

3-烷基磷酸酯基取代的异吡啶酮 衍生物的合成及生物活性

刘笑宇, 徐 议, 唐良富

(南开大学化学学院, 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071)

摘要 通过邻溴芳香亚胺的锂化及与一氧化碳的环化反应, 随后与溴代烷基磷酸酯的“一锅法”反应, 合成了一系列 3-烷基磷酸酯基取代的异吡啶酮衍生物. 利用核磁共振波谱及高分辨质谱对其结构进行了表征. 初步的生物活性测试结果表明, 部分化合物表现出明显的离体抗真菌活性.

关键词 异吡啶酮; 磷酸酯; 亚胺; 抗真菌活性

中图分类号 O626.1

文献标志码 A

含有异吡啶酮骨架的化合物是一类非常重要的含氮杂环化合物, 广泛存在于多种天然产物中^[1]. 另外, 因其重要的生物活性, 如抗氧化、抗病毒以及抗菌等, 使含有异吡啶酮结构单元的化合物的合成受到广泛关注, 大量的关于异吡啶酮衍生物的合成方法已被报道^[2]. 邻卤代甲基或邻酰基苯甲酸酯与胺类物质的缩合反应是合成异吡啶酮类化合物的传统方法^[3-7], 邻苯二甲酰亚胺的选择性还原^[8,9]以及苯并[C]吡咯酮衍生物的各种有机转化^[10-12]也被用于合成异吡啶酮衍生物. 但是, 鉴于异吡啶酮化合物结构的多样性以及结构与活性的关系, 发展新型、方便、实用的异吡啶酮的合成方法近年来仍受到关注. 过渡金属催化羰基化与 C—H 键活化也被用于合成异吡啶酮衍生物^[13-17]; 其它一些新的合成方法, 如 Diels-Alder 反应^[18]以及氮杂 Wittig 反应^[19]等也被用于合成异吡啶酮骨架结构. 同时, 锂化酰胺衍生物及随后环合反应也是合成异吡啶酮化合物的简便方法^[20,21]. 然而, 在上述许多反应中底物较复杂, 需要多步反应才能合成, 步骤较长, 操作繁琐. 因而从简单易得的起始原料出发, 开发出一种新的简单快捷制备异吡啶酮类化合物的方法仍然具有重要的意义. 近期研究^[22]发现, 邻锂化的芳香亚胺衍生物易与一氧化碳在常压下环化形成 3-锂化异吡啶酮中间体, 依赖于外加亲电试剂的不同, 可以方便地制备各种异吡啶酮衍生物^[22,23]. 利用该方法, 通过“一锅法”反应可同时形成 3 个化学键, 这为异吡啶酮骨架的合成提供了一种新的简便途径. 更加重要的是, 通过该方法合成的部分异吡啶酮化合物表现出显著的抗真菌活性^[23]. 磷酸酯类化合物具有良好的生物活性, 导致有关磷酸酯衍生物的合成研究得到了极大的发展^[24]. 本文以卤代磷酸酯作为外加的亲电试剂, 通过“一锅法”反应合成了一系列 3 位磷酸酯基取代的异吡啶酮衍生物, 并初步研究了其抗真菌活性.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

n-BuLi (1.6 mol/L 己烷溶液)、2-溴乙基磷酸二乙酯和 3-溴丙基磷酸二乙酯均购自百灵威试剂公司; 其余试剂均购自天津渤化化学试剂有限公司. 四氢呋喃在二苯甲酮存在下与金属钠回流变蓝后蒸出使用; 其余试剂均为分析纯, 用前未经处理.

Bruker 400 型核磁共振波谱仪[CDCl₃ 为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)为内标, 上海迈瑞尔化学技术有

收稿日期: 2018-03-19. 网络出版日期: 2018-09-10.

基金项目: 国家重点研发计划项目(批准号: 2017YFD0200900)资助.

联系人简介: 唐良富, 男, 博士, 教授, 主要从事有机化学研究. E-mail: lftang@nankai.edu.cn

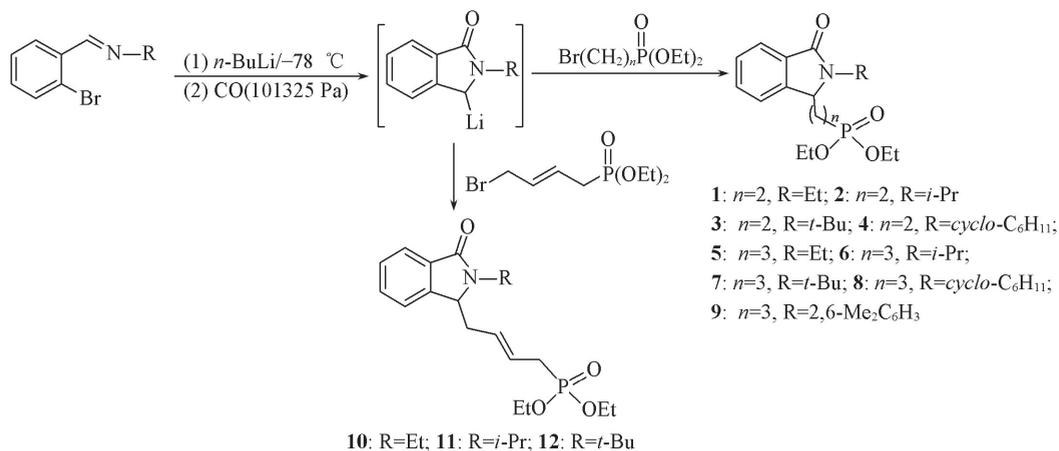
限公司]; Varian QFT-ESI 质谱仪(美国 Varian 公司)。

1.2 原料的合成

邻溴苯甲醛亚胺参照文献[21]方法合成; (*E*)-4-溴丁-2-烯-1-基磷酸二乙酯参照文献[25]方法合成。

1.3 3-烷基膦酸酯基取代的异吲哚啉酮的合成

目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 Synthesis of 3-alkylphosphonate substituted isoindolinone derivatives

在-78 °C及氩气保护下,用注射器将 *n*-BuLi(2.2 mmol)缓慢加入邻溴苯甲醛亚胺(2 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中,于-78 °C搅拌反应30 min;再通入CO气体并维持在101325 Pa下反应30 min,停止通入CO。用注射器将溴代烷基二乙基膦酸酯(2 mmol)缓慢加入反应混合物中,-78 °C下继续搅拌反应30 min后,缓慢升至室温并搅拌反应2 h。减压除去溶剂,残余物通过柱层析分离(二氯甲烷/甲醇为淋洗剂),得到目标化合物1~12,均为淡黄色油状物。

1.4 产物的表征数据

目标化合物1~12的产率及质谱数据列于表1,核磁共振数据列于表2。

Table 1 Yield and HRMS data for compounds 1—12

Compd.	Yield (%)	HRMS, m/z [M+H] ⁺ (calcd.)	Compd.	Yield (%)	HRMS, m/z [M+H] ⁺ (calcd.)
1	62	326.1518(326.1521)	7	90	368.1992(368.1991)
2	48	340.1667(340.1678)	8	74	394.2141(394.2147)
3	65	354.1831(354.1834)	9	85	416.1986(416.1991)
4	39	380.1982(380.1991)	10	65	352.1669(352.1678)
5	95	340.1671(340.1678)	11	36	366.1831(366.1834)
6	94	354.1831(354.1834)	12	57	380.1991(380.1991)

Table 2 ¹H NMR, ¹³C NMR and ³¹P NMR data for compounds 1—12

Compd.	¹ H NMR(400 MHz), δ	¹³ C NMR(101 MHz), δ	³¹ P NMR(162 MHz), δ
1	0.96—1.08(m, 1H), 1.24—1.31(m, 9H), 1.33—1.39(m, 1H), 2.30—2.37(m, 2H), 3.16—3.25(m, 1H), 3.99—4.08(m, 5H), 4.75—4.77(m, 1H), 7.42(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.47(t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.56(dt, <i>J</i> =7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.84(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H)	13.6, 16.4, 16.5, 18.1(d, <i>J</i> =144.2 Hz), 23.1(d, <i>J</i> =3.0 Hz), 34.6, 58.0(d, <i>J</i> =18.9 Hz), 61.7(d, <i>J</i> =6.5 Hz, 2C), 121.9, 123.7, 128.5, 131.7, 133.0, 143.5, 168.3	31.5
2	0.87—1.00(m, 1H), 1.20—1.30(m, 7H), 1.37(d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 1.40(d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 2.26—2.39(m, 2H), 3.92—4.01(m, 4H), 4.24—4.35(m, 1H), 4.75—4.77(m, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.40(t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.49(dt, <i>J</i> =7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H)	16.3, 16.4, 18.1(d, <i>J</i> =144.1 Hz), 20.2, 21.2, 25.1(d, <i>J</i> =2.6 Hz), 44.8, 58.5(d, <i>J</i> =19.3 Hz), 61.5(d, <i>J</i> =6.0 Hz), 61.6(d, <i>J</i> =6.0 Hz), 121.6, 123.5, 128.4, 131.6, 133.2, 143.4, 168.7	31.6

Continued

Compd.	¹ H NMR(400 MHz), δ	¹³ C NMR(101 MHz), δ	³¹ P NMR(162 MHz), δ
3	0.83—0.94(m, 1H), 1.24—1.30(m, 6H), 1.42—1.53(m, 1H), 1.61(s, 9H), 2.25—2.32(m, 1H), 2.40—2.49(m, 1H), 3.96—4.05(m, 4H), 4.95—4.97(m, 1H), 7.34(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52(dt, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.76(d, $J=7.5$ Hz, 1H)	16.3, 16.4, 17.9(d, $J=144.0$ Hz), 25.7(d, $J=2.3$ Hz), 28.6, 55.3, 59.2(d, $J=19.0$ Hz), 61.5(d, $J=6.3$ Hz), 61.6(d, $J=6.3$ Hz), 121.3, 123.2, 128.2, 131.5, 133.8, 144.1, 169.5	31.8
4	0.91—0.99(m, 1H), 1.23—1.29(m, 6H), 1.36—1.46(m, 2H), 1.69—1.93(m, 8H), 2.26—2.44(m, 3H), 3.93—4.04(m, 5H), 4.80—4.82(m, 1H), 7.35(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52(dt, $J=7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=7.5$ Hz, 1H)	16.37, 16.43, 18.0(d, $J=144.0$ Hz), 25.2(d, $J=2.6$ Hz), 25.5, 26.0, 26.2, 30.8, 31.5, 53.1, 58.5(d, $J=19.2$ Hz), 61.5(d, $J=6.6$ Hz), 61.6(d, $J=7.0$ Hz), 121.6, 123.6, 128.4, 131.6, 133.2, 143.9, 168.8	31.7
5	1.06—1.16(m, 1H), 1.23—1.29(m, 9H), 1.32—1.39(m, 1H), 1.60—1.69(m, 2H), 2.10—2.19(m, 2H), 3.17—3.25(m, 1H), 3.97—4.08(m, 5H), 4.65—4.67(m, 1H), 7.43(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.54(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.83(d, $J=7.5$ Hz, 1H)	13.7, 15.6(d, $J=5.1$ Hz), 16.4(d, $J=1.2$ Hz), 16.5(d, $J=1.4$ Hz), 25.3(d, $J=141.5$ Hz), 30.9(d, $J=13.5$ Hz), 34.6, 58.3, 61.46(d, $J=0.8$ Hz), 61.53(d, $J=0.8$ Hz), 122.0, 123.6, 128.2, 131.3, 132.9, 144.5, 168.2	31.0
6	1.03—1.12(m, 1H), 1.22—1.28(m, 6H), 1.41(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.46(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.59—1.58(m, 2H), 2.09—2.24(m, 3H), 3.98—4.05(m, 4H), 4.28—4.35(m, 1H), 4.67—4.76(m, 1H), 7.39(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=7.4$ Hz, 1H)	15.4(d, $J=4.9$ Hz), 16.37(d, $J=5.9$ Hz), 16.42(d, $J=5.5$ Hz), 20.3, 21.2, 25.4(d, $J=141.4$ Hz), 32.8(d, $J=13.8$ Hz), 44.8, 59.0, 61.4(d, $J=5.9$ Hz), 61.5(d, $J=5.4$ Hz), 121.7, 123.4, 128.1, 131.3, 133.1, 144.7, 168.6	31.0
7	0.92—1.03(m, 1H), 1.20—1.27(m, 6H), 1.43—1.63(m, 12H), 2.13—2.18(m, 2H), 3.96—4.03(m, 4H), 4.80—4.83(m, 1H), 7.34(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.40(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48(dt, $J=7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=7.5$ Hz, 1H)	15.5(d, $J=4.9$ Hz), 16.37, 16.43, 25.3(d, $J=141.6$ Hz), 28.6, 35.6(d, $J=12.7$ Hz), 55.2, 59.7, 61.4(d, $J=6.9$ Hz), 61.5(d, $J=6.8$ Hz), 121.4, 123.1, 127.9, 131.2, 133.7, 145.2, 169.4	31.1
8	0.99—1.07(m, 1H), 1.21—1.28(m, 6H), 1.38—1.45(m, 2H), 1.70—1.98(m, 10H), 2.11—2.21(m, 3H), 3.97—4.04(m, 5H), 4.68—4.73(m, 1H), 7.37(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51(dt, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=7.5$ Hz, 1H)	15.4(d, $J=5.1$ Hz), 16.39, 16.44, 25.5(d, $J=141.6$ Hz), 25.6, 26.1, 26.2, 30.7, 31.5, 33.0(d, $J=13.9$ Hz), 53.2, 59.0, 61.4(d, $J=5.9$ Hz), 61.5(d, $J=6.3$ Hz), 121.7, 123.5, 128.1, 131.3, 133.1, 144.8, 168.7	31.0
9	0.81—0.91(m, 1H), 1.24—1.27(m, 6H), 1.62—1.87(m, 5H), 2.13(s, 3H), 2.27(s, 3H), 3.99—4.02(m, 4H), 4.80—4.83(m, 1H), 7.12—7.22(m, 3H), 7.50—7.55(m, 2H), 7.58—7.62(m, 1H), 7.94(d, $J=7.3$ Hz, 1H)	16.4, 16.5, 18.4, 18.8, 19.4(d, $J=4.7$ Hz), 25.7(d, $J=141.7$ Hz), 34.0(d, $J=15.9$ Hz), 53.5, 61.5(d, $J=6.2$ Hz), 61.9, 122.7, 124.4, 128.3, 128.4, 128.7, 129.0, 131.7, 131.8, 134.7, 136.1, 138.0, 145.9, 167.0	30.8
10	1.23—1.30(m, 9H), 2.38—2.47(m, 2H), 2.60—2.68(m, 1H), 2.78—2.83(m, 1H), 3.20—3.27(m, 1H), 3.98—4.06(m, 5H), 4.57—4.68(m, 1H), 5.15—5.25(m, 1H), 5.43—5.52(m, 1H), 7.43—7.48(m, 2H), 7.51—7.55(m, 1H), 7.82(d, $J=7.4$ Hz, 1H)	13.6, 16.4, 16.5, 30.4(d, $J=139.5$ Hz), 34.1, 34.7, 58.1, 61.8, 61.9, 122.4, 123.4, 123.6(d, $J=11.1$ Hz), 128.1(d, $J=14.4$ Hz), 128.2, 131.2, 132.7, 144.6, 168.1	27.0
11	1.25(t, $J=5.5$ Hz, 3H), 1.28(t, $J=5.5$ Hz, 3H), 1.43(t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.48(t, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.40(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.46(t, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.66—2.70(m, 1H), 2.85—2.88(m, 1H), 3.95—4.06(m, 4H), 4.23—4.30(m, 1H), 4.64—4.66(m, 1H), 5.20—5.29(m, 1H), 5.41—5.50(m, 1H), 7.39—7.45(m, 2H), 7.49—7.53(m, 1H), 7.78(d, $J=7.4$ Hz, 1H)	16.3, 16.4, 20.3, 21.2, 30.3(d, $J=139.7$ Hz), 35.7, 45.0, 59.1(d, $J=3.5$ Hz), 61.67(d, $J=6.7$ Hz), 61.74(d, $J=6.7$ Hz), 122.3, 123.1, 123.5(d, $J=11.1$ Hz), 128.0, 128.2(d, $J=14.6$ Hz), 131.1, 132.9, 144.7, 168.5	27.0
12	1.11(t, $J=5.4$ Hz, 3H), 1.14(t, $J=5.4$ Hz, 3H), 1.46(s, 9H), 2.18—2.34(m, 2H), 2.48—2.55(m, 1H), 2.71—2.76(m, 1H), 3.81—3.93(m, 4H), 4.63—4.65(m, 1H), 5.00—5.09(m, 1H), 5.20—5.29(m, 1H), 7.23(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.33(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=7.4$ Hz, 1H)	16.4, 16.5, 28.7, 30.4(d, $J=139.6$ Hz), 38.6, 55.1, 59.7(d, $J=3.5$ Hz), 61.75(d, $J=6.3$ Hz), 61.82(d, $J=6.3$ Hz), 121.9, 123.0, 123.6(d, $J=11.1$ Hz), 127.9, 128.2(d, $J=14.5$ Hz), 131.0, 133.6, 145.2, 169.3	27.1

2 结果与讨论

2.1 合成与表征

首先尝试了氯代磷酸酯[$\text{ClP}(\text{O})(\text{OR})_2$, $\text{R}=\text{Et}$ 或 Ph]作为亲电试剂与邻锂化芳香亚胺和一氧化碳环化形成的 3-锂化异吡啶啉酮中间体的反应^[22], 期望合成 3-位直接磷酸化的异吡啶啉酮衍生物, 但未获成功. 文献[26]采用 *sec*-BuLi 直接处理异吡啶啉酮形成的 3-锂化异吡啶啉酮中间体能与乙烯基磷酸二乙酯中的双键加成, 生成相应的 3-烷基磷酸酯基取代的异吡啶啉酮衍生物, 但收率普遍不高. 然而, 我们发现通过锂化芳香亚胺和一氧化碳环化形成的 3-锂化异吡啶啉酮中间体不能与乙烯基磷酸二乙酯反应, 最终只有 3-锂化异吡啶啉酮中间体的质子化产物被分离得到. 这可能是由于实验中形成的 3-锂化异吡啶啉酮中间体 2-位氮上带有相对位阻较大的取代基所致. 当选用 2-溴乙基磷酸二乙酯或 3-溴丙基磷酸二乙酯为亲电试剂时, 反应能顺利进行, 以中等到优秀的产率得到化合物 **1**~**9**. 而且, 随着碳链的增长, 化合物的产率明显提高, 如化合物 **5**~**9** 的产率明显高于相应的化合物 **1**~**4**. 这也间接反映了 3-锂化异吡啶啉酮中间体 2 位氮上取代基的空间位阻对其反应活性具有较大的影响. 另外, 当用 (*E*)-4-溴丁-2-烯-1-基磷酸二乙酯作为亲电试剂时, 也以中等收率得到了化合物 **10**~**12**. 以上所有化合物均通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 ^{31}P NMR 谱及高分辨质谱表征.

2.2 抗真菌活性

利用菌体生长速率测定法^[27]对化合物 **1**~**12** 进行了离体抑菌活性测试, 结果列于表 3. 可见, 在浓度为 50 mg/mL 条件下, 大多数化合物对油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)具有中等程度的抑菌活性, 而且 2-位环己基的衍生物 **8** 对测试的大多数病菌均表现出相对较高的抑菌活性, 这与前文^[23]制备的 3-酰基取代的异吡啶啉酮衍生物的情况类似, 但在类似的条件下其相应的活性比 3-酰基取代的异吡啶啉酮要低. 另外一个明显的特征是, 3 位侧链中碳链较短的化合物(**1**~**4**)的抗菌活性普遍低于碳链较长的化合物(**5**~**9**)的抗菌活性. 同时, 化合物 **5**, **8**, **10** 和 **12** 对花生褐斑(*Cercospora arachidicola*)也具有较好的抑制效果.

Table 3 Antifungal activity of compounds **1**–**12** (inhibition percent, 50 mg/mL in DMF)*

Compd.	PI	CA	AS	BC	GZ	PP	SS	RC	PS
1	2.4	2.3	0	0	0	13.9	44.4	21.0	15.4
2	0	0	0	0	0	15.4	33.3	16.1	18.0
3	0	2.3	0	0	0	9.2	50.0	12.4	25.6
4	2.4	4.7	0	0	0	3.1	50.0	16.1	21.8
5	33.3	60.5	50.0	29.5	36.4	26.2	55.6	19.8	11.5
6	7.1	4.7	0	4.9	0	10.8	0	19.8	16.7
7	7.1	20.9	0	0	0	10.8	44.4	17.3	24.4
8	48.8	76.7	47.9	75.4	54.6	12.3	66.7	7.4	3.9
9	13.1	37.2	0	8.2	30.9	18.5	55.6	17.3	3.9
10	26.2	51.2	27.1	34.4	40.0	15.4	0	17.3	11.5
11	28.6	39.5	8.3	26.2	27.3	3.1	55.6	9.9	9.0
12	35.7	60.5	18.8	11.5	43.6	9.2	55.6	22.2	3.9

* PI; *Phytophthora infestans*; CA; *Cercospora arachidicola*; AS; *Alternaria solani*; BC; *Botrytis cinerea*; GZ; *Gibberella zeae*; PP; *Physalospora piricola*; SS; *Sclerotinia sclerotiorum*; RC; *Rhizoctonia cerealis*; PS; *Pellicularia sasakii*.

3 结 论

通过邻溴芳香亚胺的锂化及随后与一氧化碳的环化反应, 并利用卤代烷基磷酸酯作为外加的亲电试剂, 经“一锅法”方便快捷地以中等到优秀的产率合成了一系列 3-磷酸酯基取代的异吡啶啉酮衍生物. 此反应操作简单、原料易得, 为合成 3-磷酸酯基取代的异吡啶啉酮化合物提供了一条高效且简洁的新途径. 初步的生物活性研究结果表明, 大多数化合物对油菜菌核病菌显示出较好的离体抑制活性, 具有深入研究的价值.

参 考 文 献

- [1] Speck K., Magauer T., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2048—2078
- [2] Stajer G., Csende F., *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 1277—1286
- [3] Zhang L., Kim J. H., Jang D. O., *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 1985—1988
- [4] Zhou Y., Chen P., Lv X., Niu J., Wang Y., Lei M., Hu L., *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 2232—2235
- [5] Cao Z., Zhu H., Meng X., Guan J., Zhang Q., Tian L., Sun X., Chen G., You J., *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 16979—16985
- [6] Han F. Z., Su B. B., Jia L. N., Wang P. E., Hu X. P., *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 146—152
- [7] Chen Y. Z., Ren Y. J., *Chin. J. Org. Chem.*, **2015**, 35, 1123—1130(陈衍焜, 任玉杰. 有机化学, **2015**, 35, 1123—1130)
- [8] Cabrero A. J. R., Adam R., Papa V., Holsten M., Junge K., Beller M., *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 5536—5546
- [9] Ge C., Liang R. X., Liu R. R., Xiang B., Jia Y. X., *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 142—144
- [10] Jiménez J., Kim B. S., Walsh P. J., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 2829—2837
- [11] Rao H. S. P., Rao A. V. B., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 1506—1516
- [12] Glavač D., Zheng C., Dokli I., You S. L., Gredičak M., *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 8752—8760
- [13] Mancuso R., Zicarelli I., Armentano D., Marino N., Giofrè S. V., Gabriele B., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 3506—3518
- [14] Wang Z., Zhu F., Li Y., Wu X. F., *Chem. Cat. Chem.*, **2017**, 9, 94—98
- [15] Wu X., Wang B., Zhou S., Zhou Y., Liu H., *ACS Catal.*, **2017**, 7, 2494—2499
- [16] Zhou X., Zhang Z., Zhao H., Lu P., Wang Y., *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 3787—3797
- [17] Ma W., Ackermann L., *ACS Catal.*, **2015**, 5, 2822—2825
- [18] Huang J., Du X., Hecke K. V., van der Eycken E. V., Pereshivko O. P., Peshkov V. A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 4379—4388
- [19] Mamidyala S. K., Cooper M. A., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8407—8409
- [20] Shen J., You Q., Fu Q., Kuai C., Huang H., Zhao L., Zhuang Z., *Org. Lett.*, **2017**, 19, 5170—5173
- [21] Kobayashi K., Chikazawa Y. A., *Tetrahedron*, **2016**, 72, 5100—5105
- [22] Li H. J., Zhang Y. Q., Tang L. F., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 7681—7686
- [23] Xu Y., Liu X. Y., Wang Z. H., Tang L. F., *Tetrahedron*, **2017**, 73, 7245—7253
- [24] Yan H. H., Zhao B. L., Gao Y., Du D. M., *Chin. J. Org. Chem.*, **2016**, 36, 1643—1652(颜浩浩, 赵博良, 高钰, 杜大明. 有机化学, **2016**, 36, 1643—1652)
- [25] Cichowicz N. R., Nagorny P., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1058—1061
- [26] Józwiak A., Zagórski P. M., Płotka M. W., Cal D., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2420—2422
- [27] Xie Y. F., Yu Y., Fan Z. J., Ma L., Mi N., Tang L. F., *Appl. Organometal. Chem.*, **2010**, 24, 1—7

Synthesis and Biological Activity of 3-Alkylphosphonate Substituted Isoindolinone Derivatives[†]

LIU Xiaoyu, XU Yi, TANG Liangfu*

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract A simple and convenient one-pot synthesis of 3-alkylphosphonate substituted isoindolinone derivatives *via* the reaction of *o*-lithiated aromatic imines with carbon monoxide under one atmospheric pressure followed with bromoalkyl phosphonate was developed. These newly synthesized 3-alkylphosphonate isoindolinones were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and ³¹P NMR as well as HRMS. Preliminary *in vitro* tests for fungicidal activity of these isoindolinone derivatives indicated that most of them exhibit good fungicidal activity.

Keywords Isoindolinone; Phosphate; Aromatic imine; Fungicidal activity

(Ed.: P, H, D, K)

[†] Supported by the National Key Research and Development Program of China(No.2017YFD0200900).