新型含 1,3,4-噁二唑环结构的氰基丙烯酸酯类化合物的合成及生物活性研究

石玉军^{*,a,b} 李 阳^b 方 源^b 陈 佳^a
叶林玉^a 葛书山^a 戴 红^{*,a}

(^a 南通大学化学化工学院 南通 226019)

(^b 江苏科技大学环境与化学工程学院 镇江 212003)

摘要 为了从氰基丙烯酸酯类化合物中寻找新的活性化合物, 通过活性亚结构拼接方法, 设计并合成了一系列未见文献报道的新型含 1,3,4-噁二唑环的氰基丙烯酸酯类化合物. 采用核磁共振氢谱、碳谱和元素分析确认了目标化合物的结构. 初步的生物活性测试结果显示, 在 1500 g/ha 剂量下, 化合物 **8b** 对繁缕的茎叶处理抑制率为 80%. 化合物 **8j** 对小藜的茎叶处理抑制率为 70%. 另外, 化合物 **8e**, **8k**, **8m** 和 **8n** 对人肝癌细胞株表现出较好的抗肿瘤作用, 其 IC₅₀ 值分别为 8.2, 5.9, 8.0 和 12.6 μmol/L.

关键词 1,3,4-噁二唑; 2-氰基丙烯酸酯; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Novel Cyanoacrylates Containing 1,3,4-Oxadiazole Moiety

Shi, Yujun^{*,a,b} Li, Yang^b Fang, Yuan^b Chen, Jia^a Ye, Linyu^a
Ge, Shushan^a Dai, Hong^{*,a}

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

(^b School of Environmental and Chemical Engineering, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212003)

Abstract In order to find new cyanoacrylate lead compounds, a series of novel cyanoacrylates carrying 1,3,4-oxadiazole moiety were prepared by the method of active substructure combination. The structures of the title compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. Preliminary bioassay data displayed that in postemergence treatment compound **8b** had 80% herbicidal activity against *Stellaria media* at 1500 g/ha and compound **8j** showed 70% herbicidal activity against *Chenopodium serotinum* L. at 1500 g/ha. Additionally, compounds **8e**, **8k**, **8m** and **8n** exhibited good anti-tumor activity against HepG2 cells with the IC₅₀ values of 8.2, 5.9, 8.0 and 12.6 μmol/L, respectively.

Keywords 1,3,4-oxadiazole; 2-cyanoacrylates; synthesis; biological activity

1,3,4-噁二唑类化合物由于其具有广谱生物活性, 在农药与医药领域发挥着重要的作用^[1-6]. 在农药中常被用作除草剂和杀虫剂. 如除草剂噁草酮可有效地防除多种一年生单子叶和双子叶杂草^[7], 杀虫剂噁虫酮对昆虫具有触杀或胃毒作用, 可用于防治蟑螂、蚜虫、叶蝉等害虫^[8]. 近年来, 随着对 1,3,4-噁二唑衍生物研究的深入, 其在抗肿瘤方面的活性也相继被发现^[9-11]. Kumar

等^[12]合成的含 2,5-二苯基取代的 1,3,4-噁二唑化合物对艾氏腹水癌细胞显示较好的抗增殖活性, Dash 等^[13]报道的多取代基 1,3,4-噁二唑衍生物对艾氏腹水癌细胞表现出良好的抗肿瘤作用. 另外, 氰基丙烯酸酯亦是一类重要的生物活性物质, 在近十多年的研究中各种活性的氰基丙烯酸酯类衍生物被相继开发出来^[14-20], 在生物学与药物研究方面具有广泛的应用. 如 Wang 等^[21]合成的

* E-mail: yjshi2015@163.com, daihong_2015@aliyun.com

Received May 17, 2016; revised June 6, 2016; published online June 20, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372135), the Research Foundation of the Six People Peak of Jiangsu Province (No. 2013-SWYY-013), and the Science and Technology Project Fund of Nantong City (Nos. AS2014011, CP12013002, MS22015020).

国家自然科学基金(No. 21372135)、江苏省“六大人才高峰”(No. 2013-SWYY-013)和南通市科技计划(Nos. AS2014011, CP12013002, MS22015020)资助项目.

含吡啶杂环单元的氰基丙烯酸酯化合物 NK-9717 呈现出优异的除草活性, 在 300 g/ha 剂量下, NK-9717 对油菜的茎叶处理抑制率达 100%. Zhao 等^[22]报道的含喹啉杂环取代的氰基丙烯酸酯衍生物对黄瓜子叶生根具有较好的植物生长调节活性, Ouyang 等^[23]合成的吡啶基取代的氰基丙烯酸酯化合物对人表皮癌(A431)和人前列腺癌(PC3)细胞显示出优良的细胞毒性. 为了进一步从氰基丙烯酸酯类化合物中寻找新的活性物质, 本文利用活性亚结构与活性叠加原理, 将 1,3,4-噁二唑环引入到氰基丙烯酸酯分子结构中, 设计并合成了一系列未见文献报道的新型含 1,3,4-噁二唑环的氰基丙烯酸酯类化合物. 通过 ¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析等方法对目标化合物的结构进行了表征. 对目标化合物进行了初步的生物活性测试, 结果表明部分标题化合物表现出一定的除草活性, 部分目标物显示出较好的抗肿瘤活性. 目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

我们以目标化合物 **8a** 为研究对象, 探讨了不同反

应条件对 **8a** 收率的影响. 由表 1 可以看出, 采用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 室温反应 2 h, 是制备目标化合物的较佳方法, 化合物 **8a** 收率为 67%. 该方法反应条件温和, 后处理较为简便. 因此, 采用该法成功地制备了其它的目标物, 并利用 ¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析等手段对其进行了结构确认.

1.2 化合物的图谱分析

以目标化合物 **8a** 的核磁氢谱和核磁碳谱数据为例进行说明. δ 在 10.24 处的单峰为胺基氢的吸收峰; δ 8.00 处的双重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 7.70 处的双重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 7.29 处的三重峰为苯环上两个氢的吸收峰; δ 6.93~6.98 间的多重峰为苯环上三个氢的吸收峰; δ 5.19 处的单峰对应于 NCH₂ 上两个氢的吸收峰; δ 4.48 处的三重峰为与酯基相连的亚甲基上两个氢的吸收峰; δ 4.23 处的三重峰为与苯氧基相连的亚甲基上两个氢的吸收峰; δ 2.64 处的单峰为甲硫基上三个氢的吸收峰; δ 在 66.2 处的峰为与苯环相连的 OCH₂ 碳原子的信号峰; δ 63.4 处的峰为与羰基相连的 OCH₂ 碳原子的信号峰; δ 41.4 处的峰为 NCH₂ 碳原子的信号峰; δ 18.4 处的峰对应于 SCH₃ 碳原子的信号峰.

8a: $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$; **8b:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$; **8c:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **8d:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **8e:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; **8f:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 2,3\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$; **8g:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$; **8h:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$; **8i:** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$; **8j:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$; **8k:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$; **8l:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$; **8m:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **8n:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; **8o:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$; **8p:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$; **8q:** $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$

图式 1 目标化合物 **8** 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of target compounds **8**

表 1 不同反应条件对目标化合物 **8a** 合成收率的影响

Table 1 Effects of reaction conditions on the synthesis of the target compound **8a**

Entry	Solvent	Reaction condition	Yield/%
1	C ₂ H ₅ OH	Reflux for 2 h	60
2	CH ₃ CN	Reflux for 2 h	43
3	DMF	Room temperature for 2 h	67
4	DMF	60 °C for 2 h	65
5	DMSO	Room temperature for 2 h	40

1.3 化合物的除草活性

目标化合物的除草活性见表 2. 初步的试验结果表明, 在 1500 g/ha 浓度下, 采用土壤处理时, 所有化合物对芥菜、繁缕、小藜、看麦娘、早熟禾和棒头草均未表现出除草活性; 当采用茎叶处理时, 部分目标化合物表现出一定的除草活性, 但无明显的规律. 其中, 化合物 **8b**, **8g**, **8j** 和 **8q** 对繁缕的茎叶处理抑制率分别为 80%, 40%, 40% 和 50%; 化合物 **8j**, **8l** 和 **8m** 对小藜的茎叶处理抑制率分别为 70%, 50% 和 40%. 这为今后继续从事氰基丙烯酸酯化合物的结构优化与研究提供了重要的实验数据.

1.4 化合物的抗肿瘤活性

目标化合物 **8a~8q** 对人胃癌(SGC7901)和人肝癌(HepG2)细胞株的体外抗肿瘤活性结果如表 3 所示. 从表 3 可以看出, 目标化合物对 SGC7901 癌细胞均未表现出明显的抑制活性, 部分目标物对 HepG2 癌细胞显示较好的抑制效果. 当 $R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=\text{SCH}_3$ 时, 4-甲氧基苯基取代物 **8e** 对 HepG2 细胞的抑制率相对较高, 其 IC_{50} 值为 8.2 $\mu\text{mol/L}$, 略高于对照药索拉非尼(Sorafenib)的活性($\text{IC}_{50}=16.2 \mu\text{mol/L}$); 当 $R^1=4\text{-F}$, $R^2=\text{SCH}_3$ 时, 苯基取代物 **8k**、4-氯苯基取代物 **8m** 和 4-甲氧基苯基取代物 **8n** 对 HepG2 细胞的抑制活性相对较好, 其 IC_{50} 值分别为 5.9, 8.0 和 12.6 $\mu\text{mol/L}$, 要高于或接近于对照药 Sorafenib 的活性($\text{IC}_{50}=16.2 \mu\text{mol/L}$). 该类型化合物的

结构衍生与抗肿瘤活性研究正在进行中.

2 结论

本文运用活性亚结构拼接原理, 设计并制备了 17 个新型含 1,3,4-噁二唑结构的氰基丙烯酸酯类衍生物. 初步的生物活性测试结果表明, 化合物 **8b** 和 **8j** 显示出一定的除草活性, 在 1500 g/ha 测试剂量下, 化合物 **8b** 对繁缕的茎叶处理抑制率达 80%. 化合物 **8j** 对小藜的茎叶处理抑制率为 70%. 此外, 化合物 **8e**, **8k**, **8m** 和 **8n** 对人肝癌细胞株具有较好的抗肿瘤活性, 其 IC_{50} 值分别为 8.2, 5.9, 8.0 和 12.6 $\mu\text{mol/L}$, 要高于或接近于对照药 Sorafenib 的数值, 具有进一步研究的价值.

3 实验部分

3.1 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; Yanaco-CHN CORDER MT-3 自动元素分析仪; Bruker AM-400 型核磁共振仪, 以 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标; 柱层析硅胶为 H 型(青岛海洋化工厂, 200~300 目). 所用试剂均为分析纯. 化合物 **4** 和 **5** 参照文献[24]方法制备, 氰基乙酸-2-甲(乙或取代苯)氧基乙酯(**2**)和 2-氰基-3,3-二甲(乙)硫基丙烯酸取代酯(**3**)参照文献[21]方法合成.

表 2 目标化合物 **8a~8q** 的除草活性(抑制率/%)^a
Table 2 Herbicidal activities of target compounds **8a~8q** (percent inhibition/%)

化合物	剂量/ (g·ha ⁻¹)	阔叶杂草						禾本科杂草					
		芥菜		繁缕		小藜		看麦娘		早熟禾		棒头草	
		土壤	茎叶	土壤	茎叶	土壤	茎叶	土壤	茎叶	土壤	茎叶	土壤	茎叶
8a	1500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8b	1500	0	0	0	80	0	0	0	0	0	0	0	0
8c	1500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8d	1500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8e	1500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8f	1500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8g	1500	0	0	0	40	0	10	0	0	0	0	0	0
8h	1500	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
8i	1500	0	0	0	20	0	20	0	0	0	0	0	0
8j	1500	0	0	0	40	0	70	0	0	0	0	0	0
8k	1500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8l	1500	0	0	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0
8m	1500	0	0	0	0	0	40	0	0	0	0	0	0
8n	1500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8o	1500	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
8p	1500	0	0	0	30	0	10	0	0	0	0	0	0
8q	1500	0	0	0	50	0	20	0	0	0	0	0	0
噁草酮	1500	100	—	100	—	100	—	100	—	100	—	100	—
NK-9717	750	0	100	0	100	0	90	0	0	0	0	0	0

^a “—” 表示未测试.

表3 目标化合物 8a~8q 的体外抗肿瘤活性
Table 3 The cytotoxicity of target compounds 8a~8q

Compd.	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)	
	SGC7901	HepG2
8a	>20	>20
8b	>20	>20
8c	>20	>20
8d	>20	>20
8e	>20	8.2
8f	>20	>20
8g	>20	>20
8h	>20	>20
8i	>20	>20
8j	>20	>20
8k	>20	5.9
8l	>20	>20
8m	>20	8.0
8n	>20	12.6
8o	>20	>20
8p	>20	>20
8q	>20	>20
Sorafenib	12.1	16.2

3.2 2-氯甲基-5-(4-取代苯基)-1,3,4-噁二唑(6)的合成

在一 250 mL 反应瓶中加入 0.05 mol 中间体 5、0.075 mol 氯乙酸和 60 mL 二甲苯, 冰盐浴冷却条件下, 向其中滴加 10 mL 三氯氧磷, 滴加完毕, 缓慢升温至回流。TLC 跟踪, 待原料点消失后, 停止加热。浓缩反应液, 得到黄色油状物, 冷却后固化, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤三次, 抽滤得到相应的中间体 6, 不经纯化直接用于下一步反应。

3.3 2-甲基-5-(4-取代苯基)-1,3,4-噁二唑(7)的合成

在一 250 mL 反应瓶中加入 0.03 mol 中间体 6、0.03 mol 邻苯二甲酰亚胺钾盐及 30 mL 干燥的 DMF, 室温搅拌反应 4 h。将反应液倒入 80 mL 水中, 抽滤, 得到淡黄色固体。接下来, 在一 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 15 mmol 前面的所得固体、30 mL 无水乙醇及 21 mmol 水合肼, 加热回流 4 h。抽滤, 固体用无水乙醇洗涤数次, 合并滤液, 浓缩得到相应的中间体 7, 未经纯化直接用于下一步反应。

3.4 目标化合物 8 的合成

在一 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 3 mmol 中间体 7、3 mmol 2-氰基-3,3-二甲(乙)硫基丙烯酸取代酯(3)及 20 mL DMF。将反应液室温搅拌, TLC 跟踪。反应结束后, 向反应液中加入 50 mL 冰水, 用 80 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸镁干燥。抽滤, 脱溶, 残余物经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1]分离得到目标化合物 8a~8q。

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲

基]胺基丙烯酸(2-苯氧基)乙酯(8a): 黄色固体, 产率 67%。m.p. 147~149 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.24 (s, 1H, NH), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (t, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.93~6.98 (m, 3H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 4.48 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, CH₂), 4.23 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 173.4, 164.1, 163.9, 158.7, 137.4, 130.2, 130.0, 128.8, 122.4, 121.3, 118.3, 115.0, 66.2, 63.4, 41.4, 18.4. Anal. calcd for C₂₂H₁₉ClN₄O₄S: C 56.11, H 4.07, N 11.90; found C 56.30, H 4.21, N 11.72.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(2-氟苯氧基)]乙酯(8b): 灰色固体, 产率 58%。m.p. 143~145 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.18~7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.11~7.15 (m, 1H, Ar-H), 6.94~6.99 (m, 1H, Ar-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 4.50 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, CH₂), 4.32 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 173.4, 164.1, 163.9, 153.5, 146.6, 146.5, 137.4, 130.2, 128.8, 125.3, 122.4, 122.0, 121.9, 118.3, 116.6, 116.5, 115.9, 67.5, 63.2, 41.4, 18.4. Anal. calcd for C₂₂H₁₈ClF₂N₄O₄S: C 54.04, H 3.71, N 11.46; found C 54.21, H 3.55, N 11.62.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(2-氯苯氧基)]乙酯(8c): 红色固体, 产率 63%。m.p. 156~158 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.23 (s, 1H, NH), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.40~7.42 (m, 1H, Ar-H), 7.19~7.32 (m, 2H, Ar-H), 6.95~6.99 (m, 1H, Ar-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 4.51 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, CH₂), 4.32 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 173.4, 164.1, 163.9, 154.1, 137.4, 130.5, 130.2, 128.8, 122.4, 122.1, 118.2, 114.9, 67.5, 63.1, 41.4, 18.3. Anal. calcd for C₂₂H₁₈Cl₂N₄O₄S: C 52.29, H 3.59, N 11.09; found C 52.12, H 3.78, N 11.26.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(4-氯苯氧基)]乙酯(8d): 灰色固体, 产率 69%。m.p. 126~128 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.23 (s, 1H, NH), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 4.47 (t, *J*=4.0 Hz, 2H, CH₂), 4.24 (t, *J*=4.0 Hz, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 173.4, 164.1, 163.9, 157.5, 137.4, 130.2, 129.7, 128.8, 125.1, 122.4, 118.3, 116.9, 66.7, 63.3, 41.4, 18.4. Anal.

calcd for $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_4S$: C 52.29, H 3.59, N 11.09; found C 52.45, H 3.70, N 10.95.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(4-甲氧基苯氧基)]乙酯(**8e**): 灰色固体, 产率 54%. m.p. 149~151 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.24 (s, 1H, NH), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.84~6.92 (m, 4H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 4.45 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, CH₂), 4.16 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, Ar-OCH₃), 2.65 (s, 3H, SCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.4, 164.1, 163.9, 154.1, 152.7, 137.4, 130.2, 128.8, 122.4, 118.3, 116.1, 115.1, 66.8, 63.5, 55.8, 41.4, 18.4. Anal. calcd for $C_{23}H_{21}ClN_4O_5S$: C 55.14, H 4.23, N 11.18; found C 55.32, H 4.06, N 11.33.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(2,3-二氯苯氧基)]乙酯(**8f**): 灰色固体, 产率 63%. m.p. 169~171 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19~7.34 (m, 3H, Ar-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 4.53 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 4.36 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, SCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.3, 164.1, 163.9, 155.6, 137.4, 132.8, 130.2, 129.0, 128.8, 122.9, 122.4, 120.8, 118.2, 113.3, 68.1, 62.9, 40.9, 18.4. Anal. calcd for $C_{22}H_{17}Cl_3N_4O_4S$: C 48.95, H 3.17, N 10.38; found C 48.78, H 3.35, N 10.21.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**8g**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 104~105 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.25 (s, 1H, NH), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 4.25 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.61 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, SCH₃), 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.2, 164.1, 163.9, 137.4, 130.2, 128.8, 122.4, 118.3, 68.1, 66.1, 64.2, 41.4, 18.4, 15.5. Anal. calcd for $C_{18}H_{19}ClN_4O_4S$: C 51.12, H 4.53, N 13.25; found C 51.30, H 4.36, N 13.08.

2-氰基-3-乙硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸(2-甲氧基)乙酯(**8h**): 灰色固体, 产率 62%. m.p. 112~114 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.33 (s, 1H, NH), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 5.21 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.27 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.58 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.29 (s, 3H, CH₃), 3.19 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.7, 164.1, 163.9, 137.4, 130.2, 128.8, 122.4, 118.3,

70.2, 64.0, 58.7, 41.3, 30.3, 15.1. Anal. calcd for $C_{18}H_{19}ClN_4O_4S$: C 51.12, H 4.53, N 13.25; found C 51.01, H 4.72, N 13.40.

2-氰基-3-乙硫基-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**8i**): 红色固体, 产率 63%. m.p. 102~104 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.34 (s, 1H, NH), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 5.20 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.26 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.61 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.11 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.7, 164.1, 163.9, 137.4, 130.2, 128.8, 122.3, 118.3, 68.1, 66.1, 64.3, 41.3, 30.3, 15.5, 15.0. Anal. calcd for $C_{19}H_{21}ClN_4O_4S$: C 52.23, H 4.84, N 12.82; found C 52.40, H 4.65, N 12.65.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**8j**): 红色固体, 产率 60%. m.p. 120~122 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.24 (s, 1H, NH), 8.03~8.06 (m, 2H, Ar-H), 7.44~7.49 (m, 2H, Ar-H), 5.18 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.25 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.61 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, SCH₃), 1.11 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.2, 165.9, 164.1, 163.7, 163.4, 129.8, 129.7, 120.2, 118.3, 117.4, 117.2, 68.1, 66.1, 64.2, 41.3, 18.4, 15.5. Anal. calcd for $C_{18}H_{19}FN_4O_4S$: C 53.19, H 4.71, N 13.79; found C 53.01, H 4.90, N 13.97.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸(2-苯氧基)乙酯(**8k**): 红色固体, 产率 63%. m.p. 124~125 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.25 (s, 1H, NH), 8.04~8.07 (m, 2H, Ar-H), 7.28~7.49 (m, 4H, Ar-H), 6.94~6.98 (m, 3H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 4.23~4.48 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 2.65 (s, 3H, SCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.4, 165.9, 164.1, 163.7, 158.7, 130.0, 129.8, 129.7, 121.3, 120.2, 118.3, 117.4, 117.2, 115.0, 66.2, 63.4, 41.4, 18.4. Anal. calcd for $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: C 58.14, H 4.21, N 12.33; found C 58.32, H 4.05, N 12.16.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(2-氟苯氧基)]乙酯(**8l**): 红色固体, 产率 60%. m.p. 82~83 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.03~8.07 (m, 2H, Ar-H), 7.44~7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.11~7.24 (m, 3H, Ar-H), 6.94~6.99 (m, 1H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 4.32~4.50 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 2.65 (s, 3H, SCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ :

173.4, 165.9, 164.1, 163.7, 163.4, 153.5, 151.1, 146.5, 129.8, 125.3, 122.0, 120.2, 118.2, 117.4, 117.2, 116.6, 116.5, 115.9, 67.5, 63.3, 41.4, 18.4. Anal. calcd for $C_{22}H_{18}F_2N_4O_4S$: C 55.93, H 3.84, N 11.86; found C 55.75, H 4.02, N 11.69.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(4-氯苯氧基)]乙酯(**8m**): 红色固体, 产率 57%. m.p. 85~86 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.25 (s, 1H, NH), 8.03~8.06 (m, 2H, Ar-H), 7.44~7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (d, $J=12.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.01 (d, $J=12.0$ Hz, 2H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH_2), 4.47 (s, 2H, CH_2), 4.24 (s, 2H, CH_2), 2.65 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 173.4, 165.9, 164.1, 163.7, 163.4, 157.5, 129.8, 129.7, 125.1, 120.2, 118.2, 117.4, 117.2, 116.9, 66.7, 63.3, 41.4, 18.4. Anal. calcd for $C_{22}H_{18}ClFN_4O_4S$: C 54.04, H 3.71, N 11.46; found C 54.23, H 3.54, N 11.62.

2-氰基-3-甲硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(4-甲氧基苯氧基)]乙酯(**8n**): 灰色固体, 产率 66%. m.p. 119~121 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.24 (s, 1H, NH), 8.04~8.07 (m, 2H, Ar-H), 7.45~7.49 (m, 2H, Ar-H), 6.84~6.92 (m, 4H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, CH_2), 4.13~4.45 (m, 4H, $2\times CH_2$), 3.70 (s, 3H, Ar- OCH_3), 2.65 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 173.4, 165.9, 164.1, 163.7, 163.4, 154.1, 152.7, 129.7, 120.2, 118.3, 117.4, 117.2, 116.1, 115.1, 66.9, 63.5, 55.8, 41.4, 18.4. Anal. calcd for $C_{23}H_{21}FN_4O_5S$: C 57.02, H 4.37, N 11.56; found C 57.21, H 4.23, N 11.38.

2-氰基-3-乙硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸(2-甲氧基)乙酯(**8o**): 红色固体, 产率 59%. m.p. 80~81 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.34 (s, 1H, NH), 8.03~8.07 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 5.20 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.27 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.29 (s, 3H, CH_3), 3.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 170.8, 164.1, 163.7, 163.4, 129.8, 129.7, 120.2, 118.3, 117.4, 117.2, 70.2, 64.0, 58.7, 41.3, 30.3, 15.1. Anal. calcd for $C_{18}H_{19}FN_4O_4S$: C 53.19, H 4.71, N 13.79; found C 53.36, H 4.53, N 13.61.

2-氰基-3-乙硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸(2-乙氧基)乙酯(**8p**): 灰色固体, 产率 55%. m.p. 93~94 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.33 (s, 1H, NH), 8.03~8.06 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (t, $J=$

8.8 Hz, 2H, Ar-H), 5.20 (d, $J=4.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.26 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.61 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 170.7, 165.9, 164.1, 163.7, 163.4, 129.8, 129.7, 120.2, 118.3, 117.4, 68.1, 66.1, 64.3, 41.3, 30.3, 15.5, 15.0. Anal. calcd for $C_{19}H_{21}FN_4O_4S$: C 54.27, H 5.03, N 13.33; found C 54.10, H 5.21, N 13.15.

2-氰基-3-乙硫基-3-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲基]胺基丙烯酸[2-(4-氟苯氧基)]乙酯(**8q**): 灰色固体, 产率 57%. m.p. 94~96 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.34 (s, 1H, NH), 8.03~8.06 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.12 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.97~7.01 (m, 2H, Ar-H), 5.21 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.47 (t, $J=4.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.22 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 171.0, 165.9, 164.1, 163.7, 163.4, 158.3, 156.0, 155.0, 129.8, 129.7, 120.2, 118.2, 117.4, 117.2, 116.5, 116.2, 66.9, 63.4, 41.3, 30.3, 15.0. Anal. calcd for $C_{23}H_{20}F_2N_4O_4S$: C 56.78, H 4.14, N 11.52; found C 56.60, H 4.02, N 11.71.

3.5 生物活性测试

除草试验方法如下: 对于化合物, 用分析天平(0.0001 g)称取一定质量的原药, 用含 1%吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配置成 1.0%母液, 然后用蒸馏水稀释备用. 盆栽法(普筛), 苗前土壤处理和苗后茎叶处理. 供试靶标为芥菜、繁缕、小藜、看麦娘、早熟禾和棒头草. 取内径 7.5 cm 花盆, 装复合土[V(菜园土): V(育苗基质)]=1: 2]至 3/4 处, 直接播种上述六种杂草靶标(芽率 $\geq 85\%$), 覆土 0.2 cm, 待杂草长至 3 叶期左右进行苗后茎叶喷雾处理, 而苗前土壤处理则在喷药前一天进行播种覆土并加水保持土壤湿润. 根据提供的样品量, 各化合物按照 750~1500 g/ha 剂量在自动喷雾塔(型号: 3WPSH-700E)施药后, 待杂草叶面药晾干后移入室温培养, 35 d 后调查对杂草的活性(%), 对照药分别为噁草酮和 2-氰基-3-甲硫基-3-(2-氯-5-吡啶)甲胺基丙烯酸乙氧乙酯(NK-9717).

抗肿瘤活性测试所用细胞株分别为人胃癌(SGC7901)和人肝癌(HepG2)细胞株. 阳性对照药为索拉菲尼(Sorafenib). 采用 MTT 法测定了目标化合物的体外抗肿瘤活性, 具体方法参照文献[25~27].

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **8a~8q** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Holla, B. S.; Gonsalves, R.; Shenoy, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 267.
- [2] Chen, H. S.; Li, Z. M.; Li, J. F. *Chem. J. Chin. Univ.* **2000**, *21*, 1520 (in Chinese).
(陈寒松, 李正名, 李佳凤, 高等学校化学学报, **2000**, *21*, 1520.)
- [3] Zou, X. J.; Lai, L. H.; Jin, G. Y.; Zhang, Z. X. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 3757.
- [4] Chen, W.; Chen, Q.; Wu, Q. Y.; Yang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1477 (in Chinese).
(陈悟, 陈琼, 吴琼友, 杨光富, 有机化学, **2005**, *25*, 1477.)
- [5] Long, D. Q.; Li, D. J.; Cai, W. Q.; Chen, S. S. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 1427.
- [6] Zhu, Y. Q.; Liu, W. M.; Liu, B.; Hu, F. Z.; Zhu, R.; Zou, X. M.; Yang, H. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 638 (in Chinese).
(朱有全, 刘卫敏, 刘斌, 胡方中, 朱然, 邹小毛, 杨华铮, 有机化学, **2009**, *29*, 638.)
- [7] Yu, S. Q. *Modern Agrochem.* **2003**, *2*, 11 (in Chinese).
(于淑琴, 现代农药, **2003**, *2*, 11.)
- [8] Zhu, J. R.; Jiang, Y. F. *Chin. J. Pestic.* **2015**, *54*, 400 (in Chinese).
(朱建荣, 姜友法, 农药, **2015**, *54*, 400.)
- [9] Ruel, R.; Thibeault, C.; L'Heureux, A.; Martel, A.; Cai, Z. W.; Wei, D.; Qian, L. G.; Barrish, J. C.; Mathur, A.; D'Arienzo, C.; Hunt, J. T.; Kamath, A.; Marathe, P.; Zhang, Y. P.; Derbin, G.; Wautlet, B.; Mortillo, S.; Jeyaseelan, R.; Henley, B.; Tejawani, R.; Bhide, R. S.; Trainor, G. L.; Fargnolib, J.; Lombardob, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2985.
- [10] Formagio, A. S. N.; Tonin, L. T. D.; Foglio, M. A.; Madjarof, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9660.
- [11] Zhang, S.; Luo, Y.; He, L. Q.; Liu, Z. J.; Jiang, A. Q.; Yang, Y. H.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3723.
- [12] Kumar, A.; D'Souza, S. S.; Nagaraj, S. R. M.; Gaonkar, S. L. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2009**, *64*, 1221.
- [13] Dash, S.; Kumar, B. A.; Singh, J.; Maiti, B. C.; Maity, T. K. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1206.
- [14] Wang, L. G.; Wang, F. Y.; Diao, Y. M.; Ni, J. P.; Wei, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1254 (in Chinese).
(王龙根, 王凤云, 刁亚梅, 倪珏萍, 韦 萍, 有机化学, **2005**, *25*, 1254.)
- [15] Song, B. A.; Yang, S.; Zhong, H. M.; Jin, L. H.; Hu, D. Y.; Lin, G. J. *Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 87.
- [16] Zou, X. M.; Yu, L. M.; Gao, Y.; Shi, H. L.; Fei, J.; Liu, B.; Li, H. F.; Hu, F. Z.; Yang, H. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 337 (in Chinese).
(邹小毛, 郁丽敏, 高颖, 施欢乐, 裴江, 刘斌, 李慧芬, 胡方中, 杨华铮, 有机化学, **2006**, *26*, 337.)
- [17] Zhang, H.; Li, X. Y.; Hu, D. Y.; Yang, S.; Fan, H. T.; Wei, X.; Song, B. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1419 (in Chinese).
(章浩, 李向阳, 胡德禹, 杨松, 范会涛, 宋宝安, 有机化学, **2011**, *31*, 1419.)
- [18] Zhong, S. H.; Wang, C. F.; Song, Q. X.; Fan, M. L.; Liu, B. Y.; Wei, D. M.; Liu, J. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2324 (in Chinese).
(钟世华, 王春风, 宋青霞, 范明亮, 刘兵玉, 危冬梅, 刘建兵, 有机化学, **2014**, *34*, 2324.)
- [19] Wang, X.; Wang, C. Q.; Fu, C. R.; Zou, X. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 92 (in Chinese).
(王鑫, 王朝强, 傅翠蓉, 邹小毛, 有机化学, **2015**, *35*, 92.)
- [20] Zhang, H. P.; Song, B. A.; Zhong, H. M.; Yang, S.; Jin, L. H.; Hu, D. Y.; He, W. J. *Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1211.
- [21] Wang, Q. M.; Sun, H. K.; Cao, H. Y.; Cheng, M. R.; Huang, R. Q. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 5030.
- [22] Zhao, Q. Q.; Liu, S. H.; Li, Y. H.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2849.
- [23] Ouyang, G. P.; Song, B. A.; Zhang, H. P.; Yang, S.; Jin, L. H.; Li, Q. Z.; Hu, D. Y. *Molecules* **2005**, *10*, 1351.
- [24] Yang, R. S.; Hu, G. Q.; Xie, S. Q.; Huang, W. L. *J. Chin. Pharm.* **2008**, *43*, 388 (in Chinese).
(杨锐生, 胡国强, 谢松强, 黄文龙, 中国药学杂志, **2008**, *43*, 388.)
- [25] Liu, J. C.; Liu, Y. J.; He, H. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 462 (in Chinese).
(刘建超, 刘勇军, 贺红武, 有机化学, **2015**, *35*, 462.)
- [26] Song, B. A.; Yang, S.; Zhong, H. M.; Jin, L. H.; Hu, D. Y.; Liu, G. J. *Fluorine Chem.* **2015**, *126*, 87.
- [27] Zheng, Q. Z.; Zhang, X. M.; Xu, Y.; Cheng, K.; Jiao, Q. C.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7836.

(Li, L.; Lu, Z.)