新型双环新烟碱类似物的合成及其生物活性

陈寅波 范杰 夏爽 程家高 徐晓勇 李忠*

(上海市化学生物学重点实验室 华东理工大学药学院 上海 200237)

摘要 设计合成了六个新型双环新烟碱类似物, 通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, 高分辨质谱和单晶结构对目标化合物的结构进行了表征. 初步的生物活性测试表明: 在 $500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下, 目标化合物 **6a**, **6c**~**6f** 对豆蚜(*Aphis craccivora*)具有很好的杀虫活性. 通过分子对接比较并解释了目标化合物 **6a** 和吡虫啉的活性和作用模式的差异, 其结果表明目标化合物 **6a** 的吡啶环和受体残基色氨酸 147 的芳香环侧链具有 π - π 堆积作用, 与吡虫啉的作用方式存在一定差异.

关键词 新烟碱类似物; 合成; 生物活性; 单晶结构; 分子对接

Synthesis and Insecticidal Evaluation of Neonicotinoid Analogues with Bicyclic Ring System

Chen, Yinbo Fan, Jie Xia, Shuang Cheng, Jiagao Xu, Xiaoyong Li, Zhong*

(Shanghai Key Laboratory of Chemical Biology, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract Six novel neonicotinoid analogues with bicyclic ring system were designed and synthesized, and their structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS and single crystal X-ray diffraction analysis. Preliminary bioassays showed that five target compounds **6a**, **6c**~**6f** exhibited good insecticidal activities against cowpea aphids (*Aphis craccivora*) at $500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Docking study was applied to investigate the effect of the bicyclic ring system of the target compound **6a** on the biological activity, and compared with mode of action of imidacloprid (IMI) and compound **6a**. It was found that the only π - π stacking interaction was found between the plane of pyridine of the target compounds **6a** and the aromatic side chain of Tyr 147, which was different binding mode with that of IMI.

Keywords neonicotinoid analogue; synthesis; bioactivity; crystal structure; molecular docking

当今, 以吡虫啉为代表的新烟碱类杀虫剂是继有机磷、有机氯、氨基甲酸酯及拟除虫菊酯后具有里程碑意义的新一代杀虫剂. 新烟碱类杀虫剂具有结构新颖、作用机制独特、杀虫谱广、对哺乳动物和各类水生生物安全、环境友好以及良好的内吸性和传导性等突出优点, 已经成功应用于农业害虫防治、动物健康保护和卫生害虫防治等各个领域^[1~10].

目前, 已商品化的新烟碱类杀虫剂有 7 个品种, 根据结构特性主要分为两类: 开环化合物和闭环化合物. 闭环化合物中, 包括五元环结构的吡虫啉以及噻虫啉(德国拜耳公司)和六元环结构的噻虫嗪(瑞士先正达公

司). 然而, 双环结构的新烟碱类杀虫剂的活性研究很少被报道^[11~13].

继三种经典的新烟碱类化合物与烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)的作用模式分别由 Yamamoto, Kagabu 和 Casida 等^[14~16]提出之后, 2007 年, 钱旭红等^[17]提出了氢键协同的 π - π 堆积作用机制, 该机制的提出为基于靶标的新烟碱活性分子的设计提出了新的依据. 2008 年, Casida 和 Sattelle 等^[18,19]分别得到了蜗牛乙酰胆碱结合蛋白(acetylcholine binding protein, AChBP)与吡虫啉的复合物的晶体结构, 均可以发现: 一方面硝基上的氧原子朝向氨基酸残基形成氢键

* E-mail: lizhong@ecust.edu.cn

Received August 26, 2013; revised September 25, 2013; published online October 28, 2013.

Project supported by the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2010CB126100), the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program, No. 2011AA10A207), the National Key Technology R&D Program of China (No. 2011BAE06B01) and the National Natural Science Foundation of China (No. 21272071).

国家重点基础研究发展计划(973 计划, No. 2010CB126100)、国家高技术研究发展计划(863 计划, No. 2011AA10A207)、“十一五”国家科技支撑计划(No. 2011BAE06B01) 和国家自然科学基金(No. 21272071)资助项目.

作用;另一方面,吡虫啉结构上的硝基胍平面与蛋白结构中的酪氨酸产生 π - π 堆积作用.在氢键协同参与的 π - π 堆积作用下,新烟碱类化合物表现出了显著的杀虫活性,该实验结论与钱旭红等理论计算提出的新作用模式是相一致的.同时,本课题组根据上述的分子设计的理论设计合成了一系列的新烟碱类似物,化合物**1**和**2**的杀虫活性都优于吡虫啉^[20~22].但是,化合物**1**的不稳定性限制其商品化,本课题组在化合物**1**的基础上继续做进一步的结构修饰(图1),希望提高其稳定性.

本文设计合成了六个新型双环新烟碱类似物,目的在于提高化合物**1**的稳定性和 π - π 堆积作用特性.目标化合物的合成路线如Scheme 1所示.通过¹H NMR, ¹³C NMR 和高分辨质谱对目标化合物的结构进行表征,获得了目标化合物**6a**的单晶结构,对目标化合物**6a~6f**进行了初步的活性测试,并进行了分子对接的研究.

图1 目标化合物的分子设计
Figure 1 Molecular design of the neonicotinoid analogues

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点仪为瑞士Büchi公司生产的B540型熔点仪,未经校正;Bruker AM-400 (400 MHz)核磁共振仪,以CDCl₃或DMSO-*d*₆为溶剂,TMS为内标;柱层析采用柱层析硅胶(200~300目).所用的试剂均为市售分析纯.

1.2 合成

1.2.1 N¹-(6-氯吡啶-3-基)甲基]苯-1,2-二胺(**4**)的合成

室温条件下,将2-氯-5-氯甲基吡啶(**3**, 1.0 mmol)溶解在5 mL乙腈中,缓慢滴加到邻苯二胺(2.0 mmol),碳酸钾(1.2 mmol)的乙腈(5 mL)混合液中,滴加完毕,升高温度至60℃,继续反应4 h,反应完毕,旋干溶剂,用二氯甲烷稀释,用水萃取,收集有机相,用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩反应液,用石油醚与乙酸乙酯为淋

洗液, 通过硅胶柱层析分离得到目标化合物 **4**, 为棕色液体, 产率 50%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.44 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.48~6.46 (m, 2H), 6.38 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.59 (bs, 2H), 4.34 (d, $J=4.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 149.5, 149.1, 139.3, 136.0, 135.9, 135.4, 124.3, 118.1, 118.0, 114.9, 111.1, 44.2.

1.2.2 (E)-1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2-(硝基亚甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑(**5**)的合成

向 25 mL 的单口烧瓶中加入中间体 **4** (1.0 mmol), 1,1-二硫甲基-2-硝基乙烯(1.0 mmol)和 5 mL 乙醇, 加热回流 12 h. 反应结束后冷却反应液, 固体析出, 过滤, 用少量乙醇洗涤滤饼, 干燥得到目标化合物 **5**, 黄色固体, 产率 80%. m.p. 183~184 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.67~7.61 (m, 3H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.32~7.26 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 3.37 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.3, 149.2, 149.0, 147.4, 139.0, 131.9, 131.3, 130.6, 125.0, 124.3, 124.2, 113.2, 110.4, 43.2.

1.2.3 目标化合物 **6a~6f** 合成通法

将中间体 **5** (1.0 mmol), 3 mL 无水乙腈, 五元杂环醛(1.2 mmol), 催化量的盐酸依次加入到 25 mL 的单口烧瓶中, 室温下搅拌, TLC 监控反应, 反应结束, 旋干溶剂, 反应液加入饱和碳酸氢钠的溶液调节 pH 值为 8 左右, 二氯甲烷萃取, 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩反应液, 用石油醚与乙酸乙酯为淋洗液, 通过硅胶柱层析分离得到目标化合物 **6a~6f**.

(E)-1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2-[2-(呋喃-2-基)-1-硝基乙烯基]-1H-苯并[d]咪唑(**6a**): 黄色固体, 收率 78%. m.p. 183~184 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.95~7.92 (m, 1H), 7.44~7.38 (m, 3H), 7.35 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.33~7.30 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=3.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.5, 149.1, 148.3, 145.8, 143.2, 142.9, 137.6, 134.9, 134.6, 129.7, 128.4, 124.7, 124.4, 123.4, 123.3, 121.4, 113.9, 110.4, 45.4; HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ 380.0676, found 380.0678; calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ 382.0647, found 382.0668.

(E)-1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)-1-硝基乙烯基]-1H-苯并[d]咪唑(**6b**): 黄色固体, 收率 70%. m.p. 179~180 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46~7.38 (m, 4H), 7.33~7.31 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$

Hz, 1H), 6.94 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.5, 150.0, 148.5, 143.4, 142.1, 137.9, 135.1, 134.9, 134.2, 134.1, 131.2, 129.4, 127.8, 125.0, 124.4, 123.5, 121.6, 110.6, 45.4, 15.0; HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^{35}\text{Cl}$ 410.0604, found 410.0601; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^{37}\text{Cl}$ 412.0575, found 412.0576.

(E)-1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2-[2-(呋喃-3-基)-1-硝基乙烯基]-1H-苯并[d]咪唑(**6c**): 黄色固体, 收率 74%. m.p. 169~170 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.96~7.94 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46~7.39 (m, 2H), 7.34~7.30 (m, 2H), 7.28~7.27 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.6, 149.8, 148.4, 145.6, 142.9, 142.6, 137.6, 137.4, 134.5, 133.5, 129.5, 125.1, 124.5, 123.6, 121.5, 117.9, 110.5, 108.2, 45.4. HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ 380.0676, found 380.0651; calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ 382.0647, found 382.0674.

(E)-1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2-[2-(5-甲基噻吩-2-基)-1-硝基乙烯基]-1H-苯并[d]咪唑(**6d**): 黄色固体, 收率 68%. m.p. 182~184 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.99~7.96 (m, 1H), 7.46~7.38 (m, 3H), 7.33~7.31 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.4, 151.5, 148.5, 143.4, 142.2, 140.2, 137.9, 136.3, 134.8, 133.8, 131.2, 129.5, 127.5, 124.9, 124.4, 123.4, 121.6, 110.6, 45.6, 16.2; HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^{35}\text{Cl}$ 410.0604, found 410.0593; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^{37}\text{Cl}$ 412.0575, found 412.0597.

(E)-1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2-[1-硝基-2-(噻吩-3-基)乙烯基]-1H-苯并[d]咪唑(**6e**): 黄色固体, 收率 66%. m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.96~7.94 (m, 1H), 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45~7.40 (m, 2H), 7.35~7.32 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=5.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.5, 148.3, 143.1, 142.8, 137.5, 137.1, 135.8, 135.7, 134.6, 131.5, 129.5, 128.1, 127.0, 125.0, 124.4, 123.6, 121.5, 110.5, 45.3; HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^{35}\text{Cl}$ 396.0448, found 396.0446; calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^{37}\text{Cl}$ 398.0418, found 398.0432.

(E)-1-[(5-(2-(1-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪

唑-2-基)-2-硝基乙烯基)咪唑-2-基)甲醇(**6f**): 黄色固体, 收率 68%. m.p. 189~191 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (q, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.47~7.39 (m, 3H), 7.36~7.34 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.63 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.8, 151.3, 148.2, 145.0, 142.9, 142.8, 137.6, 134.5, 134.3, 129.9, 128.4, 125.0, 124.9, 124.4, 123.6, 121.1, 111.5, 110.2, 57.2, 45.3; HRMS (EI +) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4^{35}\text{Cl}$ 410.0782, found 410.0785; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4^{37}\text{Cl}$ 412.0752, found 412.0773.

1.3 生物活性测定

以豆蚜(*Aphis craccivora*)为测试对象, 采用浸渍法测试. 准确称量各样品, 化合物溶解于 DMSO 和稀释的 Triton X-100 ($0.1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的水中, 配制浓度为 500 和 $250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. 空白药由 DMSO 和稀释的 Triton X-100 ($0.1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的水配制而成. 将附有一定数量的待测试虫的蚕豆叶在药液中浸泡 5 s, 取出晾干, 和试虫一并放入干净的器皿中, 置于恒温恢复室内, 48 h 后检查试虫的死亡情况. 每个实验重复三次, 结果取平均值. 以吡虫啉为对照药剂在相同的条件下测定其生物活性.

1.4 分子对接方法

从 PDB 库(<http://www.rcsb.org>)下载 Aplysia californica AChBP (Ac-AChBP)与吡虫啉复合晶体(编号 3C79, 分辨率为 $2.48 \text{ \AA}$)的 PDB 文件. 蛋白结构的预处理在 Maestro 7.5 中的 Protein Preparation Wizard 模块进行, 修正结构中不合理的化学键, 对蛋白进行去水、加氢及加电荷. 再利用 Maestro 中 Ligprep 模块对目标化合物 **6a** 进行结构优化, 采用 OPLS-2005 力场计算较低能量的分子三维结构和 pH 5~9 时小分子可能的质子化状态, 使化合物具有正确的手性、离子状态、合理的键长键角. 采用 GOLD v3.2 软件(The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, U.K.)进行分子对接, 将 3C79 晶体结构中吡虫啉与蛋白结合位点周围 $10 \text{ \AA}$ 内的原子定义为口袋位置, 采用 GoldScore 打分函数, 输出 20 个对接结果, 选取打分最高的对接构象进行分析.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物 X 衍射数据收集与结构鉴定

目标化合物 **6a** 从乙醚和丙酮中培养得到黄色晶体. 选取尺寸为 $0.386 \text{ mm}\times 0.369 \text{ mm}\times 0.235 \text{ mm}$ 的黄色晶体放置在 X 射线单晶衍射仪上, 测定温度为 $20 \text{ }^\circ\text{C}$, 由图 2 所示, 晶体结构分析如下, 目标化合物 **6a** 为单斜晶体, 晶胞参数为 $a=8.8305(9) \text{ \AA}$, $b=20.802(2) \text{ \AA}$, $c=$

$9.9504(10) \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=112.852(2)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $\mu=0.257 \text{ mm}^{-1}$, $V=1684.3(3) \text{ \AA}^3$, $Z=4$, $D_x=1.502 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $F(000)=784$, $2.43^\circ\leq\theta\leq 26.00^\circ$. 目标化合物 **6a** 可以通过单晶衍射来确认其结构, 而化合物 **1** 由于其不稳定性无法得到单晶结构, 其在溶剂就会自身发生 Diels-Alder 反应得到六氢咪唑并[1,2-a]吡啶衍生物^[23]. 而本工作中, 目标化合物 **6a** 在溶剂中很稳定, 可以得到单晶结构, 间接说明通过引入双环结构来增加化合物 **1** 的稳定性是一种合理的分子设计.

图 2 目标化合物 **6a** 的分子结构图
Figure 2 Molecular structure of compound **6a**

2.2 生物活性

由表 1 可知, 在 $500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下, 目标化合物 **6a**, **6c**~**6f** 对蚜虫的杀虫活性为 50%~100%; 当浓度降低到 $250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 目标化合物 **6e** 和 **6f** 对蚜虫的杀虫活性分别为 72.9%和 42.6%. 其结果表明, 杂环取代基为噻吩和咪唑时, 活性差异影响不大. 但是, 当噻吩的 3-位引入甲基时, 目标化合物 **6b** 的活性就大大降低.

表 1 目标化合物 **6a**~**6f** 和吡虫啉对蚜虫的杀虫活性
Table 1 Insecticidal activities of compounds **6a**~**6f** and imidacloprid against pea aphids

化合物	死亡率/%	
	$500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$
6a	50.0	N.t. ^a
6b	7.9	N.t.
6c	70.9	N.t.
6d	65.5	N.t.
6e	100	72.9
6f	82.8	42.6
吡虫啉	100	100

^aN.t.: 未测试.

2.3 分子对接

至今, 昆虫的 nAChR 复合物晶体未有报道, 因此, 本工作采用结合吡虫啉的 Ac-AChBP 的复合物晶体结构作为受体^[10,24,25]. 如图 3 所示, 图 3a 为目标化合物 **6a** 与 AChBP 的相互作用, 图 3b 为目标化合物 **6a** 与 AChBP 晶体结构中吡虫啉叠合图. 其中, 目标化合物 **6a** 的吡啶环可与色氨酸 147 的芳环形成 π - π 堆积相互作用, 而吡虫啉的咪唑环与酪氨酸 188 的芳环形成 π - π 作

用, 与目标化合物 **6a** 的作用残基不同. 此前的报道中^[26], 水分子可以作为“桥梁”使吡虫啉吡啶环上的氮原子与异亮氨酸 118 的氮原子和异亮氨酸 106 的氧原子形成氢键网络, 吡虫啉硝基氧原子可与半胱氨酸 190 的氮原子形成氢键作用. 而这些作用在目标化合物 **6a** 与 AChBP 的作用中均未发现, 因此, 目标化合物 **6a** 与吡虫啉的作用方式可能存在一定差异.

图 3 (a)目标化合物 **6a** 与 AChBP 的相互作用和(b)目标化合物 **6a** 与 AChBP 晶体结构中吡虫啉叠合图

Figure 3 (a) The predictive binding site interaction of compound **6a** with AChBP and (b) the conformational comparison of **6a** and IMI as observed in the AChBP binding pocket.

3 结论

通过三步反应合成了六个新型双环新烟碱类似物, 其结构通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, 高分辨质谱和单晶结构进行表征. 初步的生物活性测试表明: 在 500 mg·L⁻¹ 浓度下, 目标化合物 **6a**, **6c**~**6f** 对豆蚜(*Aphis craccivora*)具有很好的杀虫活性. 单晶结构表明: 引入双环结构有利于增加化合物 **1** 的稳定性. 分子对接的结果表明: 目标化合物 **6a** 与吡虫啉的作用方式存在一定差异, 引入双环结构导致构型的变化, 这也是目标化合物 **6a** 活性大大降低的可能的原因之一.

References

- [1] Jeschke, P.; Nauen, R. *Pest. Manage. Sci.* **2008**, *64*, 1084.
- [2] Kagabu, S. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2887.
- [3] Jeschke, P.; Nauen, R.; Schindler, M.; Elbert, A. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2897.
- [4] Tomizawa, M.; Kagabu, S.; Casida, J. E. *J. Agric. Food Chem.*

- 2011**, *59*, 2918.
- [5] Shao, X. S.; Lee, P. W.; Liu, Z. W.; Xu, X. X.; Li, Z.; Qian, X. H. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2943.
- [6] Tomizawa, M.; Maltby, D.; Talley, T. T.; Durkin, K. A.; Medzihradszky, K. F.; Burlingame, A. L.; Taylor, P.; Casida, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 1728.
- [7] Matsuda, K.; Shimomura, M.; Ihara, M.; Akamatsu, M.; Sattelle, D. B. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 1442.
- [8] Tomizawa, M.; Casida, J. E. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *45*, 247.
- [9] Xue, S. J.; Bu, H. F.; Liu, L.; Xu, X.; Ma, X. B. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1011.
- [10] Sun, C. W.; Chen, Y. X.; Liu, T. Y.; Wu, Y.; Fang, T.; Wang, J.; Xing, J. H. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1415.
- [11] Wang, B. Z.; Cheng, J. G.; Xu, Z. P.; Xu, X. X.; Shao, X. S.; Li, Z. *Molecules* **2012**, *17*, 10014.
- [12] Zapolskii, V. A.; Fischer, R.; Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4206.
- [13] Novák, L.; Hornyánszky, G.; Király, I.; Rohálya, J.; Kolonitsa, P.; Szántaya, C. *Heterocycles* **2001**, *55*, 45.
- [14] Tomizawa, M.; Yamamoto, I. *Nihon Noyaku Gakkaishi* **1993**, *18*, 91.
- [15] Kagabu, S.; Matsuno, H. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 276.
- [16] Tomizawa, M.; Zhang, N.; Durkin, K. A.; Olmstead, M. M.; Casida, J. E. *Biochemistry* **2003**, *42*, 7819.
- [17] Wang, Y. L.; Cheng, J. G.; Qian, X. H.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2624.
- [18] Tomizawa, M.; Talley, T. T.; Maltby, D.; Durkin, K. A.; Medzihradszky, K. F.; Burlingame, A. L.; Taylor, P.; Casida, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 9075.
- [19] Ihara, M.; Okajima, T.; Yamashita, A.; Oda, T.; Hirata, K.; Nishiwaki, H.; Morimoto, T.; Akamatsu, M.; Ashikawa, Y.; Kuroda, S.; Mega, R.; Kuramitsu, S.; Sattelle, D. B.; Matsuda, K. *Invert. Neurosci.* **2008**, *8*, 71.
- [20] Shao, X. S.; Li, Z.; Qian, X. H.; Xu, X. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 951.
- [21] Zhang, W. W.; Yang, X. B.; Chen, W. D.; Xu, X. Y.; Li, L.; Zhai, H. B.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2741.
- [22] Ye, Z. J.; Xia, S.; Shao, X. S.; Cheng, J. G.; Xu, X. Y.; Xu, Z. P.; Li, Z.; Qian, X. H. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 10615.
- [23] Shao, X. S.; Xu, Z. P.; Zhao, X. F.; Xu, X. Y.; Tao, L. M.; Li, Z.; Qian, X. H. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2690.
- [24] Tomizawa, M.; Casida, J. E. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2825.
- [25] Tomizawa, M.; Casida, J. E. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 260.
- [26] Talley, T. T.; Harel, M.; Hibbs, R. E.; Radic, Z.; Tomizawa, M.; Casida, J. E.; Taylor, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 7606.

(Zhao, C.)