N-芳亚甲基-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺的合成与生物活性

戴红^{a,b} 周欣^a 邵玲^a 刘建兵^a 秦雪^a 方建新^{*,a}

(^a南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

(^b南通大学化学化工学院 南通 226019)

摘要 通过 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑与取代苯甲醛发生缩合, 合成了一系列新型含三唑环的噻唑席夫碱类化合物. 利用 ¹H NMR 和元素分析对所有化合物进行了结构表征. 初步的毒性试验表明, 部分标题化合物具有一定的抗肿瘤活性.

关键词 噻唑; 1*H*-1,2,4-三唑; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activity of *N*-Substituted Benzylidene-4-(4-methoxyphenyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1,3-thiazol-2-amine

Dai, Hong^{a,b} Zhou, Xin^a Shao, Ling^a Liu, Jianbing^a Qin, Xue^a Fang, Jianxin^{*,a}

(^a State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

(^b College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong 226019)

Abstract Reaction of 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1,3-thiazole with various substituted benzaldehydes produced a series of novel thiazole Schiff bases containing 1*H*-1,2,4-triazole ring. Their structures were characterized by ¹H NMR spectra and elemental analysis. The bioassay data indicated that some of the title compounds showed certain anti-tumor activities.

Keywords thiazole; 1*H*-1,2,4-triazole; synthesis; bioactivity

噻唑类衍生物是一类具有重要生物活性的物质, 在药物研究和生物学等方面发挥着越来越重要的作用. 不少研究表明含噻唑环化合物具有杀虫^[1]、杀菌^[2]、除草^[3]、抗植物病毒^[4]、抗癌^[5]、抗炎^[6,7]等活性. 有关噻唑类化合物分子的合成及生物活性研究一直倍受药物化学工作者的青睐^[8~11]. 此外, 1*H*-1,2,4-三唑基也是一类具有广谱生物活性的功能团^[12~15], 近年来研究发现许多含 1*H*-1,2,4-三唑基药物, 如杀菌剂三唑醇、植物生长调节剂烯效唑、抗真菌剂氟康唑、抗癌药物来曲唑等^[16~21]在人类保健和农业生产中有着广泛的应用. 在新药创制研究中, 将 1*H*-1,2,4-三唑基团引入到母体化合物分子中往往可以提高其生物活性^[22~24]. 为了进一步从噻唑类

化合物中寻找高活性的先导化合物, 本文采用活性亚结构拼接的方法, 设计合成了一系列新型含三唑环的噻唑席夫碱类化合物 **4**. 化合物结构均经 ¹H NMR 以及元素分析确认. 初步生物活性测试结果显示, 部分化合物具有一定的抗肿瘤活性. 目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示熔点测定仪(温度计未校正, 北京泰克仪器有限公司); Bruker AC-P 300 型核磁共振仪, TMS 为内标, 以 DMSO-*d*₆ 为溶剂; Yanaco-CHN CORDER

* E-mail: daihong_2001@yahoo.com.cn, ffx@nankai.edu.cn

Received February 24, 2012; revised March 30, 2012; published online May 11, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20772068), the Science and Technology Projects Fund of Nantong City (Nos. AS2010005, AS2011011).

国家自然科学基金(No. 20772068)、南通市科技计划(Nos. AS2010005, AS2011011)资助项目.

Scheme 1

MT-3 自动元素分析仪; 柱层析采用柱层析硅胶(200~300 目)(青岛海洋化工厂生产)。所用的药品均为市售的分析纯。

1.2 合成

1.2.1 中间体的合成

参考文献[25]合成中间体 **1** 和 **2**; 参考文献[26]合成中间体 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑(**3**)。

1.2.2 目标化合物 **4** 的合成

以化合物 **4a** 的合成为例, 在 100 mL 四口烧瓶中, 加入 2 mmol 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑(**3**), 2 mmol 苯甲醛和 15 mL 苯。室温搅拌下, 向其中加入 1 滴六氢吡啶。滴毕, 加热回流 8 h。停止反应。减压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析[洗脱剂: *V*(石油醚)/*V*(乙酸乙酯)=3/1]分离得到目标化合物 **4a**。采用类似的方法合成了化合物 **4b**~**4m**。

N-(2-氟苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4a**): 产率 51%。m.p. 153~156 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.09 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.14 (s, 1H, TrH), 8.00~8.02 (m, 2H, ArH), 7.48~7.60 (m, 3H, ArH), 7.32~7.35 (m, 2H, ArH), 6.84~6.87 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃)。Anal. calcd for C₁₉H₁₅N₅OS: C 63.14, H 4.18, N 19.38; found C 63.06, H 4.13, N 19.52。

N-(2-氟苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4b**): 产率 39%。m.p. 160~163 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.41 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.15 (s, 1H, TrH), 8.24~8.26 (m, 1H, ArH), 7.84~7.87 (m, 2H, ArH), 7.56~7.58 (m, 1H, ArH), 7.32~7.35 (m, 2H, ArH), 7.14~7.21 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃)。Anal. calcd for C₁₉H₁₄FN₅OS: C 60.15, H 3.72, N 18.46; found C 60.23, H 3.58, N 18.42。

N-(3-氟苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三

唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4c**): 产率 59%。m.p. 158~159 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.11 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.14 (s, 1H, TrH), 7.74~7.78 (m, 2H, ArH), 7.43~7.53 (m, 1H, ArH), 7.27~7.35 (m, 3H, ArH), 6.85~6.88 (m, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃)。Anal. calcd for C₁₉H₁₄FN₅OS: C 60.15, H 3.72, N 18.46; found C 60.27, H 3.75, N 18.33。

N-(4-氟苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4d**): 产率 67%。m.p. 146~148 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.07 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.14 (s, 1H, TrH), 8.01~8.05 (m, 2H, ArH), 7.32~7.34 (m, 2H, ArH), 7.17~7.23 (m, 2H, ArH), 6.84~6.87 (m, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃)。Anal. calcd for C₁₉H₁₄FN₅OS: C 60.15, H 3.72, N 18.46; found C 60.21, H 3.44, N 18.20。

N-(2-氯苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4e**): 产率 26%。m.p. 156~157 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.55 (s, 1H, CH=N), 8.34~8.37 (m, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, TrH), 8.17 (s, 1H, TrH), 7.49~7.51 (m, 2H, ArH), 7.35~7.38 (m, 3H, ArH), 6.86~6.88 (m, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃)。Anal. calcd for C₁₉H₁₄ClN₅OS: C 57.65, H 3.56, N 17.69; found C 57.47, H 3.43, N 17.78。

N-(4-氯苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4f**): 产率 65%。m.p. 160~163 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.09 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.14 (s, 1H, TrH), 7.94~7.97 (m, 2H, ArH), 7.48~7.51 (m, 3H, ArH), 7.32~7.35 (m, 2H, ArH), 6.85~6.88 (m, 1H, ArH), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃)。Anal. calcd for C₁₉H₁₄ClN₅OS: C 57.65, H 3.56, N 17.69; found C 57.35, H 3.44, N 17.67。

N-(2,4-二氯苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4g**): 产率 20%。m.p. 179~181 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.48 (s,

1H, CH=N), 8.28~8.31 (m, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.15 (s, 1H, TrH), 7.50~7.52 (m, 1H, ArH), 7.32~7.40 (m, 3H, ArH), 6.85~6.88 (m, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃). Anal. calcd for C₁₉H₁₃Cl₂N₅OS: C 53.03, H 3.05, N 16.28; found C 53.22, H 3.12, N 16.35.

N-(2,6-二氯苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4h**): 产率 39%. m.p. 195~197 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 9.47 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.14 (s, 1H, TrH), 7.43~7.45 (m, 2H, ArH), 7.32~7.34 (m, 3H, ArH), 6.85~6.88 (m, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃). Anal. calcd for C₁₉H₁₃Cl₂N₅OS: C 53.03, H 3.05, N 16.28; found C 53.29, H 3.17, N 16.26.

N-(2-硝基苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4i**): 产率 33%. m.p. 149~150 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8.61 (s, 1H, CH=N), 8.38~8.40 (m, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.15 (s, 1H, TrH), 8.11~8.13 (m, 1H, ArH), 7.76~7.80 (m, 2H, ArH), 7.31~7.33 (m, 2H, ArH), 6.84~6.86 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃). Anal. calcd for C₁₉H₁₄N₆O₃S: C 56.15, H 3.47, N 20.68; found C 56.01, H 3.42, N 20.66.

N-(4-甲基苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4j**): 产率 46%. m.p. 175~176 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 9.04 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.13 (s, 1H, TrH), 7.89~7.92 (m, 2H, ArH), 7.31~7.35 (m, 4H, ArH), 6.84~6.87 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃). Anal. calcd for C₂₀H₁₇N₅OS: C 63.98, H 4.56, N 18.65; found C 63.88, H 4.69, N 18.63.

N-(2,4-二甲基苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4k**): 产率 66%. m.p. 158~161 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 9.02 (s, 1H, CH=N), 8.20 (s, 1H, TrH), 8.15 (s, 1H, TrH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.71~7.74 (m, 1H, ArH), 7.27~7.36 (m, 3H, ArH), 6.85~6.88 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃). 2.36 (s, 6H, 2×ArCH₃). Anal. calcd for C₂₁H₁₉N₅OS: C 64.76, H 4.92, N 17.98; found C 64.53, H 4.73, N 17.82.

N-(3,4-二甲基苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4l**): 产率 69%. m.p. 150~153 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 9.33 (s, 1H, CH=N), 8.19 (s, 1H, TrH), 8.13 (s, 1H, TrH), 8.07~8.10 (m, 1H, ArH), 7.32~7.35 (m, 2H, ArH), 7.12~7.15 (m, 1H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 6.84~6.87 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 2.62 (s, 3H, ArCH₃), 2.39 (s, 3H, Ar-CH₃). Anal. calcd for C₂₁H₁₉N₅OS: C 64.76, H 4.92, N 17.98; found C 64.79, H 4.96, N 17.93.

N-(4-*N,N*-二乙基氨基苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-1,3-噻唑-2-胺(**4m**): 产率 26%. m.p. 150~152 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8.78 (s, 1H, CH=N), 8.17 (s, 1H, TrH), 8.12 (s, 1H, TrH), 7.83~7.86 (m, 2H, ArH), 7.32~7.35 (m, 2H, ArH), 6.82~6.85 (m, 2H, ArH), 6.68~6.71 (m, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, ArOCH₃), 3.45 (q, *J*=2.1 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 6H, 2×CH₃). Anal. calcd for C₂₃H₂₄N₆OS: C 63.87, H 5.59, N 19.43; found C 63.71, H 5.63, N 19.40.

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

在目标化合物的合成中,我们以化合物 **4a** 的合成作为研究对象,探讨了不同反应条件对 **4a** 收率的影响.最初选用无水乙醇为溶剂,分别以冰醋酸、盐酸及吡啶作催化剂,加热回流 8 h, **4a** 的收率分别为 8%, 6%和 9%,薄层色谱监测反应的进程,仍有大部分原料未发生反应;接着选用以 *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂,分别以吡啶和六氢吡啶作催化剂,加热回流 8 h, **4a** 的收率分别为 13%和 32%;后来又尝试了以六氢吡啶作催化剂,以苯为溶剂,加热回流 8 h, **4a** 的收率为 51%,较前面几种方法有了较大的提高.研究发现,采用苯为溶剂,六氢吡啶作催化剂,反应条件较为温和,后处理方便,是合成目标化合物的较佳方法.采用该法成功地合成了其它的目标化合物.

2.2 目标化合物的波谱解析

以目标化合物 **4c** 和 **4k** 的 ¹H NMR 数据为例进行说明.对于化合物 **4c**,化学位移在 δ 9.11 处的单峰为 CH=N 上氢的质子信号峰; δ 8.19 处的单峰是三唑环上 1 个氢的质子信号峰; δ 8.14 处的单峰是三唑环上另 1 个氢的质子信号峰; δ 7.74~7.78 间的多重峰为苯环上 2 个氢的质子信号峰; δ 7.43~7.53 间的多重峰为苯环上 1 个氢的质子信号峰; δ 7.27~7.35 间的多重峰为苯环上 3 个氢的质子信号峰; δ 6.85~6.88 间的多重峰为苯环上 2 个氢的质子信号峰; δ 3.81 处的单峰为苯环 4-位甲氧基上 3 个氢的质子信号峰.对于化合物 **4k**,化学位移在 δ 9.02 处的单峰为 CH=N 上氢的质子信号峰; δ 8.20 处的单峰是三唑环上 1 个氢的质子信号峰; δ 8.15 处的单峰是三唑环上另 1 个氢的质子信号峰; δ 7.84 处的单峰为苯环上 1 个氢的质子信号峰; δ 7.71~7.74 间的多重峰为苯环上 1 个氢的质子信号峰; δ 7.27~7.36 间的多重峰为苯环上 3 个氢的质子信号峰; δ 6.85~6.88 间的多重峰为苯环上 2 个氢的质子信号峰; δ 3.80 处的单峰为苯环 4-位甲氧基上 3 个氢的质子信号峰; δ 2.36 处的单峰为苯环 2 个甲基上氢的质子信号峰.

2.3 生物活性

对于目标化合物 **4a~4m**, 采用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT)测定了这类化合物对人白血病细胞(HL-60)的体外抗肿瘤活性; 采用磺基罗丹明 B 比色法(SRB)测定了其对人胃癌细胞(BGC-823)和人喉癌细胞(Hep-2)的体外抗肿瘤活性. 测试浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$, 测试结果如表 1 所示. 从表 1 可以看出, 当目标化合物 CH=N 旁的苯环 2-位被吸电子基 F, Cl 或 NO₂ 取代时, 对 HL-60, BGC-823 和 Hep-2 细胞增殖具有不同程度的抑制作用, 其中化合物 **4b** 对人白血病细胞(HL-60)的抑制率为 45.91%; 化合物 **4e** 和 **4i** 对人胃癌细胞(BGC-823)的抑制率分别为 87.56% 和 91.94%, 与对照药阿霉素(Adriamycin, ADM)的活性相当; 化合物 **4b**, **4e** 和 **4i** 对人喉癌细胞(Hep-2)的抑制率分别为 49.24%, 87.16% 和 90.08%, 均高于对照药 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)的活性. 总体来看, 改变 CH=N 旁的苯环上的取代基会对目标化合物的细胞毒性产生一定的影响. 进一步的衍生合成及抗肿瘤活性研究正在进行中.

表 1 目标化合物 **4a~4m** 的抗肿瘤活性Table 1 Antitumor activities of the target compounds **4a~4m**

Compd.	Percentage of inhibition/% (10 $\mu\text{mol/L}$)		
	HL-60	BGC-823	Hep-2
4a	—4.73	10.49	0
4b	45.91	55.17	49.24
4c	29.89	38.85	56.01
4d	0.33	14.90	10.09
4e	36.04	87.56	87.16
4f	—1.84	23.60	0
4g	19.58	25.13	30.14
4h	4.16	13.52	0
4i	3.79	91.94	90.08
4j	6.38	19.34	0
4k	—3.24	18.99	0
4l	4.77	15.68	0
4m	23.39	0.21	—3.35
Adriamycin	—	93.85	—
5-Fluorouracil	—	—	29.12

References

- [1] Es-Sayed, M.; Jeschke, P.; Loesel, P.; Nauen, R.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Malsam, O.; Stecker, B.; De Meijere, A.; Brackmann, F. *DE 102004013528*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 143, 387035].
- [2] Huang, W.; Yang, G. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8280.
- [3] Yan, M.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 736 (in Chinese). (严曼, 石德清, 有机化学, **2008**, 28, 736.)
- [4] Li, N.; Wei, X.; Fan, H. T.; Bi, L.; Li, X. Y.; Yang, S.; Hu, D. Y.; Song, B. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1300 (in Chinese). (李娜, 魏学, 范会涛, 毕亮, 李向阳, 杨松, 胡德禹, 宋宝安, 有机化学, **2011**, 31, 1300.)
- [5] Aberle, N.; Catimel, J.; Nice, E. C.; Watson, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3741.
- [6] Rai, N. P.; Venu, T. D.; Manuprasad, B. K.; Shashikanth, S.; Arunachalam, P. N.; Firdouse, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, 75, 400.
- [7] Sharma, R. N.; Xavier, F. P.; Vasu, K. K.; Chaturvedi, S. C.; Pancholi, S. S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, 24, 890.
- [8] Calderone, V.; Fiamingo, F. L.; Giorgi, I.; Leonardi, M.; Livi, O.; Martelli, A.; Martinotti, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 761.
- [9] Weng, J. Q.; Liu, H. J.; Liu, X. H.; Tan, C. X.; Shen, D. L. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2010**, 12, 463 (in Chinese). (翁建全, 刘会君, 刘幸海, 谭成侠, 沈德隆, 农药学报, **2010**, 12, 463.)
- [10] Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Pasqualini, M.; Petrelli, R.; Jayaprakasan, V.; Jayaram, H. N.; Boyd, D. B.; Jain, M. D.; Grifantini, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2045.
- [11] Luo, J.; Zhao, G. L.; Wang, Y. L.; Shao, H.; Qu, B. H.; Tang, L. D. *Chin. J. Synth. Chem.* **2011**, 19, 41 (in Chinese). (罗杰, 赵桂龙, 王玉丽, 邵华, 曲宝涵, 汤立达, 合成化学, **2011**, 19, 41.)
- [12] Li, Q. Z.; Song, B. A.; Cai, X. J.; Zheng, Y. G.; Guo, Q. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 569 (in Chinese). (李黔柱, 宋宝安, 蔡学建, 郑玉国, 郭晴晴, 有机化学, **2010**, 30, 569.)
- [13] Xu, W. M.; Song, B. A.; Yang, S.; Hu, D. Y.; Zeng, S. *Chin. J. Pestic.* **2010**, 49, 625 (in Chinese). (徐维明, 宋宝安, 杨松, 胡德禹, 曾松, 农药, **2010**, 49, 625.)
- [14] Bayrak, H.; Demirbas, A.; Karaoglu, S. A.; Demirbas, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1057.
- [15] Isloor, A. M.; Kalluraya, B.; Shetty, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3784.
- [16] Li, Y. C.; Cheng, J. A.; Zheng, J. Y. *Chin. J. Pestic.* **1993**, 32(6), 11 (in Chinese). (李煜昶, 成俊然, 郑健禺, 农药, **1993**, 32(6), 11.)
- [17] Li, Y. C. *Chin. J. Pestic.* **1993**, 32(1), 20 (in Chinese). (李煜昶, 农药, **1993**, 32(1), 20.)
- [18] Goa, K. L.; Barradell, L. B. *Drugs* **1996**, 50, 658.
- [19] Haria, M.; Bryson, H. M.; Goa, K. L. *Drugs* **1996**, 51, 585.
- [20] Casali, A.; Sega, F. M.; Casali, M.; Giuntini, T.; Cappellini, G. C.; Terzoli, E. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2000**, 19, 17.
- [21] Wang, J.; Bei, F. L.; Li, R. Y.; Yang, X. J.; Wang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 24, 550 (in Chinese). (王军, 卑凤利, 李人宇, 杨绪杰, 汪信, 有机化学, **2004**, 24, 550.)
- [22] Yu, H. B.; Shao, L.; Fang, J. X. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 991.
- [23] Qin, X.; Yu, H. B.; Dai, H.; Qin, Z. F.; Zhang, X.; Bing, G. F.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 283.
- [24] Qin, X.; Yu, H. B.; Liu, J. B.; Dai, H.; Bing, G. F.; Qin, Z. F.; Zhang, X.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *ARKIVOC* **2009**, (ii), 201.
- [25] Liu, J. B.; Li, L. C.; Dai, H.; Liu, Z.; Fang, J. X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2686.
- [26] Shao, L.; Zhou, X.; Zhang, Q.; Liu, J. B.; Jin, Z.; Fang, J. X. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 199.

(Li, L.; Lu, Z.)