

doi: 10.3969/j.issn.2095-0411.2024.04.002

## 钯催化连续亚胺/羰基化构建异喹啉酮四环化合物

胡华安子<sup>1</sup>, 刘 健<sup>2</sup>, 邱 琳<sup>1</sup>, 周舒文<sup>1</sup>, 崔朋飞<sup>1</sup>, 王 程<sup>1</sup>, 蒋鹏举<sup>1</sup>, 王建浩<sup>1</sup>

(1. 常州大学 药学院, 江苏 常州 213164; 2. 常州恒邦药业有限公司, 江苏 常州 213001)

**摘要:** 以 1, 3-双 (2-碘代芳基) 丙烷-2-胺类化合物作为底物, 通过钯催化的异腈和一氧化碳的连续插入反应, 构建异喹啉酮类骨架。经研究发现, 与异腈互为等电子体的一氧化碳虽然在反应中过量的存在, 但是异腈仍然优先迁移插入芳基 Pd (II) 中间体, 随后再进行一氧化碳的插入, 最后还原消除得到相应的异喹啉酮类四环化合物。该反应条件温和, 产率高达 85%, 产物经 <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, 高分辨质谱鉴定正确。

**关键词:** 亚胺/羰基化; 异腈; 一氧化碳; 异喹啉酮

中图分类号: O 626.3

文献标志码: A

文章编号: 2095-0411(2024)04-0008-08

## Palladium-catalyzed cascade imidoylation/carbonylation to construct isoquinolinone tetracyclic compounds

HU Huaanzi<sup>1</sup>, LIU Jian<sup>2</sup>, QIU Lin<sup>1</sup>, ZHOU Shuwen<sup>1</sup>, CUI Pengfei<sup>1</sup>, WANG Cheng<sup>1</sup>,  
JIANG Pengju<sup>1</sup>, WANG Jianhao<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. Changzhou Hansoh Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou 213001, China)

**Abstract:** Using 1, 3-bis (2-iodoaryl) propane-2-amines as substrates, a palladium-catalyzed sequential insertion of isocyanide and carbon monoxide to construct isoquinolinone skeletons has been developed. Compared with isoelectronic isocyanide counterparts, the migratory insertion of isocyanide to Ar-Pd (II) is still prefer to carbon monoxide although carbon monoxide exists in large excess in the reaction. Followed by carbon monoxide insertion and finally reductive elimination, the corresponding isoquinolinone tetracyclic compounds were obtained. The reaction conditions were mild and the yields are up to 85%. The product was correctly identified by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and high-resolution mass spectrometry.

**Key words:** imidoylation/carbonylation; isocyanide; carbon monoxide; isoquinolinone

收稿日期: 2024-03-13。

作者简介: 胡华安子(1993—), 女, 江西南昌人, 博士, 讲师。通信联系人: 王建浩(1981—), E-mail: minuswan@cczu.edu.cn

引用本文: 胡华安子, 刘健, 邱琳, 等. 钯催化连续亚胺/羰基化构建异喹啉酮四环化合物[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2024, 36(4): 8-15.

一氧化碳和异腈(RNC)是等电子体,末端碳原子上都有一对孤对电子,既具有很强的 $\sigma$ 成键轨道给电子能力,又具有很强的 $\pi^*$ 反键轨道接受电子能力,与过渡金属的配位能力较强<sup>[1]</sup>(图1(a))。因此,过渡金属催化的一氧化碳和异腈的插入反应在合成羰基化合物、杂环化合物等方面在过去的几十年得到了极大地发展<sup>[2-4]</sup>。其中,钯催化的羰基化和亚胺化反应,由于反应条件温和、官能团适用性广、化学选择性好等因素受到了越来越多有机合成工作者的青睐<sup>[5-9]</sup>。四氢异喹啉酮是一种很重要的分子骨架,广泛存在于天然产物和具有生物活性的药物分子中<sup>[10]</sup>。常见的合成四氢异喹啉酮的方法有:分子内傅克酰基化<sup>[11-13]</sup>、环胺/亚胺的氧化<sup>[14]</sup>、烯烃插入反应<sup>[15]</sup>等。近年来,通过钯催化的羰基化反应来合成四氢异喹啉酮已经成为有机合成领域的一个热点。例如以2-卤代苯乙胺为原料,各类羰基源提供CO,金属钯作为催化剂,得到各种取代的四氢异喹啉酮<sup>[16]</sup>(图1(b))。2018年,HU等<sup>[17]</sup>报道了一例通过搅拌调控的单/双氨基羰基化反应(图1(c))。以1,3-双(2-碘代芳基)丙烷-2-胺类化合物作为底物,通过钯催化的羰基化反应,在搅拌/不搅拌的情况下分别得到了四环异喹啉酮和异喹啉酮类化合物。最近研究发现,同样以1,3-双(2-碘代芳基)丙烷-2-胺类化合物作为底物,可以实现异腈与一氧化碳的连续插入反应,构建异喹啉酮四环化合物(图1(d))。课题组对此方法的反应条件进行了细致的筛选,在最优条件下对底物适用范围进行了考察,并且探究了反应的过程。

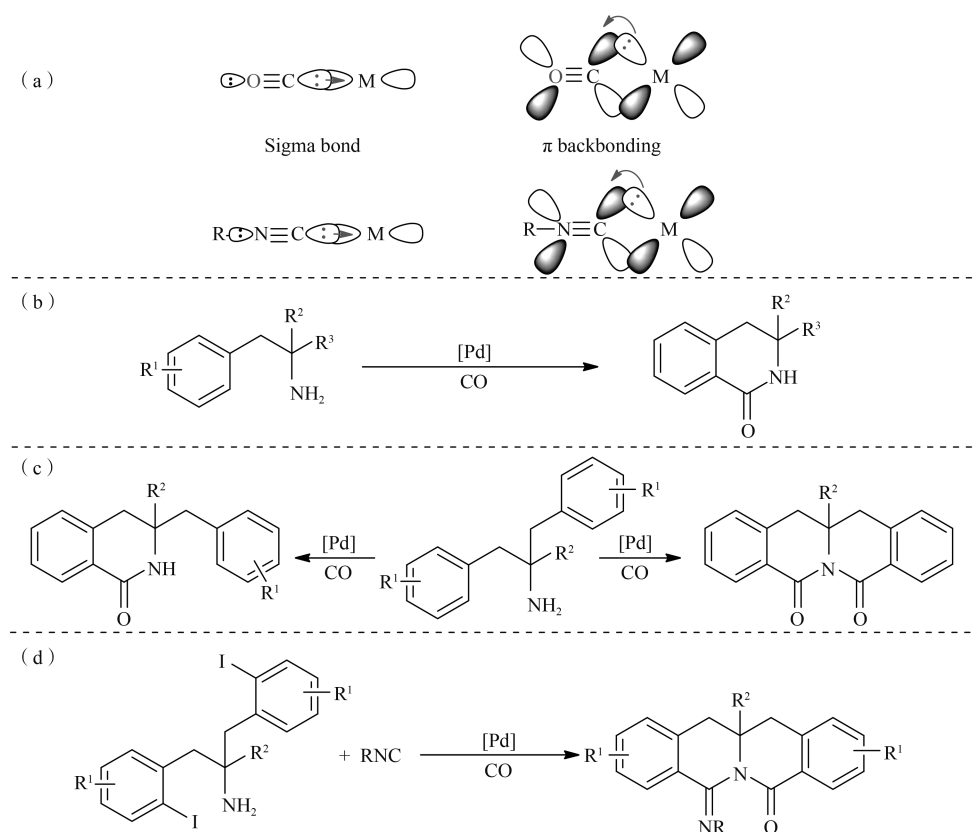


图1 异腈与一氧化碳的插入反应

Fig.1 Insertion of isocyanide and carbon monoxide

## 1 实验部分

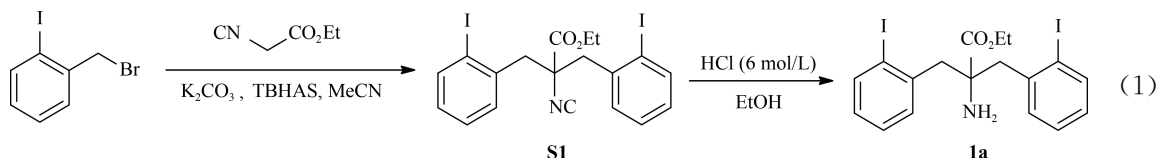
### 1.1 主要仪器和试剂

除特殊说明外,实验过程中所用商品化试剂均未经过特殊处理。手性配体筛选过程中所使用的手性配体均由网上购买。使用商品化硅胶板(GF254)经薄层色谱法(TLC)来对反应进行监测。柱层析法

所使用的是 48~80  $\mu\text{m}$  商品化硅胶。化合物的核磁表征所用到的仪器是 Bruker 400/500 MHz 核磁共振仪： $^1\text{H}$  NMR 化学位移以  $\text{CDCl}_3$  中溶剂残留峰 ( $\delta=7.26$ ) 为基准， $^{13}\text{C}$  NMR 化学位移以  $\text{CDCl}_3$  中溶剂残留峰 ( $\delta=77.16$ ) 为基准。表现峰的裂分情况所用的缩写：s (单峰)，d (二重峰)，t (三重峰)，q (四重峰)，m (多重峰)，dd (双二重峰)，dt (双三重峰)。耦合常数  $J$  以 Hz 作为单位。高分辨质谱 (HRMS) 数据从 Q-STAR Elite ESI-LC-MS/MS 高分辨质谱仪上获得。

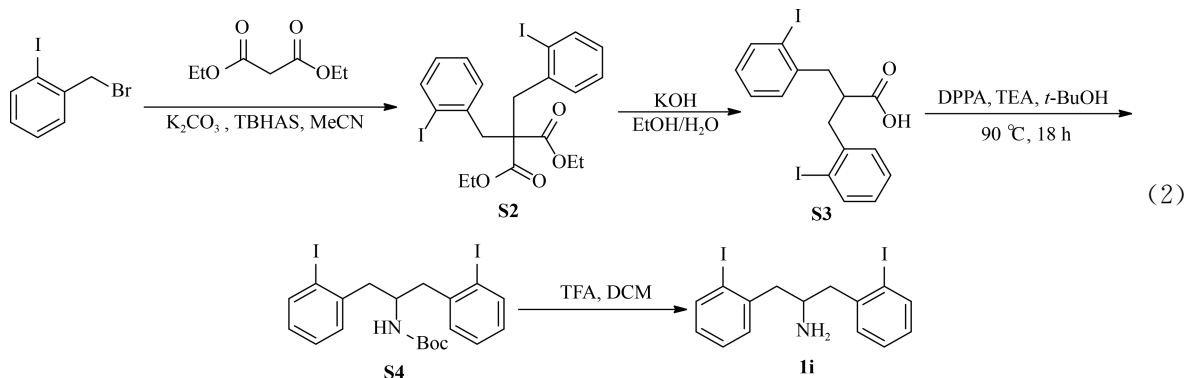
## 1.2 底物合成

底物 **1** (**1a**~**1h**) 按相关文献制备<sup>[17]</sup>。以 **1a** 为例，制备方法见式 (1)。



在 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-碘苄溴 (10 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22 mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (TBHAS, 1 mmol)，随后注入乙腈 (25 mL) 和异腈乙酸乙酯 (5 mmol)，于 75  $^\circ\text{C}$  条件下搅拌反应 12 h。反应完毕后，将混合物冷却，减压旋干。将  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL) 加入混合物中，分离有机相，水相用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机相用饱和食盐水洗涤， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后减压除去溶剂，得到粗产物 **S1**，无需继续纯化，直接用于下一步。向 **S1** 的 EtOH (10 mL) 溶液中加入盐酸 (6 mol/L, 5 mL)。混合物在室温下搅拌过夜，反应完成后，减压除去乙醇。通过加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液使水相的 pH 为 9~10，然后用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相，用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。减压除去溶剂，经柱层析法分离纯化得到纯产物 **1a**。

**1i** 的制备方法见式 (2)。



在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-碘苄溴 (10 mmol)、丙二酸二乙酯 (5 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22 mmol)、TBHAS (1 mmol) 和 MeCN (25 mL)，于 75  $^\circ\text{C}$  条件下反应 12 h，反应完毕后，将混合物冷却，减压旋干。将  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL) 加入混合物中，分离有机相，水相用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机相用饱和食盐水洗涤， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后减压除去溶剂，得到粗产物 **S2**，无需继续纯化，直接用于下一步。随后，向该中间体 **S2** 中依次加入 KOH (20 mmol)、乙醇和水的混合溶液 (22 mL,  $V(\text{乙醇}):V(\text{水})=1:1.2$ )，90  $^\circ\text{C}$  条件下反应 12 h，待反应完全后加入盐酸使得混合液呈酸性 ( $\text{pH}=2$ )，混合液用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相，用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。减压除去有机溶剂，经柱层析法分离纯化得到纯产物  $\alpha$ -苄基苯乙酸 **S3**。将  $\alpha$ -苄基苯乙酸 **S3** (1.0 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (DPPA, 1.1 mmol)、干燥的三乙胺 (TEA, 1.3 mmol) 溶于干燥的叔丁醇 (0.34 mol/L) 中，于 90  $^\circ\text{C}$  条件下反应 18 h，经柱层析法分离纯化得到 Boc 保护的胺化产物中间体 **S4**。随后将该中间体置于三氟乙酸 (TFA, 1 mol/L) 和二氯甲烷

(DCM, 1 mL) 的混合溶剂中常温反应 3 h, 再经柱层析法分离纯化得到底物 **1i**。

### 1.3 产物合成

在 10 mL 的 Schlenk 管中依次加入  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.24 mg, 0.01 mmol),  $\text{PPh}_3$  (5.24 mg, 0.02 mmol), 化合物 **1** (0.1 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (81.5 mg, 0.25 mmol) 后充入一氧化碳, 抽换气 3 次, 将异脒 **2** (0.12 mmol) 和  $\text{PivOH}$  (12  $\mu\text{L}$ , 0.1 mmol) 溶解在 1 mL 甲苯中, 注射进入反应管中。待反应完成后直接加入硅胶拌样, 真空悬干, 经柱层析色谱法分离纯化得到目标产物 **3**。

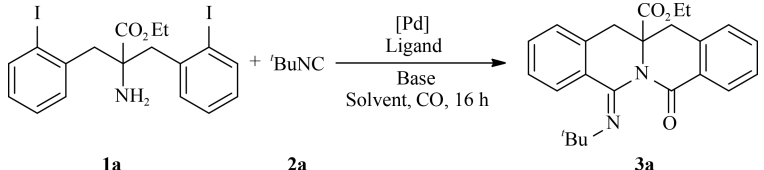
## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件筛选

选用 1, 3-双(2-碘代芳基)丙烷-2-胺 **1a** 和叔丁基异脒 **2a** 作为模板反应的原料, 在一个气球压力的一氧化碳气体氛围下, 醋酸钯/三苯基膦作为催化体系, 在碳酸铯作为碱, 甲苯作为溶剂的条件下, 80  $^{\circ}\text{C}$  反应 16 h。具体反应条件为: 将 0.1 mmol 的 **1a**, 0.12 mmol 的 **2a**, 0.01 mmol 的醋酸钯, 0.02 mmol 的三苯基膦, 0.25 mmol 的碳酸铯依次加入 1 mL 的甲苯中, 在标准大气压下充入 CO (CO 气球), 于 90  $^{\circ}\text{C}$  反应, 具体见表 1。首次以 54% 的产率拿到了目标产物 **3a** (第 1 行)。有意思的是, 虽然在反应过程中叔丁基异脒的用量只有 **1a** 的 1.2 倍, 一氧化碳是大过量的, 但是反应中未检测到双羰基化产物的生成, 也就是说叔丁基异脒的加入抑制了双羰基化反应的发生。随后, 立即对反应的温度进行了优化 (第 1~3 行), 结果表明当反应温度设置在 90  $^{\circ}\text{C}$  时, 反应效果最好 (第 2 行), 产率可达 65%。经过不同的催化体系筛选后 (第 4~5 行), 根据反应效果最终仍然选择以  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  为催化剂, 以  $\text{PPh}_3$  为配体。然后尝试在反应体系中加入水作为添加剂, 反应产率提升至

表 1 反应条件筛选

Table 1 Optimization of the reaction conditions

							
Entry	Catalyst	Ligand	Base	Additive	Solvent	$t / ^{\circ}\text{C}$	Yield <sup>1)</sup> / %
1						80	54
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PPh}_3$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$		Toluene	90	65
3						100	57
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$		$\text{Cs}_2\text{CO}_3$		Toluene	90	45
5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$						36
6			$\text{Cs}_2\text{CO}_3$		Toluene		78
7			$\text{K}_2\text{CO}_3$		Toluene		Trace
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PPh}_3$	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	$\text{H}_2\text{O}^{2)}$	Toluene	90	—
9			$\text{Cs}_2\text{CO}_3$		Dioxane		68
10			$\text{Cs}_2\text{CO}_3$		$\text{CH}_3\text{CN}$		Trace
11	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PPh}_3$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	$\text{PivOH}^{2)}$	Toluene	90	83

说明: 1) Isolated yield; 2) Additive 0.1 mmol。

78% (第 6 行)。而其他碱如碳酸钾、碳酸钠的效果远远不如碳酸铯的效果好 (第 7~8 行)。然而, 当乙腈作为溶剂时, 反应基本不能发生, 只有微量的产物生成 (第 10 行)。之后, 特戊酸代替水作为添加剂, 反应产率提高到了 83% (第 11 行)。

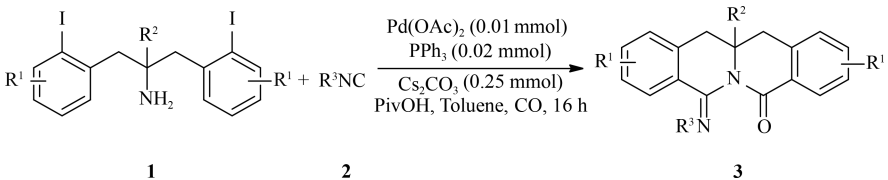
综上所述, 该反应 (0.1 mmol 规格) 的最佳反应条件为: 0.01 mmol 醋酸钯作为催化剂, 0.02 mmol 三苯基膦作为配体, 碳酸铯作为碱, 特戊酸作为添加剂, 甲苯作为溶剂, 90 °C 反应 16 h。

## 2.2 底物适用范围考察

获得最优反应条件后, 对反应的适用性进行了考察, 见表 2。首先, 考察了苯环上取代基对反应的影响。结果表明, 2-碘代芳基上有供电子基团 (如甲基、甲氧基) 与没有取代基相比, 反应效果稍差 (第 1~4 行); 而当苯环上的取代基为弱吸电子基团比如氟时, 反应效果变好, 产率可达 85% (第 5 行); 但是当苯环上的取代基为更强的吸电子基团比如酯基、硝基时, 几乎未得到目标产物 (第 6~7 行)。其中原因可能是当苯环上为弱吸电子基团时, 稍微加快了 C—I 键的氧化加成过程, 使后续异腈和一氧化碳的迁移插入进行地更加顺利; 当苯环上的取代基为强吸电子基团时, C—I 键的氧化加成过程太过迅速, 异腈和一氧化碳还未发生插入, 就迅速被体系中其他亲核试剂捕获, 造成反应体系复杂, 从而未得到目标产物。之后对异腈的种类进行考察, 实验结果表明, 大位阻异腈如金刚烷异腈也能很好地适应该反应 (第 10 行), 而 2, 6-二甲基苯基异腈则反应效果很差 (第 11 行)。

表 2 底物适用性考察

Table 2 Substrate scope of the reaction

					
Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	3	Yield/%
1	H			<b>3a</b>	83
2	3-CH <sub>3</sub>			<b>3b</b>	81
3	3, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			<b>3c</b>	75
4	4-OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<i>t</i> -Bu	<b>3d</b>	77
5	4-F			<b>3e</b>	85
6	4-NO <sub>2</sub>			Messy	—
7	4-CO <sub>2</sub> Me			Trace	—
8		CO <sub>2</sub> Me	<i>t</i> -Bu	<b>3h</b>	80
9		H	<i>t</i> -Bu	<b>3i</b>	84
10	H	CO <sub>2</sub> Et	Ad	<b>3j</b>	71
11		CO <sub>2</sub> Et	2, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Trace	—

## 2.3 反应机理研究

可能的反应机理如图 2 所示。发现只插入一个叔丁基异腈的产物 **4** 和只插入一个一氧化碳的产物 **5** 都能继续反应得到目标产物 **3a**。但当模板反应进行 1 h 后通过 TLC 点板发现只有单插入一个叔丁基异腈的产物 **4** 生成, 该结果表明反应机理是一分子异腈先进行迁移插入随后再进行一氧化碳的插

入,即使是在 CO 大过量的情况下也是如此。

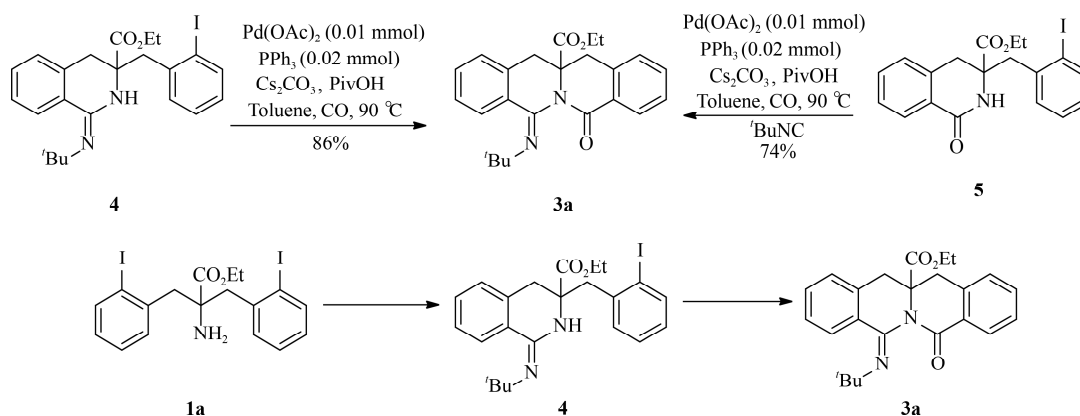


图2 反应机理研究

Fig.2 Study on reaction mechanism

## 2.4 产物表征

5-(叔丁基亚胺)-7-氧代-5,7,12,13-四氢-12aH-异喹啉 [2,3-b] 异喹啉-12a-羧酸乙酯 (**3a**), 白色固体, 32.5 mg, 产率 83%, 熔点 186~189 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27~8.25 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53~7.50 (m, 1H), 7.39~7.36 (m, 1H), 7.26~7.20 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.23~4.11 (m, 2H), 3.71~3.16 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.6, 163.9, 138.3, 134.9, 134.7, 133.2, 132.2, 129.9, 129.3, 128.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 127.0, 66.8, 62.2, 58.4, 36.5, 35.7, 29.5, 14.0; HRMS (ESI) C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [*M*+H]<sup>+</sup> 计算值 391.201 6, 实验值 391.202 6。

5-(叔丁基亚胺)-4,8-二甲基-7-氧代-5,7,12,13-四氢-12aH-异喹啉 [2,3-b] 异喹啉-12a-羧酸乙酯 (**3b**), 白色固体, 34.0 mg, 产率 81%, 熔点 123~125 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16~7.11 (m, 3H), 7.08~7.02 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.22~3.00 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.3, 166.3, 139.3, 139.0, 135.7, 133.5, 131.1, 130.8, 130.2, 128.5, 128.4, 125.2, 124.6, 123.6, 65.2, 61.7, 58.2, 38.1, 37.4, 30.0, 20.7, 19.1, 14.0; HRMS (ESI) C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [*M*+H]<sup>+</sup> 计算值 419.232 9, 实验值 419.232 1。

5-(叔丁基亚胺)-3,4,8,9-四甲基-7-氧代-5,7,12,13-四氢-12aH-异喹啉 [2,3-b] 异喹啉-12a-羧酸乙酯 (**3c**), 油状液体, 16.7 mg, 产率 75%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07~7.04 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.11~2.93 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.4, 167.2, 140.7, 139.2, 137.5, 137.2, 137.2, 134.0, 133.2, 132.5, 131.1, 129.7, 129.1, 124.8, 124.0, 65.4, 61.6, 58.1, 38.0, 37.3, 30.1, 20.4, 16.3, 15.3, 14.0; HRMS (ESI) C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [*M*+H]<sup>+</sup> 计算值 447.264 2, 实验值 447.263 5。

5-(叔丁基亚胺)-3,9-二甲氧基-7-氧代-5,7,12,13-四氢-12aH-异喹啉 [2,3-b] 异喹啉-12a-羧酸乙酯 (**3d**), 白色固体, 34.8 mg, 产率 77%, 熔点 168~172 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15~7.06 (m, 2H), 6.91~6.80 (m, 2H), 4.22~4.11 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.61~3.09 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR

(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.8, 164.0, 159.3, 158.5, 138.4, 133.2, 129.5, 129.1, 128.5, 127.3, 126.9, 121.2, 117.9, 112.1, 111.5, 67.3, 62.1, 58.5, 55.7, 55.4, 35.8, 34.8, 29.5, 14.1; HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$   $[M+H]^+$  计算值 451.222 7, 实验值 451.223 4。

5-(叔丁基亚胺)-3, 9-二氟-7-氧代-5, 7, 12, 13-四氢-12aH-异喹啉 [2, 3-*b*] 异喹啉-12a-羧酸乙酯 (**3e**), 白色固体, 36.4 mg, 产率 85%, 熔点 185~188 °C。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28~8.24 (m, 1H), 8.19~8.15 (m, 1H), 7.08~7.03 (m, 1H), 6.95~6.88 (m, 2H), 6.72~6.69 (m, 1H), 4.25~4.11 (m, 2H), 3.71~3.12 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.2, 165.8 (d,  $J=253.7$  Hz), 163.9 (d,  $J=248.7$  Hz), 163.1, 137.5 (d,  $J=8.7$  Hz), 137.3, 137.1 (d,  $J=8.7$  Hz), 132.5 (d,  $J=8.7$  Hz), 131.2 (d,  $J=8.7$  Hz), 128.4 (d,  $J=2.5$  Hz), 123.8 (d,  $J=2.5$  Hz), 115.3 (d,  $J=22.5$  Hz), 114.8, 114.7 (d,  $J=22.5$  Hz), 114.6 (d,  $J=22.5$  Hz), 66.6, 62.5, 58.5, 36.4, 35.8, 29.5, 14.0; HRMS (ESI)  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[M+H]^+$  计算值 427.182 8, 实验值 427.183 0。

5-(叔丁基亚胺)-7-氧代-5, 7, 12, 13-四氢-12aH-异喹啉 [2, 3-*b*] 异喹啉-12a-羧酸甲酯 (**3h**), 白色固体, 30.1 mg, 产率 80%, 熔点 160~163 °C。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.26~7.18 (m, 3H), 6.99 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67~3.16 (m, 4H), 1.49 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.3, 163.9, 138.4, 134.8, 134.7, 133.3, 132.2, 130.0, 129.4, 128.7, 128.5, 127.9, 127.5, 127.1, 66.9, 58.5, 53.2, 36.6, 35.6, 29.6; HRMS (ESI)  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$   $[M+H]^+$  计算值 377.186 0, 实验值 377.186 0。

7-(叔丁基亚胺)-7, 12, 12a, 13-四氢-5H-异喹啉 [2, 3-*b*] 异喹啉-5-酮 (**3i**), 白色固体, 26.7 mg, 产率 84%, 熔点 206~209 °C。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15~8.11 (m, 2H), 7.49 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 3H), 6.99 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.30~4.25 (m, 1H), 3.71~3.65 (m, 1H), 3.28~3.20 (m, 1H), 2.96~2.68 (m, 2H), 1.44 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 162.6, 144.0, 135.1, 135.1, 132.6, 131.8, 128.9, 127.7, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.2, 125.7, 55.9, 54.2, 32.2, 30.6, 29.2; HRMS (ESI)  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$   $[M+H]^+$  计算值 319.180 5, 实验值 319.181 3。

5-(((3*r*)-金刚烷-1-基)亚胺)-7-氧代-5, 7, 12, 13-四氢-12aH-异喹啉 [2, 3-*b*] 异喹啉-12a-羧酸乙酯 (**3j**), 油状液体, 32.9 mg, 产率 71%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28~8.26 (m, 1H), 8.16 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.52~7.50 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.26~7.19 (m, 3H), 6.98 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.23~4.12 (m, 2H), 3.73~3.14 (m, 4H), 2.32~2.29 (m, 3H), 2.01~1.99 (m, 6H), 1.76~1.66 (m, 6H), 1.15 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.6, 164.2, 138.0, 135.0, 134.9, 133.2, 132.4, 129.9, 129.5, 128.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.0, 66.9, 62.2, 59.2, 41.9, 36.9, 36.5, 35.7, 29.8, 14.1; HRMS (ESI)  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$   $[M+H]^+$  计算值 469.248 6, 实验值 469.249 6。

### 3 结 论

通过一锅法实现了一分子异腈和一分子一氧化碳的依次插入, 以中等到良好的产率生成了一系列异喹啉酮四环化合物。该反应条件温和, 但底物适用范围稍有局限。另外, 该反应证明了一氧化碳虽然大过量的存在, 但是在相同的化学环境中仍然是异腈优先发生插入反应。

## 参考文献:

- [1] CHAKRABARTY S, CHOUDHARY S, DOSHI A, et al. Catalytic isonitrile insertions and condensations initiated by RNC-X complexation[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2014, 356(10): 2135-2196.
- [2] LYGIN A V, DE MEIJERE A. Isocyanides in the synthesis of nitrogen heterocycles[J]. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2010, 49(48): 9094-9124.
- [3] CHEN Z K, WANG L C, WU X F. Carbonylative synthesis of heterocycles involving diverse CO surrogates[J]. *Chemical Communications*, 2020, 56(45): 6016-6030.
- [4] MA K Q, MARTIN B S, YIN X L, et al. Natural product syntheses *via* carbonylative cyclizations[J]. *Natural Product Reports*, 2019, 36(1): 174-219.
- [5] WU X F, NEUMANN H, BELLER M. Synthesis of heterocycles *via* palladium-catalyzed carbonylations[J]. *Chemical Reviews*, 2013, 113(1): 1-35.
- [6] VLAAR T, RUIJTER E, MAES B U, et al. Palladium-catalyzed migratory insertion of isocyanides: an emerging platform in cross-coupling chemistry [J]. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2013, 52(28): 7084-7097.
- [7] WANG J, LI D, LI J, et al. Advances in palladium-catalysed imidoxylation cyclization of functionalized isocyanides for the construction of N-heterocycles[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2021, 19(31): 6730-6745.
- [8] SHEN C R, WU X F. Palladium-catalyzed carbonylative multicomponent reactions[J]. *Chemistry*, 2017, 23(13): 2973-2987.
- [9] CHENG S D, LUO Y, YU T, et al. Palladium-catalyzed four-component cascade imidoxy-carbamoylation of unactivated alkenes[J]. *ACS Catalysis*, 2022, 12(2): 837-845.
- [10] KULKARNI M R, GAIKWAD N D. Recent advances in synthesis of 3, 4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one[J]. *ChemistrySelect*, 2020, 5(27): 8157-8184.
- [11] MURASHIGE R, OHTSUKA Y, SAGISAWA K, et al. Versatile synthesis of 3, 4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one derivatives *via* intra-molecular Friedel-Crafts reaction with trifluoromethanesulfonic acid[J]. *Tetrahedron Letters*, 2015, 56(23): 3410-3412.
- [12] IN J, HWANG S, KIM C, et al. Synthesis of 3, 4-dihydroisoquinolin-1-ones from N-boc-( $\beta$ -arylethyl)carbamates *via* isocyanate intermediates[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 2013(5): 965-971.
- [13] RAJA E K, NILSSON LILL S O, KLUMPP D A. Friedel-crafts-type reactions with ureas and thioureas[J]. *Chemical Communications*, 2012, 48(65): 8141-8143.
- [14] SAKURAI H, PREEDASURIYACHAI P, CHAVASIRI W. Aerobic oxidation of cyclic amines to lactams catalyzed by PVP-stabilized nanogold[J]. *Synlett*, 2011(8): 1121-1124.
- [15] KOLOS A V, NELYUBINA Y V, SUNDARARAJU B, et al. Synthesis of overloaded cyclopentadienyl rhodium (III) complexes *via* cyclotetramerization of *tert*-butylacetylene[J]. *Organometallics*, 2021, 40(22): 3712-3719.
- [16] GROSS U, KOOS P, O'BRIEN M, et al. A general continuous flow method for palladium catalysed carbonylation reactions using single and multiple tube-in-tube gas-liquid microreactors[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014, 2014(29): 6418-6430.
- [17] HU H, XIE Z Q, LUO S, et al. Stirring-controlled mono or double aminocarbonylation of 1, 3-bis(2-iodoaryl)propan-2-amines[J]. *Tetrahedron Letters*, 2018, 59(11): 1034-1037.

(责任编辑:谭晓荷)