新型含 2-取代-1,3-噻唑烷的查尔酮类化合物的合成及其生物活性

戴红^{*a,b} 苗文科^a 刘建兵^a 吴珊珊^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 为了寻找生物活性良好的查尔酮类化合物, 利用 2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)-1-苯基乙酮或 3-((2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)-1-苯基-1-丙酮与取代苯甲醛发生缩合, 合成了 14 个新型含 2-取代-1,3-噻唑烷的查尔酮类化合物. 其结构均经 ¹H NMR 和元素分析表征. 初步的生物活性测试结果表明, 在试验浓度下, 部分目标化合物表现出一定的杀菌活性.

关键词 查尔酮; 1,3-噻唑烷; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activity of Novel Chalcone Derivatives Containing 2-Substituted-1,3-thiazolidine Ring

Dai, Hong^{*,a,b} Miao, Wenke^a Liu, Jianbing^a Wu, Shanshan^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 In order to find new chalcone derivatives with good biological activity, fourteen novel chalcone compounds containing 2-substituted-1,3-thiazolidine ring were synthesized by the reaction of 2-(2-cyanoimino-1,3-thiazolidine-3-yl)-1-phenylethanone or 3-(2-cyanoimino-1,3-thiazolidine-3-yl)-1-phenylprop-1-one with different substituted benzaldehydes. All the title compounds have been confirmed by ¹H NMR spectra and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that some target compounds displayed fungicidal activities to a certain extent.

Keywords chalcone; 1,3-thiazolidine; synthesis; biological activity

查尔酮类化合物是一类重要的 α,β -不饱和酮, 具有杀菌、抗寄生虫、抗病毒、抗真菌及抗肿瘤等重要生物活性^[1~8], 在农药和医药领域具有广阔的应用前景. 目前, 对查尔酮衍生物合成及生物活性方面的研究极为活跃^[9~13]. 近年来, 杂环化合物逐渐成为药物合成化学和有机合成化学研究的一个热点, 特别是含氮杂环化合物以其较好的生物活性及较低的毒性而引起研究者的关注. 噻唑烷类化合物作为含氮杂环体系中的重要一员, 由于其具有不同的生物活性及较好的有机催化活性, 一直颇受人们的青睐^[14~17]. 不少含噻唑烷环衍生物显示出越来越重要的作用, 在农药领域具有杀菌^[18]、杀虫^[19,20]、除草^[21]及植物生长调节^[22]等活性; 在医药方面

具有抗癌^[23]、抗病毒^[24]及抑制环氧合酶-2^[25]等功效. 本文利用活性亚结构拼接和活性叠加原理, 将噻唑烷环引入到查尔酮结构中, 合成了一系列新型含噻唑烷环的查尔酮类化合物, 以期得到活性较高的化合物. 利用 ¹H NMR、元素分析等手段对所合成的化合物进行了结构表征, 并对它们进行了生物活性测试. 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(北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; Bruker AC-P 300 型核磁共振仪,

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

Received February 21, 2012; revised April 19, 2012; published online May 21, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20772068), the Science and Technology Project 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

TMS 为内标, 以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂; Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪; 柱层析硅胶为 H 型(青岛海洋化工厂, 200~300 目)。所用的药品均为市售的分析纯或化学纯。

1.2 合成

中间体 2-溴-1-苯基乙酮(2)的合成按文献[26]方法制备, 2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷(3)按文献[27]方法制备, 2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)-1-苯基乙酮(4)的合成按文献[28]方法制备。

1.2.1 3-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)-1-苯基-1-丙酮(6)的合成

在一 250 mL 三口瓶中, 加入 0.2 mol 苯乙酮、0.24 mol 多聚甲醛、0.24 mol 二甲胺盐酸盐和 13 mL 乙醇, 搅拌下向其中滴加 1.0 mL 浓盐酸。滴毕, 将反应混合物加热回流 6 h。停止加热, 将反应液倒入盛有 125 mL 丙酮的 250 mL 锥形瓶中, 静置过夜, 有晶体析出。抽滤得中间体 5, 产品可直接用于下一步反应。将 0.03 mol 60% (质量分数) 的氢化钠加入含有 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺的 100 mL 四口瓶中, 室温搅拌下, 向其中滴加溶有 0.03

mol 2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷(3)的 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺溶液, 待反应不再产生气泡, 加热至 72 °C, 向上述反应液中分批加入 0.03 mol 中间体 5。加毕, 保持温度在 72 °C 继续反应 4 h。冷却至室温, 将反应液倒入盛有 60 mL 冰水的 250 mL 锥形瓶中。静置, 析出白色固体, 抽滤, 水洗得粗品, 用乙酸乙酯重结晶得纯品 6^[29]。产率 61.2%, m.p. 169~171 °C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 7.96~8.00 (m, 2H, ArH), 7.50~7.69 (m, 3H, ArH), 4.01 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.74 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, CH₂), 3.38~3.49 (m, 4H, 2 × CH₂)。Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C 60.21, H 5.05, N 16.20; found C 60.13, H 5.18, N 16.09。

1.2.2 目标化合物 7 的合成

在一 100 mL 四口瓶中, 加入 3 mmol 2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)-1-苯基乙酮(4), 3.6 mmol 取代苯甲醛及 30 mL 无水甲苯, 搅拌下加入 8 滴哌啶, 在氮气保护下回流分水反应 5~10 h。TLC 跟踪反应, 反应结束后, 减压蒸去溶剂, 残余物以石油醚/乙酸乙酯(体积比为 4:1)为淋洗剂, 通过硅胶(200~300 目)柱层析分离得目

标化合物 7.

3-苯基-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7a**): 黄色固体, 产率 76.0%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.87 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.46~7.65 (m, 8H, ArH), 7.14 (s, 1H, C=CH), 3.98 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2), 3.52 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C 68.45, H 4.53, N 12.60; found C 68.36, H 4.68, N 12.42.

3-(2-氯苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7b**): 白色固体, 产率 60.8%. m.p. 181~183 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.91 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.51~7.66 (m, 4H, ArH), 7.38~7.48 (m, 3H, ArH), 7.30 (s, 1H, C=CH), 3.84 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}$: C 62.04, H 3.84, N 11.42; found C 62.18, H 3.67, N 11.45.

3-(4-氯苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7c**): 淡黄色固体, 产率 63.4%. m.p. 171~173 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.38~7.65 (m, 7H, ArH), 7.08 (s, 1H, C=CH), 3.97 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.53 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}$: C 62.04, H 3.84, N 11.42; found C 61.92, H 3.71, N 11.60.

3-(3-氟苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7d**): 白色固体, 产率 59.3%. m.p. 108~110 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.40~7.65 (m, 4H, ArH), 7.15~7.24 (m, 3H, ArH), 7.07 (s, 1H, C=CH), 3.98 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.54 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{OS}$: C 64.94, H 4.02, N 11.96; found C 64.86, H 4.18, N 11.83.

3-(4-氟苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7e**): 白色固体, 产率 62.7%. m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.61~7.66 (m, 1H, ArH), 7.46~7.54 (m, 4H, ArH), 7.13~7.19 (m, 3H, ArH and C=CH), 3.99 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.55 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{OS}$: C 64.94, H 4.02, N 11.96; found C 64.90, H 3.94, N 12.05.

3-(3-溴苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7f**): 淡黄色固体, 产率 58.2%. m.p. 114~116 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.56~7.65 (m, 3H, ArH), 7.31~7.52 (m, 4H, ArH), 7.04 (s, 1H, C=CH), 3.98 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.54 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}$: C 55.35, H 3.42, N 10.19; found C 55.28, H 3.53, N 10.13.

3-(4-甲基苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7g**): 淡黄色固体, 产率 72.3%. m.p. 119~121 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.47~7.64 (m, 3H, ArH), 7.24~7.37 (m, 4H, ArH), 7.12 (s, 1H, C=CH), 3.99 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.53 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$: C 69.14, H 4.93, N 12.09; found C 69.07, H 5.05, N 11.94.

3-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7h**): 白色固体, 产率 63.9%. m.p. 182~184 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.88 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.43~7.63 (m, 5H, ArH), 7.40 (s, 1H, C=CH), 6.92~7.07 (m, 2H, ArH), 3.91 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 66.10, H 4.71, N 11.56; found C 66.27, H 4.75, N 11.43.

3-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7i**): 淡黄色固体, 产率 78.5%. m.p. 164~165 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.42~7.63 (m, 5H, ArH), 7.13 (s, 1H, C=CH), 6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 4.02 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 66.10, H 4.71, N 11.56; found C 66.02, H 4.80, N 11.38.

3-(2,4-二甲苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7j**): 白色固体, 产率 62.2%. m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.89 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.47~7.64 (m, 3H, ArH), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (s, 1H, C=CH), 7.06~7.11 (m, 2H, ArH), 3.81 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.41 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$: C 69.78, H 5.30, N 11.63; found C 69.93, H 5.16, N 11.51.

3-(3,4-二甲苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7k**): 白色固体, 产率 67.5%. m.p. 167~169 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.46~7.63 (m, 3H, ArH), 7.20~7.25 (m, 3H, ArH), 7.09 (s, 1H, C=CH), 4.00 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.53 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$: C 69.78, H 5.30, N 11.63; found C 69.63, H 5.27, N 11.72.

3-(2-氟-4-溴苯基)-1-苯基-2-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(**7l**): 黄色固体, 产率 56.8%. m.p.

175~176 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.44~7.66 (m, 5H, ArH), 7.33~7.40 (m, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, C=CH), 3.95 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.52 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3\text{OS}$: C 53.03, H 3.05, N 9.77; found C 52.89, H 3.23, N 9.64.

1.2.3 目标化合物 8 的合成

在一 100 mL 四口瓶中, 加入 3 mmol 3-(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)-1-苯基-1-丙酮(6), 3.6 mmol 取代苯甲醛及 30 mL 无水甲苯, 搅拌下加入 8 滴哌啶, 在氮气保护下回流分水反应 6~8 h. 反应结束后, 减压除去甲苯, 残余物以石油醚/乙酸乙酯(体积比为 4:1)为淋洗剂, 通过硅胶(200~300 目)柱层析分离得目标化合物 8.

3-苯基-1-苯基-2-[(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)甲基]丙-2-烯-1-酮(8a): 白色固体, 产率 63.1%. m.p. 136~138 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.39~7.64 (m, 8H, ArH), 7.36 (s, 1H, C=CH), 4.66 (s, 2H, CH_2), 3.93 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.19 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$: C 69.14, H 4.93, N 12.09; found C 69.07, H 4.99, N 12.24.

3-(4-氟苯基)-1-苯基-2-[(2-氰基亚胺基-1,3-噻唑烷-3-基)甲基]丙-2-烯-1-酮(8b): 淡黄色固体, 产率 57.3%. m.p. 160~161 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.60~7.65 (m, 1H, ArH), 7.41~7.54 (m, 4H, ArH), 7.29 (s, 1H, C=CH), 7.10~7.17 (m, 2H, ArH), 4.63 (s, 2H, CH_2), 3.97 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$: C 65.74, H 4.41, N 11.50; found C 65.83, H 4.28, N 11.62.

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 7c 的合成作为研究对象, 探讨了不同反应条件对 7c 收率的影响. 当选用无水乙醇为溶剂, 分别以无水碳酸钾、氢氧化钾及哌啶作催化剂, 加热回流 6 h, 7c 的分离产率分别为 15.3%, 13.7%和 26.1%, TLC 跟踪反应, 仍有大部分原料未发生反应; 接着选用以甲苯为溶剂, 以哌啶作催化剂, 加热回流 6 h, 7c 的分离产率为 63.4%, 较乙醇作溶剂有较大的提高; 后来又尝试了以甲苯为溶剂, 以冰醋酸作催化剂, 加热回流 6 h, 7c 的分离产率为 51.5%. 研究发现, 选用甲苯为溶剂, 哌啶作催化剂, 是合成目标化合物的较佳方法. 采用该法共合成了 14 个含 1,3-噻唑烷环的查耳酮类化合物.

2.2 生物活性

根据文献[30]中试验方法, 对所合成的目标化合物进行了杀菌活性试验. 测试对象为小麦赤霉(*G. zeae*)、番茄早疫(*A. solani*)、花生褐斑(*C. arachidicola*)、苹果轮纹(*P. piricola*)和黄瓜枯萎(*C. cucumerium*)五种菌体, 测试浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$, 并以 Triadimefon 作为对照药. 杀菌活性测试表明(表 1), 部分目标化合物对所有供试菌种均表现出一定的抑制活性, 但并无明显的规律. 当化合物苯环的 4-位被 Cl 取代(化合物 7c)时, 对小麦赤霉(*G. zeae*)和对番茄早疫(*A. solani*)的抑制率分别为 61.7%和 55.2%; 当化合物苯环的 3-位被 Br 取代(化合物 7f)时, 对花生褐斑(*C. ara*)和苹果轮纹(*P. piricola*)的抑制率分别为 53.9%和 66.2%; 此外, 当化合物苯环的 4-位被 OCH_3 取代(化合物 7i)时, 对番茄早疫(*A. solani*)的抑制率为 63.4%; 当化合物苯环的 3,4-位被 CH_3 取代(化合物 7k)时, 对花生褐斑(*C. ara*)的抑制率为 58.6%.

表 1 目标化合物 7a~7l 和 8a~8b 的杀菌活性

Table 1 Fungicidal activities of the title compounds 7a~7l and 8a~8b

Compd.	Fungicidal activity ^a /%				
	<i>G. zeae</i>	<i>A. solani</i>	<i>C. ara.</i>	<i>P. Piric.</i>	<i>C. cucum.</i>
7a	36.1	40.3	18.6	28.7	24.8
7b	0	0	14.2	23.0	35.0
7c	61.7	55.2	34.7	30.1	35.0
7d	32.3	0	18.6	12.6	27.3
7e	18.4	38.7	29.3	35.3	32.6
7f	34.2	22.5	53.9	66.2	31.4
7g	17.9	30.4	15.5	0	29.2
7h	0	16.6	0	10.7	25.5
7i	20.5	63.4	31.2	36.4	28.8
7j	35.0	22.5	0	23.0	35.0
7k	21.2	36.8	58.6	23.0	41.5
7l	22.0	19.2	42.1	30.3	34.2
8a	22.0	16.5	11.7	21.8	6.6
8b	12.1	25.4	24.2	14.5	20.7
Triadimefon	72.8	66.3	73.7	85.3	81.2

^a c = 50 $\mu\text{g/mL}$.

此外, 参照文献[31]中试验方法, 以蚜虫(*Aphis craccivora*)为供试昆虫, 对该系列化合物进行了杀虫活性测试. 杀虫活性测试结果表明, 该系列化合物不具有杀蚜虫活性.

本文以较高收率合成了一系列含 2-取代-1,3-噻唑烷的查耳酮类化合物, 部分化合物显示出一定的杀菌活性, 这为进一步从事查耳酮类化合物的结构优化研究提供了一定的实验数据.

References

- [1] Jayasinghe, L.; Balasooriya, B. A. I. S.; Padmini, W. C.; Hara, N.; Fujimoto, Y. *Phytochemistry* **2004**, 65, 1287.

- [2] Reichwald, C.; Shimony, O.; Sacerdoti-Sierra, N.; Jaffe, C. L.; Kurnick, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1985.
- [3] Deng, J. X.; Sanchez, T.; Al-Mawsawi, L. Q.; Dayam, R.; Yunes, R. A.; Garofalo, A.; Bolger, M. B.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4985.
- [4] Sugamoto, K.; Matsusita, Y. I.; Matsui, K.; Kurogi, C.; Matsui, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5346.
- [5] De Carvalho Tavares, L.; Johann, S.; De Almeida Alves, T. M.; Guerra, J. C.; De Souza-Fagundes, E. M.; Cispalino, P. S.; Bortoluzzi, A. J.; Caramori, G. F.; De Mattos Piccoli, R.; Braibante, H. T. S.; Braibante, M. E. F.; Pizzolatti, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4448.
- [6] Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Lopez Cara, C.; Cruz-Lopez, O.; Preti, D.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Zonta, N.; Balzarini, J.; Brancale, A.; Sarkar, T.; Hamel, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5367.
- [7] Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 699.
- [8] Mishra, N.; Arora, P.; Kumar, B.; Mishra, L. C.; Bhattacharya, A.; Awasthi, S. K.; Bhasin, V. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1530.
- [9] Haraguchi, H.; Ishikawa, H.; Mizutani, K.; Tamura, Y.; Kinoshita, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 339.
- [10] Mukherjee, S.; Kumar, V.; Prasad, A. K.; Raj, H. G.; Bracke, M. E.; Olsen, C. E.; Jain, S. C.; Parmar, V. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 337.
- [11] Liu, T.; Hu, Y. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 983 (in Chinese). (刘滔, 胡永洲, 有机化学, **2006**, *26*, 983.)
- [12] Jin, L.; Yan, C. Y.; Gan, L. L.; Zhou, C. H. *Chin. J. Biochem. Pharm.* **2010**, *31*, 358 (in Chinese). (金磊, 闫聪彦, 甘琳玲, 周成合, 中国生化药物杂志, **2010**, *31*, 358.)
- [13] Vogel, S.; Barbic, M.; Jürgenliemk, G.; Heilmann, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2206.
- [14] Li, Y. X.; Wang, S. H.; Li, Z. M.; Su, N.; Zhao, W. G. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2867.
- [15] Sun, X. J.; Zhou, J. F. *J. Anhui Agric. Sci.* **2008**, *36*, 14389 (in Chinese). (孙小军, 周建峰, 安徽农业科学, **2008**, *36*, 14389.)
- [16] Chen, H.; Guo, Z. H.; Yin, Q. M.; Li, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 249 (in Chinese). (陈华, 郭在红, 殷庆梅, 李小六, 有机化学, **2011**, *31*, 249.)
- [17] Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793.
- [18] Sun, X. J.; Zhao, W. G.; Zhou, J. F. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2008**, *47*, 487 (in Chinese). (孙小军, 赵卫光, 周建峰, 农药, **2008**, *47*, 487.)
- [19] Xu, X. Y.; Chen, G.; Qian, X. H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2003**, *5*, 27 (in Chinese). (徐晓勇, 陈刚, 钱旭红, 农药学学报, **2003**, *5*, 27.)
- [20] Kang, T. N.; Ling, Y.; Rui, C. H.; Yang, X. L.; Fan, X. L.; Chen, F. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 617 (in Chinese). (康铁牛, 凌云, 芮昌辉, 杨新玲, 范贤林, 陈馥衡, 有机化学, **2008**, *28*, 617.)
- [21] Takano, M.; Enomoto, M.; Saito, K.; Kizawa, S. *EP 683160*, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, *124*, 202283].
- [22] Sun, X. J.; Dong, W. L.; Zhao, W. G.; Li, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1374 (in Chinese). (孙小军, 董卫莉, 赵卫光, 李正名, 有机化学, **2007**, *27*, 1374.)
- [23] Chen, H.; Yuan, X. G.; Qin, Z. B.; Zhao, J. P.; Li, X. L.; Zhang, J. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 611 (in Chinese). (陈华, 苑香果, 秦占斌, 赵建鹏, 李小六, 张金超, 有机化学, **2010**, *30*, 611.)
- [24] Balzarini, J.; Orzeszko, B.; Maurin, J. K.; Orzeszko, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 993.
- [25] Zarghi, A.; Arefi, H.; Dadrass, O. G.; Torabi, S. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 782.
- [26] Shao, L.; Zhou, X.; Zhang, Q.; Liu, J. B.; Jin, Z.; Fang, J. X. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 199.
- [27] Zhang, A. G.; Kayser, H.; Maienfisch, P.; Casida, J. E. *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 1294.
- [28] Iwata, C.; Watanabe, M.; Okamoto, S.; Fujimoto, M.; Sakae, M.; Katsurada, M.; Imanishi, T. *Synthesis* **1988**, 261.
- [29] JP 60051194, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 104967].
- [30] Funaki, Y.; Ishiguri, Y.; Kato, T.; Tanaka, S. *J. Pestic. Sci.* **1984**, *9*, 229.
- [31] Sun, Y. F.; Li, Y. Q.; Ling, Y.; Yu, H. L.; Yang, S. X.; Yang, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1425 (in Chinese). (孙玉凤, 李永强, 凌云, 宇红莲, 杨绍祥, 杨新玲, 有机化学, **2011**, *31*, 1425.)

(Cheng, F.)