 实验方法

2.3.1 化合物 **3** 的合成

称取 1.1 mmol 硝基取代的邻氟苯甲酸甲酯 **1** 和 1.0 mmol 杂环烯酮缩胺 **2** 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 15 mL 1,4-二氧六环和碳酸铯(0.05 mmol, 16 mg), 充分搅拌并加热回流 12 h, 薄层色谱(TLC)监测直至原料消失, 停止反应。待反应液冷却至室温后过滤, 柱分离 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:2]后在红外灯下干燥, 得到目标产物 **3a~3l**, 收率为 40%~98%。所有的化合物都经过核磁共振、红外、高分辨质谱验证。

10-(4-氟苯甲酰基)-7-硝基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*b*]异喹啉-5(1*H*)-酮(**3a**): 黄色固体, m.p. 288~290 °C; *R*_f=0.3 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:2]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.89 (s, 1H, NH), 8.74 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, ArH), 7.65 (t, *J*=6.5 Hz, 2H, ArH), 7.28 (t, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, ArH), 4.20 (t, *J*=9.0 Hz, 2H, CH₂), 3.82 (t, *J*=9.0 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 190.8, 159.6, 155.4, 143.7, 141.7, 131.8 (d, *J*=8.8 Hz), 125.9, 125.3, 123.5, 119.6, 92.5, 43.8, 43.4; IR (KBr) *v*: 3358, 1671, 1606, 1571, 1494, 1321, 1244 cm⁻¹; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₈H₁₃FN₃O₄ [M+H]⁺ 354.0890, found 354.0883.

10-(4-氯苯甲酰基)-7-硝基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*b*]异喹啉-5(1*H*)-酮(**3b**): 黄色固体, m.p. 275~277 °C; *R*_f=0.3 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:2]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.97 (s, 1H, NH), 8.73 (s, 1H, ArH), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 4.20 (t, *J*=8.3 Hz, 2H, CH₂), 3.82 (t, *J*=8.8 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 193.6, 161.2, 155.6, 143.5, 142.3, 141.6, 132.4, 129.6, 129.5, 126.3, 125.5, 124.6, 117.8, 93.8, 41.2, 41.0; IR (KBr) *v*: 3416, 1669, 1618, 1568, 1488, 1323, 1249 cm⁻¹; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₈H₁₃ClN₃O₄ [M+H]⁺ 370.0595, found 370.0590.

10-苯甲酰基-7-硝基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*b*]异喹啉-5(1*H*)-酮(**3c**): 黄色固体, m.p. 270~272 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.99 (s, 1H, NH), 8.66 (s, 1H, ArH), 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, ArH), 7.51~7.56 (m, 3H, ArH), 7.44~7.47 (m, 2H, ArH), 6.82 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 4.19 (t, *J*=8.9 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (t, *J*=8.5 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 192.6, 159.8,

155.8, 144.0, 141.9, 141.5, 132.6, 129.6, 129.2, 126.0, 123.8, 119.8, 93.0, 44.2, 43.8; IR (KBr) *v*: 3302, 1682, 1616, 1566, 1494, 1319, 1247 cm⁻¹; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₈H₁₄N₃O₄ [M+H]⁺ 336.0984, found 336.0983.

10-(4-甲基苯甲酰基)-7-硝基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*b*]异喹啉-5(1*H*)-酮(**3d**): 黄色固体, m.p. 269~271 °C; *R*_f=0.3 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:2]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.85 (s, 1H, NH), 8.74 (s, 1H, ArH), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, ArH), 4.20 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (d, *J*=9.5 Hz, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 190.8, 165.6, 163.6, 159.5, 155.3, 143.6, 141.6, 137.4 (d, *J*=3.8 Hz), 131.7 (d, *J*=8.8 Hz), 125.8, 125.2, 123.4, 119.5, 116.1 (d, *J*=21.3 Hz), 92.5, 43.8, 43.4, 39.5; IR (KBr) *v*: 3455, 1674, 1621, 1563, 1479, 1316, 1249 cm⁻¹; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₉H₁₆N₃O₄ [M+H]⁺ 350.1141, found 350.1137.

10-(4-甲氧基苯甲酰基)-7-硝基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*b*]异喹啉-5(1*H*)-酮(**3e**): 黄色固体, m.p. 268~270 °C; *R*_f=0.3 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:2]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.70 (s, 1H, NH), 8.67 (s, 1H, ArH), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 6.98 (t, *J*=9.0 Hz, 3H, ArH), 4.19 (t, *J*=9.0 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 191.2, 162.9, 159.5, 154.9, 143.9, 141.4, 133.0, 131.4, 125.8, 125.1, 123.5, 119.2, 114.4, 92.6, 55.9, 43.9, 43.3; IR (KBr) *v*: 3445, 1676, 1625, 1608, 1495, 1328, 1264 cm⁻¹; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₉H₁₆N₃O₅ [M+H]⁺ 366.1090, found 366.1086.

11-(4-氟苯甲酰基)-8-硝基-3,4-二氢-1*H*-嘧啶并[1,2-*b*]异喹啉-6(2*H*)-酮(**3f**): 黄色固体, m.p. 236~238 °C; *R*_f=0.3 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:2]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.73 (s, 1H, NH), 7.87 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, ArH), 7.60 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, ArH), 7.24 (t, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH), 6.79 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, ArH), 4.07 (t, *J*=5.0 Hz, 2H, CH₂), 3.49 (s, 2H, CH₂), 2.06 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 191.8, 163.5 (d, *J*=248.8 Hz), 160.9, 153.1, 143.1, 141.3, 138.3, 132.0 (d, *J*=8.8 Hz), 125.9, 125.4, 124.2, 117.5, 116.3, 116.1, 93.4, 40.9, 39.2, 19.1; IR (KBr) *v*: 3444, 1674, 1600, 1566, 1496, 1329, 1256 cm⁻¹; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₉H₁₅FN₃O₄ [M+H]⁺ 368.1047, found 368.1041.

11-(4-氯苯甲酰基)-8-硝基-3,4-二氢-1*H*-嘧啶并[1,2-*b*]异喹啉-6(2*H*)-酮(**3g**): 黄色固体, m.p. 235 ~ 237 °C; $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1 : 2]; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.4 (s, 1H, NH), 8.7 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (q, $J=3.0$ Hz, 1H, ArH), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 4.06 (t, $J=5.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.50 (s, 2H, CH₂), 2.07 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 191.6, 160.9, 153.2, 143.0, 141.4, 140.6, 136.7, 131.1, 129.3, 126.0, 125.4, 124.2, 117.6, 93.3, 40.8, 39.2, 19.0; IR (KBr) ν : 3456, 1675, 1603, 1577, 1484, 1319, 1273 cm^{-1} ; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₉H₁₅ClN₃O₄ [M+H]⁺ 384.0751, found 384.0745.

11-苯甲酰基-8-硝基-3,4-二氢-1*H*-嘧啶并[1,2-*b*]异喹啉-6(2*H*)-酮(**3h**): 黄色固体, m.p. 251 ~ 253 °C; $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1 : 2]; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.47 (s, 1H, NH), 8.68 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, ArH), 7.77 (q, $J=2.6$ Hz, 1H, ArH), 7.51 (t, $J=10.5$ Hz, 3H, ArH), 7.36 ~ 7.43 (m, 2H, ArH), 6.71 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, ArH), 4.06 (t, $J=5.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.56 (s, 2H, CH₂), 2.06 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 193.6, 161.2, 153.6, 143.5, 142.3, 141.6, 132.4, 129.6, 129.5, 126.3, 125.5, 124.6, 117.8, 93.8, 41.2, 39.6, 19.5; IR (KBr) ν : 3417, 1669, 1603, 1561, 1495, 1324, 1257 cm^{-1} ; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₉H₁₆N₃O₄ [M+H]⁺ 350.1141, found 350.1137.

11-(4-甲基苯甲酰基)-8-硝基-3,4-二氢-1*H*-嘧啶并[1,2-*b*]异喹啉-6(2*H*)-酮(**3i**): 黄色固体, m.p. 248 ~ 250 °C; $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1 : 2]; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.26 (s, 1H, NH), 8.7 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 6.77 (t, $J=10.5$ Hz, 1H, ArH), 4.07 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.48 (s, 2H, CH₂), 2.33 (d, $J=10.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.99 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 193.2, 160.9, 152.9, 143.2, 142.3, 141.1, 139.0, 129.8, 129.4, 125.9, 125.2, 124.3, 117.2, 93.5, 40.9, 39.2, 21.6, 19.1; IR (KBr) ν : 3453, 1684, 1593, 1573, 1490, 1317, 1254 cm^{-1} ; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₂₀H₁₈N₃O₄ [M+H]⁺ 364.1297, found 364.1293.

11-(4-甲氧基苯甲酰基)-8-硝基-3,4-二氢-1*H*-嘧啶并[1,2-*b*]异喹啉-6(2*H*)-酮(**3j**): 黄色固体, m.p. 25 ~ 253 °C; $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1 : 2]; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.92 (s, 1H, NH), 8.74 (s, 1H, ArH), 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (d, $J=7.5$

Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 6.85 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 4.08 (s, 2H, CH₂), 3.45 (s, 2H, CH₂), 2.05 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 192.5, 162.8, 160.9, 152.4, 143.2, 140.9, 133.8, 131.7, 125.6, 125.4, 124.4, 117.0, 114.4, 93.5, 55.9, 40.9, 39.2, 19.2; IR (KBr) ν : 3462, 1683, 1594, 1574, 1478, 1315, 1256 cm^{-1} ; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₂₀H₁₈N₃O₅ [M+H]⁺ 380.1246, found 380.1240.

11-(4-氟苯甲酰基)-9-硝基-3,4-二氢-1*H*-嘧啶并[1,2-*b*]异喹啉-6(2*H*)-酮(**3k**): 黄色固体, m.p. 258 ~ 260 °C; $R_f=0.28$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1 : 2]; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.83 (s, 1H, NH), 8.19 ~ 8.21 (m, 1H, ArH), 7.71 ~ 7.72 (m, 1H, ArH), 7.56 ~ 7.58 (m, 2H, ArH), 7.49 ~ 7.50 (m, 1H, ArH), 7.25 ~ 7.28 (m, 2H, ArH), 4.07 (t, $J=5.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.50 (s, 2H, CH₂), 2.06 (t, $J=4.7$ Hz, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 190.8, 160.7, 153.2, 149.2, 138.8, 131.5 (d, $J=9.0$ Hz), 129.9, 122.2, 120.4, 116.2 (d, $J=22.5$ Hz), 115.4, 92.3, 40.9, 38.9, 19.2; IR (KBr) ν : 3441, 1670, 1609, 1570, 1523, 1347, 1240 cm^{-1} ; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₉H₁₃FN₃O₄ [M-H]⁺ 366.0890, found 366.0897.

11-(4-氯苯甲酰基)-9-硝基-3,4-二氢-1*H*-嘧啶并[1,2-*B*]异喹啉-6(2*H*)-酮(**3l**): 黄色固体, m.p. 255 ~ 257 °C; $R_f=0.27$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1 : 2]; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.88 (s, 1H, NH), 8.19 ~ 8.21 (m, 1H, ArH), 7.72 ~ 7.73 (m, 1H, ArH), 7.49 ~ 7.52 (m, 5H, ArH), 4.07 (t, $J=5.9$ Hz, 2H, CH₂), 3.50 (d, $J=1.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.06 ~ 2.09 (m, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 190.6, 160.7, 153.4, 149.2, 141.1, 138.4, 136.1, 130.7, 129.9, 129.4, 122.3, 120.4, 115.6, 92.4, 40.9, 38.9, 19.2; IR (KBr) ν : 3445, 1673, 1604, 1573, 1529, 1343, 1242 cm^{-1} ; HRMS (TOF ES⁺) calcd for C₁₉H₁₃ClN₃O₄ [M-H]⁺ 382.0595, found 382.0601.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 谱图数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Zhang, A. H.; Jiang, N.; Gu, W.; Ma, J.; Wang, Y. R.; Song, Y. C.; Tan, R. X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14479.
- [2] (a) Chern, M. S.; Li, W. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8323.
(b) Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077.
(c) Thompson, R. C.; Kallmerten, J. J. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 6076.
(d) Shamma, M.; Foy, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2249.
(e) Glushkov, V. A.; Shklyayev, Y. V. *Chem. Heterocycl. Compd.*

- 2001, 37, 663.
(f) Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 1860.
- [3] Bollini, M.; González, M.; Bruno, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1507.
- [4] Bollini, M.; Casal, J. J.; Alvarez, D. E.; Boiani, L.; González, M.; Cerecetto, H.; Bruno, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1437.
- [5] Sa, E.; Jutta, H.; Peter, S.; Patrick, R.; Daniel, M. *WO 2012/104305*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 157, 356574].
- [6] (a) Senda, S.; Ohtani, O.; Katho, E.; Nagasaka, M.; Miyake, H.; Fujiwara, K.; Tanaka, M. *FR 2502619*, **1982** [*Chem. Abstr.* **1983**, 98, 71955].
(b) Senda, S.; Ohtani, O.; Katho, E.; Nagasaka, M.; Miyake, H.; Fujiwara, K.; Tanaka, M. *DE 3211501*, **1982** [*Chem. Abstr.* **1983**, 98, 198048].
- [7] Sulkowski, T. S.; Wille, M. A. *US 3452027*, **1969** [*Chem. Abstr.* **1969**, 71, 112830].
- [8] Kubo, K.; Ito, N.; Souzu, I.; Isomura, Y.; Homma, H. *DE 2828528*, **1979** [*Chem. Abstr.* **1979**, 90, 168468].
- [9] Senda, O.; Ohtani, O.; Katho, E.; Miyake, H.; Fujiwara, K. *DE 3031574*, **1981** [*Chem. Abstr.* **1981**, 95, 132692].
- [10] (a) Ashton, M. J.; Bridge, A. W.; Chambers, R. K.; Dron, D. I.; Fenton, G.; Harris, N. V. *EP 326386*, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 158072].
(b) Natsugari, H.; Ikeda, H. *JP 03112967*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, 115, 158988].
(c) Tang, X.-C.; He, X.-C.; Bai, D.-L. *Drugs Future* **1999**, 24, 647.
(d) Hunt, A. H.; Mynderse, J. S.; Samlaska, S. K.; Fukuda, D. S.; Maciak, G. M.; Kirst, H. A.; Occolowitz, J. L.; Swartzendruber, J. K.; Jones, N. D. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 771.
- [11] Zheng, Z.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 829.
- [12] Robison, M. M.; Robison, B. L. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1337.
- [13] (a) Georgian, V.; Harrison, R. J.; Skaletzky, L. L. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4571.
(b) Yu, X.; Zhou, F.; Chen, J.; Xiao, W. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 86 (in Chinese).
(余晓叶, 周帆, 陈加荣, 肖文精, 化学学报, **2017**, 75, 86.)
- [14] Rinner, U.; Hillebrenner, H. L.; Adams, D. R.; Hudlicky, T.; Pettit, G. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2911.
- [15] (a) Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Heterocycles* **1994**, 37, 1233.
(b) Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Prog. Nat. Sci.* **1999**, 11, 971.
(c) Wang, K.-M.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1129.
- [16] (a) Zhou, B.; Liu, Z.-C.; Qu, W.-W.; Yang, R.; Lin, X.-R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 4359.
(b) Yu, F.-C.; Huang, R.; Ni, X.-C.; Fan, J.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 453.
(c) Chen, X.-B.; Liu, Z.-C.; Yang, L.-F.; Yan, S.-J.; Lin, J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 1155.
(d) Chen, X.-B.; Liu, Z.-C.; Lin, X.-R.; Huang, R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 2391.
(e) Kong, L.; Yang, R.; Du, X.; Yan, S.; Lin, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 2437 (in Chinese).
(孔令斌, 杨瑞霞, 杜璇璇, 严胜骄, 林军, 有机化学, **2016**, 36, 2437.)
- [17] (a) Chen, X.-B.; Liu, X.-M.; Huang, R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4607.
(b) Yu, F.-C.; Chen, Z.-Q.; Hao, X.-P.; Yan, S.-J.; Huang, R.; Lin, J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 6110.
(c) Ma, Y.-L.; Wang, K.-M.; Lin, X.-R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6578.
(d) Wang, K.-M.; Ma, Y.-L.; Lin, X.-R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *RSC Adv.* **2015**, 5, 36472.
(e) Yang, R.; Zhao, Y.; Jiang, M.; Yan, S.; Lin, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 2941 (in Chinese).
(杨瑞霞, 赵宇澄, 蒋美好, 严胜骄, 林军, 有机化学, **2016**, 36, 2941.)
- [18] (a) Chen, N.; Meng, X.; Zhu, F.; Cheng, J.; Shao, X.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 1360.
(b) Bao, H.; Shao, X.; Zhang, Y.; Deng, Y.; Xu, X.; Liu, Z.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, 64, 5148.
(c) Luo, D.; Cui, S.; Hu, X.; Lin, J.; Yan, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 166 (in Chinese).
(罗大云, 崔时胜, 胡兴梅, 林军, 严胜骄, 有机化学, **2017**, 37, 166.)
- [19] (a) Li, M.; Shao, P.; Wang, S.-W.; Kong, W.; Wen, L.-R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8956.
(b) Li, M.; Zhou, Z.-M.; Wen, L.-R.; Qiu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3054.
- [20] (a) Zhang, J. H.; Wang, M.-X.; Huang, Z.-T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 321.
(b) Yaqub, M.; Yu, C.-Y.; Jia, Y.-M.; Huang, Z.-T. *Synlett* **2008**, 1357.
- [21] (a) Zhang, J.-H.; Wang, M.-X.; Huang, Z.-T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2087.
(b) Liao, J.-P.; Zhang, T.; Yu, C.-Y.; Huang, Z.-T. *Synlett* **2007**, 761.
- [22] (a) Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Synthesis* **1992**, 1273.
(b) Li, Z.-J.; Charles, D. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 527.
(c) Chen, X.-B.; Liu, X.-M.; Huang, R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4607.

(Zhao, C.)