

# 铜催化苯甲酰胺与烷基偶氮试剂环化合成含 $\alpha$ -取代季碳中心异喹啉二酮

邓佑林 唐石\* 袁莉 李增增 王良能 李立洋

黄桂秀 刘盈盈 吴伊婷 付丽

(吉首大学化学化工学院 湖南 吉首 416000)

**摘要** 发展了一种苯甲酰胺自由基自由基环化制备 $\alpha$ -官能化叔烷基取代的异喹啉二酮的新反应。此环化反应以偶氮试剂为 $\alpha$ -取代叔烷基自由基源物质,利用碘化亚铜/空气体系催化 $N$ -烷基- $N$ -甲基丙烯酰基苯甲酰胺发生环化,经过串联自由基加成/环化/碳-碳键形成过程,一步构建了三重碳-碳键,以41%~71%的产率合成了一系列异喹啉二酮及其衍生物。特别值得提出的是,此研究发展了一种新型 $\alpha$ -官能叔烷基自由基源物质,发现了一种同时引入两个 $\alpha$ -官能叔烷基片段的串联新反应。反应底物适应范围广,反应高效,催化体系廉价实用,为具有潜在药用价值的含 $\alpha$ -取代季碳中心的异喹啉二酮及衍生物的合成提供了一条廉价、简单、快捷的新途径。

**关键词** 异喹啉二酮;苯甲酰胺;串联环化;铜催化;烷基偶氮试剂

中图分类号:O664

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2017)03-0330-08

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2017.03.160220

发展廉价、条件温和的碳碳键构建新方法仍然是当今研究的一个热门领域<sup>[1-2]</sup>。近些年,廉价金属(如铜铁等)催化的烯炔串联自由基双官能团化“一步”构筑双重碳碳键的方法受到众多的关注。目前,烯炔自由基双官能团化反应中常用的自由基前体包括,有机羧酸及其衍生物<sup>[3]</sup>、三氟甲基类试剂(如Togni试剂<sup>[4]</sup>)等。需要强调的是烷基偶氮试剂[如1,1-偶氮双(环己烷甲腈)]及其衍生物是一类易得、低毒的化合物,它们能在较温和的温度条件下,分解并释放出氮气而生成 $\alpha$ -取代叔烷基自由基,进而可以介导烯炔进行双官能团化反应。但是,关于偶氮试剂参与的烯炔自由基双官能团化的报道仍然较少<sup>[5-6]</sup>。本文发展了一类以1,1-偶氮双(环己烷甲腈)参与的 $N$ -甲基丙烯酰基- $N$ -丁基苯甲酰胺有氧环化合成7-叔烷基异喹啉二酮的反应。

异喹啉二酮及其衍生物广泛分布在自然界中,是许多具有潜在生理活性化合物的重要构建骨架(图1)<sup>[7-8]</sup>。目前一些研究组利用烯炔的双官能团化反应已经实现了含氟基团取代的异喹啉-1,3-二酮骨架的构筑<sup>[9-14]</sup>,例如,2013年,Nevado等<sup>[12]</sup>利用Togni试剂/ $n$ -Bu<sub>4</sub>NI反应体系,实现了 $N$ -丙烯酰基- $N$ -

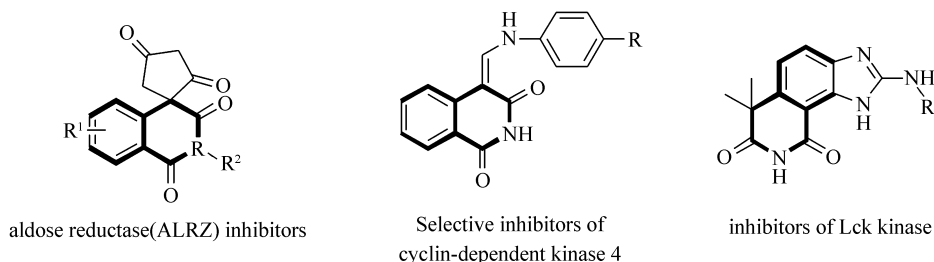


图1 几种具有生理活性的异喹啉二酮衍生物

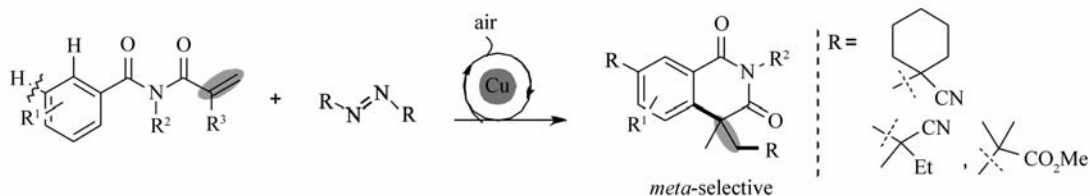
Fig. 1 Selected examples of biologically active isoquinoline-1,3-dione derivatives

2016-05-26 收稿,2016-07-21 修回,2016-09-21 接受

国家自然科学基金资助项目(21462017),吉首大学研究生科研创新项目资助(JGY201636),吉首大学科技处研究生科研項目(15JDY001),湖南省研究生培养创新基地(2014KFXM06)

通讯联系人:唐石,副教授; Tel/Fax:0743-8563911; E-mail:stang@jsu.edu.cn; 研究方向:有机催化与合成

烷基苯甲酰胺串联环化合成了三氟甲基化异喹啉-1,3-二酮衍生物。最近,我们课题组<sup>[14]</sup>发展了一条简单、绿色、便捷的通过可见光诱导实现烯烃双官能化方法,合成了一系列多氟取代的异喹啉-1,3-二酮类化合物。在此基础上,我们发展了一种铜催化1,1-偶氮双(环己烷甲腈)与烯烃发生串联自由加成/环化/碳碳键形成反应,实现了一系列7-位 $\alpha$ -取代叔烷基化异喹啉二酮衍生物的快速合成(Scheme 1)。



Scheme 1 Synthesis of 7-tert-alkylated isoquinolinediones

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

AVANCE 400(或500) MHz 型超导傅里叶数字化核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);GC-MS-QP2010 型质谱仪(日本岛津公司);RE-52AA 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);XT5A 型显微熔点仪(北京市科仪电光学仪器厂)。

所用的芳基酰氯、草酰氯、烷基胺和偶氮试剂购自阿拉丁试剂公司或百灵威试剂公司,其它试剂除标明外均为分析纯。实验中所需的原料 *N*-丙烯酰基-*N*-丁基苯甲酰胺(**1a**~**1i**)参照相关文献[12-13]报道方法合成得到。

### 1.2 目标产物3的合成

以产物**3a**合成为例,在封管中依次加入 *N*-丙烯酰基-*N*-丁基苯甲酰胺(**1a**)(0.3 mmol)、1,1-偶氮双(环己烷甲腈)(**2a**)(1.2 mmol)、碘化亚铜(0.06 mmol)、 $K_3PO_4$ (0.6 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺 DMF(2.0 mL)作为溶剂,在90℃的油浴锅中反应。反应结束后(通常10 h),加入乙酸乙酯,然后利用食盐水洗,水相再用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥,浓缩,利用柱层析法分离,石油醚/乙酸乙酯(体积比7:1)梯度洗脱,得无色液体产物**3a**。

### 1.3 产物的表征数据

产物**3a**: 无色油状物;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 8.34(d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.85(dd,  $J = 8.3$ , 2.2 Hz, 1H), 7.54(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.06~3.98(m, 2H), 2.73(d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.32(d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 1.99~1.72(m, 10H), 1.72~1.48(m, 5H), 1.49~1.28(m, 6H), 1.30~1.00(m, 6H), 0.96(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR(101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 175.3, 163.4, 141.8, 140.9, 131.6, 127.5, 125.9, 125.2, 122.2, 121.4, 49.7, 45.6, 44.1, 40.7, 38.2, 37.4, 36.9, 35.8, 33.7, 30.9, 29.6, 24.8, 24.7, 23.5, 23.1, 22.7, 22.5, 20.3, 13.8; HRMS(ESI) 计算值  $C_{29}H_{38}N_3O_2 [M + H]^+$ : 460.2959, 实测值: 460.2961。

产物**3b**: 无色油状物;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 8.32(s, 1H), 7.57(s, 1H), 4.08~3.88(m, 2H), 2.72(d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.26(d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.00~1.83(m, 7H), 1.68~1.56(m, 15H), 1.45~1.33(m, 5H), 0.96(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR(101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 174.7, 162.8, 142.1, 139.8, 137.9, 130.2, 128.1, 123.7, 121.3, 120.5, 49.6, 45.5, 41.9, 40.8, 38.3, 36.9, 35.9, 35.2, 34.8, 33.5, 29.5, 24.9, 24.7, 23.1, 23.0, 22.6, 22.5, 20.3, 13.8; HRMS(ESI) 计算值  $C_{29}H_{37}ClN_3O_2 [M + H]^+$ : 494.2569, 实测值: 494.2573。

产物**3c**: 无色油状物;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 8.33(d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.86(dd,  $J = 8.3$ , 2.3 Hz, 1H), 7.53(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.41(s, 3H), 2.73(d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.28(d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 1.98~1.77(m, 10H), 1.62(s, 3H), 1.53~1.31(m, 6H), 1.21(dd,  $J = 9.2, 4.9$  Hz, 2H), 1.09~

0.99 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 175.5, 163.7, 141.8, 141.1, 131.6, 127.4, 125.9, 125.2, 122.2, 121.3, 50.5, 45.6, 44.1, 38.0, 37.4, 37.1, 36.9, 36.2, 33.2, 27.5, 24.8, 24.7, 23.5, 22.8, 22.5; HRMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  [M + H] $^+$ : 418.2490, 实测值: 418.2489。

产物 3d: 无色固体, mp 128 ~ 129  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.36 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J$  = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.56 ~ 7.44 (m, 3H), 7.35 ~ 7.20 (m, 3H), 5.32 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 2.66 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 2.32 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 2.25 ~ 2.14 (m, 2H), 1.94 ~ 1.17 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 175.2, 163.5, 141.9, 140.8, 136.5, 131.8, 129.4, 128.4, 127.6, 126.1, 125.0, 122.2, 121.4, 50.1, 45.6, 44.1, 44.0, 38.2, 37.5, 36.9, 35.2, 33.5, 29.5, 25.6, 24.8, 24.6, 23.5, 22.5, 22.4; HRMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$  [M + H] $^+$ : 494.2803, 实测值: 494.2805。

产物 3h: 无色油状物;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.30 (dd,  $J$  = 21.1, 2.2 Hz, 1H), 7.80 ~ 7.74 (m, 1H), 7.59 ~ 7.46 (m, 1H), 4.07 ~ 3.94 (m, 2H), 2.84 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 0.6H), 2.66 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 0.4H), 2.42 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 0.4H), 2.22 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 0.6H), 2.11 ~ 1.97 (m, 2H), 1.77 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 3H), 1.63 ~ 1.55 (m, 5H), 1.46 ~ 1.37 (m, 2H), 1.22 ~ 1.10 (m, 2H), 1.02 ~ 0.92 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 175.5, 175.0, 163.3, 163.3, 140.9, 140.7, 140.5, 140.3, 131.6, 131.3, 128.5, 127.7, 127.3, 126.8, 126.1, 125.7, 125.6, 125.2, 122.4, 122.2, 48.6, 47.7, 45.8, 45.6, 43.1, 43.0, 40.8, 40.7, 39.8, 35.5, 35.3, 35.0, 33.7, 33.6, 31.7, 29.69, 29.5, 27.4, 27.0, 26.0, 23.4, 20.3, 20.3, 13.8, 13.7, 9.8, 9.7, 9.0, 8.9; HRMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$  [M + H] $^+$ : 408.2646, 实测值: 408.2644。

产物 3i: 黄色油状物, d. r. = 1:1;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.49 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 0.5 H), 8.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 0.5 H), 7.25 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 0.5H), 7.22 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 0.5H), 4.08 ~ 3.89 (m, 2H), 2.64 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 2.32 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 2.27 ~ 1.97 (m, 2H), 1.82 (s, 1.5H), 1.80 (s, 1.5H), 1.64 ~ 1.53 (m, 5H), 1.46 ~ 1.34 (m, 4H), 1.05 ~ 0.93 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 175.0, 163.9 (d,  $J$  = 260.3 Hz), 162.4, 143.4 (dd,  $J$  = 17.6, 7.9 Hz), 130.4 (dd,  $J$  = 40.9, 5.6 Hz), 128.1 (dd,  $J$  = 25.9, 12.1 Hz), 122.3, 122.0 (d,  $J$  = 14.7 Hz), 121.3, 115.4 (dd,  $J$  = 25.1, 11.7 Hz), 48.0, 47.9, 45.6, 40.8, 35.6, 35.3, 33.5, 33.4, 29.5, 25.5, 24.4, 23.2, 20.3, 13.8, 9.9, 9.7, 8.9; HRMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_2$  [M + H] $^+$ : 426.2552, 实测值: 426.2550。

产物 3j: 无色油状物, d. r. = 1:1;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.34 ~ 8.31 (m, 1H), 7.89 ~ 7.78 (m, 1H), 7.63 ~ 7.54 (m, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 0.5H), 4.86 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 0.5H), 4.70 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 0.5H), 4.68 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 0.5H), 4.26 ~ 4.20 (m, 2H), 2.83 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 0.5H), 2.68 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 0.5H), 2.47 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 0.5H), 2.25 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 0.5H), 2.08 ~ 1.95 (m, 2H), 1.80 ~ 1.72 (m, 3H), 1.67 (s, 1.5H), 1.66 (s, 1.5H), 1.33 ~ 1.24 (m, 5H), 1.08 (s, 1.5H), 1.02 ~ 0.94 (m, 7.5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 175.3, 174.7, 167.9, 167.7, 162.9, 141.0, 140.9, 140.7, 140.3, 132.1, 131.9, 128.7, 127.9, 127.4, 127.1, 126.3, 126.0, 125.0, 124.6, 122.6, 122.3, 61.7, 61.6, 48.5, 47.3, 46.0, 45.9, 43.2, 43.1, 41.7, 41.6, 35.6, 35.5, 35.3, 35.0, 33.8, 33.7, 33.4, 27.4, 27.0, 25.8, 23.5, 14.2, 9.8, 9.7, 9.0, 8.9; HRMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$  [M + H] $^+$ : 438.2388, 实测值: 438.2392。

产物 3k: 无色油状物;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.23 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.64 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 2.55 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 176.9, 176.6, 176.3, 164.2, 144.1, 140.2, 131.1, 127.0, 125.7, 124.6, 52.3, 51.5, 51.2, 46.4, 45.7, 41.6, 33.3, 28.9, 27.3, 26.4, 23.3; HRMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6$  [M + H] $^+$ : 404.2068, 实测值: 404.2071。

产物 3l: 无色油状物;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.25 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.34 ~ 7.19 (m, 4H), 5.25 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 5.13 (d,  $J$  =



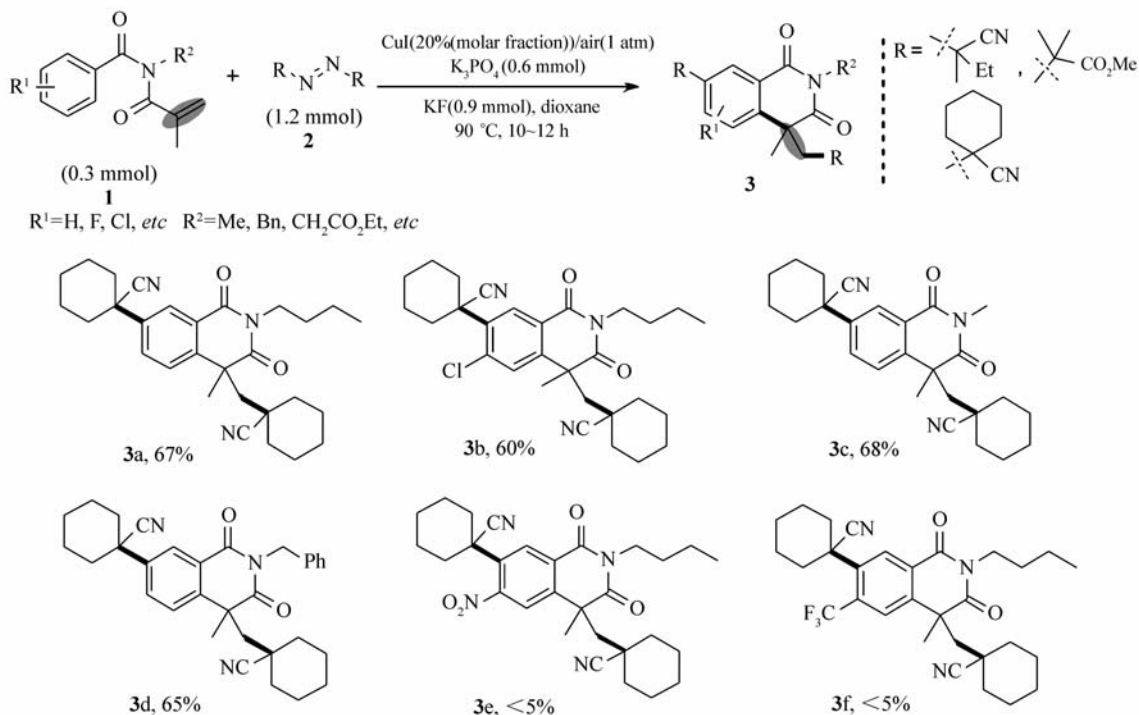
continued from previous page

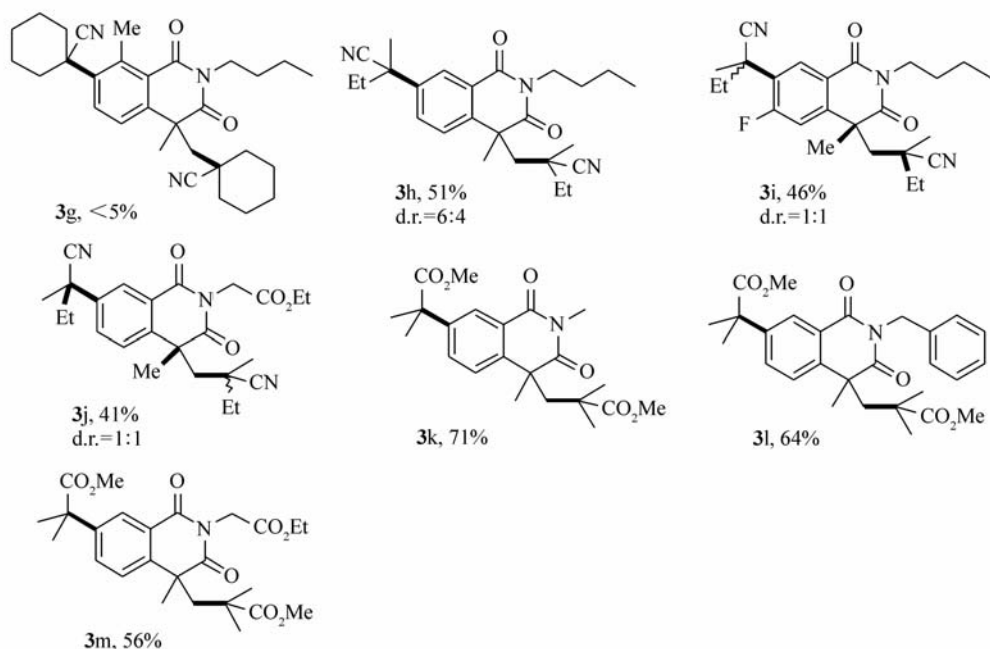
Entry	[O]	Base/additive	Solvent	Yield <sup>b</sup> of compd. <b>3a</b> /%
5	air	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMSO	16
6	air	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxane	53
7	air	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	22
8	O <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxane	51
9 <sup>c</sup>	—	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxane	20
10	air	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /KF	dioxane	68
11	air	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /NaF	dioxane	59
12	air	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /CsF	dioxane	50
13	air	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KF	dioxane	17
14	air	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> /KF	dioxane	36
15	air	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KF	dioxane	11
16 <sup>d</sup>	air	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /KF	dioxane	26

*a.* Reaction conditions: compound **1a** (0.3 mmol), compound **2a** (1.2 mmol), CuI (20 % molar fraction), oxidant (0.6 mmol) or O<sub>2</sub>/air (1 atm), base (0.6 mmol), additive (0.9 mmol) and solvent (2 mL) at 90 °C for 10 h. DTBP = di-*tert*-butyl peroxide, TBHP = *tert*-butyl hydroperoxide, DMF = dimethyl formamide, DMSO = dimethyl sulfoxide; *b.* yield of the isolated product; *c.* under N<sub>2</sub> atmosphere; *d.* reducing the amount of compound **2a** to 2.4 mmol.

## 2.2 反应底物范围

得到最佳反应条件后,我们考察了其底物的适用范围 (Scheme 2)。反应结果表明,*N*-丙烯酰基-*N*-烷基苯甲酰胺的各种取代基在反应中表现有较好的兼容性,例如,*N* 原子上连接 *n*-Bu、Me、Ph、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 对优化的反应条件的兼容性较好,分别以中等产率得到产物 **3a**、**3c**、**3d** 和 **3j**。另外,考察底物苯环上各种取代基对反应条件的兼容性表明这些取代基团 (4-Cl、4-F 等) 对该条件均表现较好的兼容性,分别以中等以上的产率得到产物 **3b**、**3i**。但是,我们发现苯环上连有一些强拉电子取代基团 (如 CF<sub>3</sub>、4-NO<sub>2</sub>) 时反应效果较差,可能是由于其较强的吸电子效应而降低了其反应活性 (产物 **3e**、**3f**)。此反应对取代基的位阻效应很敏感,例如,邻位甲基取代的底物反应后只检测到痕量目标产物 **3g**。其它偶氮试剂,如偶氮二异戊腈和偶氮二异丁酸二甲酯作为叔烷基自由基源时,反应同样保持较高的活性,分别以



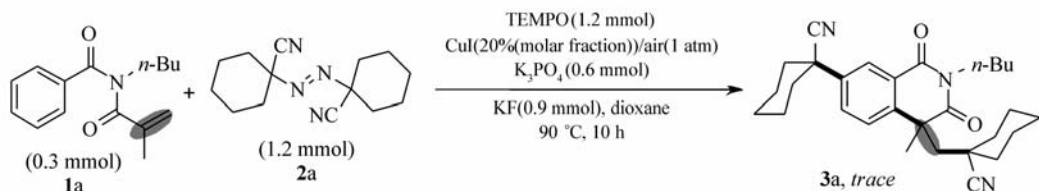


Scheme 2 Scope of methacyloyl benzamides

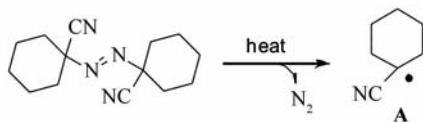
中等以上的产率得到产物 **3h** ~ **3m**。

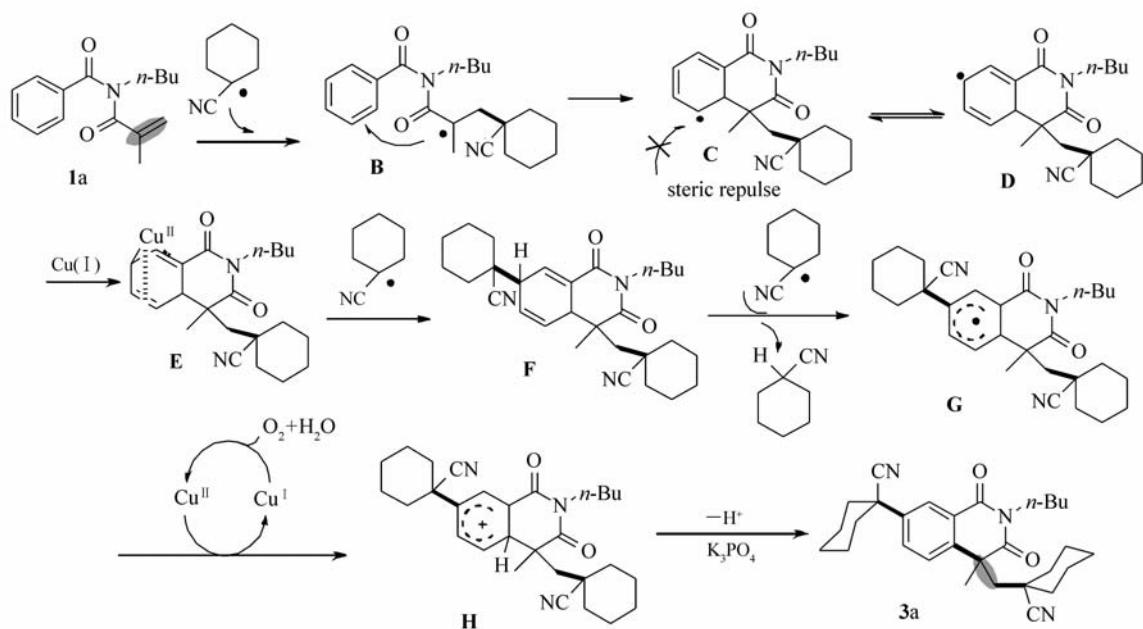
### 2.3 反应机理

为了揭示反应机理,我们进行了对比试验(Scheme 3)。结果显示,加入过量自由基清除剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)时,此环化反应几乎不能发生,此现象表明此反应可能经历了一个自由基历程。

Scheme 3 Control experiments for the reaction of **1a** with **2a**

基于上述实验结果和相关的文献报道<sup>[9-14]</sup>,我们提出以下可能的反应机理过程(Scheme 4):1,1-偶氮双(环己烷甲腈)在高温下分解为自由基 **A**,接着自由基 **A** 加成到底物 **1a** 的碳碳双键上生成自由基中间体 **B**,接着中间体 **B** 发生分子内环化得到中间体 **C**,然后自由基中间体 **C** 发生电子重排得到其共振异构体 **D**,然后 Cu(I) 进入自由基中间体 **D** 反应形成 Cu(II) 中间体 **E**<sup>[15]</sup>,然后中间体 **E** 将另一自由基 **A** 捕获,形成环己-1,4-二烯衍生物 **F**,接着,自由基 **A** 夺去中间体 **F** 烯丙基氢以产生自由基中间体 **G**。接着,中间体 **G** 被 Cu(II) 络合物氧化,形成环己二烯基阳离子 **H**。值得指出的是,在空气的存在下,这样的 Cu(I) 被氧化成再生 Cu(II)。最后,中间体 **G** 中的一个质子被无机碱 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 脱去进而得到目标产物 **3a**。





Scheme 4 Proposed mechanism for the formation of compound 3a

### 3 结 论

本文开发了一种利用廉价的铜/空气催化体系的活泼烯烃与偶氮试剂自由基串联环化合成异喹啉二酮的反应方法。以烷基偶氮试剂产生的季烷基自由基为偶联物种,实现了苯甲酰胺类化合物串联 Heck 类型插烯/环化/碳(叔)碳键形成反应,成功构筑了两重  $\alpha$ -官能化碳(叔)碳键,间位选择性地合成了一系列具有潜在生理活性的异喹啉-1,3-(2*H*,4*H*)二酮。此工作为合成具有潜在药用价值的氰基取代的异喹啉二酮提供了一条高效、条件温和、简单的新途径。此反应方法具有底物适应范围广、反应操作简单、原料易得等优点,其也将为合成叔烷基异喹啉二酮提供了一条高效、简单、环境友好的新途径。

辅助材料(Supporting Information)[目标产物的 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 表征图]可以免费从本刊网站(<http://yyhx.ciac.jl.cn/>)下载。

### 参 考 文 献

- [1] Posner G H. Multicomponent One-pot Annulations Forming 3 to 6 Bonds[J]. *Chem Rev*, 1986, **86**(5):831-834.
- [2] Lu L Q, Chen J R, Xiao W J. Development of Cascade Reactions for the Concise Construction of Diverse Heterocyclic Architectures[J]. *Acc Chem Res*, 2012, **45**(8):1278-1293.
- [3] Kong W, Casimiro M, Merino E, et al. Copper-Catalyzed One-Pot Trifluoromethylation/Aryl Migration/Desulfonylation and C(sp<sup>2</sup>)—N Bond Formation of Conjugated Tosyl Amides[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(39):14480-14483.
- [4] Xie J, Xu P, Li H M, et al. A Room Temperature Decarboxylation/C—H Functionalization Cascade by Visible-light Photoredox Catalysis[J]. *Chem Commun*, 2013, **49**(50):5672-5674.
- [5] Zhou D, Li Z, Li S, et al. Copper-Catalysed Alkylarylation of Activated Alkenes Using AIBN and Beyond: An Access to Cyano-Containing Oxindoles[J]. *Eur J Org Chem*, 2015, **2015**(7):1606-1612.
- [6] Wei W, Wen J, Yang D, et al. Copper-catalyzed Cyanoalkylarylation of Activated Alkenes with AIBN: A Convenient and Efficient Approach to Cyano-containing Oxindoles[J]. *RSC Adv*, 2014, **4**(89):48535-48538.
- [7] Chen Y H, Zhang Y H, Zhang H J, et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Isoquinoline-1,3,4-trione Derivatives as Potent Caspase-3 Inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(5):1613-1623.
- [8] Braña M F, Castellano J M, Perron D, et al. Chromophore-modified Bis-naphthalimides: Synthesis and Antitumor Activity of Bis-dibenz[de,h]isoquinoline-1,3-diones[J]. *J Med Chem*, 1997, **40**(4):449-454.
- [9] Zhang M, Xie P, Zhao W, et al. Cascade Couplings of *N*-Alkyl-*N*-methacryloyl Benzamides with Ethers and Benzenesulfonylhydrazides to Generate Isoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione Derivatives[J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(8):4176-4183.

- [10] Li L, Deng M, Tan B, Liu X Y, *et al.* Metal-free Direct Intramolecular Carbotrifluoromethylation of Alkenes to Functionalized Trifluoromethyl Azaheterocycles[J]. *Org Lett*, 2014, **16**(2): 504-507.
- [11] TANG Yucai, ZHANG Min, LI Xiaoqing, *et al.* Tetrabutylammonium Iodide Amine Catalytically Active Olefin Alkoxycarbonyl Reaction; Synthesis of Isoquinolinedione Derivative[J]. *Chinese J Org Chem*, 2015, **35**(4): 875-881 (in Chinese).  
唐裕才, 张敏, 李小青, 等. 四丁基碘化胺催化活化烯烃烷氧羰基化反应: 合成异喹啉二酮衍生物[J]. *有机化学*, 2015, **35**(4): 875-881.
- [12] Wang Q K, Maria C, Noelia F, *et al.* Metal-free Aryltrifluoromethylation of Activated Alkenes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(49): 13086-13090.
- [13] Zhang L, Yang C, Xu Z, *et al.* Difunctionalization of Alkenes via the Visible-light-induced Trifluoromethylarylation/1,4-Aryl Shift/Desulfonylation Cascade Reactions[J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(11): 5730-5736.
- [14] Tang S, Deng Y L, Li J, *et al.* Synthesis of Perfluorinated Isoquinolinediones Through Visible-light-induced Cyclization of Alkenes[J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(24): 12599-12605.
- [15] Nishikata T, Noda Y, Fujimoto R, *et al.* An Efficient Generation of a Functionalized Tertiary-alkyl Radical for Copper-catalyzed Tertiary-alkylative Mizoroki-Heck Type Reaction[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(44): 16372-16375.
- [16] TANG Shi, DENG Youlin, LI Jie, *et al.* Preparation and Utilization of Isoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione Bearing Cyclohexyl Nitrile Groups; CN, 201610244141.7[P], 2016-08-17 (in Chinese).  
唐石, 邓佑林, 李捷, 等. 含环烷基腈基团的异喹啉-1,3(2*H*,4*H*)-二酮及其制法和用途: 中国, 发明专利, CN201610244141.7[P], 2016-08-17.

## Copper-catalyzed Cyclization of Benamides and Alkyl Azo Compounds Leading to Isoquinolinediones Bearing $\alpha$ -Substituted Quaternary Carbon

DENG Youlin, TANG Shi\*, YUAN Li, LI Zengzeng, WANG Liangneng, LI Liyang,

HUANG Guixiu, LIU Yingying, WU Yiting, FU Li

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Jishou University, Jishou, Hu'nan 416000, China)

**Abstract** A radical cyclization reaction of benzamides toward isoquinolinedione bearing  $\alpha$ -substituted quaternary carbon was developed. Using alkyl azo compounds as tertiary radical sources, *N*-alkyl-*N*-methacryloylbenzamides underwent cascade radical addition/cyclization/C—C bond formation in the presence of Cu catalyst and air, and constructed triple-fold carbon-carbon bonds in a single step, leading to a series of isoquinolinediones in 41% to 71% yield. Notably, this work discovered a new type of radical precursor to  $\alpha$ -functional tertiary radical and a protocol to incorporate two  $\alpha$ -functional tertiary alkyl moieties. The broad substrate scope and high efficiency allow this method a cheap, simple and rapid catalytic synthetic entry to pharmaceutically interesting isoquinolindiones.

**Keywords** isoquinolindione; benzamide; cascade cyclization; copper catalysis; alkyl azo compounds

Received 2016-05-26; Revised 2016-07-21; Accepted 2016-09-21

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21462017), the Research Innovation Program for Graduates of Jishou University (No. JGY201636), the Research Program for Graduates of Science and technology department of Jishou University (No. 15JDY001), the Hunan innovation base for the graduate student training (No. 2014KFXM06)

Corresponding author: TANG Shi, associate professor; Tel/Fax: 0743-8563911; E-mail: stang@jsu.edu.cn; Research interests: organic catalysis and synthesis