

• 研究论文 •

1-取代异喹啉合成新方法的研究

陈国英 卢胜梅 周永贵*

(中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

摘要 在氯代甲酸苄酯活化下, 利用格氏试剂对异喹啉进行亲核加成, 得到 1-取代-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉, 然后在 Pd/C/HCO₂NH₄ 体系中进行芳构化, 得到 1-取代异喹啉. 采用同样的方法, 一些 2-取代的喹啉也能被合成.

关键词 亲核加成; 钯碳; 芳构化

A New Synthetic Method of 1-Substituted Isoquinolines

CHEN, Guo-Ying LU, Sheng-Mei ZHOU, Yong-Gui*

(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023)

Abstract A series of 1-substituted isoquinolines were synthesized through the nucleophilic addition reaction of Grignard reagents to isoquinolines under the activation of benzyl chloroformate and aromatization in the presence of Pd/C.

Keywords nucleophilic addition; Pd/C; aromatization

异喹啉及其衍生物是一类重要的生物碱, 具有重要的生理活性, 广泛应用于医药、农药等领域, 因此异喹啉衍生物的合成受到了广泛关注^[1]. 文献[2]中合成 1-取代异喹啉衍生物的方法一般可分为两类: 一是通过关环反应构建异喹啉骨架, 如 Bischler-Napieralski, Pictet-Grams, Pictet-Spengler, Pomeranz-Fritish 法; 二是从异喹啉出发, 通过加成反应得到 1-取代异喹啉, Kurth 和 Miller 等^[3]从异喹啉出发, 经过 Reissert 反应后和卤代烃在 LDA 条件下反应, 再水解脱掉氧基和氮上的基团, 得到 1-取代的异喹啉. 这些方法一般路线较长且总的收率不高, 尤其关环步骤收率较低, 并且底物范围局限性较大. 我们小组^[4]一直在探索对 1-取代异喹啉和 2-取代喹啉的不对称氢化, 想找到一条有效、简便的方法合成 1-取代异喹啉衍生物. 本文中我们从商业提供的异喹啉出发, 在氯代甲酸苄酯活化下和格氏试剂反应得到新化合物 2-苄氧羰基保护的 1-取代的 1,2-二氢异喹啉(**1b**~**1d**, **1f**~**1i**), 然后用 Pd/C/HCO₂NH₄ 体系进行芳构化, 得到一系列 1-取代的异喹啉(**2a**~**2i**). 该方法操作简单, 合

成路线短, 可以以较高的收率得到各种 1-取代异喹啉. 通常认为第一步反应可能经过一个正离子中间体, 然后再亲核加成; 第二步反应是先脱去保护基, 再发生脱氢芳构化反应(Scheme 1). 脱氢芳构化反应一般分为两类: 一类是氧化脱氢芳构化^[5]; 另一类是直接催化脱氢芳构化^[6]. Pd/C 是常用的脱 Cbz 保护基的试剂, 又可以脱氢芳构化^[7], 所以选用 Pd/C/HCO₂NH₄ 体系进行芳构化.

1 实验部分

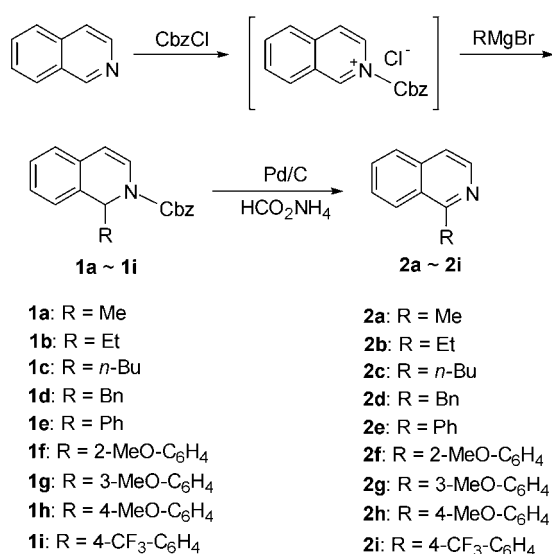
1.1 仪器与试剂

使用 BRUKER DRX 400 核磁共振仪, TMS 为内标, 氘代氯仿为溶剂; Mariner 5303 (Applied Biosystems, USA)高分辨质谱仪.

Pd/C 从 Acros 购得, 其它试剂均为国产分析纯试剂, 异喹啉使用前蒸馏过; 氯代甲酸苄酯和卤代烃直接使用.

* E-mail: ygzhou@dicp.ac.cn

Received February 14, 2006; revised April 10, 2006; accepted May 23, 2006.



Scheme 1

1.2 合成 1-取代-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉

以合成 1-正丁基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1c**)为例: 氮气保护下在一个 50 mL 反应瓶中, 加入镁(86 mg, 3.6 mmol), 几粒碘, 10 mL 干燥的乙醚。滴加正丁基溴(493 mg, 0.38 mL, 3.6 mmol), 加毕, 室温搅拌 30 min, 制备好格氏试剂备用。氮气保护下的 100 mL 反应瓶中, 加入异喹啉(315 mg, 2.4 mmol), 再加入 30 mL 干燥的乙醚。冷却至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后, 将制备好的格氏试剂滴加到异喹啉中, 继续搅拌 10 min, 滴加氯甲酸苄酯(494 mg, 0.42 mL, 2.9 mmol)。加毕, 5 min 后撤去冷浴。TLC 跟踪反应, 原料消失后, 加入饱和氯化铵溶液 40 mL, 乙醚(20 mL \times 2)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 剩余物柱层析, 得到淡黄色油状物 **1c** 724 mg (收率 94%)。其它化合物的合成采用类似的操作进行。化合物 **1a**~**1i** 的谱图数据如下:

1-甲基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1a**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 5.23~5.28 (m, 2H), 5.32, 5.47 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.78, 5.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80, 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02~7.41 (m, 8H).

1-乙基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1b**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.78~0.87 (m, 3H), 1.63~1.73 (m, 2H), 5.16~5.28 (m, 3H), 5.79, 5.91 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.83~7.40 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 10.1, 28.2, 28.8, 57.1, 57.6, 68.0, 109.0, 109.3, 124.7, 124.8, 125.0, 125.5, 126.5, 126.7, 126.9, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 130.3, 132.7, 136.3, 153.1, 153.9. HRMS calcd for C₁₉H₁₉NO₂ ($M^+ + 1$) 294.1489, found 294.1465.

1-正丁基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1c**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.77~0.85 (m, 3H), 1.18~1.25 (m, 4H), 1.61~1.66 (m, 2H), 5.20~5.35 (m, 3H), 5.81, 5.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.82~7.41 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.2, 22.7, 22.8, 27.7, 34.9, 35.5, 55.9, 56.4, 68.0, 68.1, 69.9, 109.2, 109.4, 124.6, 124.8, 125.0, 125.5, 126.4, 126.6, 126.8, 127.0, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 130.3, 133.1, 133.2, 136.3, 153.1, 153.8. HRMS calcd for C₂₁H₂₃NO₂ ($M^+ + 1$) 322.1802, found 322.1774.

1-苄基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1d**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.74~2.97 (m, 2H), 4.76~5.16 (m, 2H), 5.37~5.52 (m, 1H), 5.81, 5.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.59, 6.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.97~7.38 (m, 14H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 41.0, 41.6, 57.4, 58.1, 68.0, 68.1, 108.9, 109.4, 124.4, 124.7, 125.0, 125.1, 126.6, 127.0, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 129.9, 130.1, 131.7, 137.2, 152.8, 153.6. HRMS calcd for C₂₄H₂₁NO₂ ($M^+ + 1$) 356.1645, found 356.1620.

1-苯基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1e**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.16~5.29 (m, 2H), 5.86, 5.92 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.33, 6.52 (s, 1H), 6.89~7.34 (m, 15H).

1-(2-甲氧基苯基)-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1f**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.67 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 5.05~5.26 (m, 2H), 5.78, 5.86 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.78~7.51 (m, 14H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 52.6, 55.4, 55.9, 68.0, 107.6, 107.8, 110.8, 111.3, 121.1, 121.3, 125.1, 125.2, 126.0, 126.6, 126.8, 127.3, 127.5, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 128.7, 129.2, 133.5, 136.1, 152.9, 154.0, 154.1, 154.9. HRMS calcd for C₂₄H₂₁NO₃ ($M^+ + 1$) 372.1594, found 372.1573.

1-(3-甲氧基苯基)-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1g**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.68 (d, $J=24.2$ Hz, 3H), 5.17~5.29 (m, 2H), 5.85, 5.92 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.29, 6.49 (s, 1H), 6.73~7.35 (m, 14H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 55.2, 58.2, 59.3, 68.3, 108.8, 109.1, 112.6, 112.9, 113.3, 119.0, 119.7, 125.0, 125.2, 125.4, 125.9, 127.3, 127.4, 127.5, 128.1, 128.3, 128.5, 128.7, 129.6, 130.3, 131.7, 136.0, 143.6, 144.3, 153.3, 159.7. HRMS calcd for C₂₄H₂₁NO₃ ($M^+ + 1$) 372.1594, found 372.1572.

1-(4-甲氧基苯基)-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1h**): $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.74 (s, 3H), 5.16~5.29 (m, 2H), 5.85, 5.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.29, 6.49 (s, 1H), 6.72~6.87 (m, 2H), 7.05~7.35 (m, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 55.4, 57.7, 58.6, 68.3, 109.0, 113.9,

124.8, 125.1, 125.3, 125.8, 127.4, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 128.8, 130.4, 132.1, 134.5, 136.1, 153.4, 159.2. HRMS calcd for $C_{24}H_{21}NO_3$ ($M^+ + 1$) 372.1594, found 372.1580.

1-(4-三氟甲基苯基)-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1i**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 5.03~5.18 (m, 2H), 5.74, 5.82 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.24, 6.46 (s, 1H), 6.79~7.57 (m, 15H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 57.9, 59.0, 68.5, 108.7, 109.0, 124.8, 125.4, 125.6, 126.9, 127.2, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 129.8, 130.0, 130.2, 130.9, 131.2, 135.6, 135.8, 145.7, 146.5, 153.3, 153.5; HRMS calcd for $C_{24}H_{19}NO_2F_3$ ($M^+ + 1$) 410.1362, found 410.1346

1.3 1-取代-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉的脱保护芳构化合成 1-烷基异喹啉

以合成 1-正丁基-异喹啉(**2c**)为例: 称量 1-正丁基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉 100 mg (0.31 mmol), Pd/C 30 mg, 甲酸胺 59 mg (0.93 mmol, 3 equiv.)加入反应瓶中, 再加入甲醇加热回流. TLC 跟踪反应, 当原料消失时, 停止反应. 过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析, 得淡黄色液体 **2c** 49 mg(收率 86%). 其它化合物的合成采用相同操作. 化合物 **2a**~**2i** 的谱图数据如下:

1-甲基-异喹啉(**2a**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.97 (s, 3H), 7.51~7.52 (m, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.59~7.70 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=5.8$ Hz, 1H).

1-乙基-异喹啉(**2b**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.45 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 3.35 (q, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.51 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.57~7.69 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=5.7$ Hz, 1H).

1-正丁基-异喹啉(**2c**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0.98 (t, $J=3.6$ Hz, 3H), 1.47~1.55 (m, 2H), 1.81~1.89 (m, 2H), 3.28~3.32 (m, 3H), 7.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.56~7.67 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=5.7$ Hz, 1H).

1-苄基-异喹啉(**2d**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 4.68 (s, 2H), 7.16~7.18 (m, 1H), 7.23~7.28 (m, 4H), 7.52~7.63 (m, 3H), 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.8$ Hz, 1H).

1-苄基-异喹啉(**2e**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.47~7.55 (m, 4H), 7.64~7.71 (m, 4H), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.7$ Hz, 1H).

1-(2-甲氧基苯基)-异喹啉(**2f**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.69 (s, 3H), 7.05~7.12 (m, 2H), 7.38~7.40 (m, 1H), 7.45~7.49 (m, 2H), 7.65~7.70 (m, 3H), 7.86 (d, $J=$

8.2 Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.7$ Hz, 1H).

1-(3-甲氧基苯基)-异喹啉(**2g**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.87 (s, 3H), 7.24~7.27 (m, 1H), 7.42~7.45 (m, 2H), 7.53~7.68 (m, 2H), 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=5.7$ Hz, 1H).

1-(4-甲氧基苯基)-异喹啉(**2h**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H), 7.05~7.07 (m, 2H), 7.52~7.68 (m, 5H), 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=5.7$ Hz, 1H).

1-(2-三氟甲基苯基)-异喹啉(**2i**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.56~7.60 (m, 1H), 7.70~7.75 (m, 2H), 7.79~7.85 (m, 4H), 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H).

1.4 合成 2-取代的喹啉

采用合成 1-取代的异喹啉同样的操作. 化合物 **3a**~**3c**, **4a**~**4c** 的谱图数据如下:

2-乙基-1-苄氧羰基-1,2-二氢喹啉(**3a**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.34~1.49 (m, 2H), 4.93~4.94 (m, 1H), 5.16~5.28 (m, 2H), 5.96~6.00 (m, 1H), 6.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.00~7.02 (m, 2H), 7.13~7.17 (m, 1H), 7.24~7.59 (m, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 10.0, 26.4, 54.3, 67.8, 124.4, 124.9, 126.3, 127.5, 127.6, 128.1, 128.2, 128.7, 130.0, 134.7, 136.5, 154.6. HRMS calcd for $C_{19}H_{19}NO_2$ ($M^+ + 1$) 294.1489, found 294.1476.

2-甲基-1-苄氧羰基-1,2-二氢喹啉(**3b**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 5.19~5.39 (m, 3H), 6.02~6.05 (m, 1H), 6.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.10~7.11 (m, 2H), 7.24~7.25 (m, 1H), 7.37~7.71 (m, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 18.7, 49.1, 67.7, 124.2, 124.3, 124.5, 126.3, 127.0, 127.5, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 130.6, 136.3, 154.0. HRMS calcd for $C_{18}H_{17}NO_2$ ($M^+ + 1$) 280.1332, found 280.1329

2-苄基-1-苄氧羰基-1,2-二氢喹啉(**3c**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 5.21~5.33 (m, 2H), 6.14~6.17 (m, 2H), 6.62 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.03~7.54 (m, 14H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 55.9, 68.1, 124.5, 124.7, 125.5, 126.5, 127.2, 127.4, 128.0, 128.2, 128.4, 128.7, 134.8, 136.2, 139.7, 154.7. HRMS calcd for $C_{23}H_{19}NO_2$ ($M^+ + 1$) 342.1489, found 342.1500

2-乙基-喹啉(**4a**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.40 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 3.00 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

2-甲基-喹啉(**4b**): 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ :

2.73 (s, 3H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J=7.3$ Hz, 2H).

2-苯基-喹啉(**4c**): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.51~7.52 (m, 4H), 7.67~7.71 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12~8.18 (m, 4H).

2 结果与讨论

首先, 在氯代甲酸苄酯活化下, 采用锂试剂对异喹啉的碳氮双键进行加成反应来合成 1-取代-1,2-二氢异喹啉^[8]. 以正丁基锂作亲核试剂进行该反应, 虽然有所要的产物生成, 但收率低(37%). 尝试用格氏试剂正丁基溴化镁作亲核试剂来进行反应, 用乙醚作溶剂, 反应进行完全, 取得了 94%的收率. 在同样的条件下, 其他烷基取代的二氢异喹啉都有较好的收率(表 1, Entries 1~4). 当在同样的条件以苯基溴化镁作亲核试剂来合成 1-苯基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉时, 反应进行不完全, 只有 53%收率; 当改用 THF 作溶剂时, 反应可以顺利进行, 有较高的收率(Entry 5). 接下来, 以 THF 为溶剂, 合成了其他芳基取代的 1,2-二氢异喹啉(Entries 6~9). 需要说明的是, 如果不加氯甲酸苄酯, 苯基溴化镁和异喹啉即使在回流条件下, 也不能生成 1-苯基-1,2-二氢异喹啉(Eq. 1).

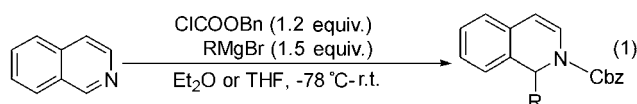


表 1 合成化合物 **1a**~**1i**^a

Table 1 The synthesis of compounds **1a**~**1i**

Entry	R	Yield of 1 /%
1	Me	70 (1a)
2	Et	78 (1b)
3	<i>n</i> -Bu	94 (1c)
4	Bn	78 (1d)
5	Ph	80 (1e)
6	2-MeOC ₆ H ₄	78 (1f)
7	3-MeOC ₆ H ₄	90 (1g)
8	4-MeOC ₆ H ₄	80 (1h)
9	4-CF ₃ C ₆ H ₄	87 (1i)

^a Et₂O was used as solvent in Entries 1~4, while THF was used in Entries 5~9. In Entries 1 and 6, the Grignard reagents were prepared by the corresponding iodides.

我们以 1-正丁基-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉(**1c**)为标准底物, 进行脱保护芳构化反应(Eq. 2). 首先, 尝试 Pd/

C/H₂ 体系, 用甲醇作溶剂, 室温反应 5 h, 只有 35%的转化率, 并且有其它未知的化合物生成. 我们推测反应过程可能是底物在 Pd/C/H₂ 存在下, 先脱掉保护的苄氧羰基, 然后再脱氢芳构化. 那么氢气大大过量可能会阻止反应物的脱氢过程, 所以我们采用 H₂ 的替代物甲酸胺作为氢供体. 以乙醇为溶剂, Pd/C 与底物的质量比为 30%, 5 equiv.的甲酸胺, 在回流条件下, 反应 3 h 后, TLC 检测原料完全转化, 收率是 85%(表 2, Entry 1). 当用甲醇作溶剂时, 反应 1 h 后, 原料已经完全转化, 有 89%的收率. 可以看出, 甲醇作溶剂反应速度加快, 是该反应的最佳溶剂选择. 接下来, 以甲醇作溶剂, 考察甲酸胺的量对反应的影响. 当减少甲酸胺的量至 3 equiv.时, 反应 1 h 后, 原料也能完全转化, 收率 86%. 接着我们考察了 Pd/C 的量对反应的影响, 减少 Pd/C 的量为 20%, 在 3 equiv.甲酸胺, 甲醇条件下, 反应 24 h, 转化率为 75%; 而当 Pd/C 量降为 10%, 转化率只有 24%, Pd/C 的量对反应有较大的影响. 最后选择 Pd/C 量为 30%, 3 equiv.的甲酸胺, 甲醇作溶剂来进行实验(Eq. 2).

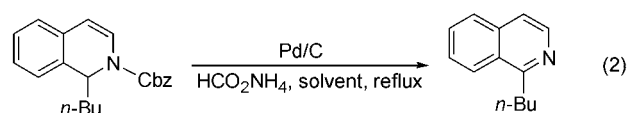


表 2 合成化合物 **2c** 的条件优化^a

Table 2 Screen the conditions of the synthesis of compound **2c**

Entry	Time/h	HCO ₂ NH ₄ (equiv.)	Solvent	Isolate yield of 2c /%
1	3	5	EtOH	85
2	1	5	MeOH	89
3	1	3	MeOH	86

^a All reactions were performed on a 0.31 mmol scale. The ratio of catalyst was 30 wt%.

在以上的优化条件下, 我们考察了其它取代的 1,2-二氢异喹啉的芳构化反应(Eq. 3). 当 1-位是甲基(**2a**)和乙基(**2b**)取代时, 反应都不能进行完全, 所以我们增加甲酸胺的量到 10 equiv.来进行反应, 1-甲基-1,2-二氢异喹啉仍然不能转化完全, 只有 51%的收率(表 3, Entry 1), 而 1-乙基-1,2-二氢异喹啉有 80%的收率(Entry 2); 可以看出, 碳链越短, 芳构化反应越不易进行. 当 1-位是苯基取代时反应也能顺利进行(Entry 4). 而当 1-位是芳基取代时, 芳环上取代基的电子效应对反应有较大的影响, 供电子的取代基对反应有利(Entries 5~8), 而缺电子的取代基对反应不利, 当对位是 CF₃ 取代时, 即使增加甲酸胺的量到 10 equiv., 反应也不能进行完全, 只有 34%收率(表 3, Entry 9).

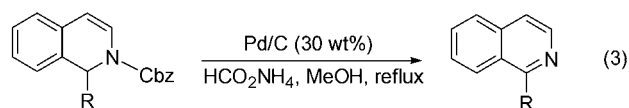
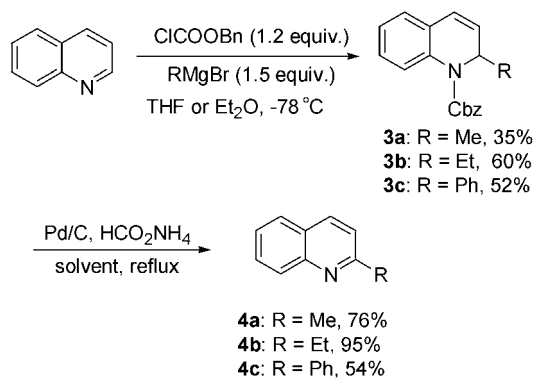
表3 合成化合物 2a~2i^a

Table 3 The synthesis of compounds 2a~2i

Entry	R	HCO ₂ NH ₄ (equiv.)	Isolated yield of 2/%
1	Me	10	51 (2a)
2	Et	10	80 (2b)
3	<i>n</i> -Bu	3	86 (2c)
4	Bn	3	82 (2d)
5	Ph	3	76 (2e)
6	2-MeOC ₆ H ₄	3	95 (2f)
7	3-MeOC ₆ H ₄	3	74 (2g)
8	4-MeOC ₆ H ₄	3	80 (2h)
9	4-CF ₃ C ₆ H ₄	10	34 (2i)

^a All reactions were performed on a 0.31 mmol scale. The ratio of catalyst was 30 wt%.

我们又尝试应用这种方法来合成 2-取代喹啉衍生物,发现此反应可以顺利进行,只是收率比异喹啉的低一些,如烷基和芳基取代的 3a, 3b, 3c 都可以通过该路线得到目标产物,但有少量的副产物 1,2,3,4-四氢喹啉生成(Scheme 2).



Scheme 2

3 结论

我们研究了一种从异喹啉出发简便合成 1-取代异喹啉的方法:先在氯甲酸苄酯存在下,用便宜易得的格氏试剂对异喹啉进行亲核加成,得到 1-取代-2-苄氧羰基-1,2-二氢异喹啉;再用 Pd/C/HCO₂NH₄ 体系脱去保护基芳构化,得到 1-取代的异喹啉.这种方法操作比较简便,并且总的收率较高,同时,这种方法也可用于一些 2-位取代喹啉的合成.

References

- Frisch, K.; Landa, A.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6058.
- Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.
- (a) Lorsbach, B. A.; Miller, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8716.
(b) Lorsbach, B. A.; Bandanoff, J. T.; Miller, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2244.
- (a) Lu, S. M.; Han, X. W.; Zhou, Y. G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 909.
(b) Wang, W. B.; Lu, S. M.; Yang, P. Y.; Han, X. W.; Zhou, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536.
- Wang, B. X.; He, T.; Li, C.; Hu, H. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 794 (in Chinese).
(王炳祥, 何婷, 李邨, 胡宏文, 有机化学, **2003**, *23*, 794.)
- (a) Zhang, D.; Wu, L. Z.; Zhang, L.; Han, X.; Yang, Q. Z.; Zhang, L. P.; Tung, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3440.
(b) Lu, S. M.; Han, X. W.; Zhou, Y. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 634 (in Chinese).
(卢胜梅, 韩秀文, 周永贵, 有机化学, **2005**, *25*, 634.)
- (a) Cossy, J.; Belotti, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2557.
(b) Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955.
- (a) Alexakis, A.; Amiot, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2117.
(b) Amiot, F.; Cointeaux, L.; Silve, E. J.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8221.

(Y0602143 QIN, X. Q.; LING, J.)