碳酸铯催化吡唑与 α,β -不饱和酮的氮杂 Michael 反应杨靖亚^{*,a} 马 奔^a 周红艳^b 占宝华^a 李 政^a^(a) 西北师范大学化学化工学院 兰州 730070^(b) 甘肃农业大学理学院 兰州 730070

摘要 发展了一种碳酸铯催化吡唑与 α,β -不饱和酮的氮杂 Michael 反应新方法. 在 5 mol% Cs_2CO_3 存在下, 于 1,4-二氧六环中回流反应 7~12 h, 以 86%~95% 的产率得到 21 种 β -(N1-吡唑基)酮. 此法对芳香类和脂肪类 α,β -不饱和酮均适用良好, 易实现克级放大. 产物可容易地转化为相应的 γ -氨基醇. 发展的方法同样适用于吡唑与丙烯酸甲酯和硝基苯乙烯的氮杂 Michael 反应.

关键词 Michael 加成; 含氮杂环; α,β -不饱和酮; 催化; 碳酸铯

Cesium Carbonate Catalyzed Aza-Michael Addition of Pyrazole to α,β -Unsaturated KetonesYang, Jingya^{*,a} Ma, Ben^a Zhou, Hongyan^b Zhan, Baohua^a Li, Zheng^a^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070^(b) College of Science, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070

Abstract A Cs_2CO_3 -catalyzed aza-Michael reaction of pyrazole to α,β -unsaturated ketones has been developed. With 5 mol% Cs_2CO_3 as catalyst, a series of β -N1-pyrazoly ketones were achieved in 86%~95% yields after 7~12 h in refluxing dioxane. Both aromatic and aliphatic α,β -unsaturated ketones as well as methacrylate and nitrostyrene are well tolerated. Broad scope of substrate and easily scale up make this protocol really practical. Furthermore, the product could be facilely transformed into corresponding γ -amino alcohol.

Keywords Michael addition; nitrogen heterocycles; α,β -unsaturated ketones; catalysis; cesium carbonate

氮杂 Michael 反应是形成新的 C—N 键、合成 β -氨基羰基化合物的原子经济性反应和最有效途径之一. 其产物 β -氨基羰基化合物是重要的有机合成中间体, 可进一步合成 β -氨基酸、 β -内酰胺、天然产物和药物等活性分子^[1,2]. 近年来, 氮杂 Michael 反应(包括不对称催化氮杂 Michael 反应)研究成为有机合成热点之一, 化学工作者纷纷报道了在不同催化剂催化下供体、受体多样的这一转化, 取得了丰硕成果^[2]. 但是, 相比较胺、羟胺等广为研究的 N -亲核试剂而言, 对弱亲核性的芳香氮杂环化合物参与的氮杂 Michael 反应的研究报道则较少^[3].

吡唑是一类重要的五元芳香氮杂环化合物. 吡唑类

化合物大多具有重要的生物活性, 除在农药领域被广泛用作除草剂、杀虫剂、抗真菌剂之外, 在医药领域有着更为重要的应用, 如具有抗癌、抗菌、消炎、抗抑郁、抗惊厥和抗肥胖等活性(图 1)^[5~9]. 最近, Fustero 等^[10]对吡唑类化合物的合成方法进行了全面综述. 吡唑与活化烯烃的氮杂 Michael 反应不仅是合成 $N1$ -取代吡唑化合物的有效方法之一, 在有机合成方法学上极具意义和挑战性, 而且其产物因同时带多个官能团可进一步转化为多种有用分子, 具有潜在的合成和药用价值. 但尽我们所知, 目前对吡唑与活化烯烃的氮杂 Michael 反应报道却很少.

* E-mail: yangjy@nwnu.edu.cn

Received June 30, 2014; revised September 24, 2014; published online October 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21362034, 21162026), the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20136203120005), the Provincial Natural Science Foundation of Gansu Province (No. 1107RJZ189), the Program for Improving Scientific Research Ability of Young Teachers of Northwest Normal University (No. NWNLU-LKQN-11-15) and the Science and Technology Innovation Fund of Gansu Agricultural University (No. GAU-CX1115).

国家自然科学基金(Nos. 21362034, 21162026)、高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20136203120005)、甘肃省自然科学基金(No. 1107RJZ189)、西北师范大学青年教师科研能力提升计划(No. NWNLU-LKQN-11-15)和甘肃农业大学科技创新基金(No. GAU-CX1115)资助项目.

图1 吡唑类农药和药物举例

Figure 1 Examples of pyrazoles as agrochemicals and pharmaceuticals

2007 年, 林贤福等相继报道了酶^[11]和离子液体^[12]催化吡唑与丙烯酸甲酯的氮杂 Michael 反应, 分别获得了 56% 和 85% 的产率. 2012 年, 李鹏飞等^[13]系统研究了无催化剂条件下吡唑分别与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯和硝基烯^[14]的氮杂 Michael 反应, 取得了满意的结果, 但在此条件下, 吡唑与 α,β -不饱和酮不反应^[14]. α,β -不饱和酮是一类重要的 Michael 受体, 但目前关于吡唑和 α,β -不饱和酮的氮杂 Michael 反应的报道很少. 2007 年, Kawatsura 和 Uenishi 等^[15]报道了过渡金属盐 HfCl_4 或 ScCl_3 可催化该反应, 但仅适用于几种脂肪类 α,β -不饱和酮. 其它几例报道的底物则仅局限于 5-溴二氢茚酮^[16]、环己烯酮^[17]和环戊烯酮^[18]. 最近, Sahoo 等^[19]报道了通过吡唑与炔丙醇的氧化还原异构化/Michael 加成串联反应合成 β -(N1-吡唑基)酮的方法. 由此可见, 对吡唑与 α,β -不饱和酮的氮杂 Michael 反应研究尚显不足, 探索一种便捷、高效、底物适用广泛的新方法具有一定的积极意义和挑战性^[20]. 这里, 我们报道一种 Cs_2CO_3 催化吡唑与 α,β -不饱和酮的氮杂 Michael 反应方法.

1 结果与讨论

为了得到最佳反应条件, 我们以吡唑和查尔酮(**1a**)为模板反应对反应条件进行优化. 首先, 对催化剂进行了筛选, 采用无机碱 NaOH , KOH 或有机碱 DBU , 都只能得到很低的产率(表 1, Entries 1~3). 虽然碱金属碳酸盐 Na_2CO_3 和 K_2CO_3 也只给出了较低的产率(表 1, Entries 4, 5), 但反应却能在 Cs_2CO_3 ^[21]催化下顺利进行, 以 94% 的高产率得到目标产物 β -(N1-吡唑基)酮(**2a**) (表 1, Entry 6). 接下来以 Cs_2CO_3 作催化剂, 就溶剂对反应的影响进

行了考察, 发现反应在 THF、乙腈和甲醇中进行时能以中等产率得到目标产物, 而在二氯甲烷中不反应(表 1, Entries 7~10). 进一步研究表明降低反应温度对反应不利(表 1, Entries 11, 12). 在以上优化条件的基础上, 我们尝试进一步降低催化剂用量, 结果发现当 Cs_2CO_3 用量由 5 mol% 降至 3 mol% 时, 仅得到 60% 的产率(表 1, Entry 13). 而在无催化剂条件下, 仅检测到痕量产物(表 1, Entry 13). 因此, 确定的最佳反应条件为: 催化剂为 5 mol% Cs_2CO_3 , 溶剂为 1.5 mL 二氧六环, 反应温度为回流温度.

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst	Solvent	Temp.	Yield ^b /%
1	NaOH	Dioxane	Reflux	15
2	KOH	Dioxane	Reflux	10
3	DBU	Dioxane	Reflux	20
4	Na_2CO_3	Dioxane	Reflux	28
5	K_2CO_3	Dioxane	Reflux	35
6	Cs_2CO_3	Dioxane	Reflux	94
7	Cs_2CO_3	THF	Reflux	69
8	Cs_2CO_3	MeCN	Reflux	67
9	Cs_2CO_3	MeOH	Reflux	56
10	Cs_2CO_3	CH_2Cl_2	Reflux	0
11	Cs_2CO_3	Dioxane	80 °C	66
12	Cs_2CO_3	Dioxane	60 °C	45
13 ^c	Cs_2CO_3	Dioxane	Reflux	60
14	—	Dioxane	Reflux	Trace

^a 反应条件: 查尔酮(**1a**) 0.3 mmol, 吡唑 0.45 mmol, 催化剂量 5 mol%, 溶剂 1.5 mL; ^b 分离产率; ^c Cs_2CO_3 用量 3 mol%.

为了考察方法的普适性, 在最佳反应条件下, 选用一系列 α,β -不饱和酮与吡唑反应, 结果见表 2. 对于查尔酮及其衍生物, 均能以很高的产率(87%~95%)得到目标产物 **2a**~**2q**, 芳环上取代基没有明显影响. 而且该方法对 1,4-二烯酮(**2r**)、苯并杂环底物(**2s**)及脂肪类 α,β -不饱和酮(**2t**, **2u**)均适用良好. 在所有考察的反应中, 只专一地得到 1,4-加成产物, 区域选择性良好.

为了验证方法的实用性和可操作性, 我们选用查尔酮(**1a**)底物, 在优化反应条件下进行克级放大. 反应在 6 h 后顺利完成, 以 91% 的分离产率方便地得到目标产物 **2a** (Eq. 1).

为了考察方法是否适用于其它经典 Michael 受体, 我们做了进一步的拓展研究. 欣喜的是, 将发展的新方法用于吡唑与丙烯酸甲酯(**3**)和硝基苯乙烯(**5**)的氮杂 Michael 反应, 同样能得到满意的结果(Scheme 1).

表 2 吡唑与 α,β -不饱和酮的氮杂 Michael 反应^{a,b}
Table 2 Aza-Michael addition of pyrazole to α,β -unsaturated ketones

^a 反应条件: 烯酮(1; 0.3 mmol), 吡唑(0.45 mmol), Cs_2CO_3 (5 mol%), 二氧六环(1.5 mL), 回流; ^b 分离产率.

图式 1 吡唑与丙烯酸甲酯和硝基苯乙烯的氮杂 Michael 反应
Scheme 1 Aza-Michael addition of pyrazole to methyl acrylate and nitrostyrene

氮杂 Michael 加成反应产物 β -氨基羰基化合物是重要的有机合成中间体, 往往能方便地转化为其它有用分子如 γ -氨基醇^[22]. 我们尝试用吡唑与查尔酮(1a)的氮杂 Michael 反应产物 β -(N1-吡唑基)酮 2a 实现进一步转化, 能以 96% 的总产率得到 γ -(N1-吡唑基)醇 7a (Eq. 2).

2 结论

我们发展了一种 Cs_2CO_3 催化吡啶与 α,β -不饱和酮的氮杂 Michael 反应新方法. 此法不使用昂贵的过渡金属, 催化剂价廉易得、用量少. 方法简便易行, 区域选择性好, 底物适用广泛, 对芳香类和脂肪类 α,β -不饱和酮都能高产率地(86%~95%)得到目标产物. 经该法合成了 21 个 β -(N1-吡啶基)酮类化合物, 其中 14 个尚未见文献报道. 发展的新方法对丙烯酸甲酯和硝基苯乙烯底物同样适用. 产物可以方便地转化为 γ -氨基醇类化合物. 基于本方法的不对称催化反应和进一步拓展正在研究当中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; Varian Mercury-400BB 核磁共振仪(美国 Varian 公司), CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; Alpha Centauri 傅立叶红外光谱仪(美国 Mattson 公司); TRACE DSQ 气质联用仪(美国热电公司); Elementar Vario EL 元素分析仪(德国 Elementar 公司).

3.2 目标产物 2a~2u 的合成

将 Cs_2CO_3 (4.9 mg, 0.015 mmol, 5 mol%), α,β -不饱和酮(**1**) (0.3 mmol), 吡啶(30.6 mg, 0.45 mmol)和 1,4-二氧六环(1.5 mL)依次加入具配备冷指的干燥 Schlenk 反应管中. 在回流温度下搅拌反应, 直至 TLC 检测反应完全. 反应混合物中加入乙酸乙酯(5 mL), 萃取, 依次用水(2 mL), 饱和食盐水(2 mL)洗涤, 收集有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压整除溶剂. 粗产物经硅胶柱层析(石油醚-乙酸乙酯, $V:V=15:1\sim5:1$)分离, 得纯的目标产物 **2**.

1,3-二苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-酮(**2a**)^[19,20]: 白色固体, 产率 94%. m.p. 82~84 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.56 (dd, $J=5.2$, 17.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=8.4$, 17.6 Hz, 1H), 6.04 (dd, $J=5.2$, 8.4 Hz, 1H), 6.15 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.17~7.37 (m, 5H), 7.41~7.42 (m, 2H), 7.43~7.49 (m, 3H), 7.89 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.3, 60.9, 105.5, 126.7, 128.0, 128.2, 128.6, 128.8, 129.8, 133.4, 139.3, 140.7, 195.6; IR (KBr) ν : 2924, 2855, 1685, 1597, 1451, 1362, 1207, 990, 752 cm^{-1} .

3-(4-氯苯基)-1-苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-酮(**2b**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 76~78 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.64 (dd, $J=5.6$, 17.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=6.8$, 17.6 Hz, 1H), 6.08 (dd, $J=5.6$, 6.8 Hz, 1H),

6.23 (s, 1H), 7.28 (d, $J=1.6$ Hz, 4H), 7.43~7.55 (m, 5H), 7.96 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.1, 60.1, 105.8, 128.1, 128.6, 128.8, 129.7, 133.4, 133.8, 136.3, 139.1, 139.4, 196.2; IR (KBr) ν : 2923, 2861, 1685, 1595, 1491, 1449, 1090, 823, 754 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 310 (M^+ , 6), 207 (74), 205 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: C 69.57, H 4.87, N 9.01; found C 69.63, H 4.86, N 8.99.

3-(4-溴苯基)-1-苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-酮(**2c**)^[20]: 白色固体, 产率 92%. m.p. 90~92 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.64 (dd, $J=2.8$, 18.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=8.0$, 18.0 Hz, 1H), 6.03~6.11 (m, 1H), 6.22 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.43~7.55 (m, 7H), 7.96 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 43.7, 58.0, 122.2, 123.5, 128.1, 128.8, 130.1, 133.2, 134.0, 135.6, 140.7, 143.7, 148.2, 152.3, 195.1; IR (KBr) ν : 2953, 2925, 1685, 1596, 1487, 1448, 1208, 1074, 920, 820, 754, 687 cm^{-1} .

3-(2-氯苯基)-1-苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-酮(**2d**): 红色油状液体, 产率 93%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.56 (dd, $J=3.6$, 17.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=9.6$, 17.6 Hz, 1H), 6.24 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J=3.6$, 9.6 Hz, 1H), 7.19~7.25 (m, 3H), 7.37~7.45 (m, 3H), 7.50~7.57 (m, 3H), 7.97 (d, $J=5.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 42.5, 57.2, 105.8, 127.4, 127.9, 128.1, 128.5, 129.1, 129.6, 130.4, 131.8, 133.2, 136.2, 138.2, 139.3, 196.0; IR (neat) ν : 2924, 2855, 1687, 1595, 1472, 1444, 1208, 1041, 989, 752, 689 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 310 (M^+ , 5), 207 (97), 205 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: C 69.57, H 4.87, N 9.01; found C 69.50, H 4.86, N 9.03.

3-(4-硝基苯基)-1-苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-酮(**2e**): 黄色固体, 产率 94%. m.p. 117~119 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.47 (dd, $J=4.8$, 17.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=9.2$, 17.6 Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=4.8$, 9.2 Hz, 1H), 6.16 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.22~7.26 (m, 5H), 7.38~7.40 (m, 2H), 8.02~8.05 (m, 2H), 8.18~8.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.63, 44.6, 105.9, 123.8, 126.5, 128.2, 128.9, 129.2, 129.8, 139.1, 140.2, 140.9, 150.3, 195.4; IR (KBr) ν : 2956, 2923, 2854, 1694, 1525, 1346, 1089, 854, 799, 749, 696 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 321 (M^+ , 19), 253 (37), 252 (62), 171 (100), 157 (64). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C 67.28, H 4.71, N 13.08; found C 67.19, H 4.70, N 13.12.

3-(3-硝基苯基)-1-苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-酮

(**2f**)^[20]: 白色固体, 产率 92%. m.p. 116~117 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.75 (dd, $J=5.6, 17.6$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.44~7.58 (m, 6H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 44.0, 59.8, 105.7, 121.8, 122.7, 128.2, 128.7, 129.7, 129.9, 133.0, 133.9, 135.9, 139.8, 142.4, 148.4, 195.6; IR (KBr) ν : 2923, 2854, 1684, 1529, 1350, 1091, 993, 756, 684 cm⁻¹.

1-苯基-3-(1*H*-吡唑基-1-基)-3-(对甲基苯基)丙-1-酮(**2g**)^[20]: 白色固体, 产率 88%. m.p. 98~100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.40 (s, 3H), 3.63 (dd, $J=5.6, 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22~7.25 (m, 2H), 7.42~7.57 (m, 5H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.0, 44.1, 60.6, 105.4, 109.7, 126.6, 128.2, 128.6, 129.4, 129.6, 133.3, 136.5, 137.7, 139.2, 196.7; IR (KBr) ν : 2922, 2858, 1685, 1512, 1448, 1090, 1043, 993, 751, 684 cm⁻¹.

3-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-3-(1*H*-吡唑基-1-基)丙-1-酮(**2h**)^[20]: 白色固体, 产率 89%. m.p. 102~104 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.64 (dd, $J=5.6, 17.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.24~7.29 (m, 2H), 7.40~7.55 (m, 5H), 7.96 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 44.1, 55.2, 60.3, 105.3, 114.0, 128.0, 128.1, 128.5, 129.4, 132.6, 133.2, 136.5, 139.1, 159.2, 196.6; IR (KBr) ν : 2922, 2858, 1685, 1512, 1448, 1090, 1043, 993, 751, 684 cm⁻¹.

1-苯基-3-(1*H*-吡唑基-1-基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙-1-酮(**2i**)^[20]: 淡黄色固体, 产率 93%. m.p. 112~114 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.63 (dd, $J=5.6, 17.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J=5.6, 17.6$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83~6.88 (m, 2H), 7.40~7.59 (m, 4H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 44.2, 60.6, 101.1, 105.5, 107.3, 108.3, 120.2, 128.1, 128.3, 128.9, 129.5, 133.3, 134.5, 136.5, 139.2, 147.3, 147.9, 196.6; IR (KBr) ν : 2924, 2876, 1687, 1512, 1446, 1080, 1041, 996, 751, 683 cm⁻¹.

3-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-(1*H*-吡唑基-1-基)丙-1-酮(**2j**): 淡黄色油状物, 产率 91%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.59 (dd, $J=5.2, 17.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.42 (dd, $J=8.4, 17.6$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=5.2, 8.4$

Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.89~6.91 (m, 2H), 7.25~7.33 (m, 5H), 7.49~7.51 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 43.7, 55.4, 60.8, 105.4, 113.7, 126.6, 127.9, 128.7, 129.5, 129.7, 130.4, 139.2, 140.8, 163.7, 195.0; IR (neat) ν : 2927, 2848, 1674, 1600, 1510, 1456, 1258, 1090, 988, 835, 754, 672 cm⁻¹; EI-MS (70 eV) m/z (%): 340 (M⁺, 15), 207 (33), 205 (100), 191 (28), 135 (39). Anal. calcd for C₁₉H₁₇ClN₂O₂: C 66.96, H 5.03, N 8.22; found C 67.03, H 5.05, N 8.20.

3-(4-甲氧基苯基)-3-(1*H*-吡唑基-1-基)-1-(对甲基苯基)丙-1-酮(**2k**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 111~113 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.29 (s, 3H), 3.55 (dd, $J=5.6, 17.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.30 (dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H), 5.95~5.98 (m, 1H), 6.11 (t, $J=2$ Hz, 1H), 6.75~6.77 (m, 2H), 7.13~7.15 (m, 4H), 7.19~7.21 (m, 2H), 7.77~7.79 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 29.6, 43.8, 55.1, 60.3, 105.3, 114.1, 128.0, 128.2, 129.2, 129.4, 132.6, 134.0, 139.1, 144.1, 159.2, 196.2; IR (KBr) ν : 922, 2853, 1680, 1512, 1458, 1251, 1034, 817, 749, 671 cm⁻¹; EI-MS (70 eV) m/z (%): 320 (M⁺, 32), 201 (78), 187 (86), 133 (100). Anal. calcd for C₂₀H₂₀N₂O₂: C 74.98, H 6.29, N 8.74; found C 75.07, H 6.27, N 8.76.

1-(4-氯苯基)-3-(1*H*-吡唑基-1-基)-3-(对甲基苯基)丙-1-酮(**2l**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 90~92 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.30 (s, 3H), 3.55 (dd, $J=5.2, 17.6$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.45~7.49 (m, 2H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.9, 44.0, 60.5, 105.5, 126.53, 126.54, 126.8, 128.8, 129.4, 129.6, 134.8, 137.5, 137.8, 139.1, 139.7, 195.5; IR (KBr) ν : 2921, 2857, 1685, 1589, 1398, 1282, 1091, 816, 752, 673 cm⁻¹; EI-MS (70 eV) m/z (%): 324 (M⁺, 18), 241 (100), 185 (96), 171 (70), 149 (68). Anal. calcd for C₁₉H₁₇ClN₂O: C 70.26, H 5.28, N 8.62; found C 70.14, H 5.29, N 8.61.

3-(1*H*-吡唑基-1-基)-1,3-二对甲基苯基丙-1-酮(**2m**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 109~111 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.53 (dd, $J=5.6, 17.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H), 5.98 (m, dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.12 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13~7.15 (m, 4H), 7.38~7.41 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.0, 21.7, 44.0, 60.7, 105.4, 126.6, 129.2, 129.3, 129.5, 134.0, 137.6, 139.1, 144.1, 196.1; IR (KBr) ν : 2953, 2923,

1679, 1540, 1456, 1264, 1091, 808, 750, 670 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 304 (M^+ , 24), 221 (36), 185 (100), 171 (52). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C 78.92, H 6.62, N 9.20; found C 78.88, H 6.62, N 9.22.

1-(4-氯苯基)-3-(1*H*-吡唑基-1-基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙-1-酮(**2n**): 褐色油状物, 产率 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.30~3.62 (m, 1H), 4.47 (dd, $J=8.0$, 17.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=5.2$, 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.26~7.45 (m, 4H), 7.50~7.59 (m, 4H), 7.86~7.91 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.2, 60.2, 105.7, 112.2, 120.1, 120.8, 128.1, 128.9, 129.6, 133.8, 137.7, 139.1, 139.4, 159.8, 196.1; IR (neat) ν : 2956, 2928, 1688, 1547, 1426, 1238, 1091, 807, 752, 671 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 378 (M^+ , 4), 239 (100), 225 (25), 139 (36). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: C 60.25, H 3.73, N 7.40; found C 60.33, H 3.74, N 7.38.

1-(4-甲氧基苯基)-3-苯基-3-(1*H*-吡唑基-1-基)丙-1-酮(**2o**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 95~97 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (dd, $J=5.2$, 17.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.42 (dd, $J=8.4$, 17.6 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=5.2$, 8.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.25~7.33 (m, 5H), 7.49~7.51 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 43.7, 55.4, 60.8, 105.4, 119.7, 126.6, 127.9, 128.7, 129.5, 129.7, 130.4, 139.2, 140.8, 163.7, 195.0; IR (KBr) ν : 2953, 2923, 1679, 1540, 1456, 1264, 1091, 808, 750, 670 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 306 (M^+ , 22), 238 (28), 171 (100), 135 (80). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.49, H 5.92, N 9.14; found C 74.23, H 5.91, N 9.12.

1-(4-硝基苯基)-3-苯基-3-(1*H*-吡唑基-1-基)丙-1-酮(**2p**): 淡黄色油状物, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.56 (dd, $J=4.8$, 17.6 Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=9.2$, 17.6 Hz, 1H), 6.08 (dd, $J=4.8$, 8.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.26~7.37 (m, 5H), 7.46~7.48 (m, 2H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.6, 60.7, 105.9, 123.8, 126.5, 128.2, 128.9, 129.2, 129.8, 139.2, 140.3, 141.0, 150.4, 195.5; IR (neat) ν : 2952, 2924, 1693, 1522, 1457, 1204, 1091, 751, 671 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 321 (M^+ , 19), 253 (51), 252 (87), 171 (100), 157 (60). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C 67.28, H 4.71, N 13.08; found C 67.41, H 4.72, N 13.04.

1-(4-氯苯基)-3-苯基-3-(1*H*-吡唑基-1-基)丙-1-酮(**2q**)^[19]: 淡黄色油状物, 产率 87%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.67 (dd, $J=5.2$, 18.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, $J=8.0$, 18.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, $J=5.2$, 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H),

7.40~7.46 (m, 4H), 7.51~7.58 (m, 5H), 7.96 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.0, 60.2, 105.8, 125.7, 127.1, 128.1, 128.6, 129.8, 133.5, 136.2, 139.6, 144.7, 196.0; IR (neat) ν : 2924, 2855, 1685, 1597, 1451, 1362, 1207, 990, 752 cm^{-1} .

(*E*)-1,5-二苯基-5-(1*H*-吡唑基-1-基)戊-1-烯-3-酮(**2r**): 淡黄色油状物, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (dd, $J=7.6$, 16.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=6.8$, 16.8 Hz, 1H), 5.04~5.08 (m, 1H), 6.95~7.02 (m, 2H), 7.11~7.17 (m, 2H), 7.22~7.30 (m, 3H), 7.33~7.35 (m, 2H), 7.39~7.44 (m, 3H), 7.50~7.54 (m, 1H), 7.91~7.96 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 45.8, 55.2, 60.5, 105.5, 114.0, 123.7, 128.1, 129.5, 130.1, 132.5, 139.3, 143.6, 159.1, 161.7, 196.6; IR (neat) ν : 2954, 2921, 1685, 1511, 1456, 1214, 1081, 756, 673 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 302 (M^+ , 17), 234 (100), 197 (53), 129 (56). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C 79.44, H 6.00, N 9.26; found C 79.30, H 5.99, N 9.24.

3-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1-苯基-3-(1*H*-吡唑基-1-基)丙-1-酮(**2s**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 113~115 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.63 (dd, $J=5.2$, 17.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=8.0$, 17.6 Hz, 1H), 5.92 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 6.01 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.36~7.50 (m, 4H), 7.56 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 43.7, 58.7, 101.4, 107.5, 108.4, 120.6, 128.1, 128.7, 132.5, 133.6, 136.1, 143.0, 147.7, 151.5, 151.8, 195.7; IR (KBr) ν : 2952, 2926, 1693, 1534, 1452, 1217, 1083, 753, 670 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 320 (M^+ , 44), 215 (100), 201 (95), 147 (90). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 71.24, H 5.03, N 8.74; found C 71.19, H 5.02, N 8.77.

4-(1*H*-吡唑基-1-基)辛-2-酮(**2t**): 无色液体, 产率 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82~0.85 (m, 3H), 1.01~1.24 (m, 4H), 1.67~1.73 (m, 1H), 1.91~1.97 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.80 (dd, $J=5.2$, 17.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, $J=8.0$, 17.2 Hz, 1H), 4.61~4.65 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 22.2, 25.4, 31.0, 35.0, 48.3, 57.7, 104.2, 129.6, 139.3, 206.0; IR (neat) ν : 2952, 2924, 1693, 1522, 1457, 1204, 1091, 751, 671 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 194 (M^+ , 9), 151 (86), 95 (100), 69 (45). Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C 68.01, H 9.34, N 14.42; found C 68.20, H 9.31, N 14.39.

4-(1*H*-吡唑基-1-基)壬-2-酮(**2u**): 无色液体, 产率

91%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82~0.88 (m, 3H), 0.95~1.33 (m, 6H), 1.67~1.96 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.78~2.82 (m, 1H), 3.23~3.27 (m, 1H), 4.59~4.66 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 22.0, 28.0, 29.5, 30.3, 34.8, 48.4, 57.7, 104.2, 129.7, 139.3, 206.1; IR (neat) ν : 2950, 2926, 1687, 1510, 1437, 1213, 1086, 756, 675 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 208 (M^+ , 8), 165 (97), 95 (100), 69 (49). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C 69.19, H 9.68, N 13.45; found C 69.13, H 9.66, N 13.42.

3.3 化合物 4 和 6 的合成

将丙烯酸甲酯(**3**, 129.1 mg, 1.5 mmol), 吡啶(153.2 mg, 2.25 mmol, 1.5 equiv.), Cs_2CO_3 (24.4 mg, 0.075 mmol, 5 mol%)和 1,4-二氧六环(5 mL)依次加入具冷指 Schlenk 反应管中. 在回流温度下搅拌反应 6 h, TLC 检测反应完全. 反应混合物中加入乙酸乙酯(10 mL), 萃取, 依次用水(5 mL), 饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 柱层析[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=15:1]分离得纯品 **4** (226.6 mg, 98%).

3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙酸甲酯(**4**)^[12]: 无色液体, 产率 98%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.91 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.44 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 34.6, 47.2, 51.8, 105.3, 129.6, 139.6, 171.4; IR (neat) ν : 3004, 2920, 2851, 1714, 1422, 1362, 1222, 1092 cm^{-1} .

将硝基苯乙烯(**5**, 74.6 mg, 0.5 mmol), 吡啶(51.1 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.), Cs_2CO_3 (8.1 mg, 0.025 mmol, 5 mol%)和 1,4-二氧六环(3 mL)依次加入具冷指 Schlenk 反应管中. 在回流温度下搅拌反应 6 h, TLC 检测反应完全, 反应混合物中加入乙酸乙酯(8 mL), 萃取, 依次用水(3 mL), 饱和食盐水(3 mL)洗涤, 收集有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 柱层析[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1]分离得纯品 **6** (105.4 mg, 97%).

1-(2-硝基-1-苯基乙基)-1*H*-吡啶(**6**)^[14]: 棕色液体, 产率 97%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.86 (dd, $J=4.8, 14.0$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J=9.6, 14.0$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J=4.8, 9.6$ Hz, 1H), 6.28 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.28~7.30 (m, 2H), 7.35~7.37 (m, 3H), 7.42 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.0, 62.4, 106.6, 127.0, 129.3, 129.4, 129.9, 135.9, 140.2; IR (neat) ν : 2919, 2852, 1712, 1558, 1363, 1220, 1089 cm^{-1} .

3.4 化合物 7a 的合成

将 **2a** (138.2 mg, 0.5 mmol)加入 Schlenk 反应管中, 加入甲醇(3 mL)溶解. 在 0 $^\circ\text{C}$ 下(冰水浴), 将 NaBH_4 (37.8 mg, 1 mmol)经 30 min 缓慢加入反应体系, 于 0 $^\circ\text{C}$

继续搅拌反应直至 TLC 检测原料反应完全, 浓缩, 柱层析[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1]分离得纯品 **7a** (133.6 mg, 96%).

1,3-二苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-醇(**7aa**): 白色固体, 产率 30%. m.p 123~124 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41~2.47 (m, 1H), 2.79~2.86 (m, 1H), 3.56 (brs, 1H), 4.41~4.43 (m, 1H), 5.70~5.72 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.24~7.30 (m, 10H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 45.1, 63.7, 72.0, 105.6, 126.0, 126.9, 128.1, 128.5, 128.8, 129.0, 139.2, 144.1; IR (KBr) ν : 3308, 2926, 2854, 1507, 1288, 1136, 1064, 1010, 918 cm^{-1} ; EI-MS (70 eV) m/z (%): 278 (M^+ , 1), 157 (35), 105 (44), 104 (100), 69 (31). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C 77.67, H 6.52, N 10.06; found C 77.81, H 6.51, N 10.09.

1,3-二苯基-3-(1*H*-吡啶基-1-基)丙-1-醇(**7ab**): 白色固体, 产率 66%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51~2.58 (m, 1H), 2.91~2.94 (m, 1H), 3.24 (brs, 1H), 4.55~4.59 (m, 1H), 5.39~5.43 (m, 1H), 6.24 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.25~7.54 (m, 11H), 7.55 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.9, 63.8, 72.0, 105.6, 126.0, 127.0, 127.8, 128.1, 128.6, 128.8, 129.0, 139.3, 140.4, 144.1; EI-MS (70 eV) m/z (%): 278 (M^+ , 1), 210 (31), 157 (28), 105 (51), 104 (100), 69 (48).

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的核磁共振谱图和化合物 **7ab** 的 X 射线单晶衍射结构图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Amara, Z.; Caron, J.; Joseph, D. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1211. (b) Lin, D.; Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2098 (in Chinese). (林岱宗, 王江, 柳红, 有机化学, **2013**, *33*, 2098.) (c) Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656. (d) Mikami, K.; Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V.; Sorochinsky, A. *Synthesis* **2011**, 3045. (e) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117.
- [2] For selected reviews on aza-Michael reaction, see: (a) Wang, J.; Li, P.; Choy, P. Y.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 917. (b) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058. (c) Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633. (d) Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Wu, H.; Yang, L.; Zhou, W.; Zhang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 167 (in Chinese). (徐利文, 夏春谷, 吴乎格, 吉乐土, 杨磊, 周伟, 张妍, 有机化学, **2005**, *25*, 167.)
- [3] (a) Gandelman, M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2393. (b) Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391.

- (c) Dinér, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983.
- (d) Uria, U.; Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Chem. Commun.* **2007**, 2509.
- (e) Liu, B. K.; Wu, Q.; Qian, X. Q.; Lv, D. S.; Lin, X. F. *Synthesis* **2007**, 2653.
- (f) Wang, J.; Zu, L.; Li, H.; Xie, H.; Wang, W. *Synthesis* **2007**, 2576.
- (g) Lin, Q.; Meloni, D.; Pan, Y.; Xia, M.; Rodgers, J.; Shepard, S.; Li, M.; Galya, L.; Metcalf, B.; Yue, T.-Y.; Liu, P.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999.
- (h) Luo, G. S.; Zhang, S. L.; Duan, W. H.; Wang, W. *Synthesis* **2009**, 1564.
- (i) Lv, J.; Wu, H.; Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2073.
- (j) Zhou, Y.; Li, X.; Li, W.; Wu, C.; Liang, X.; Ye, J. *Synlett* **2010**, 2357.
- (k) Hou, X.; Hemit, H.; Yong, J.; Nie, L.; Aisa, H. A. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 973.
- (l) Guo, H.-M.; Yuan, T.-F.; Niu, H.-Y.; Liu, J.-Y.; Mao, R.-Z.; Li, D.-Y.; Qu, G.-R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4095.
- (m) Lee, S.-J.; Youn, S.-H.; Cho, C.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7734.
- (n) Li, H.; Zhao, J.; Zeng, L.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8064.
- (o) Uria, U.; Reyes, E. m.; Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 336.
- (p) Wang, J.; Wang, W.; Liu, X.; Hou, Z.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2039.
- (q) Wu, H.; Tian, Z.; Zhang, L.; Huang, Y.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2977.
- [4] (a) Giornal, F.; Pazenok, S.; Rodefeld, L.; Lui, N.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 2.
- (b) Lamberth, C. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1467.
- [5] Raju, H.; Chandrappa, S.; Prasanna, D. S.; Ananda, H.; Nagamani, T. S.; Byregowda, S. M.; Rangappa, K. S. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery* **2011**, *6*, 186.
- [6] Bekhit, A. A.; Hymete, A.; Bekhit, A. E. A.; Damtew, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1014.
- [7] Secci, D.; Bolasco, A.; Chimentì, P.; Carradori, S. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 5114.
- [8] Kumar, G. G.; Vikas, K.; Vinod, K. *Res. J. Chem. Environ.* **2011**, *15*, 90.
- [9] Peng, X.-M.; Cai, G.-X.; Zhou, C.-H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1963.
- [10] (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- (b) Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 253.
- [11] Qian, C.; Xu, J.-M.; Wu, Q.; Lv, D.-S.; Lin, X.-F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6100.
- [12] Xu, J.-M.; Qian, C.; Liu, B.-K.; Wu, Q.; Lin, X.-F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 986.
- [13] Wang, J.; Li, P.-F.; Chan, S. H.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2887.
- [14] Wu, Y.; Wang, J.; Li, P.; Kwong, F. Y. *Synlett* **2012**, 788.
- [15] (a) Kawatsura, M.; Aburatani, S.; Uenishi, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4172.
- (b) Aburatani, S.; Kawatsura, M.; Uenishi, J. *Heterocycles* **2007**, *71*, 189.
- [16] Wu, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8459.
- [17] Uddin, M. I.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Synlett* **2008**, 1402.
- [18] Lee, I. Y. C.; Lee, K. C.; Lee, H. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3535.
- [19] Bhanuchandra, M.; Kuram, M. R.; Sahoo, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3538.
- [20] During preparation of this manuscript, an organocatalytic asymmetric aza-Michael addition of pyrazole to chalcone was developed. See: Li, P.; Fang, F.; Chen, J.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 98.
- [21] (a) Lehmann, F. *Synlett* **2004**, 2447.
- (b) Duan, X.-F.; Zhang, Z.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 573 (in Chinese).
- (段新方, 张站斌, 有机化学, **2006**, *26*, 573.)
- [22] (a) Liu, D.; Gao, W.; Wang, C.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1687.
- (b) Calow, A. D. J.; Batsanov, A. S.; Fernández, E.; Solé, C.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11401.

(Lu, Y.)