腺苷酸琥珀酸合成酶双基抑制剂类似物的合成及生物活性

刘斌 孔令青 董宏波 王明安*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 以丁内酯为原料, 通过缩合、水解、亚胺化、关环、还原、偶联、甲酰化以及脱保护等反应设计并探索了腺苷酸琥珀酸合成酶双基抑制剂类似物的合成方法, 目标化合物的结构经 ^1H NMR 和 HR-ESI-MS 数据进行表征. 初步生物活性测试结果表明, 目标化合物在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对油菜和稗草具有较弱的抑制活性.

关键词 腺苷酸琥珀酸合成酶; 双基抑制剂; Hadacidin; 合成; 除草活性

Synthesis and Herbicidal Activity of Adenylosuccinate Synthetase Bisubstrate Hybrid Inhibitor Analogues

Liu, Bin Kong, Lingqing Dong, Hongbo Wang, Ming'an*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract The adenylosuccinate synthetase (AdSS) bisubstrate hybrid inhibitor analogues 5-(4-hydroxybenzyl)- N^3 -[5-ethoxycarbonyl-4-(N -formylhydroxyamino)pentyl]-hydantoin benzoates containing the structural moiety of hadacidin were designed and synthesized via Claisen condensation, hydrolysis decarboxylation, imidization, acid-catalyzed ring closure, borane reduction, Mitsunobu coupling reaction, formylation and deprotection used 1,4-butyrolactone as raw materials. Their structures were characterized with ^1H NMR and HR-ESI-MS data. The preliminary and greenhouse test results showed that these compounds only exhibited weak inhibition against *E. rugalli* and *B. campestris* at the concentration of 100 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords adenylosuccinate synthetase; bisubstrate hybrid inhibitor; hadacidin; synthesis; herbicidal activities

腺苷酸琥珀酸合成酶(Adenylosuccinate synthetase, AdSS)是存在于植物、细菌以及肿瘤细胞中嘌呤生物合成前体的一种关键酶^[1~4], 在药物化学和农药化学研究中具有重要的作用. 近年来发现一些 AdSS 酶抑制剂已经用作抗肿瘤药物的有效成分, 而针对 AdSS 酶的抑制剂类抗肿瘤药物开发是国际上的一个研究热点^[2,5], 在此本文不必细述. 早期发现 AdSS 酶抑制剂 hadacidin 可以显著抑制植物的生长发育^[6], 但是一直未得到足够关注, 自从 Nakajima 等^[7]发现天然产物 hydantocidin 具有高效的非选择性除草活性以来, 人们探索了 hydantocidin 的全合成方法、作用机制、作用靶标及其与靶标 AdSS 酶复合物的晶体结构, 推动了 AdSS 酶抑制剂在新药创制中的研究步伐, 本文作者对此已作过综述^[8]. 本课题组^[9]曾利用距离几何学、分子间氢键等分析肌苷单磷酸(IMP)识别 AdSS 的活性位点, 同时利用分

子对接、分子力学优化及分子动力学模拟等方法进行理论预测, 结果显示 Hydantocidin 5'-phosphate 与底物 IMP 竞争而产生抑制活性, 与 Walters 等^[10]报道的抑制机制一致, 同时指出磷酸基团在抑制剂与酶蛋白的结合中有重要的作用, 在此基础上我们设计合成了一些新的 AdSS 酶抑制剂, 生物活性测试结果表明部分化合物显示出良好的除草活性^[11].

双基或多基抑制剂(bisubstrate hybrid inhibitor, or multisubstrate inhibitor)的概念最早在药物化学领域中由 Lienhard 等^[12]提出. 近年来随着越来越多蛋白分子的三维溶液结构和晶体结构得到阐明, 为相关的生理作用机理提供了分子水平上的依据, 极大地推动了药物分子的研究和发现步伐. 从酶蛋白结构出发并结合计算机技术, 不断有新的酶抑制剂的设计思路出现, 其中双基抑制剂(bisubstrate hybrid inhibitor)的设计策略在不少药物

* E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received June 24, 2015; revised August 17, 2015; published online August 26, 2015.

Project supported by National Natural Science foundation of China (No. 20772150) and National Key Technologies R&D Program of China (No. 2011BAE06B04).

国家自然科学基金(No. 20772150)和国家十二五科技支撑计划(No. 2011BAE06B04)资助项目.

靶标的研究中得到推广使用^[13]. 在 AdSS 酶抑制剂的的研究中, 先后由 Hanessian^[14]和 Wrasidlo 等^[5,15]合成了 AdSS 酶双基抑制剂, 结果发现它们的 AdSS 酶抑制活性得到显著提高, 如 Hanessian 等^[14]将 hydantocidin 与 hadacidin 交联在一起合成的 AdSS 酶双基抑制剂, 其对大肠杆菌 AdSS 的抑制活性提高到 hydantocidin 的 15.7 倍, hadacidin 的 81.4 倍, 其对小麦 AdSS 的抑制活性提高到 hydantocidin 的 6.8 倍, hadacidin 的 60 倍, 但是关键中间体的合成原料难得、试剂昂贵、分离困难, 至今未能实现它们的工业化生产. 继续课题组^[11]已有的研究工作, 为了发现具有较高除草活性的先导化合物, 本文将双基抑制剂的理念用于 AdSS 酶抑制剂的分子设计, 将 AdSS 酶抑制剂 hadacidin 的结构片段设计在前期发现的一些分子中, 并探讨该类化合物新的合成策略, 化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的设计及合成方法

为了高效的合成 AdSS 双基抑制剂类似物, 参照文献我们最初设计合成化合物 **7** 作为关键中间体(Scheme 2), 但是在顺利制备得到化合物 **4** 和 5-溴-2-羟基亚胺基戊酸的顺反异构体混合物 **5** 后, 由于混合物 **5** 难以溶解, 很难进行下一步的氰基硼氢化钠还原反应只好放弃. 于是又设计合成化合物 **9** 作为关键中间体再转化成中间体 **7**, 这条路线也是在顺利制备得到化合物 **8** 和 5-羟基-2-羟基亚胺基戊酸的顺反异构体混合物 **9** 后, 同样难以顺利地进行氰基硼氢化钠还原反应也只好放弃. 考虑到化合物的极性较大对分离造成的困难, 可以将羟基用苄基保护起来有利于分离纯化, 于是又设计将化合物 **8** 与苄氧羟胺反应, 结果证明得到了化合物 **2** 和 **11** 的混合物,

图式 1 AdSS 双基抑制剂类似物的合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of AdSS bisubstrate hybrid inhibitor analogues

图式 2 关键中间体的合成

Scheme 2 Synthesis of key intermediates

后来通过加入苯甲醇并 DCC/DMAP 体系进行苄酯化以进一步降低极性, 结果意外地发现全部转化成了化合物 **2**, 在 pH 为 4 左右的条件下化合物 **2** 进行氰基硼氢化钠还原反应时又得到化合物 **2** 和 **11** 的甲酯的混合物, 双键没有变化。

从前面的亚胺化反应、苄酯化反应和还原反应的处理过程看, 2-苄氧基亚胺基-1,5-戊内酯(**2**)较 5-羟基-2-苄氧基亚胺基戊酸(**11**)及其酯更加稳定, 但是在酸性条件下 **2** 容易开环为 **11**, 而在后处理过程中的加热可能导致 **11** 重新关环为内酯 **2**, 说明化合物 **2** 是一个稳定的中间体。在此基础上, 作者尝试将化合物 **2** 和 **11** 的混合物分别用对甲苯磺酸吡啶盐、浓盐酸以及对甲苯磺酸在室温和加热回流条件下催化关环, 结果发现对甲苯磺酸在室温就可以全部将它们转化为内酯 **2**, 而对甲苯磺酸吡啶盐和浓盐酸则难以实现完全转化。据此设计了从化合物 **1** 到化合物 **2** 的三步一锅法反应, 结果证明该方法非常成功, 三步反应的总收率达到了 70%。如上所述化合物 **2** 不能被氰基硼氢化钠还原, 经文献查阅发现硼烷吡啶络合物^[16]和硼烷三甲胺络合物^[17]两种还原剂能够将羧酸酯的 α -苄氧亚氨基还原为苄氧氨基, 而化合物 **2** 在酸性甲醇体系中也会开环生成 **11** 的甲酯, 故采用酸性条件下以硼烷三甲胺络合物为还原剂在乙醇体系中进行酯交换和还原反应, 结果顺利地制得了关键化合物 **3**。化合物 **3** 与原有^[11]的中间体酯 **1a**~**6a** 进行偶联反应获得了腺苷酸琥珀酸合成酶双基抑制剂类似物 **BHIA1**~**BHIA6**, 然后再 **BHIA1**~**BHIA6** 经甲酸-乙酸酐甲酰化反应得到双基抑制剂类似物 **BHIA7**~**BHIA12**, 后者经 Pd/C 氢化脱除苄基最后得到了目标化合物 **BHIA13**~**BHIA18**。我们曾经通过使用不同的碱试图水解 **BHIA13**~**BHIA18** 得到末端为羧酸的化合物, 结果末端酯基和母体酚酯部分均水解脱掉了, 这些化合物都没有生物活性, 所以保留母体酚酯部分是必要的。鉴于化合物 **3** 的手性碳原子构型可能对目标化合物生物活性产生较大影响^[14], 在本文合成了消旋体的基础上, 作者对化合物 **2** 的不对称还原反应进行了有益探索, 相关结果将另文发表。

1.2 目标化合物的图谱分析

关键中间体化合物 **3** 的 ¹H NMR 谱中: 由于 2 位碳为手性原子, 3,4 位碳上质子不等价在 δ 1.78~1.47 范围内为复杂的多重峰, 2 位碳和 5 位碳上的三个质子在 δ 3.63~3.53 范围内也为复杂的多重峰, 其余苯环、亚甲基及乙酯质子未见异常; 中间体化合物 **3** 与酯 **1a**~**6a** 偶联获得的双基抑制剂类似物 **BHIA1**~**BHIA6**, 除苯环、亚甲基及乙酯质子易于识别外, 通过与中间体比较发现 2, 3, 4 位碳上质子没有明显位移, 5 位碳上的二个

质子则向高场移动以三重峰形式出现在 δ 3.45, 8 位碳上的质子以双二重峰形式出现在 δ 4.25 并与乙酯的亚甲基质子峰重叠在一起, 9 位碳上的两个质子磁不等价分别在 δ 3.26 和 2.88 以双二重峰形式出现; 当化合物 **BHIA1**~**BHIA6** 甲酰化后得到的 **BHIA7**~**BHIA12**, 其 ¹H NMR 谱与 **BHIA1**~**BHIA6** 十分相似, 但是会导致 2 位和苄基的亚甲基质子位移向低场移动, 同时由于甲酰胺的部分双键性质使得谱图更加复杂, 这与文献报道的类似甲酰胺衍生物复杂的 ¹H NMR 谱相似^[18]; 当化合物 **BHIA7**~**BHIA12** 脱除苄基保护后得到的 **BHIA13**~**BHIA18**, 其 ¹H NMR 谱与 **BHIA7**~**BHIA12** 相比较十分相似, 只是减少了苄基的质子峰。所有化合物的 HR-ESI-MS 谱中, 均可以获得它们的准分子离子 $[M+H]^+$ 峰的精确质量并与理论计算值吻合, 如化合物 **BHIA13** 的 HR MS m/z C₂₅H₂₇N₃O₈ $[M+H]^+$, 计算值为 498.1871, 测定值为 498.1863。

1.3 目标化合物的除草活性

选择以油菜 (*Brassica campestris*) 和稗草 (*Echinochloa crusgalli*) 作为靶标植物, 参照前文^[11]采用油菜平皿法和稗草小杯法测试了化合物的除草活性, 并选择以油菜、稗草、苋菜 (*Amaranthus tricolor*) 和马塘 (*Digitaria sanguinalis*) 为靶标植物对化合物以土壤处理和茎叶处理方式进行了盆栽实验, 以草甘膦为阳性对照, 表 1 显示了化合物 **1a**~**6a** 和目标化合物 **BHIA13**~**BHIA18** 对它们的除草活性, 由于中间化合物 **BHIA1**~**BHIA6** 和 **BHIA7**~**BHIA12** 分子中缺少活性基团甲酰基或含有苄基保护基, 并未测试它们的除草活性。从表 1 可以看出, 在平皿法和小杯法测试结果中, 化合物 **1a**~**6a** 和 **BHIA13**~**BHIA18** 对油菜显示了一定的抑制活性但抑制率都不高, 而它们对稗草基本没有抑制活性; 而在盆栽实验结果中, 化合物 **1a**~**6a** 对油菜、苋菜和马塘完全无抑制活性, **BHIA13**~**BHIA18** 对油菜、苋菜和马塘显示出较弱的抑制活性, 化合物 **1a**~**6a** 和 **BHIA13**~**BHIA18** 对稗草均显示了一定的抑制活性。我们可以看出, 化合物 **1a**~**6a** 与 **BHIA13**~**BHIA18** 相比, 它们的除草活性没有明显改善, 这可能与 **BHIA13**~**BHIA18** 的 2 位碳为手性原子但本文合成的是消旋体混合物有关, 也与分子中 hadacidin 片段的羧基为酯而不是羧基以及与母体化合物 **1a**~**6a** 的抑制活性较差密切相关。这些结果提示, 在 AdSS 双基抑制剂类化合物的分子设计中, 一方面将 hadacidin 片段设计为光活性的结构将有利于生物活性的提高^[14,15], 另一方面母体化合物本身生物活性的好坏将决定设计合成的双基抑制剂类化合物生物活性的优劣。

表 1 化合物 BHIA13~18 的除草活性(抑制率/%)

Table 1 The herbicidal activities of target compounds BHIA13~18 (inhibition rate/%)

Compd.	油菜		稗草		油菜	苋菜	稗草	马唐
	10 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$				
Ester 1a	0	5.9	0	0	0	0	0	0
Ester 2a	0	0	0	0	0	0	5.0	0
Ester 3a	13.5	25.5	0	0	0	0	10.0	0
Ester 4a	13.2	32.3	0	5.0	0	0	12.0	0
Ester 5a	0	1.0	0	3.0	0	0	10.0	0
Ester 5a	11.8	33.8	0	0	0	0	3.0	0
BHIA13	0	10.4	0	2.0	5.0	0	15.0	5.0
BHIA14	0	17.4	0	0	5.0	0	0	0
BHIA15	0	10.1	0	3.0	5.0	10.0	0	0
BHIA16	0	9.0	0	3.0	0	5.0	20.0	0
BHIA17	0	4.5	0	0	0	0	0	0
BHIA18	0	8.7	0	0	10.0	10.0	10.0	0

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Yanagimoto 显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂, 化学位移用 δ 表示; Agilent 1100 LC-MSD-Trap 质谱仪 (ESI-MS), Bruker Apex II 高分辨质谱仪. 本实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300 目), 所用试剂均为国产或进口分析纯, 无水溶剂用常规方法干燥处理.

2.2 化合物的合成

2.2.1 2-乙氧草酰基-1,4-丁内酯(1)的合成

中间体 1 参照文献[19]方法合成, 无色油状液体, 收率为 84%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.92 (s, 1H), 4.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

2.2.2 2-苄氧亚氨基-1,5-戊内酯(2)的合成

在 500 mL 的三口瓶中加入 12.1 g (65 mmol) 2-乙氧草酰基-1,4-丁内酯, 再加入 80 mL 2 mol/L H_2SO_4 溶液中, 搅拌下加热回流 5 h. 冷却后, 用 20% NaOH 溶液调 pH 至 7~8, 缓慢滴加 60 mmol 苄基羟胺溶液(4 h), 室温搅拌过夜, TLC 监测苄基羟胺原料点消失, 调节 pH 至 12, 乙醚洗涤两次后, 再将水相调至 pH=1, 用 1.2 L 二氯甲烷萃取三次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 有机相直接加入 2000 mL 单口瓶中, 再加入 200 mg 对甲苯磺酸, 室温搅拌过夜, 减压浓缩至 500 mL, 用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液各洗一次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 母液经旋蒸浓缩得微黄色油状产物 2 9.95 g, 收率 70%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.34 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.35 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.03~1.95 (m,

2H). HR-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220.0968, found 220.0968.

2.2.3 2-苄氧氨基-5-羟基戊酸乙酯(3)的合成

在 150 mL 的圆底烧瓶中将 2.19 g (10 mmol) 2-苄氧亚氨基-1,5-戊内酯溶于 40 mL 无水乙醇, 加入 25 mL 7 mol/L HCl/EtOH 溶液, 常温搅拌 30 min, 加入 1.15 g (15 mmol)三甲胺硼烷络合物(95%), 常温搅拌 8 h 后, 再补加 1.15 g 三甲胺硼烷络合物继续搅拌反应, TLC 监测至 2-苄氧亚氨基-1,5-戊内酯消失, 停止搅拌, 在冰水浴中以 20%氢氧化钠溶液调 pH 至 8, 用 200 mL 二氯甲烷萃取三次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 母液浓缩后经硅胶柱层析分离, 以二氯甲烷/乙醇体系为洗脱剂进行梯度洗脱得产物无色油状物 3 1.56 g, 收率 58%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.30 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.63~.53 (m, 3H), 1.78~1.47 (m, 4H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.8, 137.5, 128.4, 128.3, 127.8, 76.0, 63.6, 62.2, 61.0, 29.6, 26.7, 14.2. HR-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.1543, found 268.1542.

2.2.4 2-苄氧氨基-5-羟基戊酸乙酯(3)的 Mitsunobu 偶联反应

将 0.59 g (2.2 mmol) 2-苄氧氨基-5-羟基戊酸乙酯、0.66 g (2 mmol) 5-(4-羟基苄基)-2,4-咪唑啉二酮邻氟苯甲酸酯及 0.74 g (2.8 mmol)三苯基膦(PPh_3)依次加入到 100 mL Schlenk 瓶中, 在氮气保护下加入重蒸四氢呋喃 40 mL, 常温下搅拌溶解. 用注射器分次加入 0.58 g (2.8 mmol)偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD), 开始加入 DIAD 时体系变成黄色, 搅拌后黄色褪去, 再继续加入 DIAD, 重复直至 DIAD 加完(约 20 min), 体系呈黄色, 常温搅拌 12 h, TLC 监测直至 5-(4-羟基苄基)-2,4-咪唑啉二酮邻氟苯甲酸酯荧光点消失, 停止搅拌反应, 减压脱除溶剂,

残余物经硅胶柱层析分离(200~300 目), 以石油醚/无水乙醇为洗脱剂进行梯度洗脱, 浓缩得 0.68 g 无色粘稠液体 **BHIA3**, 收率 59%。采用相同方法合成化合物 **BHIA1**~**BHIA6**。

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮苯甲酸酯(**BHIA1**): 无色油状液体, 收率 61%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.19~8.16 (m, 2H), 7.66~7.61 (m, 1H), 7.52~7.47 (m, 2H), 7.33~7.15 (m, 9H), 5.95 (brs, 1H), 5.68 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23~4.16 (m, 3H), 3.57 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.43 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J*=14.0, 3.7 Hz, 1H), 2.91~2.83 (m, 1H), 1.65~1.39 (m, 4H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₃₁H₃₄N₃O₇ [M+H]⁺ 560.2391, found 560.2381.

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-甲氧基苯甲酸酯(**BHIA2**): 无色油状液体, 收率 96%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.02~7.99 (m, 1H), 7.57~7.51 (m, 1H), 7.32~7.15 (m, 9H), 7.05~7.00 (m, 2H), 5.95 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.75 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23~4.16 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.42 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.25 (dd, *J*=14.0, 3.7 Hz, 1H), 2.90~2.81 (m, 1H), 1.69~1.39 (m, 4H), 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₃₂H₃₆N₃O₈ [M+H]⁺ 590.2497, found 590.2486.

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-氟苯甲酸酯(**BHIA3**): 无色油状液体, 收率 59%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.10~8.05 (m, 1H), 7.60~7.57 (m, 1H), 7.32~7.16 (m, 11H), 6.05 (brs, 1H), 5.88 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23~4.16 (m, 3H), 3.57 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.42 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.26 (dd, *J*=14.0, 3.7 Hz, 1H), 2.95~2.82 (m, 1H), 1.58~1.44 (m, 4H), 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₃₁H₃₃FN₃O₇ [M+H]⁺ 578.2297, found 578.2289.

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-氯苯甲酸酯(**BHIA4**): 无色油状液体, 收率 81%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.04~8.00 (m, 1H), 7.53~7.46 (m, 2H), 7.40~7.18 (m, 10H), 6.04 (brs, 1H), 5.69 (brs, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23~4.15 (m, 3H), 3.58 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.43 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J*=14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.92~2.84 (m, 1H), 1.64~1.41 (m, 4H), 1.26 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₃₁H₃₃ClN₃O₇ [M+H]⁺ 594.2002, found 594.1992.

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-甲基苯甲酸酯(**BHIA5**): 无色油状液体, 收率 65%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.16~8.12 (m,

1H), 7.50~7.44 (m, 1H), 7.32~7.14 (m, 11H), 6.00 (brs, 1H), 5.76 (brs, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23~4.16 (m, 3H), 3.57 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.43 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J*=14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.91~2.83 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.64~1.38 (m, 4H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₃₂H₃₆N₃O₇ [M+H]⁺ 574.2548, found 574.2539.

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-三氟甲基苯甲酸酯(**BHIA6**): 无色油状液体, 收率 57%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.98~7.94 (m, 1H), 7.83~7.80 (m, 1H), 7.70~7.65 (m, 2H), 7.32~7.19 (m, 9H), 6.02 (brs, 1H), 5.75 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23~4.16 (m, 3H), 3.58 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.44 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J*=14.0, 3.7 Hz, 1H), 2.91~2.82 (m, 1H), 1.67~1.26 (m, 4H), 1.24 (t, *J*=6.5 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₃₂H₃₃F₃N₃O₇ [M+H]⁺ 628.2265, found 628.2249.

2.2.5 5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮苯甲酸酯的甲酰化反应

100 mL 单口瓶中加入 0.68 g (1.2 mmol) **BHIA3** 及 10 mL 二氯甲烷, 搅拌溶解后, 加入 4 mL 无水甲酸, 搅拌均匀后再滴加 1 mL 乙酸酐, 5 min 内滴完, 常温搅拌 2 h, TLC 监测原料荧光点消失, 体系置于冷水浴中, 加入 10 mL 水, 用 20%氢氧化钠溶液调 pH 至 6~7, 二氯甲烷萃取三次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压脱除溶剂得 0.66 g 粗品, 残余物经硅胶柱层析(100~200 目), 以二氯甲烷/无水甲醇/乙酸(体积比为 150:2:1)为洗脱剂洗脱, 得微无色粘稠液体 **BHIA9** 0.60 g, 收率为 84%。采用相同方法合成化合物 **BHIA7**~**BHIA12**。

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-*N*-甲酰基-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮苯甲酸酯(**BHIA7**): 无色油状液体, 收率 73%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.67~7.62 (m, 1H), 7.54~7.49 (m, 2H), 7.38~7.35 (m, 5H), 7.25 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.25~4.17 (m, 3H), 3.49 (brs, 2H), 3.32 (dd, *J*=13.6, 3.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J*=13.6, 8.8 Hz, 1H), 1.97 (brs, 2H), 1.60 (brs, 2H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₃₂H₃₄N₃O₈ [M+H]⁺ 588.2340, found 588.2339.

5-对羟基苄基-*N*³-(5-乙氧羰基-4-*N*-甲酰基-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-甲氧基苯甲酸酯(**BHIA8**): 无色油状液体, 收率 87%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.56~7.51 (m, 1H), 7.35 (brs, 5H), 7.26~7.01 (m, 6H), 5.49 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.25~4.17 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.49

(brs, 2H), 3.32 (dd, $J=13.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=13.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.96 (brs, 2H), 1.61 (brs, 2H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $C_{33}H_{36}N_3O_9$ $[M+H]^+$ 618.2446, found 618.2434.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-氟苯甲酸酯(**BHIA9**): 无色油状液体, 收率 84%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.24 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.64~7.56 (m, 1H), 7.37 (brs, 5H), 7.29~7.16 (m, 6H), 5.87 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.24~4.17 (m, 3H), 3.47 (brs, 2H), 3.24 (dd, $J=13.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=13.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.95 (brs, 2H), 1.62 (brs, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $C_{32}H_{33}FN_3O_8$ $[M+H]^+$ 606.2246, found 606.2236.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-氯苯甲酸酯(**BHIA10**): 无色油状液体, 收率 77%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55~7.46 (m, 2H), 7.39 (brs, 5H), 7.26~7.17 (m, 5H), 5.87 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.30~4.16 (m, 3H), 3.47 (brs, 2H), 3.22 (dd, $J=13.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.94 (brs, 2H), 1.61 (brs, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $C_{32}H_{33}ClN_3O_8$ $[M+H]^+$ 622.1951, found 622.1941.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-甲基苯甲酸酯(**BHIA11**): 无色油状液体, 收率 71%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50~7.45 (m, 1H), 7.36 (brs, 5H), 7.30~7.14 (m, 6H), 5.73 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.24~4.12 (m, 3H), 3.49 (brs, 2H), 3.24 (dd, $J=13.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=13.6, 8.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.97 (brs, 2H), 1.65 (brs, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $C_{33}H_{36}N_3O_8$ $[M+H]^+$ 602.2497, found 602.2482.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-三氟甲基苯甲酸酯(**BHIA12**): 无色油状液体, 收率 82%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.25 (s, 1H), 7.97~7.94 (m, 1H), 7.83~7.80 (m, 1H), 7.71~7.66 (m, 1H), 7.36 (brs, 5H), 7.26~7.16 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.24~4.12 (m, 3H), 3.49 (brs, 2H), 3.25 (dd, $J=13.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=13.6, 8.5$ Hz, 1H), 1.98 (brs, 2H), 1.62 (brs, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $C_{33}H_{33}F_3N_3O_8$ $[M+H]^+$ 656.2214, found 656.2202.

2.2.6 5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4-苄氧氨基)戊基-2,4-咪唑二酮苯甲酸酯的脱苄基反应

在 100 mL Schlenk 瓶中, 将 0.60 g (1.0 mmol) **BHIA9** 溶于 20 mL 无水甲醇中, 加入 10% Pd/C 120 mg, 将瓶中空气反复置换为氢气后, 开始缓慢通入氢气, 10 h 后, TLC 监测原料点消失, 停止搅拌, 过滤, 减压脱除溶剂, 残余物经柱层析分离纯化, 以二氯甲烷/无水甲醇/乙酸(体积比为 150:2:1)为洗脱剂洗脱得无色油状液体 **BHIA15**, 0.26 g, 收率 51%. 采用相同方法合成化合物 **BHIA13**~**BHIA18**.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基羟氨基)戊基-2,4-咪唑二酮苯甲酸酯(**BHIA13**): 无色油状液体, 收率 60%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.48 (brs, 0.5H), 8.18~8.14 (m, 2H), 8.00 (brs, 0.5H), 7.66~7.61 (m, 1H), 7.54~7.47 (m, 2H), 7.28~7.10 (m, 4H), 6.55 (brs, 1H), 4.30 (brs, 1H), 4.20~4.14 (m, 2H), 3.48 (brs, 2H), 3.28~3.20 (m, 1H), 3.02~2.92 (m, 1H), 1.91 (brs, 2H), 1.59 (brs, 2H), 1.31~1.21 (m, 3H). HR-MS calcd for $C_{25}H_{28}N_3O_8$ $[M+H]^+$ 498.1871, found 498.1863.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基羟氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-甲氧基苯甲酸酯(**BHIA14**): 无色油状液体, 收率 38%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45 (brs, 0.5H), 8.08~8.04 (m, 1H), 8.01 (brs, 0.5H), 7.57~7.53 (m, 1H), 7.27~7.24 (m, 2H), 7.12~7.00 (m, 4H), 6.79 (brs, 1H), 4.35 (brs, 1H), 4.21~4.16 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (brs, 2H), 3.28~3.20 (m, 1H), 3.01~2.92 (m, 1H), 1.87 (brs, 2H), 1.51 (brs, 2H), 1.25~1.18 (m, 3H). HR-MS calcd for $C_{26}H_{30}N_3O_9$ $[M+H]^+$ 528.1977, found 528.1967.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基羟氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-氟苯甲酸酯(**BHIA15**): 无色油状液体, 收率 51%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.47 (brs, 0.5H), 8.17~8.09 (m, 1H), 8.02 (brs, 0.5H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.30~7.17 (m, 6H), 6.25 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 4.21~4.16 (m, 2H), 3.46 (brs, 2H), 3.26~3.20 (m, 1H), 3.00~2.90 (m, 1H), 1.86 (brs, 2H), 1.48 (brs, 2H), 1.29~1.20 (m, 3H). HR-MS calcd for $C_{25}H_{27}FN_3O_8$ $[M+H]^+$ 516.1777, found 516.1762.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4- N -甲酰基羟氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-氯苯甲酸酯(**BHIA16**): 无色油状液体, 收率 44%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.46 (brs, 0.5H), 8.18~8.15 (m, 1H), 8.02 (brs, 0.5H), 7.64~7.61 (m, 1H), 7.53~7.38 (m, 2H), 7.27~7.24 (m, 2H), 7.19~7.13 (m, 2H), 6.51 (brs, 1H), 4.27 (brs, 1H), 4.26~4.12 (m, 2H), 3.47 (brs, 2H), 3.28~3.22 (m, 1H), 2.97~2.90

(m, 1H), 1.85 (brs, 2H), 1.52 (brs, 2H), 1.33~1.22 (m, 3H). HR-MS calcd for $C_{25}H_{27}ClN_3O_8$ $[M+H]^+$ 532.1475, found 532.1481.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4-N-甲酰基羟氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-甲基苯甲酸酯(BHIA17): 无色油状液体, 收率 41%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.47 (brs, 0.5H), 8.15~8.11 (m, 1H), 7.98 (brs, 0.5H), 7.51~7.45 (m, 1H), 7.34~7.25 (m, 4H), 7.15~7.10 (m, 2H), 6.50 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 4.22~4.14 (m, 2H), 3.48 (brs, 2H), 3.28~3.20 (m, 1H), 2.99~2.93 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.90 (brs, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.28~1.21 (m, 3H). HR-MS calcd for $C_{26}H_{30}N_3O_8$ $[M+H]^+$ 512.2027, found 512.2018.

5-对羟基苄基- N^3 -(5-乙氧羰基-4-N-甲酰基羟氨基)戊基-2,4-咪唑二酮-2-三氟甲基苯甲酸酯(BHIA18): 无色油状液体, 收率 58%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.46 (brs, 0.5H), 8.05~8.01 (m, 1H), 7.95 (brs, 0.5H), 7.84~7.81 (m, 1H), 7.70~7.67 (m, 1H), 7.39~7.27 (m, 2H), 7.19~7.13 (m, 2H), 6.51 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 4.25~4.14 (m, 2H), 3.46 (brs, 2H), 3.29~3.20 (m, 1H), 3.00~2.91 (m, 1H), 1.89 (brs, 2H), 1.58 (brs, 2H), 1.31~1.21 (m, 3H). HR-MS calcd for $C_{26}H_{27}F_3N_3O_8$ $[M+H]^+$ 566.1745, found 566.1733.

辅助材料(Supporting Information) 化合物的 1H NMR 和 HR-MS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Fonné-Pfister, R.; Chemla, P.; Ward, E.; Girardet, M.; Kreuz, K. E.; Honzatko, R. B.; Fromm, H. J.; Schar, H. P.; Grütter, M. G.; Cowan-Jacob, S. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 9431. (b) Poland, B. W.; Silva, M. M.; Serra, M. A.; Cho, Y.; Kim, K. H.; Harris, E. M.; Honzatko, R. B. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 25334. (c) Poland, B. W.; Hou, Z. L.; Bruns, C.; Fromm, H. J.; Honzatko, R. B. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 15407. (d) Cseke, C. T.; Gerwick, B. C.; Crouse, B. C.; Murdoch, M. G.; Green, S. B.; Heim, D. R. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1996**, *55*, 210. (e) Prade, L.; Cowan-Jacob, S. W.; Chemla, P.; Potter, S.; Ward, E.; Fonné-Pfister, R. *J. Mol. Biol.* **2000**, *296*, 569. (f) Poland, B. W.; Lee, S.; Subramanian, M. V.; Siehl, D. L.; Anderson, R. J.; Fromm, H. J.; Honzatko, R. B. *Biochemistry* **1996**, *35*, 15753.
- [2] Tibrewal, N.; Elliott, G. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 517.
- [3] Boitz, J. M.; Strasser, R.; Yates, P. A.; Jardim, A.; Ullman, B. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 8977.
- [4] Wiest, A.; McCarthy, A. J.; Schnittker, R.; McCluskey, K. *J. Genet.* **2012**, *91*, 199.
- [5] Wrasidlo, W.; Elliott, G. I.; Carson, D. A.; Rosenbach, M. *WO 2009023495*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 252697].
- [6] (a) Gray, R. A.; Gauger, G. W.; Dulaney, E. L.; Kaczka, E. A.; Woodruff, H. B. *Plant Physiol.* **1964**, *39*, 204. (b) Hatch, M. D. *Phytochemistry* **1967**, *6*, 115.
- [7] Nakajima, N.; Itoi, K.; Takamatsu, Y.; Kinoshita, T.; Okazaki, T.; Kawakubo, K.; Shindo, M.; Honma, T.; Tohjigamori, M.; Haneishi, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293.
- [8] (a) Wang, J. M.; Han, J. T.; Kuang, Y.; Jin, S. H.; Wang, M. A. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2008**, *10*, 392 (in Chinese). (王进敏, 韩金涛, 匡宇, 金淑惠, 王明安, 农药学报, **2008**, *10*, 392.) (b) Wang, J. M.; Kuang, Y.; Han, J. T.; Jin, S. H.; Wang, M. A. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2009**, *11*, 1 (in Chinese). (王进敏, 匡宇, 韩金涛, 金淑惠, 王明安, 农药学报, **2009**, *11*, 1.)
- [9] (a) Walters, E. W.; Lee, S.-F.; Niderman, T.; Bernasconi, P.; Subramanian, M. V.; Siehl, D. L. *Plant Physiol.* **1997**, *114*, 549. (b) Siehl, D. L.; Subramanian, M. V.; Walters, E. W.; Lee, S. F.; Anderson, F. J.; Toschi, A. G. *Plant Physiol.* **1996**, *110*, 753.
- [10] Wang, Y. P.; Wang, M. A.; Du, F. P.; Li, X. D.; Yao, G. W.; Zhang, P. D.; Lu, H. Z. *Chem. J. Chin. Univ.* **2010**, *31*, 336 (in Chinese). (汪月鹏, 王明安, 杜凤沛, 李向东, 姚广伟, 张潘丹, 路慧哲, 高等学校化学学报, **2010**, *31*, 336.)
- [11] Lienhard, G. E.; Secemski, I. I. *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 1121.
- [12] (a) Xu, Z. H.; Wang, J. M.; Han, J. T.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2134 (in Chinese). (徐志红, 王进敏, 韩金涛, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2012**, *32*, 2134.) (b) Han, J. T.; Wang, J. M.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Liu, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 596 (in Chinese). (韩金涛, 王进敏, 董宏波, 徐志红, 刘斌, 王明安, 有机化学, **2013**, *33*, 596.) (c) Wang, J. M.; Han, J. T.; Zhang, C. Y.; Qiu, L. H.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 72 (in Chinese). (王进敏, 韩金涛, 张春艳, 邱立红, 王明安, 有机化学, **2010**, *30*, 72.) (d) Han, J. T.; Wang, J. M.; Chen, S. C.; Qiu, L. H.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 691 (in Chinese). (韩金涛, 王进敏, 陈守聪, 邱立红, 王明安, 有机化学, **2010**, *30*, 691.) (e) Xu, Z. H.; Liu, B.; Dong, H. B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2517 (in Chinese). (徐志红, 刘斌, 董宏波, 王明安, 有机化学, **2014**, *34*, 2517.) (f) Xu, Z. H.; Dong, H. B.; Liu, B.; Kong, L. Q.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 411 (in Chinese). (徐志红, 董宏波, 刘斌, 孔令青, 王明安, 有机化学, **2015**, *35*, 411.) (g) Han, J. T.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Wang, J. M.; Wang, M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 19526. (h) Han, J. T.; Dong, H. B.; Xu, Z. H.; Lei, J. P.; Wang, M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 12484. (i) Han, J. T.; Dong, H. B.; Wang, J. M.; Lei, J. P.; Wang, M. A.; Fang, J. X. *Molecules* **2011**, *16*, 2833.
- [13] (a) Medzihradsky, D.; Chen, S. L.; Kenyon, G. L.; Gibson, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9413. (b) Darja, L.; Marje, L.; Indrek, V.; Norbert, K.; Gerda, R.; Jevgenia, R.; Erki, E.; Uri, A.; Dirk, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 308. (c) Enkvist, E.; Lavogina, D.; Raidaru, G.; Vaasa, A.; Viil, I.; Lust, M.; Viht, K.; Uri, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7150. (d) Van Wandelen, L. T. M.; Poot, A. J.; Ismail-Ali, A. F.; van Ufford, H. C. Q.; Vijftigschild, L. A. W.; Beekman, J. M.; Martin, N. I.; Ruijtenbeek, R.; Liskamp, R. M. J. *Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1479. (e) Van Ameijde, J.; Poot, A. J.; Van Wandelen, L. T. M.; Wammes, A. E. M.; Ruijtenbeek, R.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Org.*

- Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1629.
- [14] Hanessian, S.; Lu, P. P.; Sancéau, J. Y.; Chemla, P.; Gohda, K.; Fonne-Pfister, R.; Prade, L.; Cowan-Jacob, S. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3160.
- [15] Zhang, Y.; Elliott, G. I.; Saldanha, A.; Carson, D. A.; Wrasidlo, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 742.
- [16] Wolfe, S.; Akuche, C.; Ro, S.; Wilson, M.; Kim, C.; Shi, Z. *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 915.
- [17] Gentili, D.; Macchia, M.; Menchini, E.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Rossello, A.; Broccali, G.; Limonta, D. *Farmaco* **1999**, *54*, 224.
- [18] Xue, S.; Lu, S. X.; Liu, X. M.; Zhao, Q. *Chin. J. Magn. Reson.* **1999**, *16*, 131 (in Chinese).
(薛松, 陆世维, 刘秀梅, 赵琦, 波谱学杂志, **1999**, *16*, 131.)
- [19] (a) Ksander, G. M.; McMurry, J. E.; Johnson, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1180.
(b) Lawson, P. J.; McCarthy, M. G.; Sargeson, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6710.

(Li, L.; Lu, Z.)