基于叠氮-炔酰胺环化的铜催化碳氢键和氮氢键插入反应研究

刘晓涛^{*,a} 刘鑫^b 叶龙武^{*,b,c}^(a) 万香科技股份有限公司 江苏淮安 223300^(b) 厦门大学化学化工学院 福建厦门 361005^(c) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032

摘要 报道了利用铜催化叠氮-炔酰胺的环化反应合成异喹啉衍生物的方法。首先通过铜催化分子内叠氮-炔酰胺环化反应生成 α -亚胺铜卡宾中间体, 随后再分别被分子间的吲哚和苯胺捕获生成相应的C—H和N—H插入产物。该方法操作简便、反应条件温和、底物普适性广, 为含有异喹啉-吲哚和异喹啉-苯胺骨架的天然产物和活性分子的合成提供了一条简便和高效的途径。

关键词 环化反应; 铜催化; 铜卡宾; 炔酰胺

Copper-Catalyzed C—H Bond and N—H Bond Insertion Reaction Based on Azide-Ynamide Cyclization

Liu, Xiaotao^{*,a} Liu, Xin^b Ye, Longwu^{*,b,c}^(a) Wanxiang Technology Co., Ltd., Huai'an, Jiangsu 223300^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005^(c) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032

Abstract A copper-catalyzed azide-ynamide cyclization to synthesize isoquinoline derivatives is reported. First, α -imino copper carbene intermediate is generated via Cu(I)-catalyzed azide-ynamide cyclization, then this copper carbene can be captured by indoles and anilines to form C—H and N—H insertion products. The notable advantages of this method include a simple procedure, mild reaction conditions and widespread availability of the substrates. Thus, this protocol provides a highly convenient and efficient route for the preparation of natural products and active molecules which contain the isoquinoline-indole or isoquinoline-aniline skeletons.

Keywords cyclization reaction; copper catalysis; copper carbenes; ynamides

异喹啉类化合物是一类非常重要的活性分子, 该骨架广泛存在于天然产物和药用分子中, 在药物化学中存在着广泛应用^[1]。例如, 含有吲哚-异喹啉以及苯胺-异喹啉骨架的分子在作为受体调节剂、抗肿瘤抑制剂和作为酶抑制剂等方面具有显著的药用活性^[2], 对治疗和预防记忆力衰退、偏头疼等精神性疾病、帕金森病等神经系统疾病和治疗癌症等方面具有优异的应用潜力(图1)。因此, 发展一种简单、高效的方法来合成含有异喹啉-吲哚和异喹啉-苯胺骨架的化合物是有机合成化学和药物化学领域中的重要研究方向。

以广泛易得的炔烃为原料, 通过氮宾转移的方式来合成 α -亚胺金属卡宾中间体, 进而进行后续的串联反应, 是近年来金属卡宾化学的一大研究热点^[3]。基于此, 人们开发了一系列氮宾转移试剂, 主要包括叠氮化物^[4]、异噁唑^[5]、吡啶-氮杂叶立德^[6]、硫-氮杂叶立德^[7]等。其中, 过渡金属催化的叠氮-炔烃的胺化反应在过去的十几年中得到了很大发展^[8], 该方法可以绿色经济、灵活方便、安全高效的方式构筑一系列高附加值的含氮杂环化合物。然而, 该类叠氮-炔烃的胺化反应主要局限于金催化。

* Corresponding authors. E-mail: xiaotao.liu@wxintl.com; longwuye@xmu.edu.cn

Received September 8, 2020; revised October 2, 2020; published online October 27, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772161).

国家自然科学基金(No. 2172191)资助项目。

图1 具有生物活性的异喹啉类化合物
Figure 1 Biologically active isoquinolines

炔酰胺是一类杂原子取代的富电子炔烃。在 π 酸活化下, 该类极化炔烃易接受一系列亲核试剂的高区域选择性进攻, 从而得到合成上非常有用的各种含氮分子, 特别是含氮杂环。近年来, 炔酰胺化学受到了极大的关注^[9]。我们课题组发展了廉价金属铜催化的叠氮-炔酰胺的胺化反应用于产生 α -亚胺铜卡宾^[10], 并实现了该类反应的不对称催化, 以高非对映选择性和高对映选择性实现了手性氮杂环化合物的高效构建^[10a]。以此为基础, 本文继续拓展了该类 α -亚胺铜卡宾的应用范围, 发展了对分子间吲哚衍生物碳氢键以及对苯胺类衍生物氮氢键^[11]的插入反应, 高效构筑了一系列异喹啉-吲哚和异喹啉-苯胺类化合物。该方法条件温和, 底物普适性广, 为含异喹啉骨架的相关天然产物和药用分子的合成提供了一条简便和高效的途径。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

以苄基连接的叠氮-炔酰胺 **1a** 与 1-甲基吲哚(**2a**)为模型底物, 以 1,2-二氯乙烷为溶剂, 在 60 °C 加热条件下进行反应的条件优化。基于课题组对 Cu(I)催化炔酰胺串联反应的研究工作基础^[10a-10b,10f], 首先考察了 Cu(I)催化剂对反应的影响。如表 1 所示, 当使用 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 和 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 作催化剂, 该反应分别以 52% 和 58% 的产率得到异喹啉-吲哚化合物 **3a**, 同时伴随大量的副产物 **3a'**(表 1, Entries 1~2)。接下来考察了

其它的 Cu(I)催化剂, 包括 $\text{Cu}(\text{OTf})$ 和 CuCl , 但是产率均有所下降(表 1, Entries 3~4)。使用 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 作催化剂, 进一步考察了溶剂和反应温度对产率的影响(表 1, Entries 5~8), 发现将反应温度升高至 80 °C, 使用 1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂, 该反应时间可缩短至 1 h, 以 83% 的最优产率得到产物 **3a**(表 1, Entry 8)。最后, 对 1-甲基吲哚 **2a** 的用量进行了考察(表 1, Entries 9~10), 当使用 1.5 equiv. **2a** 时, 产率急剧下降(64%), 而当使用 3 equiv. **2a** 时, 产率基本保持不变(84%)。最佳反应条件为: **1a** (1 equiv.), **2a** (2 equiv.), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (10 mol%), DCE, 80 °C, 1 h。

表1 化合物 **3a** 的合成反应条件优化^a

Table 1 Reaction conditions optimization for the synthesis of compound **3a**

Entry	Catalyst	Condition	Yield ^b /%	
			3a	3a'
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	DCE, 60 °C, 2 h	52	35
2	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	DCE, 60 °C, 2 h	58	28
3	$\text{Cu}(\text{OTf})$	DCE, 60 °C, 2.5 h	42	50
4	CuCl	DCE, 60 °C, 8 h	40	46
5	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	CHCl_3 , 60 °C, 2 h	57	33
6	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	Toluene, 60 °C, 6 h	60	29
7	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	DCE, 40 °C, 16 h	64	32
8	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	DCE, 80 °C, 1 h	83	<10
9 ^c	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	DCE, 80 °C, 2 h	64	18
10 ^d	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	DCE, 80 °C, 1 h	84	<10

^a Reaction run in vials; [**1a**]=0.05 mol·L⁻¹. ^b Measured by ¹H NMR using diethyl phthalate as the internal standard. ^c 1.5 equiv. of **2a** was used. ^d 3 equiv. of **2a** was used.

1.2 反应底物普适性研究

在上述最优的反应条件下(表 1, Entry 8), 对反应的底物普适性进行了研究。如表 2 所示, 对不同取代的吲哚 **2** 进行考察, 发现该类反应均能顺利进行, 以中等到良好的产率(45%~82%)得到对应的异喹啉-吲哚化合物。当吲哚 5 位为吸电子基团 Cl 和 Br 时, 反应的产率较低, 分别为 66% 和 71%。而 5 位为给电子基团 Me 和 OMe 时(**2d**~**2h**), 产率则有了明显提升, 以 75%~82% 的分离产率得到目标化合物。对于吲哚 1 位不同的取代基也进行了考察。当使用苄基取代的吲哚时, 该反应也

能很好地进行, 但产率仅有 45%; 当使用烯丙基取代的吲哚进行反应时, 以 77% 的良好产率得到产物 **3j**, 展现出该反应具有良好的兼容性. 除了苯基取代的酰胺基外, 苄基取代的底物也能兼容, 以 64% 的产率得到相应产物 **3k**. 此外, 对于 2 位取代的吲哚底物, 该反应也能以 51% 的产率得到相应产物 **3l**. 但是, 当用各种手性膦配体和噁唑啉配体尝试该类轴手性产物的合成时, 尚未取得成功.

进一步研究发现, 除了利用吲哚 **2** 作为卡宾捕获试剂对 C—H 键进行插入反应外, 也可以对 N—H 键进行插入反应. 例如, 利用 2 equiv. 甲基取代的苯胺类衍生物 **4**, 在 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (10 mol%), DCE, 60 °C, 2 h 的反应条件下捕获 α -亚胺铜卡宾, 得到对应的异喹啉-苯胺类化合物 **5**. 对底物的普适性进行了探索, 如表 3 所示. 对炔酰胺 **1** 上不同的保护基 Ts、Bs 和 Ms, 以 68%~76% 的产率得到目标化合物 **5a**~**5c**. 此外, 不同取代的苯胺类底物对该反应体系也有良好的兼容性. 当 4 位为不同的吸电子基团(F、Cl 和 Br)和给电子基团(Me 和 OMe)时, 以中等的收率(56%~71%)得到对应的产物 **5d**~**5h**.

接下来, 对产物进行了简单的衍生化研究, 如图 2 所示. 以产物 **3k** 为底物, 在 Pd/C、 HCO_2NH_4 和 MeOH 条件下可以 75% 的产率得到还原产物 **3ka**. 随后利用 I_2 和 Cs_2CO_3 为反应试剂, 在 MeCN, 60 °C 条件下可以顺

利发生分子内脱氢氧化环化反应得到对应的稠环化合物 **3kb**.

图 2 产物衍生化

Figure 2 Synthetic transformations

最后, 基于先前的研究工作基础^[4,10a], 提出了该类反应的可能机理, 如图 3 所示. 首先, 分子内叠氮基团进攻铜活化的炔烃, 生成乙烯基铜中间体 **B**, 然后铜上电子反馈, 离去一分子 N_2 , 生成关键中间体 α -亚胺铜卡宾 **C**. 随后铜卡宾可对分子间的吲哚 **2** 和苯胺 **4** 分别发生 C—H 键和 N—H 键的插入反应, 得到对应的中间体 **D** 并再生铜催化剂. 最后, 在 O_2 作用下中间体 **D** 发生脱氢氧化可得到最终的异喹啉类化合物 **3** 和 **5**.

表 2 底物范围考察^a

Table 2 Substrate scope

^a Reactions run in vials; $[\mathbf{1a}] = 0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; isolated yields are reported. ^b 2 h.

表3 底物范围考察^a
Table 3 Substrate scope^a

^a Reactions run in vials; [1]=0.05 mol·L⁻¹; isolated yields are reported.

图3 可能的催化循环机理
Figure 3 Plausible mechanism

2 结论

我们报道了一种高效的铜催化叠氮-炔酰胺胺化反

应生成 α -亚胺铜卡宾, 进而被分子间的吲哚以及苯胺捕获, 得到相应的异喹啉-吲哚类和异喹啉-苯胺类产物. 该方法操作简便、反应条件温和且官能团兼容性好, 为含异喹啉骨架的相关天然产物和活性分子的合成提供了一条简便和高效的方法. 目前, 基于 α -亚胺铜卡宾化学的其他类型的反应正在研究之中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

铜催化剂以及反应原料均购自安耐吉、毕得、阿达玛斯等公司, 所有药品和试剂均为分析纯. ¹H NMR 和 ¹³C NMR (内标为 TMS, 溶剂为 CDCl₃) 使用 Bruker AV-400 或 Bruker AV-500 型核磁共振仪测定. MS 使用 ESI-QTOF 型高分辨质谱仪测定.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 3a~3k 的合成

异喹啉-吲哚产物的合成: 室温条件下, 在 10 mL 的反应瓶中依次加入 0.2 mmol 炔酰胺 1, 0.4 mmol 吲哚 2, 0.02 mmol Cu(CH₃CN)₄BF₄ 和 4 mL 1,2-二氯乙烷, 随后混合体系在 80 °C 条件下反应 1 h. 反应完毕后, 反应液减压浓缩得到的混合物进行柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=20:1~10:1] 分离提纯得目标产物异喹啉-吲哚 3a~3k.

N-苯基-*N*-(3-(4-(1-甲基吲哚基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(3a): 淡黄色油状物. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.50~7.45 (m, 3H), 7.32~7.25 (m, 5H), 7.14 (dd, *J*=1.6, 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J*=5.2, 15.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J*=1.6, 15.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.25~3.26 (m, 2H), 1.04 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.1, 149.4, 138.7, 135.1, 130.0, 129.9, 129.8, 128.6, 126.9, 120.2, 80.5, 64.4, 41.8, 15.0; IR (neat) ν : 3450, 2974, 2928, 1687, 1640, 1593, 1490, 1454, 1320, 1279, 1155, 964 cm⁻¹. HRESIMS calcd for C₁₉H₂₁NNaO₄S [M+Na]⁺: 382.1083, found 382.1089.

N-苯基-*N*-(3-(4-(5-氯-1-甲基吲哚基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(3b): 淡黄色油状物. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.18 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.55~7.52 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.14~7.12 (m, 1H), 6.95~6.91 (m, 1H), 6.88~6.82 (m, 2H), 6.71 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 6.63 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 151.0, 148.8, 143.0, 140.2, 138.3, 137.2, 134.9, 131.2, 130.5, 129.3, 128.8 (8), 128.8 (6), 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 127.4, 126.7, 126.3, 125.3, 125.2, 121.9, 119.1,

110.2, 107.6, 33.3, 21.6; IR (neat) ν : 2920, 2849, 1619, 1596, 1567, 1489, 1405, 1349, 1162, 1090, 1002, 757, 694 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 560.1170, found 560.1165.

N-苯基-*N*-(3-(4-(1,6-二甲基咪唑基)异噻啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3c**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62~7.58 (m, 2H), 7.55~7.52 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.96~6.91 (m, 1H), 6.88~6.82 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.0, 148.8, 143.0, 140.2, 138.3, 137.2, 135.2, 131.0, 130.5, 129.9, 128.8(8), 128.8 (6), 128.1, 127.9, 127.8, 127.5 (2), 127.4 (5), 126.7, 126.2, 125.2, 124.4, 122.1, 112.9, 110.7, 107.6, 33.2, 21.6; IR (neat) ν : 2920, 2849, 2096, 1619, 1598, 1567, 1491, 1445, 1393, 1348, 1276, 1160, 1090, 756, 693 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 604.0665, found 604.0661.

N-苯基-*N*-(3-(4-(1,5-二甲基咪唑基)异噻啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3d**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75~7.72 (m, 3H), 7.61~7.55 (m, 1H), 7.54~7.48 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23~7.20 (m, 3H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.95~6.90 (m, 1H), 6.87~6.81 (m, 2H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.5, 148.6, 142.9, 140.4, 138.5, 137.4, 135.0, 130.2, 129.9, 128.9, 128.8, 128.6 (4), 128.6 (0), 128.0, 127.9, 127.3 (4), 127.2 (9), 126.7, 126.4, 123.2, 119.6, 108.7, 107.2, 33.1, 21.6, 21.2; IR (neat) ν : 2919, 2849, 1619, 1566, 1489, 1349, 1272, 1162, 1090, 756, 694 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.1716, found 540.1715.

N-苯基-*N*-(3-(4-(5-甲氧基-1-甲基咪唑基)异噻啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3e**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78~7.74 (m, 3H), 7.60~7.56 (m, 1H), 7.54~7.51 (m, 1H), 7.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.95~6.83 (m, 4H), 6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 154.2, 150.4, 142.9, 140.4, 138.4, 137.5, 131.9, 130.2, 130.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 127.9 (2), 127.9 (0), 127.4, 127.3, 126.5 (0), 126.4 (5), 112.5, 109.9, 107.4, 101.4, 55.7, 33.1, 21.6; IR (neat) ν : 2919, 2849, 1644, 1619, 1567, 1489, 1403, 1348, 1220,

1162, 1090, 756, 695 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 56.1665, found 56.1661.

N-苯基-*N*-(3-(4-(1,6-二甲基咪唑基)异噻啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3f**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76~7.72 (m, 3H), 7.58~7.54 (m, 1H), 7.50~7.47 (m, 1H), 7.22~7.19 (m, 4H), 6.94~6.91 (m, 1H), 6.88~6.84 (m, 2H), 6.80~6.72 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.4, 142.9, 140.4, 138.3, 137.4, 137.0, 131.3, 130.1, 129.4, 128.9, 128.8, 128.0 (1), 127.9 (5), 127.9, 127.3 (3), 127.2 (9), 126.7, 126.5, 126.3, 121.3, 119.7, 109.1, 107.5, 32.9, 21.9, 21.6; IR (neat) ν : 2919, 1632, 1490, 1404, 1347, 1162, 1090, 756, 694, 571 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.1716, found 540.1711.

N-苯基-*N*-(3-(4-(6-甲氧基-1-甲基咪唑基)异噻啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3g**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76~7.72 (m, 3H), 7.59~7.55 (m, 1H), 7.52~7.48 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95~6.91 (m, 1H), 6.88~6.86 (m, 3H), 6.76~6.72 (m, 3H), 6.59 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.3, 150.5, 148.5, 142.9, 140.4, 138.4, 137.4, 137.3, 130.2, 128.9, 128.8, 128.0 (1), 127.9 (5), 127.3 (3), 127.3 (0), 126.6, 126.5, 126.1, 122.9, 120.7, 109.2, 107.8, 92.7, 55.7, 33.0, 21.6; IR (neat) ν : 2920, 2849, 2098, 1620, 1597, 1567, 1491, 1444, 1348, 1251, 1161, 1090, 1001, 965, 757, 694 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 556.1665, found 556.1664.

N-苯基-*N*-(3-(4-(1,7-二甲基咪唑基)异噻啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3h**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.59~7.55 (m, 1H), 7.51~7.48 (m, 1H), 7.22~7.20 (m, 3H), 6.93~6.86 (m, 4H), 6.76~6.74 (m, 3H), 6.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.6, 148.4, 142.9, 140.4, 138.4, 137.4, 135.2, 131.5, 130.1, 129.5, 128.9, 128.8, 128.0 (1), 127.9 (5), 127.9, 127.4, 127.3, 126.7, 126.5, 126.3, 124.2, 120.9, 119.6, 118.2, 107.6, 37.0, 21.6, 19.8; IR (neat) ν : 2920, 2849, 1619, 1597, 1567, 1489, 1407, 1348, 1271, 1251, 1161, 1090, 1033, 757, 694 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.1716, found 540.1714.

N-苯基-*N*-(3-(4-(1-苄基咪唑基)异噻啉基))-4-甲基

苯磺酰胺(**3i**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74~7.71 (m, 3H), 7.60~7.57 (m, 1H), 7.53~7.50 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38~7.35 (m, 3H), 7.32~7.30 (m, 3H), 7.21~7.15 (m, 3H), 6.92~6.89 (m, 3H), 6.83~6.79 (m, 2H), 6.75~6.73 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.7, 148.4, 142.9, 140.4, 138.3, 137.3, 136.1, 130.2, 129.4, 128.9, 128.8 (1), 128.8(0), 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.4(1), 127.3 (5), 127.2, 126.6, 126.5, 126.1, 121.8, 120.2, 119.7, 109.7, 108.4, 50.5, 21.6; IR (neat) ν : 2919, 2849, 2360, 1616, 1597, 1567, 1489, 1404, 1348, 1272, 1162, 1090, 1001, 694, 571 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 602.1873, found 602.1870.

N-苄基-*N*-(3-(4-(1-烯丙基咪唑基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3j**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.75~7.70 (m, 3H), 7.60~7.56 (m, 1H), 7.53~7.49 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21~7.18 (m, 3H), 6.93~6.89 (m, 3H), 6.87~6.83 (m, 2H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.14~6.07 (m, 1H), 5.30~5.24 (m, 2H), 4.90~4.82 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.6, 148.5, 142.9, 140.4, 138.3, 137.4, 135.9, 133.4, 130.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 127.3 (8), 127.3 (5), 126.6, 126.5, 126.1, 121.6, 120.2, 119.6, 117.6, 109.6, 108.2, 49.1, 21.6; IR (neat) ν : 2920, 2849, 1619, 1597, 1567, 1490, 1406, 1349, 1272, 1250, 1162, 1090, 1000, 694, 571 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 552.1716, found 552.1713.

N-苄基-*N*-(3-(4-(5-甲氧基-1-甲基咪唑基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3k**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.06 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.59~7.55 (m, 1H), 7.50~7.46 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28~7.25 (m, 2H), 6.87~6.84 (m, 1H), 6.80~6.77 (m, 1H), 6.63~6.59 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 4.66 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 153.8, 150.3, 145.2, 143.3, 137.3, 136.6, 134.7, 131.8, 131.5, 129.9, 129.3, 129.2, 128.9, 128.7, 128.4, 128.1, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 126.9, 111.6, 109.8, 107.2, 102.0, 55.6, 54.2, 33.2, 21.6; IR (neat) ν : 2921, 2232, 2096, 1644, 1597, 1494, 1449, 1365, 1245, 1169, 1089, 966, 758 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 570.1822, found 570.1818.

N-苄基-*N*-(3-(4-(2-苄基-1-甲基咪唑基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**3l**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.10 (s, 1H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.74~7.64 (m, 3H), 7.59~7.46 (m, 3H), 7.37~7.29 (m, 1H), 7.22~7.11 (m, 5H), 7.09~6.98 (m, 4H), 6.96~6.89 (m, 1H), 6.86~6.77 (m, 2H), 6.48 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J=95.2, 16.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.7, 148.7, 142.4, 139.7, 139.2, 138.6, 137.7, 135.8, 130.8, 130.5, 130.3, 128.8, 128.5(4), 128.4 (6), 128.2 (4), 128.1 (6), 128.1, 127.5, 127.3, 127.0, 126.6, 126.3, 123.8, 122.3, 120.5, 120.2, 109.6, 107.0, 53.5, 31.6, 21.4; IR (neat) ν : 3058, 2924, 1570, 1467, 1349, 1159, 1090, 742, 699, 553 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 616.2029, found 616.2022.

3.2.2 化合物 **5a**~**5h** 的合成

异喹啉-苯胺产物的合成: 室温条件下, 在 10 mL 的反应瓶中依次加入 0.2 mmol 炔酰胺 **1**, 0.4 mmol 苯胺 **4**, 0.02 mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 4 mL 1,2-二氯乙烷, 随后混合体系在 60 $^\circ\text{C}$ 条件下反应 2 h. 反应完毕后, 反应液减压浓缩得到的混合物进行柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1~10:1] 分离提纯得目标产物异喹啉-苯胺 **5a**~**5h**.

N-苄基-*N*-(3-(4-(*N*-苄基-*N*-甲基氨基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**5a**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.13 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.05~8.03 (m, 1H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.67~7.65 (m, 1H), 7.60~7.55 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06~6.92 (m, 7H), 6.61~6.57 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 149.6, 148.6, 147.7, 143.1, 139.7, 137.0, 136.9, 134.8, 130.9, 129.6, 129.2, 128.7, 128.6, 128.3 (4), 128.2 (7), 127.9, 127.7, 127.0, 123.7, 117.1, 112.3, 38.5, 21.6; IR (neat) ν : 2919, 2849, 1618, 1598, 1566, 1500, 1444, 1392, 1352, 1275, 1163, 1090, 747, 694 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 502.1560, found 502.1557.

N-苄基-*N*-(3-(4-(*N*-苄基-*N*-甲基氨基)异喹啉基))-4-溴苯磺酰胺(**5b**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.11 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.06~8.04 (m, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.68~7.65 (m, 1H), 7.62~7.55 (m, 4H), 7.04~6.93 (m, 7H), 6.62~6.58 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 149.6, 148.3, 147.6, 139.4, 138.9, 136.9, 134.8, 131.4, 131.1, 130.7, 129.7, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5, 127.3, 123.7, 117.2, 112.3, 38.5; IR (neat) ν : 2920, 2096,

1619, 1598, 1573, 1494, 1445, 1390, 1356, 1274, 1165, 1089, 1053, 1000, 741, 693 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 566.0508, found 566.0511.

N-苯基-*N*-(3-(4-(*N*-苯基-*N*-甲基氨基)异喹啉基))甲基磺酰胺(**5c**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.65~7.55 (m, 3H), 7.20~7.18 (m, 2H), 7.10~7.04 (m, 3H), 6.94~6.90 (m, 2H), 6.60~6.56 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 149.6, 148.5, 147.2, 139.9, 136.9, 131.1, 129.5, 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.7, 127.3, 123.6, 117.1, 112.1, 40.2, 38.2; IR (neat) ν : 2920, 2849, 2096, 1619, 1598, 1568, 1500, 1445, 1392, 1348, 1254, 1157, 1053, 1006, 965, 751, 692 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 426.1247, found 426.1240.

N-苯基-*N*-(3-(4-(*N*-(4-氟苯基)-*N*-甲基氨基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**5d**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.13 (s, 1H), 8.05~8.04 (m, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.66~7.64 (m, 1H), 7.60~7.58 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06~6.98 (m, 5H), 6.66~6.61 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.6 (d, $J=233.8$ Hz), 149.7, 148.5, 144.2 (d, $J=1.3$ Hz), 143.2, 139.7, 136.8, 134.8, 131.0, 129.6, 129.1, 128.8, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.1, 123.5, 115.0 (d, $J=22.5$ Hz), 112.9 (d, $J=7.5$ Hz), 38.9, 21.6; IR (neat) ν : 2920, 2849, 2233, 2096, 1619, 1597, 1567, 1507, 1445, 1389, 1353, 1223, 1164, 1089, 999, 757, 693 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 520.1465, found 520.1467.

N-苯基-*N*-(3-(4-(*N*-(4-氯苯基)-*N*-甲基氨基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**5e**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.14 (s, 1H), 8.06~8.04 (m, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.63~7.59 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06~6.98 (m, 5H), 6.86 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.10 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.0, 148.5, 146.3, 143.2, 139.6, 136.7, 136.6, 134.3, 131.1, 129.6, 129.1, 128.8, 128.4 (2), 128.3 (9), 128.1 (4), 128.0 (6), 127.8, 127.1, 123.4, 122.0, 113.3, 38.7, 21.6; IR (neat) ν : 2920, 2233, 2096, 1619, 1597, 1567, 1493, 1446, 1388, 1352, 1275, 1163, 1090, 757, 694 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 536.1170, found 536.1175.

N-苯基-*N*-(3-(4-(*N*-(4-溴苯基)-*N*-甲基氨基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**5f**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.14 (s, 1H), 8.06~8.04 (m, 1H), 7.73 (d,

$J=8.5$ Hz, 2H), 7.62~7.59 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.05~6.98 (m, 7H), 6.05 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.0, 148.4, 146.8, 143.2, 139.6, 136.7, 136.5, 134.2, 131.3, 131.2, 129.6, 129.1, 128.8, 128.4, 128.1 (3), 128.0 (6), 127.9, 127.1, 123.3, 113.8, 109.2, 38.7, 21.6; IR (neat) ν : 2920, 2233, 2096, 1620, 1513, 1491, 1446, 1358, 1254, 1165, 1089, 757, 571 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 580.0665, found 580.0668.

N-苯基-*N*-(3-(4-(*N*-(4-甲基苯基)-*N*-甲基氨基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**5g**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.11 (s, 1H), 8.03~8.02 (m, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67~7.66 (m, 1H), 7.58~7.54 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06~6.97 (m, 5H), 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.14 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 149.4, 148.6, 145.6, 143.0, 139.9, 137.1, 135.1, 130.8, 129.7, 129.1 (6), 129.1 (5), 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 127.6, 126.9, 126.1, 123.8, 112.4, 38.6, 21.6, 20.2; IR (neat) ν : 2920, 2233, 2096, 1619, 1567, 1515, 1491, 1445, 1389, 1352, 1274, 1164, 1090, 757, 694 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 516.1716, found 516.1713.

N-苯基-*N*-(3-(4-(*N*-(4-甲氧基苯基)-*N*-甲基氨基)异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺(**5h**): 淡黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.13 (s, 1H), 8.06~8.05 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61~7.58 (m, 2H), 7.36~7.34 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11~7.09 (m, 2H), 7.05~7.03 (m, 3H), 6.57 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.7, 149.3, 148.5, 143.1, 142.3, 139.8, 136.9, 135.3, 130.8, 129.7, 129.1, 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 127.6, 127.0, 123.8, 114.3, 113.3, 55.7, 38.8, 21.6; IR (neat) ν : 2919, 2233, 2096, 1614, 1597, 1567, 1511, 1492, 1445, 1390, 1351, 1243, 1164, 1089, 1033, 756, 693 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 532.1665, found 532.1663.

3.2.3 化合物 **3ka** 的合成

室温条件下, 在 10 mL 的反应管中依次加入 0.2 mmol 底物 **3k**, 0.02 mmol Pd/C, 2 mmol 甲酸铵和 4 mL 甲醇, 混合均匀后加热回流, 均匀搅拌反应 12 h, 反应结束后利用砂芯垫硅胶过滤除去钯碳, 有机相通过减压旋去溶剂, 混合物再经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1~3:1] 得到淡黄色油状产物 *N*-(3-(4-(5-甲氧基-1-甲基吡啶基))-1,4-二氢异喹啉基))-4-甲基苯磺酰胺

(**3ka**)^[12]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.89 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.37~7.34 (m, 2H), 7.30~7.28 (m, 2H), 7.16~7.13 (m, 3H), 7.10 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.84~6.81 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.58 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=16.0, 5.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.2, 154.0, 142.6, 139.6, 134.7, 132.6, 131.8, 129.1, 128.4, 127.6, 127.5, 127.1, 126.3, 125.3, 112.9, 109.8, 109.6, 101.9, 55.5, 45.9, 45.1, 32.9, 21.4; IR (neat) ν: 3314 (br), 2921, 2849, 2233, 2096, 1609, 1491, 1453, 1423, 1365, 1267, 1169, 1140, 1089, 756, 546 cm⁻¹. HRESIMS calcd for C₂₆H₂₅N₃NaO₃S [M + Na]⁺ 482.1509, found 482.1503.

3.2.4 化合物 **3kb** 的合成

室温条件下, 在 10 mL 的反应管中依次加入 0.15 mmol 底物 **3ka**, 0.3 mmol 碘, 0.3 mmol 碳酸铯和 4 mL 乙腈, 混合均匀后加热至 60 °C, 均匀搅拌反应 6 h, 反应结束后利用砂芯垫硅胶过滤固体残留物, 有机相通过减压旋去溶剂, 混合物再经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=20:1~10:1]得到淡黄色油状产物 11-甲氧基-8-甲基-7-甲基苯磺酰基-7,8-二氢吡啶[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]异喹啉(**3kb**)^[13]: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79~7.76 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59~7.57 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.09~7.06 (m, 1H), 6.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 154.9, 146.5, 144.9, 144.0, 141.9, 136.6, 134.0, 129.5, 129.2, 128.3, 127.6, 127.5, 127.0, 125.9, 125.2, 120.8, 115.1, 111.6, 110.3, 105.5, 104.8, 56.3, 34.9, 21.5; IR (neat) ν: 2921, 2233, 2096, 1613, 1493, 1452, 1365, 1267, 1169, 1089, 1034, 757, 545 cm⁻¹. HRESIMS calcd for C₂₆H₂₁N₃NaO₃S [M+Na]⁺ 478.1196, found 478.1198.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1b**, **1d**, **3a~3k**, **5a~5h**, **3ka** 和 **3kb** 的核磁共振氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] For selected reviews, see:
 - (a) Khan, A. Y.; Suresh Kumar, G. *Biophys. Rev.* **2015**, *7*, 407.
 - (b) Iranshahi, M.; Quinn, R. J.; Iranshahi, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 15900.
 - (c) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444.
 - (d) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 249.
 - (e) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 395.
 - (f) Bentley, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids*, Hardwood Academic, Amsterdam, **1998**, Vol. 1.
- [2] (a) Wang, S.-B.; Wang, X.-F.; Qin, B.; Ohkoshi, E.; Hsieh, K.-Y.; Hamel, E.; Cui, M.-T.; Zhu, D.-Q.; Goto, M.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H.; Xie, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5740.
 (b) Smith, N. D.; Bonnefous, C.; Zhuang, H.; Chen, X.; Duron, S.; Lindstrom, A. *WO 2009029617*, **2009**.
 (c) Arrington, K. L.; Dudkin, V. Y.; Fraley, M. E.; Garbaccio, R. M.; Hartman, G. D.; Huang, S. Y.; Kreatsoulas, C.; Tasber, E. S. *WO 2007008502*, **2007**.
 (d) Allen, J. R.; Amegadzie, A. K.; Gardinier, K. M.; Gregory, G. S.; Hitchcock, S. A.; Hoogstraal, P. J.; Jones, W. D. Jr.; Smith, D. L. *WO 2005066126*, **2005**.
 (e) Hopper, A.; Schumacher, R. A.; Tehim, A.; De Vivo, M.; Brubaker, W. F., Jr.; Liu, R.; Hess, H.-J. E.; Unterbeck, A. *WO 2002074726*, **2002**.
- [3] For recent selected reviews on the generation of metal carbenes from alkynes, see:
 - (a) Ye, L.-W.; Zhu, X.-Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P.-C.; Liu, R.-S. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00348.
 - (b) Sahani, R. L.; Ye, L.-W.; Liu, R.-S. *Adv. Organomet. Chem.* **2020**, *73*, 195.
 - (c) Chen, L.; Chen, K.; Zhu, S. *Chem* **2018**, *4*, 1208.
 - (d) Liao, Y.; Zhu, L.; Yu, Y.; Chen, G.; Huang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2785 (in Chinese).
 - (e) 廖云, 朱磊, 俞颖华, 陈贵, 黄学良, 有机化学, **2017**, *37*, 2785.
 - (f) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567.
 - (g) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533.
 - (h) Zheng, Z.; Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4448.
 - (i) Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9134.
 - (j) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.
 - (k) Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 7332.
 - (l) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 667.
 - (m) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.
- [4] For reviews, see:
 - (a) Aguilar, E.; Santamaria, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1513.
 - (b) Davies, P. W.; Garzón, M. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 694.
- [5] For selected examples, see:
 - (a) Zhu, X.-Q.; Wang, Z.-S.; Hou, B.-S.; Zhang, H.-W.; Deng, C.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1666.
 - (b) Tian, X.; Song, L.; Farshadfar, K.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Oeser, T.; Ariafard, A.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 471.
 - (c) Zeng, Z.; Jin, H.; Sekine, K.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6935.
 - (d) Sahani, R. L.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12736.
 - (e) Sahani, R. L.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1026.
 - (f) Shen, W.-B.; Xiao, X.-Y.; Sun, Q.; Zhou, B.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 605.
 - (g) Zhou, A.-H.; He, Q.; Shu, C.; Yu, Y.-F.; Liu, S.; Zhao, T.; Zhang, W.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1265.
- [6] For selected examples, see:
 - (a) Garzón, M.; Davies, P. W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4850.
 - (b) Chatzopoulou, E.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8617.
 - (c) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Dumitrescu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931.
 - (d) Li, C.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1738.
- [7] For a review, see: Tian, X.; Song, L.; Hashmi, A. S. K. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 3197.
- [8] For selected examples, see:
 - (a) Kawada, Y.; Ohmura, S.; Kobayashi, M.; Nojo, W.; Kondo, M.;

- Matsuda, Y.; Matsuoka, J.; Inuki, S.; Oishi, S.; Wang, C.; Saito, T.; Uchiyama, M.; Suzuki, T.; Ohno, H. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8416.
- (b) Lonca, G. H.; Tejo, C.; Chan, H. L.; Chiba, S.; Gagosz, F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 736.
- (c) Matsuoka, J.; Matsuda, Y.; Kawada, Y.; Oishi, S.; Ohno, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7444.
- (d) Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624.
- (e) Wetzels, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354.
- (f) Lu, B.; Luo, Y.; Liu, L.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358.
- (g) Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.
- [9] For recent reviews on ynamide reactivity, see:
- (a) Hong, F.-L.; Ye, L.-W. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2003.
- (b) Zhou, B.; Tan, T.-D.; Zhu, X.-Q.; Shang, M.; Ye, L.-W. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6393.
- (c) Pan, F.; Shu, C.; Ye, L.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9456.
- (d) Evano, G.; Theunissen, C.; Lecomte, M. *Aldrichim. Acta* **2015**, *48*, 59.
- (e) Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560.
- (f) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064.
- (g) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.
- [10] For selected examples by our group, see:
- (a) Liu, X.; Wang, Z.-S.; Zhai, T.-Y.; Luo, C.; Zhang, Y.-P.; Chen, Y.-B.; Deng, C.; Liu, R.-S.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 17984.
- (b) Hong, F.-L.; Chen, Y.-B.; Ye, S.-H.; Zhu, G.-Y.; Zhu, X.-Q.; Lu, X.; Liu, R.-S.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7618.
- (c) Wang, Z.-S.; Chen, Y.-B.; Zhang, H.-W.; Sun, Z.; Zhu, C.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3636.
- (d) Huang, E.-H.; Zhang, Z.-X.; Ye, S.-H.; Chen, Y.-B.; Luo, W.-F.; Qian, P.-C.; Ye, L.-W. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1086.
- (e) Li, H.-H.; Ye, S.-H.; Chen, Y.-B.; Luo, W.-F.; Qian, P.-C.; Ye, L.-W. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 263.
- (f) Hong, F.-L.; Wang, Z.-S.; Wei, D.-D.; Zhai, T.-Y.; Deng, G.-C.; Lu, X.; Liu, R.-S.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16961.
- (g) Xu, Y.; Sun, Q.; Tan, T.-D.; Yang, M.-Y.; Yuan, P.; Wu, S.-Q.; Lu, X.; Hong, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16252.
- (h) Zhou, B.; Zhang, Y.-Q.; Zhang, K.; Yang, M.-Y.; Chen, Y.-B.; Li, Y.; Peng, Q.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3234.
- (i) Li, L.; Zhu, X.-Q.; Zhang, Y.-Q.; Bu, H.-Z.; Yuan, P.; Chen, J.; Su, J.; Deng, X.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3123.
- (j) Zheng, R.-H.; Guo, H.-C.; Yang, M.-Y.; Liu, M.-Q.; Ye, L.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1672 (in Chinese). (郑人华, 郭海昌, 阳明洋, 刘梦琪, 叶龙武, 有机化学, **2019**, *39*, 1672.)
- (k) Zhu, J.; Ren, X.; Tang, F.; Pan, F.; Ye, L.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1102 (in Chinese). (朱建荣, 任小娟, 唐飞宇, 潘飞, 叶龙武, 有机化学, **2019**, *39*, 1102.)
- (l) Zhou, B.; Li, L.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Guo, Y.-L.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4015.
- (m) Shen, W.-B.; Sun, Q.; Li, L.; Liu, X.; Zhou, B.; Yan, J.-Z.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1748.
- (n) Li, L.; Chen, X.-M.; Wang, Z.-S.; Zhou, B.; Liu, X.; Lu, X.; Ye, L.-W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4004.
- [11] Feng, J.; Yi, X.; Fu, Y.; Yu, Y.; Huang, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3013 (in Chinese). (封佳俊, 易享炎, 傅耀锋, 于杨, 黄菲, 有机化学, **2019**, *39*, 3013.)
- [12] Shu, C.; Wang, Y.-H.; Zhou, B.; Li, X.-L.; Ping, Y.-F.; Lu, X.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9567.
- [13] Badigunchala, S.; Rajeshkumar, V.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2297.

(Fan, Y.)