6-取代苄硫基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑类化合物的合成与抑菌活性

杜海堂^{*,a} 桑维钧^b 王 慧^b

(^a 贵阳学院化学系 贵阳 550005)

(^b 贵州大学农学院 贵阳 550025)

摘要 以 4-氨基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-巯基-1,2,4-三唑为原料, 环化得到 6-巯基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑再与取代苄氯反应, 得到 9 个 6-取代苄硫基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑类衍生物 **3a~3i**. 其结构经 IR, ¹H NMR, MS 和元素分析确证. 初步生物活性测试结果表明部分化合物有一定的杀菌活性.

关键词 4-氨基-3-巯基-1,2,4-三唑; 三唑并噻二唑; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of 6-(Substituted benzylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole

Du, Haitang^{*,a} Sang, Weijun^b Wang, Hui^b

(^a Department of Chemistry, Guiyang College, Guiyang 550005)

(^b College of Agriculture, Guizhou University, Guiyang 550025)

Abstract 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole-6-thiol (**2**) has been obtained by the cyclization of 4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-sulfydryl-1,2,4-triazole (**1**) with carbon disulfide in the presence of potassium hydroxide. Then the target compounds **3a~3i** were prepared from 3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole-6-thiol with various substituted benzyl chlorides. Their structures were confirmed by IR, ¹H NMR, MS techniques and elemental analysis, and fungicidal activity was studied as well. Preliminary bioassay test indicated that some of the compounds had obvious fungicidal activity.

Keywords 4-amino-3-sulfydryl-1,2,4-triazole; triazolo thiadiazole; fungicidal activity

1,2,4-三唑和 1,3,4-噻二唑化合物是一类具有广谱生物活性的杂环化合物, 如抗菌^[1~4]、抗微生物^[5~7]、抗病毒^[8]、抗癌^[9]、降血脂^[10]等, 一直是杂环化学研究的热点领域之一, 而两者稠合后的产物 3,6-二取代 1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑衍生物也具有多种生物活性和药理活性. 目前 1,2,4-三唑[3,4-*b*]-1,3,4-噻二唑的研究多集中在该母体环 3 位和 6 位, 主要是在 3,6-位上引入一些烷烃、芳烃和杂环类衍生物^[11~20], 但 3,6-位连接巯基的化合物却很少报道^[21,22]. SCH₂ 是具有生物相容性且又能保持分子自由旋转的官能团, 有利于药物进入有机体和

受体在合适的位置结合^[23].

而 3,4,5-三甲氧基苯基是由天然产物五倍子酸甲基化得到并具有广泛生物活性的功能团^[24~31], 有些具有药理活性的天然产物中也含有该功能团, 如秋水仙碱、秋水仙胺、鬼臼毒素以及南非柳树提取物(CA-4)等.

本课题组在前期工作^[32]的基础上, 根据活性子叠加原理, 将活性功能团 3,4,5-三甲氧基苯基、含 SCH₂ 官能团和 1,2,4-三唑以及 1,3,4-噻二唑合并并在同一分子中设计合成标题化合物, 其结构经 IR, ¹H NMR, MS 和元素分析确证. 初步生物活性测试结果表明部分化合物有

* E-mail: haitangdu@163.com

Received December 2, 2011; revised March 6, 2012; published online April 11, 2012.

Project supported by the Science and Technology Foundation of Guizhou Province (No. [2010]2278), the Natural Science Foundation of Guizhou Provincial Education Department (No. [2008]050) and the Talent Innovation and Entrepreneurship of Guiyang City (No. [2010]012).

贵州省科学技术基金(No. 黔科合 J 字[2010]2278)、贵州省教育厅自然科学基金(No. 黔科教[2008]050)和贵阳市人才创新创业(No. 筑人才办合同字[2010]012)资助项目.

一定的杀菌活性. 目标化合物的合成路线为 Scheme 1.

Ar=C₆H₅ (**3a**), 4-FC₆H₄ (**3b**), 2-ClC₆H₄ (**3c**), 4-ClC₆H₄ (**3d**), 2,4-Cl₂-C₆H₃ (**3e**), 2,3-Cl₂C₆H₃ (**3f**), 3,4-Cl₂C₆H₃ (**3g**), 3-ClC₆H₄ (**3h**), 2-FC₆H₄ (**3i**)

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

YRT-3 型熔点测定仪(温度计未校正); IR 用 Bio-RadExcalibur FTS3000 型红外光谱测定仪(KBr 压片); ¹H NMR 用 INOVA-400 MHz 核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); MS 用 5975C 质谱仪(EI 电离源, 70 eV); 元素分析用德国 Elementar Vario-III 型元素分析仪. 所用试剂均为国产市售 AR 或 CP 级, 中间体 **1** 按文献[32], 中间体 **2** 按文献[33]合成.

1.2 目标化合物 3a~3i 的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 1 mmol (0.324 g) 6-巯基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑和 5 mL 1 mmol·L⁻¹ 的 NaOH 溶液, 于室温搅拌 15 min 后, 滴入 1 mmol 取代苄氯的无水乙醇(5 mL)溶液, 滴毕, 反应 3~24 h 后有固体析出, 抽滤, 干燥后, 用乙醇重结晶得到 **3a~3i**.

6-苄硫基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3a**): 白色晶体, 产率 75%. m.p. 180~181 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.93 (s, 9H), 4.57 (s, 2H), 7.36~7.40 (m, 3H), 7.42~7.45 (m, 2H), 7.60 (s, 2H); IR (KBr) ν: 2930, 1598, 1506, 1240, 1127 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 414 (M⁺, 85), 399 (22), 193 (23), 178 (15), 123 (19), 91 (100). Anal. calcd for C₁₉H₁₈N₄O₃S₂: C 55.05, H 4.38, N 13.52; found C 55.19, H 4.32, N 13.41.

6-(4-氟苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3b**): 白色晶体, 产率 71%. m.p. 201~202 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.93 (s, 9H), 4.54 (s, 2H), 7.06 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.41 (q, *J*=8.8 Hz,

2H), 7.59 (s, 2H); IR (KBr) ν: 2939, 1598, 1516, 1250, 1132 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 432 (M⁺, 24), 417 (5), 193 (16), 178 (10), 109 (100). Anal. calcd for C₁₉H₁₇F-N₄O₃S₂: C 52.76, H 3.96, N 12.95; found C 52.81, H 3.88, N 13.07

6-(2-氯苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3c**): 白色晶体, 产率 66%. m.p. 175~176 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.94 (s, 9H), 4.69 (s, 2H), 7.24~7.33 (m, 2H), 7.45 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H); IR (KBr) ν: 2940, 1583, 1511, 1244, 1122 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 450 ([M⁺+2], 21), 448 (M⁺, 47), 433 (17), 193 (39), 178 (28), 157 (17), 135 (21), 125 (100), 102 (18), 89 (20), 64 (14). Anal. calcd for C₁₉H₁₇ClN₄O₃S₂: C 50.83, H 3.82, N 12.48; found C 50.79, H 3.94, N 12.65.

6-(4-氯苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3d**): 白色晶体, 产率 72%. m.p. 181~182 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.93 (s, 9H), 4.53 (s, 2H), 7.34 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H); IR (KBr) ν: 2934, 1593, 1516, 1240, 1132 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 450 ([M⁺+2], 15), 448 (M⁺, 35), 433 (8), 193 (24), 178 (15), 150 (9), 135 (11), 125 (100), 102 (10), 89 (11). Anal. calcd for C₁₉H₁₇Cl-N₄O₃S₂: C 50.83, H 3.82, N 12.48; found C 50.87, H 3.78, N 12.56

6-(2,4-二氯苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3e**): 白色晶体, 产率 77%. m.p. 151~152 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.94 (s, 9H), 4.64 (s, 2H), 7.25 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H); IR (KBr) ν: 2950, 1593, 1501, 1245, 1127 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 484 ([M⁺+2], 15), 482 (M⁺, 21), 467 (7), 193 (38), 178 (25), 159 (100), 150 (15), 135 (21), 120 (21), 102 (16), 89 (15), 64 (17). Anal. calcd for C₁₉H₁₆Cl₂N₄O₃S₂: C 47.21, H 3.34, N 11.59; found C 47.44, H 3.47, N 11.72

6-(2,3-二氯苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3f**): 白色晶体, 产率 66%. m.p. 169~170 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.93 (s, 9H), 4.71 (s, 2H), 7.20 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H); IR (KBr) ν: 2935, 1588, 1511, 1245, 1132 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 484 ([M⁺+2], 45), 482 (M⁺, 60), 467 (23), 193 (95), 178 (62), 159 (100), 150 (37), 135 (48), 120 (44), 102 (41), 89 (25), 64 (25), 32 (69). Anal. calcd for C₁₉H₁₆Cl₂N₄O₃S₂: C 47.21, H 3.34, N 11.59; found C 47.45, H 3.41, N 11.64

6-(3,4-二氯苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3g**): 白色晶体, 产率 69%. m.p. 175~176 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.93 (s, 9H), 4.51 (s, 2H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 3H); IR (KBr) δ : 2924, 1593, 1511, 1245, 1132 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 484 ($[\text{M}^++2]$, 39), 482 (M^+ , 53), 467 (17), 193 (75), 178 (49), 159 (100), 150 (28), 135 (36), 120 (32), 102 (31), 89 (21), 64 (20), 45 (18), 32 (35). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 47.21, H 3.34, N 11.59; found C 47.08, H 3.39, N 11.43.

6-(3-氯苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3h**): 白色晶体, 产率 76%. m.p. 185~186 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.93 (s, 9H), 4.53 (s, 2H), 7.32~7.35 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.58 (s, 2H); IR (KBr) ν : 2940, 1598, 1511, 1250, 1127 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 450 ($[\text{M}^++2]$, 43), 448 (M^+ , 100), 433 (38), 193 (44), 178 (34), 157 (21), 135 (20), 125 (85), 102 (18), 89 (17), 64 (10), 45 (10). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 50.83, H 3.82, N 12.48; found C 50.94, H 3.87, N 12.33.

6-(2-氟苄硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑(**3i**): 白色晶体, 产率 74%. m.p. 175~176 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 7.09~7.16 (m, 2H), 7.32~7.36 (m, 1H), 7.43~7.47 (m, 1H), 7.61 (s, 2H); IR (KBr) ν : 2955, 1588, 1507, 1224, 1127 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 432 (M^+ , 82), 417 (29), 193 (28), 178 (20), 150 (10), 141 (24), 120 (12), 109 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 52.76, H 3.96, N 12.95; found C 52.93, H 4.17, N 12.97.

1.3 抑菌活性测试

采用生长速率法测定化合物对病原菌菌丝生长的抑制作用. 供试病原菌: 小麦赤霉病菌、黄瓜灰霉菌和新月弯孢菌, 培养基 PDA(马铃薯、葡萄糖、琼脂), 测试浓度 50 mg/L.

将待测菌株接种在 PDA 平板上, 25 °C 培养 3 d, 用内径为 0.5 mm 的打孔器把菌落打成菌饼, 在无菌操作下移植到含有不同药剂的 PDA 平板上, 以无菌水为对照, 在 25 °C 恒温下培养 3 d 后用十字交叉法测量菌落直径, 计算相对抑菌率.

2 结果与讨论

2.1 产物的合成

在目标化合物合成中, 把 6-巯基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑溶于等当量的 NaOH 水溶液中, NaOH 的作用是使原料 2 的巯基转化为

强亲核性的巯基负离子, 然后与取代苄氯的乙醇溶液反应, 苄氯苯环上的取代基对其反应时间有影响, 其反应速度为 $4\text{-Cl} > \text{H} > 4\text{-F} > 2\text{-Cl} > 2\text{-F} > 3\text{-Cl} > 2,4\text{-Cl}_2 > 3,4\text{-Cl}_2 > 2,3\text{-Cl}_2$.

2.2 波谱分析

化合物 **3a~3i** 的红外光谱中, 不存在 N—H, S—H 及 C=O 的吸收峰, 确认标题化合物的关环成功. 2924~2955 cm^{-1} 归属于 C—H 的振动吸收峰; 1598~1501 cm^{-1} 范围内为 C=N, C=C 的振动吸收峰; 1250~1224 cm^{-1} 归属于 N=N=C 的振动吸收峰.

化合物 **3a~3i** 的 ^1H NMR 中, 化学位移在 δ 3.93 处出现一个单峰, 是苯环上三个甲氧基上九个氢的峰; 化学位移在 δ 4.71~4.51 处出现一个单峰, 是 SCH_2 上两个氢的峰; 苄硫基苯环上氢的化学位移在 δ 7.50~7.06 之间; 化学位移在 δ 7.61~7.58 处出现一个单峰, 是 3,4,5-三甲氧基苯环上的两个氢的峰.

化合物 **3a~3i** 的质谱中均有较强的分子离子峰出现, 说明该系列化合物的结构稳定, 对于苯环有氯原子的化合物都有 $[\text{M}^++2]$ 峰. 在裂解过程中首先失去的是一分子的甲基, 从而出现 $[\text{M}^+-15]$ 的碎片峰. 在质谱图中, 我们发现其中分子离子峰为 $[\text{M}^+-323/\text{M}^+-325]$ 的碎片峰较强.

2.3 生物活性

测试结果见表 1. 由于本文所合成的化合物数量相对较少, 选择的取代苄氯种类较少, 化合物的构效关系未表现出明显的规律.

表 1 化合物 **3a~3i** 的抑菌活性(抑制率/%)

Table 1 Fungicidal activity (inhibition rate/%) of compounds **3a~3i**

化合物	小麦赤霉病菌	黄瓜灰霉菌	新月弯孢菌
3a	31.3	40.7	36.4
3b	41.2	36.8	35.7
3c	21.6	40.7	42.5
3d	37.4	41.3	35.8
3e	24.9	37.3	42.2
3f	20.4	39.0	47.8
3g	32.3	47.5	27.9
3h	39.1	30.6	28.9
3i	67.6	37.5	37.0

References

- Guzeldemirci, N. U.; Kucukbasmac, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 63.
- Khalaj, A.; Nakhjiri, M.; Negahbani, A. S.; Samadzadeh, M.; Firroozpour, L.; Rajabalian, S.; Samadi, N.; Faramarzi, M. A.; Adibpour, N.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 65.
- Wang, B. L.; Shi, Y. X.; Ma, Y.; Liu, X. H.; Li, Y. H.; Song, H. B.;

- Li, B. J.; Li, Z. M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 5515.
- [4] Sun, Xi.-H.; Bai, Y.; Liu, Y.-F.; Chen, B. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 788 (in Chinese).
(孙晓红, 白燕, 刘源发, 陈邦, 化学学报, **2010**, *68*, 788.)
- [5] Padmavathi, V.; Thriveni, P.; Reddy, G. S.; Deepti, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 917.
- [6] Padmavathi, V.; Reddy, G. S.; Padmaja, A.; Kondaiah, P.; Ali, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2106.
- [7] Bayrak, H.; Demirbas, A.; Karaoglu, S. A.; Demirbas, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1057.
- [8] Grandi, M. D.; Olson, M.; Prashad, A. S.; Bebernitz, G.; Luckay, A.; Mullen, S.; Hu, Y.; Krishnamurthy, G.; Pitts, K.; O'Connell, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 398.
- [9] Formagio, A. S. N.; Tonin, L. T. D.; Foglio, M. A.; Madjarof, C.; Carvalho, J. E. D.; Costa, W. F. D.; Cardoso, F. P.; Sarragiotto, M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9660.
- [10] Idrees, G. A.; Aly, O. M.; Abuo-Rahma, G. E. A. A.; Radwan, M. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3973.
- [11] Badr, S. M. L.; Barwa, R. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4506.
- [12] Prasad, D. J.; Ashok, M.; Karegoudar, P.; Poojary, B.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 551.
- [13] Mathew, V.; Keshavayya, J.; Vaidya, V. P.; Giles, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 823.
- [14] Karegoudar, P.; Prasad, D. J.; Ashok, M.; Mahalinga, M.; Poojary, B.; Holla, B. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 808.
- [15] Amir, M.; Kumar, H.; Javed, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4504.
- [16] Hu, G.-Q.; Wu, X.-K.; Xie, S.-Q.; Du, G.-J.; Huang, W.-L.; Zhang, H.-B. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 2157 (in Chinese).
(胡国强, 毋小魁, 谢松强, 杜钢军, 黄文龙, 张惠斌, 化学学报, **2008**, *66*, 2157.)
- [17] Xue, S.-J.; Chai, A.; Cai, Z.-J.; Bian, W.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 494 (in Chinese).
(薛思佳, 柴安, 蔡志娟, 卞王东, 有机化学, **2008**, *28*, 494.)
- [18] Qing, Z.-L.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1483 (in Chinese).
(覃章兰, 张欣, 有机化学, **2008**, *28*, 1483.)
- [19] Li, Y.-J.; Liu, L.-J.; Jin, K.; Sun, S.-Q.; Xu, Y.-T. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 1577 (in Chinese).
(李英俊, 刘丽军, 靳焜, 孙淑琴, 许永廷, 化学学报, **2010**, *68*, 1577.)
- [20] Wang, X.-Q.; Zhao, Z.-G.; Li, W.-J.; Liu, X.-L.; Han, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 764 (in Chinese).
(王晓庆, 赵志刚, 李伟杰, 刘兴利, 韩涛, 有机化学, **2010**, *30*, 764.)
- [21] Khalil, N. S. A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1193.
- [22] Ibrahim, D. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2776.
- [23] Hu, Z.-Q.; Yang, Y.-X.; Zhang, G.-S.; Li, K.; Xu, L.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 419 (in Chinese).
(胡志强, 杨亚迅, 张功胜, 李凯, 许良忠, 有机化学, **2007**, *27*, 419.)
- [24] Janika, M. R.; Baneb, S. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1895.
- [25] Tron, G. C.; Pagliai, F.; Grosso, E. D.; Genazzani, A. A.; Sorba, G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3260.
- [26] Li, X.; Li, Y. L.; Xu, W. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1287.
- [27] Elsinghorst, P. W.; Tanarro, C. M. G.; Gutschow, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7540.
- [28] Xue, N.; Yang, X. C.; Wu, R.; Chen, J.; He, Q. J.; Yang, B.; Lu, X. Y.; Hu, Y. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2550.
- [29] Liu, F.; Luo, X. Q.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Jin, L. H.; Xue, W.; Hu, D. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3632.
- [30] Itoh, T.; Ohguchi, K.; Iinuma, M.; Nozawa, Y.; Akao, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7592.
- [31] Chang, C. S.; Liu, J. F.; Lin, H. J.; Lin, C. D.; Tang, C. H.; Lu, D. Y.; Sing, Y. T.; Chen, L. Y.; Kao, M. C.; Kuo, S. C.; Lai, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 244.
- [32] Du, H.-T.; Du, H.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 137 (in Chinese).
(杜海堂, 杜海军, 有机化学, **2010**, *30*, 137.)
- [33] Kumar, P.; Mohan, L. J.; Makrandi, J. K.; Makrandi, J. K. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *17*, 79.

(Zhao, X.)