噻吩甲酰胺衍生物的合成及其对小麦全蚀病病原菌的抑制活性

谢桂英^{a,b} 靳文波^a 赵艳芹^a 程绎南^{*,a,b} 孙炳剑^{a,b}
 孙淑君^{a,b} 汪梅子^a 位丹丹^a 李洪连^{*,a,b}

(^a 河南农业大学植保学院 郑州 450002)

(^b 新型农药创制与应用河南省重点实验室 郑州 450002)

摘要 探索了取代2-氢噻吩-3-羧基酯的合成及其硅烷化的方法, 并对反应条件进行了优化; 以其为母体合成了20个未见有报道的噻吩甲酰胺衍生物; 各噻吩甲酰胺衍生物的结构经¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS或元素分析确证; 其对小麦全蚀病病原菌的抑菌活性经平皿法进行了测试. 初步结构活性分析表明, 噻吩甲酰胺胺基取代基结构的变化及其2位官能团的大小对小麦全蚀病病原菌抑制活性有显著的影响, 其中化合物**7b**~**7d**, **7l**, **7m**, **7o**表现出了优异的抑菌活性. 该结果对抑菌先导化合物的设计具有一定的参考价值.

关键词 噻吩甲酰胺衍生物; 合成; 小麦全蚀病; 抑菌活性

Synthesis of Thiophene Carboxamide Derivatives and Inhibitory Activity against *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici*.

Xie, Guiying^{a,b} Jin, Wenbo^a Zhao, Yanqin^a Cheng, Yinan^{*,a,b} Sun, Bingjian^{a,b}
 Sun, Shujun^{a,b} Wang, Meizi^a Wei, Dandan^a Li, Honglian^{*,a,b}

(^a College of Plant Protection, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002)

(^b Henan Provincial Key Laboratory of the Discovery and Application of Novel Pesticide, Zhengzhou 450002)

Abstract The procedures for synthesizing the substituted ester 2-hydrothiophene-3-carboxylate and its silanization were explored. The reaction conditions were optimized. And with the substituted thiophene as the framework, 20 new thiophene carboxamide derivatives were synthesized. The chemical structures of thiophene carboxamide derivatives were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS or elemental analysis techniques. The inhibitory activity against *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* was evaluated *in vitro* by the plate method. The preliminary structure-activity relationship indicated that the substituent bonded to the amide nitrogen atom and the steric hindrance of the substituent at 2nd position of the thiophene carboxamide had a significant influence on the activity. The compounds **7b**~**7d**, **7l**, **7m** and **7o** exhibited very high inhibitory activity. The results would be helpful for the design of lead compounds.

Keywords thiophene carboxamide derivative; synthesis; *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici*; inhibitory activity

小麦全蚀病是小麦的严重病害之一, 在全世界范围内均有分布^[1]. 由于病原菌在土壤中可以存活多年, 轮作在广大麦区无法有效实施, 加上目前生产上又没有良好的抗病品种, 因此, 小麦全蚀病的防治成为一个世界性难题^[2,3]. 近来, 美国化学家发现了一类邻胺基、烷氧基芳甲酰胺类衍生物对全蚀病具有良好的选择性抑制

活性^[4]. 进一步研究发现, 三甲基硅基苯甲酰胺衍生物, 也具有优异的抑菌活性^[5]. 通过对芳香环结构的优化发现, 芳香环可以扩展到取代萘、取代吡啶、取代苯并咪唑、苯并噻吩等^[6,7].

在酰胺类杀菌剂中, 酰胺胺基取代基结构的变化, 对杀菌剂活性的影响也是值得关注的, 在芳香环基本骨

* E-mail: chyn212@aliyun.com; honglianli@sina.com

Received January 22, 2014; revised February 21, 2014; published online March 12, 2014.

Project supported by the National Food Production Technology Project of China during the Twelfth Five-Year Period (Nos. 2011BAD16B07, 2012BAD04B07) and the Modern Agriculture Demonstration and Regional Innovation Cluster Plan Project of the Chinese Academy of Sciences (No. CXJQ120111).

国家“十二五”粮食丰产科技工程(Nos. 2011BAD16B07, 2012BAD04B07)及中国科学院现代农业示范和区域创新集群计划(No. CXJQ120111)资助项目.

架不变的情况下酰胺胺基的不同取代产生了氟啉酰菌胺(Fluopicolide)^[8]、氟吡菌酰胺(Fluopyram)^[9]、苯酰菌胺(Zoxamide)^[10]等不同的杀菌剂品种;而以噻吩为骨架的活性化合物在杀菌剂家族中也占有重要比重^[11],因此本工作在探索取代 2-氢噻吩-3-羧基酯的合成及其硅烷化方法的基础上,以取代噻吩为母体,合成了 20 个未见报道的噻吩-3-甲酰胺衍生物(Scheme 1),来考察酰胺胺基结构及其邻位官能团的变化对活性的影响,以期获得新的先导化合物,取得了一定的进展,发现了 **7b**~**7d**, **7l**, **7m**, **7o** 等 6 个对小麦全蚀病具有优异活性的化合物。

1 结果与讨论

关于硅烷化的噻吩甲酰胺衍生物的合成,其关键步骤为噻吩环的构建及其 2 位硅官能团的引入。噻吩环可以通过 Gewald 反应合成^[12~14],再利用 Sandmeyer 反应通过 2 位胺基的转化,进而在二异丙基胺基锂(LDA)的作用下引入硅官能团^[7],然而该合成过程收率很低(约 10%)。有文献报道在 LDA 的作用下用硅官能团取代噻吩 2 位氢而直接引入^[15,16],然而所涉及反应步骤复杂,原料难以获得。也有文献报道了通过改变原料直接引入硅官能团的方法^[17],然而原料的获得也需要复杂的合成过程。因此我们设计了以巯基丁酮和丙炔酸甲酯为原料合成 2-氢噻吩衍生物的方法,进而合成了硅烷化的噻吩甲酰胺衍生物。

1.1 中间体 4,5-二甲基-3-羧基甲酯(4)的合成

合成 4,5-二甲基-3-羧基甲酯(**4**)所涉及的丙炔酸甲酯可以通过商业化、价格不高的丙炔醇氧化^[18~20]、炔酸酯化方便地获得,3-巯基-2-丁酮也可以通过 3-氯-2-丁酮与硫化钠的反应获得。然而,环合过程具有一定的挑战,于是我们尝试了多种催化剂,如叔丁醇钾^[21]、甲醇钠、三乙烯二胺(DABCO)^[22]、三乙胺、三乙胺/甲醇钠、三苯基膦(Ph_3P)^[23]和三丁基膦($n\text{-Bu}_3\text{P}$)^[24]以及不同的溶剂、温度条件等,典型的结果如表 1 所示。结果表明,叔丁醇钾和甲醇钠催化活性很低(表 1, Entries 1, 2),而被广泛用于 Baylis-Hillman 反应的三级胺催化剂 DABCO 和三乙胺在该反应中没有催化活性(表 1, Entries 3, 4)。具有较强亲核能力的三苯基膦催化活性也较低(表 1, Entries 7, 8),而三丁基膦表现出了相对较高的催化活性,以四氢呋喃(THF)为溶剂在 50 mol%三丁基膦的存在下,给出了 68%的收率(表 1, Entry 10)。将三丁基膦的用量由 50 mol%减少到 20 mol%,环合反应的收率没有明显的变化(表 1, Entry 11)。反应溶剂的简单优化表明四氢呋喃优于甲苯和 1,4-二氧六环。

1.2 中间体 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸(5a)的合成

在 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸(**5a**)的合成中,涉及到 4,5-二甲基噻吩-3-甲酸甲酯(**4**)的水解及后续

7a: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=i\text{-Pr}$, $\text{R}^3=i\text{-Pr}$; **7b**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=i\text{-Pr}$; **7c**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Et}$, $\text{R}^3=\text{Et}$; **7d**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{ethyl chloride}$; **7e**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{cyclopropyl}$; **7f**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{cyclopropylmethyl}$; **7g**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=3\text{-chlorobenzyl}$; **7h**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=2\text{-chlorobenzyl}$; **7i**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=4\text{-chlorobenzyl}$; **7j**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=3\text{-methoxybenzyl}$; **7k**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=4\text{-methoxybenzyl}$; **7l**: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=i\text{-Pr}$; **7m**: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{cyclopropylmethyl}$; **7n**: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{cyclopropyl}$; **7o**: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{ethyl chloride}$; **7p**: $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=2\text{-chlorobenzyl}$; **9a**: $\text{R}=i\text{-Pr}$; **9b**: $\text{R}=3\text{-chlorobenzyl}$; **9c**: $\text{R}=3\text{-methoxybenzyl}$; **9d**: $\text{R}=\text{cyclopropylmethyl}$

Scheme 1

表 1 丙炔酸甲酯与 3-巯基-2-丁酮的环合反应^a

Table 1 The cyclization reaction of methyl propiolate and 3-mercapto-2-butanone

Entry	Catalyst	Load/equiv.	T/°C	Time/h	Solvent	Yield ^b /%
1	KOBu- <i>t</i>	1	80	10	Toluene	15
2	NaOCH ₃	1	80	10	Toluene	10
3	DABCO	1	80	18	Toluene	0
4	NEt ₃	1	80	18	Toluene	0
5	NEt ₃ /NaOCH ₃	0.5/0.5	80	10	Toluene	25
6	NEt ₃ /NaOCH ₃	0.5/1	80	10	Toluene	29
7	Ph ₃ P	0.5	80	18	Toluene	23
8	Ph ₃ P	1	80	18	Toluene	28
9	(<i>n</i> -Bu) ₃ P	0.5	80	10	Toluene	59
10	(<i>n</i> -Bu) ₃ P	0.5	Reflux	10	THF	68
11	(<i>n</i> -Bu) ₃ P	0.2	Reflux	10	THF	65
12	(<i>n</i> -Bu) ₃ P	0.2	80	18	1,4-Dioxane	46

^a 1 equiv. of acetic anhydride was used in all reactions. ^b Isolated yield based on methyl propiolate.

的硅烷化两个步骤. 硅烷化是在丁基锂的作用下进行的, 为了减少丁基锂的消耗, 水解后生成的噻吩羧酸盐通过脱水, 直接进行硅烷化. 起初, 我们使用最廉价的氢氧化钠来水解 4,5-二甲基噻吩-3-甲酸甲酯(4), 水解后的钠盐脱水后直接进行硅烷化, 但收率较低. 于是, 我们分别考察了钾、钠、锂盐对硅烷化反应的影响, 同时为了降低操作难度和溶剂的回收使用, 我们也考察了不同反应温度及溶剂对反应的影响, 典型的结果在表 2 中. 从表中可以看出, 噻吩羧酸钠、钾盐硅烷化收率较低(表 2, Entries 1~4), 而锂盐收率较高(表 2, Entries 5, 7~12). 二异丙胺(DIPA)的用量可以从等量减少为 40%到 20%, 而收率没有明显变化(表 2, Entries 10~12). 四氢呋喃(THF)是硅烷化的理想溶剂, 为了减少 THF 的用量, 体积比为 1:1 的正己烷与 THF 混合溶剂也是理想的选择(表 2, Entries 5, 11). 以此溶剂体系为媒介, 在 20~40 mol%二异丙胺的存在下, 在-20 至 25

°C较宽的温度范围内, 可以以 88%~92%的收率实现噻吩羧酸锂盐的三甲基硅烷化. 进一步的实验表明, 该方法也适用于噻吩羧酸锂盐的氯甲基二甲基硅烷化.

1.3 噻吩甲酰胺衍生物的结构活性关系

为了分析噻吩甲酰胺衍生物的结构活性关系, 我们采用平皿法^[25]以菌丝生长速率来测试所合成新化合物 7a~7p 和 9a~9d 对小麦全蚀病原菌离体抑制活性, 测试结果如表 3 所示. 在所合成的两个系列噻吩甲酰胺衍生物中, 2 位为取代硅官能团的噻吩甲酰胺衍生物 7 大部分对小麦全蚀病原菌有较好的抑制活性, 而其中以 7b~7d, 7l, 7m, 7o 活性更好. 结构活性分析表明: (1) 酰胺基取代基的结构变化对抑菌活性确有显著影响. 当胺基取代基为取代的苯甲基时, 无论苯环邻、间、对位取代基是吸电子取代基还是斥电子取代基, 也无论噻吩 2 位是三甲基硅基、氯甲基二甲基硅基还是氢, 抑菌活性较低或基本没有抑菌活性(如 7g~7k, 7p, 9b, 9c). (2) 当胺基取代基为简单的烷基一取代时, 无论烷基是简单的直链、支链还是环状结构, 活性都有明显的提高. 7b 在 10, 1 及 0.1 mg/L 的较低浓度下, 活性分别达到了 87.5%, 73.8%和 68.2%的抑菌效果, 7d~7f 也表现出了较好的抑菌效果. 当胺基为二烷基取代时, 随着取代基的不同抑菌活性出现显著差异. 当胺基为二异丙基取代时(如 7a), 几乎无抑菌活性, 而当胺基为二乙基取代时(如 7c), 在 10 和 1 mg/L 的浓度下, 抑菌活性分别达到了 92.9% 和 81.5%的水平. 该结果表明, 噻吩甲酰胺衍生物的活性与酰胺氮原子的取代级数无关, 而与取代基的位阻有关, 小位阻取代基表现出较高抑菌活性. (3) 当 2 位官能团由具有较大位阻的三甲基硅基或氯甲基二甲基硅基变为位阻较小的氢时, 无论酰胺胺基是 *N*-烷基(9a, 9d)还是 *N*-芳基(9b, 9c)都没有表现出抑菌活性. 该结果一定程度上说明 2 位官能团适宜的位阻是必要

表 2 4,5-二甲基噻吩-3-羧酸甲酯的硅烷化^a

Table 2 The silanization of methyl 4,5-dimethylthiophene-3-carboxylate

Entry	Hydrolysis	DIPA/ equiv.	T ^b /°C	Solvent	Yield ^d /%
1	KOH	1	-20	Hexane/THF ^c	31
2	KOH	1	-20	THF	33
3	NaOH	1	-20	Hexane/THF ^c	52
4	NaOH	1	-20	THF	61
5	LiOH	1	-20	Hexane/THF ^c	91
6	LiOH	1	-20	Hexane	37
7	LiOH	1	-20	THF	94
8	LiOH	1	0	THF	93
9	LiOH	1	25	THF	90
10	LiOH	0.4	25	THF	92
11	LiOH	0.4	25	Hexane/THF ^c	90
12	LiOH	0.2	25	THF	88

^a 1.1 equiv. *n*-BuLi was used in all reactions; ^b Temperature for silanization;^c Volume ratio of hexane to THF was 1:1; ^d Isolated yield.

表 3 噻吩甲酰胺衍生物对小麦全蚀病原菌离体抑制活性(*in vitro*)Table 3 Inhibitory activity (*in vitro*) of thiophene carboxamide derivatives against *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici*

Compound	Percent inhibition/%			Compound	Percent inhibition/%		
	10 mg/L	1 mg/L	0.1 mg/L		10 mg/L	1 mg/L	0.1 mg/L
7a	12.1	0	0	7k	1.0	0	0
7b	87.5	73.8	68.2	7l	97.9	95.5	89.7
7c	92.9	81.5	23.7	7m	90.9	85.2	63.9
7d	83.6	63.4	59.7	7n	75.6	67.5	59.6
7e	67.6	64.7	55.9	7o	89.1	73.4	70.7
7f	72.0	71.6	63.8	7p	24.8	18.1	1.9
7g	15.6	16.8	0	9a	12.3	0	0
7h	14.5	15.8	11.6	9b	9.2	6.9	5.0
7i	12.8	7.9	9.3	9c	19.8	11.0	5.9
7j	8.4	6.9	0	9d	13.0	10.6	10.0
Silthiopham	91.6	82.6	65.3				

的; 这种由于官能团的大小变化而引起的活性差异, 可能与活性化合物作用于靶位的空间取向有关。2 位较大的空间位阻可能诱导活性化合物具有有利于与靶点结合的空间取向, 进而表现出较好活性。(4)值得一提的是当三甲基硅基引入一个氯原子后, 化合物活性具有增加的趋势, 如氯甲基二甲基硅取代的衍生物(7l, 7m, 7n, 7o)分别比相应的三甲基硅基取代的衍生物(7b, 7f, 7e, 7d)活性有不同程度地提高。

2 结论

以 3-氯-2-丁酮和丙炔酸甲酯为起始原料, 以三丁基膦为催化剂通过直接环合反应合成了 2-氢噻吩-3-羧基酯, 同时以较高收率获得了其硅烷化产物, 在此基础上又合成了 20 个噻吩甲酰胺衍生物。结构活性分析发现, 噻吩甲酰胺基的结构及 2 位官能团的位阻对活性有显著影响, 2 位大位阻的简单 *N*-烷基取代的三甲基硅基及氯甲基二甲基硅基噻吩甲酰胺衍生物对小麦全蚀病原菌具有较好的抑制作用, 其中化合物 7b~7d, 7l, 7m, 7o 的抑菌活性突出, 在 10 和 1 mg/L 较低浓度下达到了理想的抑制效果。因此该类化合物值得进一步深入研究。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

GC or HPLC 用于反应的检测和分析; ^1H NMR, ^{13}C NMR 用 Agilent-NMR-vnmrs 400 核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标)测定; 质谱用 Bruker micrOTOF-QII 质谱仪测定; 元素分析用德国 Elementar Vario-III 型元素分析仪测定; 熔点用 WRS-1A 数字熔点仪测定; 病原菌培养用 HPG-280H 人工气候箱。所用进口或国产市售 AR 或 CP 级试剂未经纯化直接使用。

3.2 病原菌菌株

供试的小麦全蚀病菌 *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* 分离自河南省驻马店市大田病株, 由河南农业大学植物保护学院小麦病害研究室提供。

3.3 中间体及目标化合物的合成

3.3.1 3-巯基-2-丁酮(2)的合成

将含有 53 g (0.5 mol) 3-氯-2-丁酮(1)的 200 mL 二氯甲烷溶液缓慢加入到含有 43 g (0.58 mol) 的硫氢化钠($\text{NaHS}\cdot\text{H}_2\text{O}$)的 100 mL 水溶液中, 温度保持在 20 $^\circ\text{C}$ 以下, 加完后继续搅拌反应, 气相色谱跟踪, 直到 3-氯-2-丁酮反应完全为止, 约需 3 h。反应结束后, 停止搅拌, 静置分层。分出的有机相用无水硫酸钠干燥后, 负压脱出溶剂后直接用于下步反应。

3.3.2 4,5-二甲基噻吩-3-甲酸甲酯(4)的合成

将 3-巯基-2-丁酮(2) (6.8 g, 0.065 mol)投入盛有 50 mL 四氢呋喃(THF)的 250 mL 三口圆底烧瓶中, 然后向反应瓶中加入丙炔酸甲酯(3) (4.2 g, 0.05 mol), 在搅拌下加入三丁基膦(2.02 g, 0.01 mol), 慢慢升温回流反应。气相色谱检测, 直到反应完全, 约需 10 h。反应完全后, 再向反应体系中加入乙酸酐(5.1 g, 0.05 mol)继续加热回流 3 h。然后脱出大部分的溶剂, 并用 10% 碳酸钠水溶液洗涤, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥。干燥后的有机相先在负压下脱出溶剂, 然后再用硅胶柱层析分离, 得浅黄色液体 5.6 g, 纯度 98%, 收率 65%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (s, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 2.33 (s, 3H, ArCH_3); GC-MS m/z : 170.0 $[\text{M}]^+$ 。

3.3.3 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸(5a)的合成

将 2.52 g (0.105 mol) 的氢氧化锂投入 500 mL 三口反应瓶中, 用 100 g 的水溶解后, 加入 17 g (0.1 mol) 的

4,5-二甲基噻吩-3-甲酸甲酯, 搅拌下加热回流, 液相色谱检测直到水解完全, 大约需要 1.5 h. 负压脱出绝大部分的水后, 加入 300 mL 的正己烷, 共沸回流脱除反应体系中剩余的水, 直至无可见水为止. 然后将正己烷脱出 150 mL, 降至室温并补加 150 mL 四氢呋喃.

将上述反应体系降温到 0 °C, 用氮气置换反应瓶. 然后在氮气保护下先向反应体系中加入 4 g (0.04 mol) 的二异丙胺, 再慢慢加入 44 mL (0.11 mol) 的正丁基锂 (2.5 mol/L), 加完后继续搅拌反应 2 h. 然后再向反应体系中缓慢加入 16.2 g (0.15 mol) 的三甲基氯硅烷, 加完后反应 2 h, 在此过程中, 始终保持反应温度不超过 25 °C.

反应结束后, 用负压蒸出溶剂. 粘稠状残液降至室温后用 80 mL 水溶解, 并用 30 mL 正己烷洗涤两次. 水相用浓盐酸缓慢酸化, 黄色固体沉淀逐渐析出, 直至 pH 值小于 4 为止. 过滤, 滤饼用冷水洗涤两次(每次 30 mL)后, 干燥得黄褐色固体 **5a** 22.0 g (含量 95%), 收率 92%. m.p. 138~141 °C; GC-MS m/z : 228.0 $[M]^+$, 与文献[16]一致. 4,5-二甲基-2-氯甲基二甲基硅基噻吩-3-甲酸(**5b**)以同样的方法合成.

3.3.4 *N*-取代-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7a**~**7p**)的合成

将 312 mg (1.3 mmol) 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸(**5a**)投入盛有 5 mL 甲苯的、带有回流和气体吸收装置的三口反应瓶中, 在回流温度下缓慢加入 310 mg (2.6 mmol) 的氯化亚砷, 加完后继续回流反应 2 h, 反应生成的氯化氢和二氧化硫用含有氢氧化钠的水溶液吸收. 负压脱出溶剂和过量的氯化亚砷, 然后向反应瓶中补加 5 mL 新鲜甲苯, 再边搅拌边加入 1.43 mmol 的取代胺或其盐酸盐. 当加入的是取代胺时, 加毕并反应 30 min 后再向反应体系中滴加 10% 的氢氧化钠水溶液 624 mg; 当加入的是取代胺的盐酸盐时, 加毕再向反应体系中滴加 10% 的氢氧化钠水溶液 1.3 g. 滴完继续反应, 温度维持在 60 °C, 液相色谱跟踪直到反应完全为止, 约需 2 h.

反应结束后加入 3 mL 水, 静置分层, 有机相用温水洗涤两次(每次 3 mL), 然后过滤滤除少量的不溶物. 滤液负压蒸出溶剂, 残液用薄层色谱分离, 得黄色固体或浅黄色液体产品 **7a**~**7k**. **7l**~**7p** 由 **5b** 以同样的方法合成.

N,N-二异丙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7a**): 黄色固体, 收率 81%. m.p. 89.1~90.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.75~3.72 (m, 1H, NCHCH_3), 3.51~3.47 (m, 1H, NCHCH_3), 2.33 (s, 3H, ArCH_3), 2.04 (s, 3H, ArCH_3), 1.58~1.54 (m, 6H,

NCHCH_3), 1.14~1.10 (m, 6H, NCHCH_3), 0.29 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.86, 146.61, 138.96, 132.05, 131.08, 50.39, 45.78, 21.05, 20.84, 20.61, 20.29, 13.37, 12.41, 0.58; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NOSSi}$ $[M+H]^+$ 312.1817, found 312.1814.

N-异丙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7b**): 黄色固体, 收率 83%. m.p. 136.9~137.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.46 (br s, 1H, NH), 4.28~4.23 (m, 1H, NCHCH_3), 2.33 (s, 3H, ArCH_3), 2.14 (s, 3H, ArCH_3), 1.26~1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, NCHCH_3), 0.31 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.20, 145.96, 139.12, 134.61, 132.94, 41.75, 22.84, 13.29, 12.53, 0.14. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOSSi}$: C 57.94, H 8.60, N 5.20, S 11.90; found C 57.99, H 8.65, N 5.23, S 11.97.

N,N-二乙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7c**): 淡黄色液体, 收率 75%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59~3.51 (m, 2H, NCH_2CH_3), 3.23~3.10 (m, 2H, NCH_2CH_3), 2.32 (s, 3H, ArCH_3), 2.00 (s, 3H, ArCH_3), 1.26~1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.06~1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 0.25 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.12, 145.20, 139.05, 132.06, 131.35, 42.81, 38.50, 13.70, 13.26, 12.77, 12.07, 0.03. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NOSSi}$: C 59.31, H 8.89, N 4.94, S 11.31; found C 59.26, H 8.95, N 4.99, S 11.36.

N-(2-氯乙基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7d**): 黄色固体, 收率 75%. m.p. 89.4~91.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.06 (br s, 1H, NH), 3.80~3.72 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 2.17 (s, 3H, ArCH_3), 0.31 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.02, 144.80, 139.40, 136.12, 132.85, 43.99, 41.51, 13.30, 12.67, 0.06. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClNOSSi}$: C 49.72, H 6.95, N 4.83, S 11.06; found C 49.74, H 7.00, N 4.85, S 11.10.

N-环丙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7e**): 黄色固体, 收率 72%. m.p. 115.3~115.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.73 (br s, 1H, NH), 2.89~2.85 (m, 1H, NCHCH_2), 2.32 (s, 3H, ArCH_3), 2.13 (s, 3H, ArCH_3), 0.90~0.85 (m, 2H, NCHCH_2), 0.61~0.57 (m, 2H, NCHCH_2), 0.31 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.30, 145.43, 139.21, 135.22, 133.00, 22.79, 13.24, 12.54, 6.62, 0.13. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOSSi}$: C 58.38, H 7.91, N 5.24, S 11.99; found C 58.32, H 7.95, N 5.29, S 12.04.

N-(环丙基甲基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7f**): 淡黄色固体, 收率 85%. m.p. 95.4~96.5 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (br, 1H, NH), 3.29~3.26 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, NHCH_2CH), 2.34 (s, 3H, ArCH_3), 2.16 (s, 3H, ArCH_3), 1.03~1.05 (m, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$), 0.56~0.53 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$), 0.32 (s, 9H, SiCH_3), 0.27~0.25 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.85, 145.83, 139.17, 134.68, 133.16, 44.78, 13.29, 12.54, 10.67, 3.61, 0.12. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSSi}$: C 59.74, H 8.24, N 4.98, S 11.39; found C 59.69, H 8.31, N 5.02, S 11.37.

N-(3-氯苄基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7g**): 黄色固体, 收率 80%. m.p. 94.2~96.5 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (s, 1H, ArH), 7.45~7.38 (m, 3H, ArH), 6.12 (br s, 1H, NH), 4.73 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, NHCH_2), 2.48 (s, 3H, ArCH_3), 2.31 (s, 3H, ArCH_3), 0.43 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.72, 144.91, 139.88, 139.37, 135.78, 134.53, 132.92, 130.00, 128.08, 127.77, 126.12, 43.36, 13.30, 12.74, 0.13. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNOSSi}$: C 58.01, H 6.30, N 3.98, S 9.11; found C 57.97, H 6.33, N 4.01, S 9.10.

N-(2-氯苄基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7h**): 黄色固体, 收率 77%. m.p. 126.5~126.7 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52~7.50 (m, 1H, ArH), 7.39~7.37 (m, 1H, ArH), 7.27~7.24 (m, 2H, ArH), 6.08 (br s, 1H, NH), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, NHCH_2), 2.32 (s, 3H, ArCH_3), 2.11 (s, 3H, ArCH_3), 0.24 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.64, 145.11, 139.23, 135.62, 135.31, 133.78, 133.02, 130.90, 129.50, 129.20, 127.19, 41.82, 13.30, 12.62, 0.01. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNOSSi}$: C 58.01, H 6.30, N 3.98, S 9.11; found C 58.03, H 6.28, N 4.04, S 9.15.

N-(4-氯苄基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7i**): 黄色固体, 收率 83%. m.p. 127.2~128.6 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.26 (m, 4H, ArH), 5.88 (br s, 1H, NH), 4.57~4.56 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, NHCH_2), 2.33 (s, 3H, ArCH_3), 2.14 (s, 3H, ArCH_3), 0.27 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.71, 145.02, 139.41, 136.38, 135.74, 133.51, 132.95, 129.49, 128.91, 43.33, 13.31, 12.75, 0.11; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNOSSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 374.0778, found 374.0774.

N-(3-甲氧基苄基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7j**): 黄色固体, 收率 76%. m.p. 83.1~85.2 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (dd, $J=6.8, 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.93~6.90 (m, 2H, ArH), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.90 (br s, 1H, NH), 4.57 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.32 (s, 3H, ArCH_3), 2.16 (s,

3H, ArCH_3), 0.28 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.65, 159.85, 145.22, 139.25, 139.23, 135.41, 132.96, 129.79, 120.28, 113.45, 113.30, 55.20, 44.04, 13.29, 12.70, 0.08. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SSi}$: C 62.21, H 7.25, N 4.03, S 9.23; found C 62.17, H 7.29, N 4.06, S 9.28.

N-(4-甲氧基苄基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7k**): 黄色固体, 收率 82%. m.p. 74.0~76.2 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.84 (br s, 1H, NH), 4.53 (d, $J=5.5$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.32 (s, 3H, ArCH_3), 2.14 (s, 3H, ArCH_3), 0.27 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.62, 159.09, 145.35, 139.20, 135.24, 133.02, 129.75, 129.49, 114.09, 55.27, 43.57, 13.28, 12.65, 0.08. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SSi}$: C 62.21, H 7.25, N 4.03, S 9.23; found C 62.23, H 7.21, N 4.07, S 9.26.

N-(异丙基)-4,5-二甲基-2-氯甲基二甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7l**): 淡黄色固体, 收率 81%. m.p. 105.6~106.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.54 (s, 1H, NH), 4.27~4.24 (m, 1H, NHCH), 3.06 (s, 2H, SiCH_2Cl), 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 2.16 (s, 3H, ArCH_3), 1.26 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, CHCH_3), 0.44 (s, 6H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.01, 146.89, 140.61, 132.59, 131.49, 41.89, 30.86, 22.79, 13.49, 12.81, -3.16. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ClNOSSi}$: C 51.37, H 7.30, N 4.61, S 10.55; found C 51.40, H 7.33, N 4.59, S 10.53.

N-(环丙基)-4,5-二甲基-2-氯甲基二甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7m**): 淡黄色固体, 收率 78%. m.p. 88.1~88.4 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.88 (s, 1H, NH), 3.30~3.26 (m, 2H, NHCH_2), 3.06 (s, 2H, SiCH_2Cl), 2.36 (s, 3H, ArCH_3), 2.19 (s, 3H, ArCH_3), 1.07~1.03 (m, 1H, NHCH_2CH), 0.56 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, CHHCHH), 0.43 (s, 6H, SiCH_3), 0.27 (d, $J=5.2$ Hz, 2H, CHHCHH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.22, 146.61, 140.64, 132.83, 131.41, 44.82, 30.87, 13.49, 12.80, 10.72, 3.59, -3.15. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNOSSi}$: C 53.22, H 7.02, N 4.43, S 10.15; found C 53.20, H 7.08, N 4.40, S 10.12.

N-(环丙基)-4,5-二甲基-2-氯甲基二甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7n**): 淡黄色固体, 收率 80%. m.p. 98.9~99.3 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.85 (s, 1H, NH), 3.06 (s, 2H, SiCH_2Cl), 2.89~2.86 (m, 1H, NHCH), 2.34 (s, 3H, ArCH_3), 2.14 (s, 3H, ArCH_3), 0.91~0.86 (m, 2H, CHHCHH), 0.61~0.57 (m, 2H, CHHCHH), 0.43 (s, 6H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.64, 146.14,

140.71, 132.62, 132.10, 30.89, 22.87, 13.46, 12.85, 6.69, -3.13. Anal. calcd for $C_{13}H_{20}ClNOSSi$: C 51.72, H 6.68, N 4.64, S 10.62; found C 51.70, H 6.71, N 4.66, S 10.60.

N-(氯乙基)-4,5-二甲基-2-氯甲基二甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7o**): 淡黄色固体, 收率 79%. m.p. 76.0~78.1 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.15 (s, 1H, NH), 3.80~3.72 (m, 4H, $NHCH_2CH_2Cl$), 3.06 (s, 2H, $SiCH_2Cl$), 2.37 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.22 (s, 3H, $ArCH_3$), 0.42 (s, 6H, $SiCH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.22, 167.24, 145.44, 140.90, 132.56, 43.93, 41.55, 30.83, 13.52, 13.01, -3.20. Anal. calcd for $C_{12}H_{19}Cl_2NOSSi$: C 44.44, H 5.90, N 4.32, S 9.89; found C 44.46, H 5.94, N 4.33, S 9.86.

N-(二氯苄基)-4,5-二甲基-2-氯甲基二甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**7p**): 淡黄色固体, 收率 85%. m.p. 143.1~144.4 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.51~7.49 (m, 1H, ArH), 7.40~7.38 (m, 1H, ArH), 7.29~7.25 (m, 2H, ArH), 6.19 (s, 1H, NH), 4.69 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, $NHCH_2$), 2.98 (s, 2H, $SiCH_2Cl$), 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.15 (s, 3H, $ArCH_3$), 0.36 (s, 6H, $SiCH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.96, 145.82, 140.73, 135.24, 133.74, 132.67, 132.60, 130.84, 129.57, 129.27, 127.21, 41.95, 30.79, 13.50, 12.92, -3.26. Anal. calcd for $C_{17}H_{21}Cl_2NOSSi$: C 52.84, H 5.48, N 3.62, S 8.30; found C 52.81, H 5.51, N 3.60, S 8.26.

3.3.5 *N*-取代-4,5-二甲基噻吩-3-甲酰胺 **9a**~**9d** 的合成

中间体 **8** 的合成参考文献[26], **9a**~**9d** 的合成参照 **7a**~**7k**.

N-异丙基-4,5-二甲基噻吩-3-甲酰胺(**9a**): 淡黄色固体, 收率 69%. m.p. 95.1~95.8 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26 (s, 1H, ArH), 5.62 (br s, 1H, NH), 4.25~4.20 (m, 1H, $NCHCH_3$), 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.26 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.25 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, $NCHCH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.64, 138.34, 134.74, 132.38, 122.09, 41.48, 22.89, 13.27, 12.77. Anal. calcd for $C_{10}H_{15}NOS$: C 60.88, H 7.66, N 7.10, S 16.25; found C 60.84, H 7.68, N 7.13, S 16.21.

N-(3-氯苄基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲酰胺(**9b**): 浅黄色固体, 收率 73%. m.p. 122.2~123.1 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33 (s, 1H, ArH), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.26~7.18 (m, 3H, ArH), 6.41 (br s, 1H, NH), 4.51 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, $NHCH_2$), 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.27 (s, 3H, $ArCH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.25, 140.48, 137.21, 134.94, 134.46, 132.64, 129.94, 127.67, 127.57, 125.75, 122.95, 42.98, 13.26, 12.87. Anal. calcd for

$C_{14}H_{14}ClNOS$: C 60.10, H 5.04, N 5.01, S 11.46; found C 60.09, H 5.08, N 5.03, S 11.43.

N-(3-甲氧基苄基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲酰胺(**9c**): 浅黄色固体, 收率 81%. m.p. 107.4~107.8 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.31 (s, 1H, ArH), 7.26 (dd, $J=6.8$, 6.8 Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.87 (s, 1H, ArH), 6.83 (dd, $J=2.4$, 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.20 (br s, 1H, NH), 4.55~4.54 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, $NHCH_2$), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.29 (s, 3H, $ArCH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.17, 159.87, 139.89, 137.61, 134.00, 132.61, 129.78, 122.69, 119.97, 113.30, 112.97, 55.23, 43.64, 13.28, 12.88. Anal. calcd for $C_{15}H_{17}NO_2S$: C 65.43, H 6.22, N 5.09, S 11.64; found C 65.40, H 6.25, N 5.06, S 11.62.

N-(环丙基甲基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲酰胺(**9d**): 淡黄色固体, 收率 79%. m.p. 87.6~88.6 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32 (s, 1H, ArH), 5.97 (br, 1H, NH), 3.26 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, $NHCH_2CH$), 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.27 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.05~1.01 (m, 1H, $NHCH_2CHCH_2$), 0.55~0.51 (m, 2H, $NHCH_2CHCH_2$), 0.27~0.25 (m, 2H, $NHCH_2CHCH_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.32, 138.08, 134.73, 132.44, 122.35, 44.44, 13.28, 12.80, 10.76, 3.42. Anal. calcd for $C_{11}H_{15}NOS$: C 63.12, H 7.22, N 6.69, S 15.32; found C 63.15, H 7.26, N 6.66, S 15.30.

3.4 目标化合物的生物活性测试

化合物的生物活性测试采用平皿测定菌丝生长速率法。首先, 取新鲜土豆去皮后称取 200 g, 切成小块后加入 1 L 蒸馏水。煮沸 20 min 后用纱布将土豆滤出, 向滤液中加入 20 g 葡萄糖和 15 g 琼脂, 待完全溶解后用蒸馏水定容至 1 L, 在 121 °C 下湿热灭菌 20 min, 制得 PDA 培养基。

然后, 吸取适当浓度的供试样品 1 mL 丙酮溶液和熔化并冷却至 50 °C 左右的 PDA 培养基 9 mL 倒入无菌培养皿中, 混合均匀后冷却至室温。将在 PDA 平板上培养 7 d 的小麦全蚀病菌病原菌用直径 5 mm 的打孔器制作成菌碟, 并将菌碟接种在含药的 PDA 平板中央, 以不含药的平板培养基为对照。每个药液浓度设 4 个重复, 在 20~25 °C 培养箱中避光培养 6 d, 调查菌落直径, 计算相对抑制率[相对抑制率=(空白对照菌落直径-药剂处理菌落直径)/空白对照菌落直径 $\times$ 100%]。

References

- [1] Cook, R. J. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* **2003**, 62, 73.
- [2] Wang, B. T.; Shang, H. S.; Li, Q.; Wang, F.; Li, G. B. *Acta Agric. Boreali-Occident. Sin.* **2005**, 14, 26 (in Chinese).
(王保通, 商鸿生, 李强, 王芳, 李高宝, 西北农业学报, **2005**,

- 14, 26.)
- [3] Freeman, J.; Ward, E. *Mol. Plant Pathol.* **2004**, *5*, 235.
- [4] Phillion, D. P.; Sant, K. A. V.; Walker, D. M. *WO 9524380*, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, *124*, 116873].
- [5] Phillion, D. P.; Braccolino, D. S.; Graneto, M. J.; Phillips, W. G.; Sant, K. A. V.; Walker, D. M.; Wong, S. C. *EP 538231*, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 160256].
- [6] Phillion, D. P.; Graneto, M. J.; Pratt, J. K.; Wong, S. C. *CA 2121917*, **1994** [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 213924].
- [7] Phillion, D.; Wong, S. C.; Shortt, B. *US 5486621*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 253325].
- [8] Moloney, B. A.; Hardy, D.; Saville-Stones, E. A. *WO 9942447*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 170272].
- [9] Mansfield, D. J.; Cooke, T.; Thomas, P. S.; Vors, J. P.; Coqueron, P. Y.; Briggs, G. G.; Lachaise, H. *EP 1389614*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 181332].
- [10] Michelotti, E. L.; Young, D. H. *US 5304572*, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 76155].
- [11] Wu, Q.; Wu, Q.; Zhang, Q.; Yang J. C.; Liu, C. L. *Agrochemicals* **2010**, *49*, 5 (in Chinese).
(吴峤, 伍强, 张茜, 杨吉春, 刘长令, 农药, **2010**, *49*, 5.)
- [12] Li, L.; Gu, F. L.; Zhu, K.; Qiu, H. Y. *J. Hangzhou Normal Univ. (Nat. Sci.)* **2011**, *10*, 52 (in Chinese).
(李莉, 顾峰雷, 诸坤, 邱化玉, 杭州师范大学学报(自然科学版), **2011**, *10*, 52.)
- [13] Hu, Y. G.; Lu, M. Y.; Song, H. L.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 295 (in Chinese).
(胡扬根, 吕茂云, 宋鹤丽, 丁明武, 有机化学, **2005**, *25*, 295.)
- [14] Liao, Q. B.; Liu, M. G.; Yu, L.; Zhu, M.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1582 (in Chinese).
(廖全斌, 刘明国, 喻兰, 朱敏, 丁明武, 有机化学, **2009**, *29*, 1582.)
- [15] Phillips, G.; Fevig, T. L.; Lau, P. H.; Klemm, G. H.; Mao, M. K.; Ma, C.; Gloeckner, J. A.; Clark, A. S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 357.
- [16] Fevig, T. L.; Phillips, W. G.; Lau, P. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2493.
- [17] Phillips, W. G.; Mao, M. K.; Ma, C.; Fevig, T. L. *WO 9962915*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *132*, 23082].
- [18] Mannam, S.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2457.
- [19] Shi, M.; Wang, C. J. *J. Chem. Res.* **2004**, 107.
- [20] Hermeling, D.; Schafer, H. J. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1151.
- [21] Bohlmann, F.; Bresinsky, E. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2109.
- [22] Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Wada, A.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1987.
- [23] Baharfar, R.; Baghbaniana, S. M.; Hosseinnia, R.; Bijanzadeh, H. *R. Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 567.
- [24] Roth, F.; Gyax, P.; Fräter, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1045.
- [25] Sun, B. J.; Yuan, H. X.; Xing, X. P.; Li, H. L. *J. Triticeae Crops* **2008**, *28*, 709 (in Chinese).
(孙炳剑, 袁虹霞, 邢小萍, 李洪连, 麦类作物学报, **2008**, *28*, 709.)
- [26] Hawker, D. D.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5763.

(Zhao, C.)