基于 Strecker 反应的含氰基多取代吡唑的合成及生物活性研究

苏诗淼^a 朱 墨^b 张大强^a 袁德凯^{*,a}^(a) 中国农业大学理学院应用化学系 北京 100193)^(b) 首都师范大学化学系 北京 100048)

摘要 为探索多取代吡唑胺的 Strecker 反应及含氰基吡唑化合物的生物活性, 首次实现了 ZnI_2 催化下多取代吡唑胺、三甲基硅腈(TMSCN)和醛的 Strecker 反应, 初步探索了反应条件及醛底物的范围. 共获得 20 个全新含氰基多取代吡唑目标物, 最高收率为 93.5%, 并通过核磁共振氢谱(^1H NMR)、碳谱(^{13}C NMR)和高分辨质谱(HRMS)确证了其结构. 活性测试表明, 10×10^{-3} g/L 浓度下, 13 个化合物对蚊幼虫活性为 100%, 5×10^{-3} g/L 浓度下 4 个化合物活性高于 40%; 在 500×10^{-3} g/L 浓度下 10 个化合物对黏虫体现一定活性. 在 500×10^{-3} g/L 浓度下 5 个化合物对烟草花叶病毒具有一定钝化活性, 最高活性为 31.8%, 4 个化合物则具有保护活性, 最高活性为 28.3%. 在 50×10^{-3} mg/mL 浓度下, 3 个化合物对瓜果腐霉菌、芦笋茎枯菌、辣椒疫霉菌、水稻纹枯菌等显示一定抑制活性, 其中 4-[(1-氰基十二烷基)氨基]-5-乙基-N-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酰胺(**3t**)对辣椒疫霉活性达 62.3%. 这表明氨基邻位具有大位阻基团的吡唑胺底物能顺利发生 Strecker 反应, 含氰基吡唑类目标物显示多样的生物活性, 具有一定的研究价值.

关键词 多取代吡唑-4-胺; Strecker 反应; ZnI_2 ; 含氰基多取代吡唑; 杀虫活性; 抗烟草花叶病毒活性; 杀菌活性

Synthesis and Biological Activity Study of Novel Cyano-containing Multi-substituted Pyrazoles Obtained via Strecker Reaction

Su, Shimiao^a Zhu, Mo^b Zhang, Daqiang^a Yuan, Dekai^{*,a}^(a) Department of Applied Chemistry, Science College, China Agricultural University, Beijing 100193)^(b) Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048)

Abstract In order to study the Strecker reaction of multi-substituted amino aromatic heterocycles and the biological activity of the target compounds, the reaction of 3,5-disubstituted pyrazole-4-amine, TMSCN and aldehydes was realized for the first time by the catalysis of anhydrous ZnI_2 with 4Å molecular sieve. The reaction condition was preliminarily optimized and the substrate scope of aldehydes was studied. 20 target compounds of cyano-containing multi-substituted pyrazoles were obtained with the highest yield of 93.5%, and the structures of the compounds were confirmed via ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS methods. Preliminary bioassay of the target compounds showed that 13 target compounds possessed 100% larvicidal activity against mosquito at a concentration of 10×10^{-3} g/L, and four compounds possessed over 40% larvicidal activity at 5×10^{-3} g/L, and 10 compounds possessed weak larvicidal activity against army worm at 500×10^{-3} g/L with the highest activity of 40%; five compounds were confirmed possessed good inactivation activity against tobacco mosaic virus (TMV) *in vivo* with the highest inhibition rate of 31.8%, and four compounds possessed moderate host-protection activity against TMV *in vivo* with the highest rate of 28.3%; in addition, at a concentration of 50×10^{-3} g/L, three compounds showed moderate fungicidal activity against *Pythium aphanidermatum*, *Phomopsis asparagi*, *Phytophthora capsici* and *Rhizoctonia solani* *in vitro*. 4-[(1-cyanododecyl)amino]-5-ethyl-N-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (**3t**) possessed the highest activity against *Phytophthora capsici* of 62.3%. All the results showed that 3,5-disubstituted pyrazole-4-amine could undergo Strecker reaction smoothly, and this study gave a useful example to explore the Strecker reaction of other multi-substituted aromatic heterocyclic amines. Additionally, the larvicidal and anti-TMV activity of the target compounds gave some clues in design cyano-containing biological heterocycles.

Keywords multi-substituted pyrazole-4-amine; Strecker reaction; anhydrous ZnI_2 ; cyano-containing pyrazoles; larvicidal activity; anti-TMV activity; fungicidal activity

* Corresponding authors. E-mail: yuandekai@cau.edu.cn; yuandekai@aliyun.com

Received December 11, 2018; revised February 28, 2019; published online March 21, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20902107).

国家自然科学基金(No. 20902107)资助项目.

通过 Strecker 反应, 醛(或酮)、胺、HCN 三组分可一步合成 α -氨基腈^[1], 该类物质不仅是制备氨基酸的重要原料^[2], 而且是构建多种重要有机分子骨架的关键中间体^[3]; 此反应可广泛用于氨基酸^[4]、同位素标记物^[5]、天然产物^[6]、药物^[7]及农药合成^[8]等领域, 以及生命起源等基本科学问题的研究^[9]. 近年来大量报道表明, MgI_2 乙醚加合物^[10]、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ^[11]、 ZnCl_2 氯化胆碱加合物^[12]、 $\text{Sc}(\text{III})$ ^[13]、 $\text{In}(\text{III})$ 和 $\text{Ga}(\text{III})$ 盐^[14]、 $\text{V}(\text{V})$ 配合物^[15]、金红石(TiO_2)及二茂钽衍生物^[16,17]、 ZrOCl_2 ^[18]、 HfCl_4 ^[19]、硫酸钼(MSA)^[20]、 $\text{Fe}(\text{II})$ 配合物^[21]、杂多酸^[22]等金属离子催化剂, 及甲酸^[23]、 NH_4Cl ^[24]、离子液体^[25]、石墨烯^[26]、氮卡宾^[27]、木质素^[28]、壳聚糖^[29]等非金属催化剂对反应都有催化作用, 多孔骨架催化剂^[30]和改性固载催化剂^[31]的研究则是以实现反应的绿色化为目标, 对烷基亚磺酰胺^[32]、糖^[33]、手性胺^[34]等手性辅体和联萘^[35]、奎宁^[36]、(硫)脲^[37]、 binol 催化剂^[38]、膦配合物^[39]、方酮衍生物^[40]、金刚烷衍生物^[41]、环胍衍生物^[42]、糖^[43]、双磺酸配合物^[44]、改性共聚物^[45]等催化剂的研究, 则以实现反应的高效立体选择性为目标; 除常用的 TMSCN 外, 2-氰基-2-丙醇^[46]、氰基乙酰^[47]、六氰合铁(II)酸钾^[48]等低毒氰化物也可作为反应氰源. 然而, 在现有报道中, 该反应的胺底物多为取代苯胺或脂肪胺、环状亚胺, 而杂环芳胺作为底物的研究鲜见报道.

农药研究中, 大量活性分子中都含有吡唑等杂环结构片段^[49], 氰基也是农药活性分子中的重要活性基团^[50]. 利用杂环化合物的 Strecker 反应, 在构建新 C—C 键的同时, 可以将杂环和氰基同时引入目标物分子, 这会大大提高活性分子骨架的多样性及合成效率; 此外, 研究杂环胺的 Strecker 反应对认识杂环芳胺的结构和性质也具有一定的理论意义. 前期工作中, 我们也发现双吡唑酰胺类化合物具有优良的抗植物病毒活性和一定的杀虫活性^[51], 而含有氰基的环丙烷甲酰胺化合物则具有确切的杀菌活性^[52].

为进一步研究多取代吡唑胺的化学性质和其衍生物的生物活性, 对原有的双吡唑酰胺进行结构优化, 通过研究多取代 1*H*-吡唑-4-胺与醛的 Strecker 反应, 首次获得了系列含有多取代吡唑杂环的 α -氨基腈类化合物, 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 等分析手段确定了目标物的结构. 对其生物活性进行了初步测试, 发现目标化合物具有一定的杀菌活性和较好的杀虫活性及抗烟草花叶病毒活性.

1 结果与讨论

1.1 目标物合成与结构表征

文献报道, Strecker 反应可由 ZnCl_2 等 Lewis 酸或碘

单质催化, 在醇、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、乙二醇等常见反应介质中或无溶剂条件下完成. 而本研究中的吡唑胺底物熔点较高(162~164 $^\circ\text{C}$), 在二氯甲烷、四氢呋喃中的溶解性较差, 在乙腈中加热具有较好的溶解度, 为排除醇等质子性溶剂可能对反应的干扰, 我们采用非质子型溶剂无水乙腈作为溶剂, 并在加热条件下进行反应; 鉴于无水 ZnCl_2 难于制备和保存, 我们选用单质碘和较为稳定的 ZnI_2 作为催化剂, 但发现单质碘催化下不能得到目标产物, 且会干扰分离提纯, 而无水 ZnI_2 在乙腈不仅有一定的溶解性, 而且在较少用量下(1% mol)就可以催化吡唑胺、苯甲醛、 TMSCN 的反应; 鉴于该反应有一分子的水生成, 为避免其不利影响, 故在反应体系中加入适量活化 4 $\text{\AA}$ 分子筛. 鉴于醛在空气中易于氧化及 TMSCN 的挥发性, 我们将该反应置于耐压反应瓶中完成. 我们发现反应温度为 75 $^\circ\text{C}$ 时, 8 h 左右吡唑胺即可完全转化为目标物, 当胺、醛、 TMSCN 物质的量之比为 1 : 1.2 : 1.8 时, 可获满意的收率(表 1).

目标物 NMR 谱中, 最典型的吸收结构为 $\text{NH}(\text{CH})\text{—}(\text{CN})$ 结构中的次甲基. ^1H NMR 谱中, 在 $\text{CH}_3\text{OH-}d_4$ 中, 芳香醛产物中该氢体吸收现为 δ 5.0~5.5 之间的单峰, 因连接不对称碳, 少数化合物该峰分裂为双峰; 脂肪醛产物中, 该氢的化学位移在 δ 4.0 左右, 峰形为多重峰; 目标物结构中还存在吡唑环上的 N—H, 酰胺 CONHCH_3 和 $\text{NH}(\text{CH})(\text{CN})$ 结构中三个与 N 相连的活泼氢, CDCl_3 作溶剂时, 化合物 **3e** 的氢谱中存在其相应吸收峰, 化学位移分别为 δ 6.98, 8.18 和 12.94, 化合物 **3g** 在 δ 8.5 处出现宽峰, 在 $\text{CH}_3\text{OH-}d_4$ 中, 多数化合物这三个位置的吸收消失, 但化合物 **3b** 和 **3o** 在 δ 8.5 存在一小的吸收峰, 但积分面积小于 1, 推测是活泼氢部分交换所致; ^{13}C NMR 谱中, 该次甲基碳化学位移在 δ 48~54, 多数为单峰, 少数发生裂分; 芳香醛对应产物中 CN 碳的化学位移为 δ 115~119, 脂肪醛产物在 δ 120 左右. 此外, 所有目标化合物的高分辨质谱数据均与理论值符合. 通过目标物中上述两个特征片段的 NMR 吸收, 结合高分辨质谱数据, 可确证其结构.

1.2 反应活性研究

不同的醛与该杂环胺的反应活性具有差异. 以烷基醛的活性最高, 目标物柱层析收率在 90% 左右, 但随着烷基链增长, 收率有所下降; 具有给电子基的取代苯甲醛的活性较高, 柱层析收率均大于 85%, 最高者为对叔丁基苯甲醛, 收率接近 94%; 卤素取代的苯甲醛的活性较低, 目标物收率为 70%~82%, 二卤代苯甲醛收率低于单卤代苯甲醛. 噻吩-2-甲醛、吡啶-2-甲醛、吡啶-3-甲醛等芳杂环醛可顺利生成目标物, 收率约 80%, 反应与芳杂环的电性无明显关联; 现有条件下, 硝基苯甲

表 1 目标化合物的合成
Table 1 Synthesis of target compounds

醛、2-氯-4-氟苯甲醛、吡啶-4-甲醛等与吡唑-4-胺生成难溶于乙腈的席夫碱, 不能与 TMSCN 继续反应生成相应产物; 芳醛底物中, 当卤素位于醛基邻位时, 反应收率会低于相应间位或对位底物, 而 2-甲基苯甲醛、5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛等底物与杂环胺既不能生成席夫碱中间体, 也无法实现与 TMSCN 的三组分反应获得目标物, 这是由于底物 3,5-二取代吡唑-4-胺邻位取代基具有明显的位阻效应, 当使用醛基邻位具有大位阻取代基时, 位阻效应的累积会造成席夫碱中间体难于生成。可见, 3,5-二取代吡唑-4-胺可与多种脂肪醛、取代苯甲醛和芳杂环甲醛经由 Strecker 反应高收率获得含有吡唑杂环的 α -氨基腈类化合物, 底物吡唑胺氨基邻位取代基和醛基邻位取代基的位阻效应是影响目标物生成的重要因素, 席夫碱中间体的溶解性也会对特定目标物的生成具有一定影响。

虽然杂环胺环上 3,5 位的乙基和 *N*-甲基氨甲酰基的

空间位阻效应对反应不利, 但却有利于目标物的化学稳定性。能否利用与吡唑胺结构类似的芳胺底物通过 Strecker 反应构建 α -氨基腈类目标物骨架, 将是一个值得探究的问题。

1.3 目标化合物的生物活性

1.3.1 杀虫活性

全部 20 个目标物中, 有 13 个在 10×10^{-3} g/L 浓度下对蚊幼虫具有 100% 的杀灭活性, 其中化合物 3c、3j、3n、3p 在 5×10^{-3} g/L 下仍显示 40% 以上的活性; 10 个化合物在 500×10^{-3} g/L 下对黏虫具有弱的活性, 最高者为 40%。其活性较之前所发现的双吡唑双酰胺类结构相当或略好, 可见目标物具有一定的杀虫活性, 以卤代苯甲醛和脂肪醛衍生物活性较高(表 2)。

1.3.2 抗烟草花叶病毒活性

在 500×10^{-3} mg/mL 下, 有 12 个目标化合物体现中

等的病毒钝化活性, 其中化合物 **3e**、**3g**、**3k**、**3m**、**3q** 等活性在 30% 左右; 有 7 个目标化合物体现出一定的保护活性, 但除化合物 **3m** 和 **3j** 外, 其他化合物的活性较低。值得注意的是 **3e**、**3j**、**3k**、**3m**、**3q** 等目标物兼具钝化和保护活性, 如 **3m** 的钝化和保护活性都接近 30%, 值得进一步研究。所有目标物中, 芳香醛衍生物的活性较高, 而脂肪醛衍生物的活性不显著(表 2)。

1.3.3 杀菌活性

50×10^{-3} mg/mL 浓度下, 选取七种植物致病菌进行离体测试, 发现目标化合物对瓜果腐霉菌(*Pythium aphanidermatum*)、芦笋茎枯菌(*Phomopsis asparagi*)、辣椒疫霉菌(*Phytophthora capsici*)、水稻纹枯菌(*Rhizoctonia solani*)体现一定的抑制活性, 其中 7 个化合物对瓜果腐霉菌、8 个化合物对芦笋茎枯菌、4 个目标物对辣椒疫霉菌、6 个目标物对水稻纹枯菌的抑制活性达到 35% 以上, 但对油菜菌核菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、黄瓜灰霉菌(*Botrytis cinerea*)、稻瘟菌(*Pyricularia oryzae*)等无显著活性。除 **3c**、**3e**、**3i**、**3n**、**3o** 等少数目标物外, 芳香醛衍生物菌活性较低; 脂肪醛衍生物中, **3r** 对芦笋茎枯菌的抑制活性为 51.2%, **3s** 对瓜果腐霉菌、芦笋茎枯菌、水稻纹枯菌的抑制活性分别为 48.2%、58.2% 和 57.3%,

3t 对瓜果腐霉菌、辣椒疫霉菌、水稻纹枯菌的抑制活性分别为 55.3%、62.3% 和 47.2%。上述结果表明目标物具有一定的杀菌活性, 且杀菌谱具有一定的选择性; 从目标物的结构特征分析可知, 引入烷基长链对活性提高有利(表 3)。

2 结论

首次实现了在无水 ZnI_2 催化下, 通过多取代吡唑胺、醛、TMSCN 的 Strecker 反应实现了结构含有吡唑环的 α -氨基腈类类目标物的合成, 同时, 初步探索了催化剂、溶剂、物料比、温度等反应条件, 以及实验条件下该反应醛的底物范围; 共合成全新目标化合物 20 个, 并确证了目标物结构; 对所获目标物的生物活性进行了杀虫、杀菌及抗植物病毒的初步测试, 发现多个化合物具有杀虫和杀菌活性, 部分化合物具有一定抗烟草花叶病毒活性。综上所述, 3,5-二取代的吡唑-4-胺可在无水 ZnI_2 的催化下与多种醛实现 Strecker 反应, 实现含有吡唑杂环的氨基腈类化合物的合成, 这对认识杂环胺类化合物的化学性质具有一定的意义; 而目标物体现的多样的生物活性表明, 其可以作为农药先导结构进行深入研究, 对农药创制研究具有一定的应用价值。

表 2 目标化合物的杀虫及抗烟草花叶病毒活性
Table 2 The larvicidal activity and anti-TMV activity of target compounds

Compd.	Lethal rate/%			Anti-TMV activity ^b	
	Army worms ^a	Larva of mosquito		Virus inactivation/%	Host protection/%
		10×10^{-3} g/L	5×10^{-3} g/L		
3a	0	100	0	16.4	0
3b	20	10	—	0	0
3c	0	100	40	21.5	15.9
3d	10	40	—	0	0
3e	0	60	—	31.8	19.2
3f	15	100	20	0	0
3g	0	100	0	26.2	0
3h	5	100	20	0	0
3i	0	100	10	17.5	0
3j	20	100	40	13.1	24
3k	40	100	20	30	14.7
3l	0	60	—	0	0
3m	20	100	20	25.7	28.3
3n	20	100	60	0	0
3o	20	50	—	12.3	15.7
3p	5	100	40	20	0
3q	20	40	—	27.6	21.5
3r	0	100	20	0	0
3s	20	100	0	0	0
3t	10	100	20	18.7	0
Ninanmycin	—	—	—	57.9	55.8
Ribavirin	—	—	—	39.8	37.6

^a Test concentrate was 500×10^{-3} g/L; ^b Test concentrate was 500×10^{-3} g/L.

表 3 目标化合物的杀菌活性
Table 3 Fungicidal activity of target compounds

Compd.	Inhibition rate ^a /%						
	SS ^b	BC ^b	PA ^b	PO ^b	PSA ^b	PC ^b	RS ^b
3a	2.5	6.6	6.1	5.9	23.8	12.5	39.1
3b	13.0	0.0	13.0	2.6	25.3	7.4	6.1
3c	14.8	2.4	4.3	2.4	17.6	16.9	18.3
3d	7.3	6.8	4.7	5.9	4.7	21.8	28.7
3e	11.7	3.9	5.3	6.2	36.9	25.5	33.2
3f	13.3	11.5	36.8	7.8	18.1	39.4	35.1
3g	6.7	3.7	11.6	0.8	31.5	23.6	29.1
3h	22.6	0.8	37.9	0.2	37.5	5.5	18.8
3i	6.7	12.3	2.1	0.1	11.2	26.3	34.3
3j	17.6	26.6	21.3	23.2	25.5	23.6	31.2
3k	10.8	25.8	22.1	7.8	26.8	24.5	21.7
3l	0.8	8.7	7.1	3.9	26.2	23.1	49.6
3m	0.5	15.6	34.8	5.7	40.8	29.8	21.7
3n	14.3	13.6	0.3	11.8	46.3	36.4	42.6
3o	25.7	0.7	2.6	0.0	20.1	19.6	33.4
3p	4.8	0.0	34.7	0.0	37.6	7.3	25.3
3q	6.9	22.7	36.3	21.6	22.1	34.5	19.2
3r	17.4	12.6	10.4	11.8	51.2	28.7	28.6
3s	32.5	19.7	48.2	15.7	58.2	22.3	57.3
3t	27.9	35.5	55.3	32.2	34.3	62.3	47.2
Carbendazim	65.2	90.8	91.6	34.7	48.9	79.2	75.4
Chlorothalonil	37.6	72.5	68.9	28.3	55.9	74.1	53.7

^a Test concentrate was 50×10^{-3} g/L; ^b SS: *Sclerotinia sclerotiorum*; BC: *Botrytis cinerea*; PA: *Pythium aphanid-ermatum*; PO: *Pyricularia oryzae*; PSA: *Phomopsis asparagi*; PC: *Phytophthora capsici*; RS: *Rhizoctonia solani*.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Yanaco-300 型熔点仪(温度计未经校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标; Varian 7.0T FT-ICR MS HRMS 质谱仪(MALDI).

除重要中间体 4-氨基-5-乙基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺外, 其他试剂均为市售 AR 级. 乙腈在使用前经重蒸, 并以 CaH₂ 干燥处理后备用, 4Å 分子筛在研钵中研碎, 于 300 °C 下抽真空活化, 冷却, 充氮备用.

3.2 化合物的合成

3.2.1 中间体的合成

4-氨基-5-乙基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺参照文献[51]合成.

3.2.2 目标化合物的合成

在配有搅拌子的 20 mL 的厚壁耐压瓶中, 注入 8 mL 无水乙腈, 将 4-氨基-5-乙基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(1, 0.34 g, 2.0 mmol), 无水 ZnI₂ (0.04 g, 0.02 mmol), 苯甲醛(2a, 0.34 g, 2.4 mmol), 分子筛粉末(0.3 g)投入反应瓶中, 旋紧瓶塞, 40 °C 搅拌 30 min, 产生大量沉淀; 停止搅拌, 冷却至室温, 向反应瓶中注入 TMSCN (0.36 g, 3.6 mmol), 旋紧瓶塞, 于 75 °C 搅拌下反应, 约 1 h 后,

大部分沉淀消失; 8 h 后停止搅拌, 冷却至室温, 过滤除去分子筛粉末, 减压脱溶, 残余物以 CH₂Cl₂/MeOH (*V*:*V*=40:1)常压柱层析, 减压脱溶, 得浅黄色粘稠胶状物, 高真空下脱除残余溶剂, 得产物 4-[(4-氨基-5-乙基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺)(苯基)氨基]-5-乙基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(3a), 淡黄色固体, 产率 85.9%. m.p. 70.0~72.5 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ : 1.26 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 2.69 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 7.37~7.64 (m, 5H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 13.50, 16.98, 25.40, 53.61, 119.90, 126.01, 127.46, 128.96, 134.21, 135.75, 136.72, 163.85; HRMS calcd for C₁₅H₁₈N₅O [M+H]⁺ 284.1506, found 284.1506.

目标化合物 3b~3t 的合成参照化合物 3a.

4-[(4-氨基-5-乙基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺)(苯基)氨基]-5-乙基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(3b): 淡黄色固体, 产率 86.4%. m.p. 136.0~139.0 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ : 1.12~1.21 (m, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.54 (q, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.73 (q, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.82 (ds, 3H), 5.29 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 7.12~7.69 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 13.46, 17.02, 20.82, 25.38, 53.28, 119.97, 126.09, 127.35, 128.19, 129.47, 132.96, 134.15, 136.72, 138.39, 160.50; HRMS calcd for C₁₆H₂₀N₅O [M+H]⁺ 298.1662, found 298.1662.

4-[(4-叔丁基苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3c**): 淡黄色固体, 产率 85.2%. m.p. 108.0~110.5 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 2.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 7.37~7.44 (m, 4H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 13.48, 17.00, 25.38, 31.15, 34.48, 53.22, 119.95, 125.44, 125.73, 126.09, 127.18, 129.93, 132.82, 136.57, 151.57, 163.80; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.2132, found 340.2131.

4-[(4-甲氧基苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3d**): 淡黄色固体, 产率 87.1%. m.p. 129.0~130.5 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.18 (s, 1H), 6.84~6.93 (m, 3H), 7.44~7.47 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 13.47, 16.99, 25.38, 52.95, 55.38, 114.34, 120.06, 126.04, 127.79, 128.79, 129.97, 130.23, 131.91, 136.20, 136.98, 159.72, 164.04; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.1612, found 314.1612.

4-[[苯并[d][1,3]二氧-5-基(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3e**): 淡黄色固体, 产率 88.6%, m.p. 77.0~79.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.28~1.36 (m, 3H), 2.74~2.82 (m, 2H), 2.87 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 5.52 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.75 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.88 (s, 0.5H), 6.19 (s, 1.5H), 6.98~7.76 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 12.94 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 13.53, 16.80, 25.39, 53.20, 101.55, 107.89, 108.44, 119.94, 121.02, 122.91, 125.83, 129.57, 136.41, 137.09, 147.76, 164.01; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1404, found 328.1403.

4-[(4-苯氧基苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3f**): 淡黄色固体, 产率 93.5%. m.p. 62.0~63.5 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.11 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.54 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 6.87~7.33 (m, 9H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 11.83, 16.56, 24.13, 53.79, 117.18, 118.47, 121.58, 123.14, 129.12, 129.80, 136.81, 156.37, 157.58, 164.34; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.1768, found 376.1768.

4-[(2-氟苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3g**): 淡黄色固体, 产率 73.6%. m.p. 95.5~97.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 5.37 (s, 1H), 7.04~7.59 (m, 5H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 13.23, 16.96, 48.14, 113.77, 115.92, 116.19

(d, $^2J_{\text{C-F}}=20.3$ Hz), 118.97, 122.80, 122.98 (d, $^2J_{\text{C-F}}=13.5$ Hz), 124.95, 125.08, 125.13 (d, $^3J_{\text{C-F}}=3.75$ Hz), 125.43, 129.49, 129.53 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.00$ Hz), 131.41, 131.52 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.25$ Hz), 158.21, 161.49 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246$ Hz), 163.55; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1412, found 302.1411.

4-[(4-氟苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3h**): 淡黄色固体, 产率 80.1%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 7.05~7.57 (dm, 4H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 13.57, 16.82, 25.40, 52.97, 115.63, 115.92 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.75$ Hz), 119.84, 129.66, 129.77 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.25$ Hz), 132.06, 132.10 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.00$ Hz), 136.71, 137.11, 160.69, 163.94 (d, $^1J_{\text{C-F}}=243.75$ Hz), 163.80; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1412, found 302.1409.

4-[(3-氟苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3i**): 淡黄色固体, 产率 77.8%. m.p. 134.5~136 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 7.01~7.36 (m, 4H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 13.62, 16.77, 25.41, 53.16, 53.18 (d, $^4J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 114.33, 114.63 (d, $^2J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 115.65, 115.93 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 119.61, 123.46, 123.50 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 125.63, 130.93, 131.04 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.25$ Hz), 136.95, 137.04, 138.38, 138.48 (d, $^3J_{\text{C-F}}=7.50$ Hz), 160.65, 163.84 (d, $^1J_{\text{C-F}}=239.25$ Hz), 163.74; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1412, found 302.1411.

4-[(2,4-二氟苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3j**): 淡黄色固体, 产率 69.1%. m.p. 108.0~110.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.94~7.02 (m, 2H), 7.53~7.60 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 13.26, 16.78, 25.36, 47.82, 104.34, 104.68, 105.02 (t, $^2J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 111.99, 112.33 (dd, $^2J_{\text{C-F}}=21.5$ Hz, $^4J_{\text{C-F}}=3.8$ Hz), 118.83, 119.41, 119.64 (dd, $^2J_{\text{C-F}}=22.25$ Hz, $^4J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 125.18, 130.87, 131.06 (dd, $^3J_{\text{C-F}}=10$ Hz, $^3J_{\text{C-F}}=4.6$ Hz), 136.69, 137.32, 158.38, 161.23 (dd, $^1J_{\text{C-F}}=199.9$ Hz, $^3J_{\text{C-F}}=12.75$ Hz), 161.70, 164.53 (dd, $^1J_{\text{C-F}}=199.5$ Hz, $^3J_{\text{C-F}}=12.75$ Hz), 163.89; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.1317, found 320.1318.

4-[(2-氯苯基)(氰基)甲基]氨基}-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3k**): 淡黄色固体, 产率 77.4%. m.p. 126.0~129.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.20 (t,

$J=7.6$ Hz, 3H), 2.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 7.35~7.48 (m, 3H), 7.63~7.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.44, 16.98, 25.39, 51.25, 118.86, 125.46, 128.11, 129.38, 130.15, 130.98, 132.53, 133.05, 136.37, 137.11, 164.02; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1116, found 318.1116, 320.1088.

4-[(3-氯苯基)(氰基)甲基]氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3l**): 淡黄色固体, 产率 79.8%. m.p. 142.0~144.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.32~7.55 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.69, 16.71, 25.46, 53.13, 119.59, 125.55, 126.15, 127.45, 128.86, 130.82, 133.46, 137.01, 138.12, 163.68; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1116, found 318.1115, 320.1086.

4-[(4-氯苯基)(氰基)甲基]氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3m**): 淡黄色固体, 产率 82.3%. m.p. 144.0~146.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 5.43 (s, 1H), 7.33~7.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.44, 16.95, 25.39, 51.24, 118.86, 125.45, 128.11, 129.37, 130.99, 132.52, 133.05, 136.37, 137.11, 164.01; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1116, found 318.1116, 320.1087.

4-[(4-溴苯基)(氰基)甲基]氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3n**): 淡黄色固体, 产率 78.3%. m.p. 137.0~139.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 5.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.43~7.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.64, 16.69, 25.43, 53.13, 119.62, 122.15, 125.67, 129.70, 131.85, 135.19, 136.66, 137.26, 163.92; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.0611, found 362.0611.

4-[(氰基(噻吩-2-基)甲基)氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3o**): 淡黄色固体, 产率 83.2%. m.p. 67.5~70.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.12~1.22 (m, 3H), 2.53~2.60 (m, 1H), 2.73~2.75 (m, 1H), 2.80 (d, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.93~7.55 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.50, 16.75, 25.41, 49.49, 119.27, 125.39, 126.42, 126.98, 127.27, 136.62, 137.20, 138.67, 163.93; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.1070, found 290.1070.

4-[(氰基(吡啶-2-基)甲基)氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3p**): 淡黄色固体, 产率 82.1%. m.p. 92.0~93.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.18 (t, $J=$

7.6 Hz, 3H), 2.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.89 (d, 3H), 3.96 (s, 1H), 7.06~7.07 (m, 1H), 7.77~8.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 12.89, 17.11, 25.67, 52.49, 111.89, 121.36, 124.96, 126.75, 127.48, 137.78, 141.97, 149.70, 151.66, 162.70; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1458, found 285.1457.

4-[(氰基(吡啶-3-基)甲基)氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3q**): 淡黄色固体, 产率 80.2%. m.p. 92.0~94.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 7.43~8.71 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.71, 16.61, 25.46, 51.73, 119.40, 123.96, 125.43, 131.72, 135.43, 137.02, 137.48, 148.61, 149.95, 163.82; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1458, found 285.1459.

4-[(1-氰基丁基)氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3r**): 淡黄色胶状物, 产率 92.4%. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.48~1.58 (m, 2H), 1.73~1.82 (m, 2H), 2.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.96~4.11 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.42, 17.08, 18.50, 25.30, 35.05, 49.77, 120.92, 126.64, 135.23, 136.35, 163.97; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.1662, found 250.1663.

4-[(1-氰基己基)氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3s**): 淡黄色胶状物, 产率 91.9%. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0.76 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.19~1.25 (m, 4H), 1.68~1.79 (m, 2H), 2.54 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 4.02 (t, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.40, 13.87, 17.11, 22.01, 24.78, 25.29, 30.80, 32.99, 50.00, 120.90, 126.64, 136.26, 136.52, 164.16; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.1975, found 278.1976.

4-[(1-氰基十二烷基)氨基]-5-乙基-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺(**3t**): 淡黄色胶状物, 产率 87.6%. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0.80 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.17 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.14~1.33 (m, 16H), 1.44~1.54 (m, 2H), 1.72~1.86 (m, 2H), 2.59 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 4.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 13.40, 14.00, 17.13, 22.22, 25.11, 25.28, 28.60, 28.85, 29.05, 29.14, 31.44, 33.03, 49.98, 120.89, 126.65, 135.31, 136.47, 164.05; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.2914, found 362.2916.

3.3 目标化合物的生物活性测定

3.3.1 杀虫活性

试虫东方粘虫(*Mythimma separata* Walker)为用玉

米叶室内饲养的正常群体, 采用浸叶法测定化合物对粘虫的活性. 将化合物配制成 500×10^{-3} g/L 的丙酮溶液, 浸渍苗期玉米叶, 晾干后放入培养皿中, 接入 4 龄幼虫 10 头, 作为处理组; 丙酮浸渍的玉米叶饲养的幼虫作为对照组. 分别于 24 和 48 h 后观察粘虫的死亡情况, 计算死亡率.

试虫尖音库蚊淡色亚种(*Culex pipiens pallens*)幼虫为室内饲养的正常群体, 采用浸液法测定化合物对蚊幼虫的活性. 先将化合物配置成 200×10^{-3} g/L 的丙酮溶液, 在 100 mL 烧杯中以自来水稀释至测试浓度, 放入适龄蚊幼虫 10 头, 24 h 后观察其死亡情况, 计算死亡率.

3.3.2 杀菌活性

杀菌活性采用菌丝生长速率法测定. 先受试化合物 50 mg 以 10 mL DMSO 溶解, 以培养基稀释至 50×10^{-3} g/L, 再将培养好的病原菌, 在无菌条件下用直径 7 mm 的灭菌打孔器, 自菌落边缘切取菌饼, 用接种器将菌饼接种于含药平板中央, 菌丝面向下, 盖上皿盖, 置于 25 °C 培养箱中培养. 待空白对照中的菌落充分生长后, 计算菌落增长直径. 根据空白对照菌落增长直径和药剂处理的菌落增长直径计算各药剂处理对各种病原菌的菌丝生长抑制率.

3.3.3 抗植物病毒活性

钝化活性: 称取受试化合物, 加入 80 μ L DMF 溶解, 加入蒸馏水稀释并定容至测试浓度. 选取六叶龄烟草(*N. tabacum* L.)植株健康叶片, 将 TMV 浓度为 10×10^{-3} mg/mL 的病毒溶液与待测化合物溶液等体积混合, 孵化 30 min, 将混合物接种到植株顶端三片叶片之上, 将未加化合物的病毒溶液接种到下部三片叶片作为空白对照. 接种 3 d 后清点叶片斑点数目, 每个化合物平行测定三次, 以同浓度的病毒唑和宁南霉素作活性对照. 通过叶片的病斑数目计算化合物的抑制率.

保护活性: 称取受试化合物, 加入 80 μ L DMF 溶解, 加入蒸馏水稀释并定容至测试浓度. 选取六叶龄烟草(*N. tabacum* L.)植株, 全株喷雾施药, 每个处理 3 次重复, 并以 1% 的吐温 80 水溶液对照. 24 h 后, 叶面撒布金刚砂(500 目), 以毛笔蘸取病毒溶液, 在全叶沿支脉方向轻擦 2 次, 叶片下方以手掌支撑, 病毒浓度 10×10^{-3} g/L, 接种后用流水冲洗. 3 天后记录病斑数, 计算防效.

致谢 感谢南开大学元素有机化学研究所赵卫光研究员在化合物生物活性测试中的大力支持.

辅助材料(Supporting Information) 20 个目标化合物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及 HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Strecker, D. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.
(b) Kouznetsov, V. V.; Galvis, C. E. P. *Tetrahedron* **2018**, 74, 773.
- [2] (a) de Bruin, G.; Mock, E. D.; Hoogendoorn, S.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Mazurek, J.; van der Marel, G. A.; Florea, B. I.; Overkleeft, H. S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4064.
(b) Hirata, T.; Ueda, A.; Oba, M.; Doi, M.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Nagano, M.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2409.
- [3] (a) Song, R. Z.; Han, Z. M.; He, Q. Q.; Fan, R. H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5328.
(b) Tay, G. C.; Sizemore, N.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3050.
(c) Guchhait, S. K.; Priyadarshani, G.; Gulghane, N. M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 56056.
(d) Afraj, S. N.; Chen, C. P.; Lee, G. H. *RSC Adv.* **2016**, 6, 29783.
- [4] (a) Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Sedenkova, K. N.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 928.
(b) Acena, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Synthesis* **2012**, 44, 1591.
- [5] (a) Malins, L. R.; deGruyter, J. N.; Robbins, K. J.; Scola, P. M.; Eastgate, M. D.; Ghadiri, M. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5233.
(b) Xing, J. H.; Brooks, A. F.; Fink, D.; Zhang, H. B.; Piert, M. R.; Scott, P. J. H.; Shao, X. *Synlett* **2017**, 28, 371.
(c) Cai, H. C.; Mangner, T. J.; Muzik, O.; Wang, M. W.; Chugani, D. C.; Chugani, H. T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 1152.
(d) Kokhan, S. O.; Tytmunik, A. V.; Grage, S. L.; Afonin, S.; Babii, O.; Berditsch, M.; Strizhak, A. V.; Bandak, D.; Platonov, M. O.; Komarov, I. V.; Ulrich, A. S.; Mykhailiuk, P. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 14788.
- [6] (a) Katsuhiko, M.; Bilal, A. A.; Christopher, M. S.; Shajila, S.; Michio, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12975.
(b) Dhanasekaran, S.; Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 634.
(c) Chen, C. H.; Genapathy, S.; Fischer, P. M.; Chan, W. C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 9764.
(d) Aleiwi, B. A.; Schneider, C. M.; Kurosu, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3859.
- [7] (a) Brahmachari, G.; Kumar, A.; Srivastava, A. K.; Gangwar, S.; Misra, N.; Gupta, V. K.; Rajnikant, R. *RSC Adv.* **2015**, 5, 80967.
(b) Luis, J. A. S.; De Aquino, T. M.; Lira, B. F.; Filho, P. F. A.; Scotti, M. T.; Scotti, L.; De Moura, R. O.; Mendonca, F. J. *Acta Pharm. (Zagreb, Croatia)* **2014**, 64, 233.
- [8] (a) Carreno Otero, A. L.; Vargas Mendez, L. Y.; Duque L., J. E.; Kouznetsov, V. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 78, 392.
(b) Yu, X. H.; Wang, G. H.; Kong, X. L.; Huang, H. Y. *CN 103183707*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, 159, 229714].
(c) Lamberth, C.; Dumeunier, R.; Trah, S.; Wendeborn, S.; Godwin, J.; Schreiner, P.; Corran, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 127.
- [9] (a) Parker, E. T.; Zhou, M. S.; Burton, A. S.; Glavin, D. P.; Dworkin, J. P.; Krishnamurthy, R.; Fernandez, F. M.; Bada, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 8132.
(b) Bolm, C.; Mocci, R.; Schumacher, C.; Turberg, M.; Puccetti, F.; Hernandez, J. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 2423.
(c) Riffet, V.; Frison, G.; Bouchoux, G. *J. Phys. Chem. A* **2018**, 122, 1643.
- [10] Li, P. C.; Zhang, Y. D.; Chen, Z. L.; Zhang, X. X. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1854.
- [11] Reddy, V. V. R.; Saritha, B.; Ramu, R.; Varala, R.; Jayashree, A. *Asian J. Chem.* **2014**, 26, 7439.
- [12] Hajipour, A. R.; Dehbane, I. M. *Iran. J. Catal.* **2012**, 2, 147.
- [13] Wang, S. Y.; Xu, J. N.; Zheng, J. F.; Chen, X. D.; Shan, L.; Gao, L. J.; Wang, L.; Yu, M.; Fan, Y. *Inorg. Chim. Acta* **2015**, 437, 81.
- [14] (a) Chai, J.; Wang, P. C.; Jia, J.; Ma, B.; Sun, J.; Tao, Y. F.; Zhang, P.; Wang, L.; Fan, Y. *Polyhedron* **2018**, 141, 369.
(b) Ibanez, S.; Poyatos, M.; Peris, E. *Chem. Comm.* **2017**, 53, 3733.

- (c) Prakash, G. K. S.; Mathew, T.; Panja, C.; Kulkarni, A.; Olah, G. A.; Harmer, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2163.
- [15] (a) Saravanan, S.; Khan, N. H.; Jakhar, A.; Ansari, A.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Kumar, G. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99951.
(b) Zhu, C.; Xia, J. Bao; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 232.
- [16] Costantini, N. V.; Bates, A. D.; Haun, G. J.; Chang, N. M.; Moura-Letts, G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 1906.
- [17] Li, N. B.; Wang, J. Y.; Zhang, X. H.; Qiu, R. H.; Wang, X.; Chen, J. Y.; Yin, S. F.; Xu, X. H. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 11696.
- [18] Brahmachari, G.; Banerjee, B. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 251.
- [19] Zhang, X. L.; Wu, Q. P.; Zhang, Q. S. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 690.
- [20] Ghasemnejad-Bosra, H.; Arta, R. *Org. Chem.: Indian J.* **2015**, *11*, 399.
- [21] Huber, R.; Bigler, R.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2015**, *34*, 3374.
- [22] Khalafi-Nezhad, A.; Divar, M.; Panahi, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10902.
- [23] Ghafari, H.; Roshani, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 58280.
- [24] Nammalwar, B.; Fortenberry, C.; Bunce, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 379.
- [25] (a) Khazdooz, L.; Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Sheikhan, N. *Iran. J. Catal.* **2012**, *2*, 63.
(b) Akbari, J. C. R. *Chim.* **2012**, *15*, 471.
- [26] Sengupta, A.; Su, C. L.; Bao, C. L.; Nai, C. T.; Loh, K. P. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2507.
- [27] Zhang, J.; Du, G. F.; Gu, C. Z.; Dai, B. *J. Chin. Org. Chem.* **2017**, *37*, 914 (in Chinese).
(张洁, 杜广芬, 顾承志, 代斌, 有机化学, **2017**, *37*, 914.)
- [28] (a) Chen, W.; Peng, X. W.; Zhong, L. X.; Li, Y.; Sun, R. C. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 1366.
(b) Dabral, S.; Turberg, M.; Wanninger, A.; Bolm, C.; Hernandez, J. G. *Molecules* **2017**, *22*, 1461.
- [29] Dekamin, M. G.; Azimoshan, M.; Ramezani, L. *Green Chem.* **2013**, *15*, 811.
- [30] (a) Islami, M.; Dekamin, M. G.; Motlagh, L.; Maleki, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2018**, *11*, 36.
(b) Reinares-Fisac, D.; Aguirre-Diaz, L. M.; Iglesias, M.; Snecko, N.; Gutierrez-Puebla, E.; Monge, M. A.; Gandara, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9089.
(c) Xia, J.; Xu, J. N.; Fan, Y.; Song, T. Y.; Wang, L.; Zheng, J. F. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 10024.
(d) Chen, H.; Ju, J.; Meng, Q. P.; Su, J.; Lin, C.; Zhou, Z. Y.; Li, G. B.; Wang, W. L.; Gao, W. L.; Zeng, C. M.; Tang, C.; Lin, J. H.; Yang, T.; Sun, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7047.
(e) Wang, W. L.; Wang, Y.; Wu, B.; Cong, R. H.; Gao, W. L.; Qin, B.; Yang, T. *Catal. Commun.* **2015**, *58*, 174.
- [31] (a) Azizi, N.; Farhadi, E. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, e4188.
(b) Arora, P.; Rajput, J. K.; Singh, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97212.
(c) Indalkar, K. S.; Khatri, C. K.; Chaturbhuj, G. U. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2144.
(d) Mobaraki, A.; Movassagh, B.; Karimi, B. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 352.
(e) Gawande, M. B.; Rath, A. K.; Nogueira, I. D.; Varma, R. S.; Branco, P. S. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1895.
- [32] (a) Chen, D.; Xu, M. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7746.
(b) Dekamin, M. G.; Mokhtari, Z. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 922.
(c) Yang, K.; Liu, L. J.; Liu, J. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3215.
(d) Yuan, X. M.; Xu, J.; Liu, Z. J.; Yang, X. J.; Wang, L. M.; Zhang, Y.; Yang, X. Y.; He, X. P.; Liu, J. T. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *144*, 102.
- [33] Miao, Z. W. In *Tools for Stereoselective Synthesis*, Eds.: Martin, M.; Boysen, K., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2013**, Chapter 1, pp. 3~26.
- [34] (a) Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442.
(b) Sashikanth, S.; Raju, V.; Somaiah, S.; Rao, P. S.; Reddy, K. V. *Synthesis* **2013**, *45*, 621.
- [35] Oliveira, M. T.; Lee, J. W. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 377.
- [36] (a) Sugiishi, T.; Matsugi, M.; Hamamoto, H.; Amii, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 17269.
(b) Sadhukhan, A.; Saravanan, S.; Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7076.
(c) Su, Z. S.; Li, W. Y.; Wang, J.; Hu, C. W.; Feng, X. M. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 1637.
(d) Wang, D.; Liang, J. Y.; Feng, J. C.; Wang, K. R.; Sun, Q. T.; Zhao, L.; Li, D.; Yan, W. J.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 548.
- [37] (a) Vesely, J.; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 611.
(b) Liu, Y. L.; Yin, X. P.; Zhou, J. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 321.
(c) Iwanejko, J.; Wojaczynska, E. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7296.
- [38] Yan, H. L.; Oh, J. S.; Lee, J. W.; Song, C. E. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 2216/1.
- [39] (a) Kaur, J.; Chimni, S. S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328.
(b) Wang, H. Y.; Zheng, C. W.; Chai, Z.; Zhang, J. X.; Zhao, G. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12720.
- [40] (a) Karahan, S.; Tanyeli, C. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3725.
(b) Zhao, B. L.; Li, J. H.; Du, D. M. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
- [41] Agnew-Francis, K. A.; Williams, C. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 675.
- [42] Xue, H. S.; Tan, C. H.; Wong, M. W. *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 1099.
- [43] Agarwal, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10747.
- [44] (a) Hatano, M.; Ishihara, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 352.
(b) Ma, J. A.; Zhang, G. W. In *Tools for Stereoselective Synthesis*, Eds.: Martin, M.; Boysen, K., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2013**, Chapter 16, pp. 351~370.
- [45] Hou, Y. L.; Sun, R. W. Y.; Zhou, X. P.; Wang, J. H.; Li, D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2295.
- [46] Mendoza, J. H. Q.; Henao, J. A.; Otero, A. L. C.; Kouznetsov, V. V. *Powder Diff.* **2016**, *31*, 149.
- [47] Martinez-Ariza, G.; Nunez-Rios, J.; Lee, Y. S.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1038.
- [48] Hu, X. C.; Li, R. Z.; Li, Z. *J. Chem. Res.* **2014**, *38*, 432.
- [49] (a) Hall, R. G.; Edmunds, A.; Jeanguenat, A. *WO 2014/166795*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 613546].
(b) Buysse, A. M.; Niyaz, N. M.; Demeter, D. A.; Zhang, Y.; Walsh, M. J.; Kubota, A.; Hunter, R.; Trullinger, T. K.; Lowe, C. T.; Knuettel, D.; Patny, A.; Garizi, N.; Leplae, P. R. J.; Wessels, F.; Ross, R. J.; Deamicis, C.; Borromeo, P. *US 2014/0213448*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 275906].
(c) Dai, H.; Xiao, Y.-S.; Li, Z.; Xu, X.-Y.; Qian, X.-H. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1014.
- [50] (a) Zhang Y. B. *World Pestic.* **2013**, *35*, 38 (in Chinese).
(张一宾, 世界农药, **2013**, *35*, 38.)
(b) Moffat A. S. *Science* **1993**, *261*, 550.
(c) Loso, M. R.; Nugent, B. M.; Huang, J. X.; Rogers, R. B.; Zhu, Y.; Renga, J. M.; Hegde, V. B.; Demark, J. J. *WO 2007/095229*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 270793].
(d) Manabe, A.; Enomoto, M.; Yamada, Y.; Oguri, Y.; Sasaki, M. *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 649.
- [51] (a) Zhang, D. Q.; Xu, G. F.; Liu, Y. H.; Wang, D. Q.; Yang, X. L.; Yuan, D. K. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2191 (in Chinese).
(张大强, 徐高飞, 刘艳红, 王道全, 杨新玲, 袁德凯, 有机化学, **2015**, *35*, 2191.)
(b) Zhang, D. Q.; Xu, G. F.; Fan, Z. J.; Wang, D. Q.; Yang, X. L.; Yuan, D. K. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 669.
- [52] Xu, G. F.; Liu, Y. H.; Yang, X. L.; Wang, D. Q.; Yuan, D. K. *Chem. J. Chin. Univ.* **2016**, *37*, 486 (in Chinese).
(徐高飞, 刘艳红, 杨新玲, 王道全, 袁德凯, 高等学校化学学报, **2016**, *37*, 486.)

(Cheng, F.)