1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸衍生物的定向合成

刘大安 裴叔宸 薛琛琛 李冉 吴勇*

(四川大学华西药学院 成都 610041)

摘要 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸是一类重要的三唑类衍生物, 是多种药物合成的重要中间体. 以苯乙炔为原料, 设计出了一条定向合成 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸的新方法. 首先苯乙炔与叠氮化钠、碘甲烷在碘化亚铜催化下反应生成 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 再依次与正丁基锂、甲酸乙酯反应生成中间体 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醛后直接氧化生成目标化合物. 该合成途径原料易得、总产率较高、后处理操作简便, 具有较高的应用价值.

关键词 三唑; 苯乙炔; 定向合成

Oriented Synthesis of 1-Methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylic Acid

Liu, Da'an Pei, Shuchen Xue, Chenchen Li, Ran Wu, Yong*

(West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract 1-Methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-formic acid is an important class of triazole derivatives, and also is an important intermediate for the synthesis of various drugs. In this paper, a new method of synthesis of 1-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-formic acid was designed by using phenyl acetylene as raw materials. Phenyl acetylene reacted with sodium azide and methyl iodide in the presence of copper iodide to generate 1-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole. 1-Methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxaldehyde was obtained by reacting 1-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole with ethyl formate and butyllithium. Then directly oxidation of 1-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxaldehyde gave the title compound. The synthetic approach has the advantages of easy availability of starting materials, highly stereoselective, easily work-up and good overall yield.

Keywords triazole; phenyl acetylene; oriented synthesis

1,2,3-三唑衍生物是一类非常重要的具有潜在生物活性的有机杂环化合物, 其合成方法一直备受关注^[1]. 长期以来, 1,4-或者 1,5-二取代的 1,2,3-三唑片段的合成及生物活性的研究一直是人们关注的重点^[2]. 近年来, 具有 1,4,5-三取代的 1,2,3-三唑片段的化合物作为一个重要的生物药物合成中间体在逐渐受到人们的重视, 在许多领域特别是药物合成方面具有非常重要的应用^[3], 比如, 抗甲型流感病毒^[4]、抗单纯疱疹病毒^[5]、抗人血小板聚集^[6]、抗菌作用^[7]、强效组胺活性^[8]、抗肿瘤活性^[9]等. 近期, 有文献报道了 H₁N₁ 流感病毒核蛋白的三维结构和与之相关的多种新型抗病毒化合物及系列衍生物^[10,11]. 具有良好抗流感病毒的化合物 Nucleozin(图 1) 是一类高效广谱的抗病毒活性物质, 若将其中的异噁唑环改为 1,2,3-三唑环也具有很好的抗病毒活性^[12]. 于是

我们打算对其进行结构改造, 以得到更好活性的抗病毒药物. 而定向合成这类多取代的 1,2,3-三唑中间体就成为合成此类化合物的重要前提.

图 1 Nucleozin 的化学结构式

Figure 1 The chemical structure of nucleozin

目前为止, 以点击化学^[13]为代表的构建 1,2,3-三唑结构的有效方法在有机合成的各个领域得到了广泛的应用^[14]. 然而这类 1,4,5 三取代的 1,2,3-三唑的合成方法

* E-mail: wyong@scu.edu.cn

Received September 30, 2014; revised November 3, 2014; published online November 21, 2014.

鲜有报道. 文献^[15,16]报道了取代炔烃与叠氮化钠、卤代烃反应生成 1,4,5-三取代的 1,2,3-三取代三唑. 但由于炔烃两端取代的官能团位阻大小不同, 关环的时候产生 4 位和 5 位官能团交换的同分异构体, 两者结构相似, 难以分离, 目标产物所占比例更低, 收率仅为 15%. 另有文献^[17]报道苯乙炔与三甲基硅基甲基叠氮化物反应生成 1,2,3-三唑, 但由于原料价格昂贵, 不适合大量使用, 后续实验需要通入 CO₂, 操作繁琐. 基于以上方法, 我们展开了对这类 1,4,5-三取代的 1,2,3-三唑中间体的合成方法研究(Scheme 1). 我们以苯乙炔 **1** 为原料, 与叠氮化钠、碘甲烷反应先定向关环生成 4-苯基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(**2**), 再与正丁基锂、甲酸乙酯反应生成 4-苯基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醛(**3**), 醛 **3** 氧化成酯再水解得到目标化合物羧酸 **5** (Scheme 1, Route 1), 或醛 **3** 直接氧化生成目标羧酸 **5** (Scheme 1, Route 2). 两种方法均能得到目标化合物. 最后, 我们以目标羧酸 **5** 为合成片段经多步反应得到了一系列具有优良抗病毒活性新的 Nucleozin 化合物.

1 结果与讨论

1.1 方法一

为避免在同分异构体的生成, 我们以苯乙炔类底物 **1** 为原料, 在碘化亚铜催化下与叠氮化钠、碘甲烷反应定向生成 1,2,3-三唑中间体 **2**, 再依次与正丁基锂、甲酸乙酯反应生成醛 **3**, 醛 **3** 与乙醇在碘、碳酸钾的条件下生成羧酸酯 **4** 经水解生成目标化合物 **5**. 该路线反应条件温和, 操作简便, 降低了成本, 将文献报道^[15]的收率从 15%提高到了 55%. 我们对中间体 **3** 氧化成酯得到中间体 **4** 的实验条件进行摸索(表 1), 实验结果表明当选用乙醇作溶剂, 选用单质碘氧化具有较高的收率.

1.2 方法二

以苯乙炔类底物 **1** 为原料, 同叠氮化钠、碘甲烷反

表 1 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醛的酯化反应条件

Table 1 The esterification reaction conditions of 1-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-formaldehyde

序号	反应条件	产率/%
1	MnO ₂ /NaOH, EtOH	<10
2	H ₂ O ₂ /ZnBr, EtOH	<10
3	H ₂ O ₂ /K ₂ CO ₃ , EtOH	<10
4	PCC/K ₂ CO ₃ , EtOH	<10
5	I ₂ /K ₂ CO ₃ , EtOH	70
6	Oxone/K ₂ CO ₃ , EtOH,	<10
7	MnO ₂ /K ₂ CO ₃ , EtOH	<10

应生成三唑中间体 **2**, 再与正丁基锂、甲酸乙酯反应生成醛 **3**, 最后直接氧化生成目标化合物(Scheme 1). 与方法一相比, 该合成方法路线更短且操作更为简便, 收率(62%)也得到了进一步的提高. 由中间体 **3** 氧化生成目标化合物 **5**, 我们尝试摸索了多种氧化条件(表 2). 我们发现, 用 KMnO₄ 和 AgNO₃ 作为氧化剂可以得到比较理想的收率, 而 AgNO₃ 氧化性更加温和, 其收率更高可达 80%.

表 2 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醛氧化反应的条件

Table 2 The oxidation reaction conditions of 1-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-formaldehyde

序号	反应条件	T/°C	t/h	产率/%
1	KMnO ₄ /K ₂ CO ₃ /EtOH	r.t.	5	65
2	Oxone/DMF	r.t.	18	<50
3	AgNO ₃ /NaOH, H ₂ O/THF	r.t.	5	80
4	NaOH/O ₂ /THF	60	12	<10
5	NaOH/ <i>t</i> -BuOOH, H ₂ O/THF	40	6	<10
7	Oxone/EtOH/r.t.	r.t.	18	<10

2 结论

以苯乙炔为原料, 对比研究出了两条定向合成中间体 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸(**5**)及其系列衍生化合物的新方法, 分别通过化合物 **3** 先经酯化后水解和不经分离直接氧化得目标化合物 **5**. 对两种实验条件

图式 1 1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸衍生物的合成路线

Scheme 1 The synthetic routes of 1-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid

进行比较,发现由化合物 **3** 直接经硝酸银氧化为目标化合物的方法操作简便,收率最高。我们最终确定了以苯乙炔类化合物为底物经三唑成环、一锅法成醛后氧化成羧酸的定向合成目标化合物的最优合成路线(Scheme 1, Route 2), 3 种衍生物的总产率分别为 62.0%, 60%, 59.5%。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点在 XRC-1 型显微熔点仪上测定,温度未加校正; NMR 用 Bruker Am-400 型核磁共振仪测定(溶剂 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$, TMS 为内标); 高分辨质谱(ESI-HRMS)用 Waters 公司的 UPLC-Q-TOF-MS 测定; 柱层析采用 200~300 目硅胶粉(青岛海洋化工厂产品); 薄层色谱(TLC)采用 GF_{254} (青岛海洋化工厂产品)。所用试剂和溶剂为市售化学纯或分析纯; 要求无水的溶剂均经除水和重蒸处理。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **5a**~**5c** 合成通法(方法一)

4-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(**2b**)的合成: 将 2-甲氧基苯乙炔(0.25 g, 1.894 mmol)溶于 4 mL 乙醇中,依次加入 NaN_3 (0.123 g, 1.894 mmol), CH_3I (0.118 mL, 1.894 mmol), CuI (36 mg, 0.189 mmol), 升温至 80 °C 回流 2 h, TLC 监测反应完全,减压浓缩除去乙醇,加入 5 mL 水,乙酸乙酯(3 mL×3)萃取,合并有机相,依次用饱和 NaCl 溶液洗涤、无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩得粗品经快速硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1] 纯化得白色固体 261 mg, 产率为 73%。m.p. 180~184 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (dd, $J=5.6, 6.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32~7.36 (m, 1H), 7.09~7.13 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.2, 145.8, 131.2, 130.2, 129.6, 121.6, 118.9, 111.0, 56.1, 37.8; LC/MS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 190.0902, found 190.0915。

4-苯基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(**2a**): 白色固体, 产率 80%。m.p. 169~170 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (s, 1H), 7.34~7.56 (m, 5H), 4.18 (s, 3H)。已知化合物, 数据与文献[18]报道基本一致。

4-(2-甲氧基-3-噻啉基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(**2c**): 白色固体, 产率 76%。m.p. 194~197 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94~7.97 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.54~7.61 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76~3.80 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.5, 150.3, 140.4, 130.7, 130.4, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 126.4, 120.8,

115.2, 56.2, 37.7; LC/MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 241.1011, found 241.1030。

4-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(**4b**)的合成: 化合物 **2b** (211 mg, 1.12 mmol)置于 125 mL 干燥的双颈瓶中,抽真空置换氩气,加入 10 mL 重蒸 THF, 于 -78 °C 下缓慢滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.6 mol/L solution in hexane, 1.40 mL, 2.24 mmol), 搅拌 0.5 h, 缓慢滴加甲酸乙酯(0.178 mL, 2.24 mmol)的 THF 溶液, -75 °C 下反应 3 h 后, -40 °C 继续反应 3 h, TLC 监测反应完全。反应液中滴加入 1 mL 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应,依次加入 10 mL 乙醇, I_2 (594 mg, 2.35 mmol), K_2CO_3 (540 mg, 3.92 mmol), 室温搅拌 5 h, TLC 监测反应完全。减压浓缩,饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液去除过量的碘单质,依次用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取、饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥,减压浓缩得粗品经快速硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1] 纯化得白色固体 163 mg, 产率 80%。m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (dd, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.40~7.44 (m, 1H), 7.05~7.08 (m, 1H), 6.93~9.96 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 157.2, 155.0, 138.0, 131.2, 129.7, 121.6, 118.9, 111.0, 60.8, 56.1, 38.7, 14.0; LC/MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 262.1113, found 262.1110。

4-苯基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(**4a**): 白色固体, 产率 75%。m.p. 180~181 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77~7.79 (m, 2H), 7.47~7.52 (m, 3H), 4.32 (s, 3H), 4.22 (q, $J=7.2, 2\text{H}$), 1.12 (t, $J=7.2, 3\text{H}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 155.3, 138.1, 129.7, 129.3, 129.2, 128.8, 127.5, 127.4, 60.8, 38.6, 14.1; LC/MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 232.1008, found 232.1023。

4-(2-甲氧基-3-噻啉基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(**4c**): 白色固体, 产率 73%。m.p. 201~203 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95~7.97 (m, 2H), 7.57~7.62 (m, 3H), 4.25~4.28 (m, 3H), 4.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 150.6, 150.4, 140.3, 138.1, 138.2, 127.8, 127.5, 127.3, 126.6, 120.8, 115.3, 60.9, 56.1, 38.6, 14.0; LC/MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 313.1222, found 313.1210。

4-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸(**5b**)的合成: 化合物 **4b** (500 mg, 2.15 mmol)溶解于 50 mL 甲醇中,加入 NaOH (450 mg, 11 mmol)与 5 mL 水,升温至 65 °C 回流 3 h, TLC 监测反应完全,减压浓缩,1 mol/L

HCl 稀盐酸调至 pH 3, 析出固体, 过滤, 烘干, 得粗品经快速硅胶柱层析得黄色固体 401 mg, 收率 94%. m.p. 242~246 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.45 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.40~7.44 (m, 1H), 7.05~7.08 (m, 1H), 6.93~6.96 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 157.2, 155.0, 139.3, 131.1, 129.6, 121.5, 118.8, 111.0, 56.1, 38.6; LC/MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 234.0800, found 234.0810.

4-苯基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸(**5a**): 黄色固体, 产率 90%. m.p. 200~203 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.21 (s, 1H), 7.80~7.83 (m, 2H), 7.52~7.56 (m, 3H), 3.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 155.2, 139.1, 129.9, 129.3, 129.2, 128.7, 127.6, 127.4, 38.6; LC/MS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.0695, found 204.0601.

4-(2-甲氧基-3-咪唑基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸(**5c**): 黄色固体, 产率 92.5%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.8~10.9 (m, 1H), 7.95~8.13 (m, 3H), 7.51~7.70 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 181.5, 168.5, 155.2, 144.9, 139.0, 136.9, 131.7, 130.6, 129.0, 127.8, 124.9, 123.6, 54.6, 38.5; LC/MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.0909, found 285.0914.

3.2.2 化合物 **5a**~**5c** 合成通法(方法二)

1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸(**5a**)的合成: 将化合物 **2a** (1.0 g, 6.29 mmol)置于 250 mL 双颈圆底瓶中, 加入 20 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 于 -78 °C 缓慢滴加 *n*-BuLi (1.6 mol/L solution in hexane, 7.9 mL, 12.6 mmol), 搅拌 30 min, 缓慢滴加甲酸乙酯(1.00 mL, 12.6 mmol)的 THF 溶液, 搅拌 3 h, 调温至 -40 °C 继续反应 5 h, TLC 监测反应完全, 加入 5 mL 饱和饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, 加入硝酸银(2.14 g, 12.6 mmol), NaOH (1.00 g, 25.16 mmol), 室温搅拌 5 h, TLC 监测反应完全, 过滤, 水洗 2 次, 减压浓缩, 冰浴下滴加 1 mol/L HCl 稀盐酸调至 pH=3, 析出固体, 过滤, 滤饼烘干, 得黄色固体 0.89 g, m.p. >250 °C, 产率为 77.5%.

辅助材料(Supporting Information): 目标产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Hein, E. J.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.
(b) Calderone, V.; Fiamingo, L. F.; Amato, G.; Giorgi, I.; Livi, O.;

- Martelli, A.; Martinotti, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2618.
(c) Kalesh, A. K.; Liu, K.; Yao, Q. S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5129.
(d) Dijk, M.; Rijkers, T. S. D.; Liskamp, M. J. R.; Nostrum, C.; Hennink, E. W. *Bioconjugate Chem.* **2009**, 20, 2001.
[2] (a) Tam, A.; Arnold, U.; Soellner, B. M.; Raines, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12670.
(b) Rasmussen, K. L.; Boren, C. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5337.
(c) Srinivasan, R.; Uttamchandani, M.; Yao, Q. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 713.
(d) Dondoni, A. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 700.
[3] (a) Agalave, G. S.; Maujan, R. S.; Pore, S. V. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696.
(b) Calderone, V.; Fiamingo, L. F.; Amato, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Martelli, A.; Martinotti, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2618.
(c) Shu, H.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Stevens, D. E.; Trudell, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 891.
(d) Bromidge, M. S.; Arban, R.; Bertani, B.; Bison, S.; orriello, M.; Cavanni, P.; Forno, D. G.; Di-Fabio, R.; Donati, D.; Fontana, S.; Gianotti, M.; Gordon, J. L.; Granci, E.; Leslie, P. C.; Moccia, L.; Pasquarello, A.; Sartori, I.; Sava, A.; Watson, J. M.; Worby, A.; Zonzini, L.; Zucchelli, V. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5827.
[4] Cheng, H.; Wan, J.; Lin, I. M.; Liu, Y.; Lu, X.; Liu, J.; Xu, Y.; Chen, J.; Tu, Z.; Cheng, Y.; Ding, K. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2144.
[5] Jordão, K. A.; Ferreira, F. V.; Souza, M. L. T.; Faria, G. S. G.; Machado, V.; Abrantes, L. J.; Souza, C. B. V. M.; Cunha, C. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1860.
[6] Jordão, K. A.; Ferreira, F. V.; Lima, S. E.; Souza, C. B. V. M.; Carlos, C. L. E.; Castro, C. H.; Geraldo, B. R.; Rodrigues, R. C.; Almeida, C. B. M.; Cunha, C. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3713.
[7] Li, D.; Ma, W. *Tianjin Chem. Ind.* **2002**, 5, 27 (in Chinese). (李德江, 马文展, 天津化工, **2002**, 5, 27.)
[8] Mazaahir, K.; Arti, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25, 620.
[9] Liu, B.; Hu, G.; Kang, Y. *Pharm. Biotechnol.* **2009**, 16, 472 (in Chinese). (刘彬, 胡国强, 康玉华, 药物生物技术, **2009**, 16, 472.)
[10] Baldwin, E. T.; Ann, M. P.; Suzanne, E.; Hal, L.; Pearce, B. C.; Langley, D. R.; Cianci, C. W.; Linda, D.; Samuel, G.; Shi, S.; Shi, S.; Zhu, S. *WO 2012/134967*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 157, 538037].
[11] Cianci, C. W.; Samuel, G.; Sean, K.; Langley, D. R.; Li, G.; Pearce, B. C.; Pendri, A.; Zhai, W.; Zhu, S. *WO 2012/044531*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 156, 477745].
[12] Mohammed, H.; Ngarita, K.; Jan, B.; Robert, E. *WO 2013/171334*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, 159, 755408].
[13] Hartmuth C.; Kolb, M. G.; Finn, K.; Sharpless, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
[14] Zhang, Z.; Kuang, C. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 1011.
[15] Cinaci, C. W.; Samuel, G.; Li, G.; Pearce, B. C.; Annapurna, P.; Shi, S.; Zhai, W.; Zhu, S. *WO 2012/033736*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 156, 390198].
[16] Charlotta, L.; Larsen, S. D.; Derek, O. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1785.
[17] Ulrich, B. Dominique, E. Z.; Christa, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70(3), 587.
[18] Mazaahir, K. Arti, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25(8), 620.

(Qin, X.)