含噁二唑结构的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的合成及生物活性研究

刘 阳 刘 明 陈明桂 吴长春 华学文 周 莎
王宝雷 李正名*

(南开大学元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室 天津化学化工协同创新中心 天津 300071)

摘要 基于生物电子等排和活性亚结构拼接原理, 设计合成了 16 个结构新颖, 含噁二唑结构的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂, 化合物结构均已通过核磁共振氢谱、碳谱和高分辨质谱确证, 并对其进行了离体杀菌活性测试. 结果表明: 部分化合物对于油菜菌核病菌的活性与对照药嘧菌酯相当, 部分化合物对于小麦纹枯病菌活性超过对照药嘧菌酯. 进行了初步的构效关系研究. (*E*)-2-[2-[4-(噁二唑-2-基)苯基硫甲基]苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**IIa**)和(*E*)-2-[2-[4-(5-乙基噁二唑-2-基)苯基硫甲基]苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**IIc**)对于多种真菌表现很好的抑制活性, 可作为先导化合物进一步研究.

关键词 1,3,4-噁二唑; 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂; 离体; 杀菌活性

Design, Synthesis and Bioactivities of Novel Strobilurin Derivatives Containing 1,3,4-Oxadiazole Moiety

Liu, Yang Liu, Ming Chen, Minggui Wu, Changchun Hua, Xuewen Zhou, Sha
Wang, Baolei Li, Zhengming*

(Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract A series of novel strobilurin derivatives containing 1,3,4-oxadiazole moiety were designed and synthesized based on the bioisosterism and coordination of active substructure theories. The structures of new compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS spectra. The bioassay indicated that the fungicidal activities of some compounds against *Sclerotinia sclerotiorum* reached the activity of azoxystrobin as the control and some compounds against *Rhizotonia cerealis* *in vitro* were more effective than the same control. Their structure-activity relationship was discussed. Methyl (*E*)-2-(2-((4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)methyl)phenyl)-3-methoxyacrylate (**IIa**) and methyl (*E*)-2-(2-((4-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)methyl)phenyl)-3-methoxyacrylate (**IIc**) could be considered as leading compounds for further investigation.

Keywords 1,3,4-oxadiazole; strobilurin; *in vitro*; fungicidal activity

β -甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂是从天然产物 Strobilurin A 以及 Oudenemansin A 经过 20 多年的结构优化发展而来, 具有高效、广谱、对哺乳动物低毒和对环境友好等特点^[1]. 从已仿生研发成功的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂来看, 其结构可以分为三部分(图 1): 侧链、芳香桥和药效团^[2]. 对于芳香桥与药效团的改动, 会影响药效的发挥, 而对于侧链的改动却容易获得高活性化合物^[3]. 杂环类化合物具有广泛的生物活性, 如抗细菌^[4-6]、抗炎症^[7]、抗病毒^[8]、抗真菌^[9-11]、抗肿瘤^[12,13],

图 1 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂结构

Figure 1 The structure of fungicide β -methoxyacrylates

同时, 杂环结构可以优化化合物的动力学参数, 例如油

* Corresponding author. E-mail: nkzml@vip.163.com

Received July 19, 2016; revised September 12, 2016; published online October 18, 2016.

Project by the "111" Project of Ministry of Education of China (No. B06005), the State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry and Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin).

高等学校学科创新引智计划(No. B06005)、元素有机化学国家重点实验室和天津化学化工协同创新中心资助项目.

水比、溶解性等^[14]。也有报道噁二唑具有抗真菌活性^[4,15]。在许多具有杀菌活性的化合物中含有噁二唑结构(图2)。另外,化合物中引入硫醚键可以提高化合物的杀菌活性^[16,17],芳环之间通过供电子元素硫或氧相连,利于供受体之间的结合,从而提高药效^[18]。硫元素具有良好的杀菌活性,例如代森锰锌、福美双、福美锌、叶枯灵中均含有硫元素。亚砷基团具有广泛生物活性,亚砷类杀菌剂广泛存在于农药领域^[19]。将硫原子和亚砷结构分别与1,3,4-噁二唑连接可以产生具有良好杀菌活性的化合物(图2)^[20~23]。基于以上结论,利用生物电子等排和活性片段拼接的方法,将噁二唑片段与芳香环连接,形成芳联杂环侧链;通过硫原子或氧原子将芳联杂环侧链与甲氧基丙烯酸酯药效团相连,设计合成了一系列未见文献报道的含噁二唑结构的甲氧基丙烯酸酯类化合物,以期获得高活性的杀菌剂先导化合物。

图2 具有杀菌活性的1,3,4-噁二唑类化合物

Figure 2 Fungicidal compounds containing 1,3,4-oxadiazole moiety

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

所设计化合物结构主要包含两部分,左半部分为芳环联噁二唑部分,右半部分为甲氧基丙烯酸酯部分。

中间体1是由对应羧酸与甲醇发生酯化反应制备的甲酯与水合肼在乙醇中发生腙解反应制得。1与二硫化碳在氢氧化钾的乙醇溶液中回流合成2,2与4在K₂CO₃/DMF体系中发生亲核取代反应制备终产物I。

化合物3的合成参照文献[4]制备。3与溴代丁二酰亚胺(NBS)发生苯位的溴代反应得到中间体4。需要注意:中间体3存在Z/E异构体,在合成中间体4的过程中,由于条件比较剧烈,发生自由基取代得到的产物构型大部分为热力学稳定结构E式。

化合物II是由5与原甲酸酯关环合成6,6与4在K₂CO₃/DMF体系中发生亲核取代反应制备。

化合物III是由系列I氧化而来。常用的氧化剂有间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、双氧水/二水合钨酸钠、次氯酸钠、醋酸碘苯、酸性高锰酸钾。酸性高锰酸钾的氧化性过强,反应不易控制,容易过氧化生成砷类化合物。经过探索之后,发现MCPBA为最佳氧化剂。

图式1 化合物I和III的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of compounds I and III

图式2 化合物II的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of compounds II

1.2 生物活性测试结果

目标化合物的离体抑真菌活性如表1所示。结果表明,该系列化合物在50 mg/L的测试浓度下,对于苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*)、花生褐斑病菌(*Cercospora arachidicola* Hori)、番茄早疫病菌

(*Alternaria solani*)和黄瓜褐斑病菌(*Corynespora cassiicola*)的活性一般。

表 1 目标化合物在 50 mg/L 剂量下的离体杀菌活性(%)^a
Table 1 Fungicidal activities (%) *in vitro* of target compounds at a concentration of 50 mg/L

Compd.	SS	PP	CH	RC	AS	CC
Ia	86.8	63.3	60.9	80.3	71.4	42.9
Ib	93.4	63.3	69.6	91.5	67.9	42.9
Ic	50.0	51.5	42.0	68.8	64.3	42.9
Id	81.5	50.6	51.2	94.2	60.7	57.1
Ie	82.7	60.2	46.5	95.3	64.3	42.9
If	86.4	55.4	46.5	93.0	64.3	50.0
Ig	83.8	56.6	53.5	78.4	60.7	35.7
Ih	90.2	41.0	41.9	60.5	64.3	50.0
Ii	80.0	51.8	48.8	80.2	64.3	50.0
Ij	80.2	44.6	41.9	73.3	71.4	50.0
IIa	100.0	59.0	46.5	98.8	67.9	50.0
IIb	98.8	43.4	39.5	97.7	71.4	42.9
IIc	100.0	60.2	48.8	87.2	67.9	57.1
IIId	55.6	68.7	62.8	75.6	75.0	50.0
IIHa	51.5	49.1	42.0	64.7	64.3	50.0
IIHb	63.2	50.0	54.3	66.2	46.4	57.1
嘧菌酯	96.3	62.7	51.2	70.9	64.3	57.1

^a SS: *Sclerotinia sclerotiorum*; PP: *Physalospora piricola*; CH: *Cercospora arachidicola* Hori; RC: *Rhizotonia cerealis*; AS: *Alternaria solani*; CC: *Corynespora cassiicola*.

目标化合物对于油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)和小麦纹枯病菌(*Rhizotonia cerealis*)表现出较高的活性。**Ib** (91.5%), **Id** (94.2%), **Ie** (95.3%), **If** (93.0%), **IIa** (98.8%), **IIb** (97.7%), **IIc** (87.2%)对于小麦纹枯病菌的活性超过对照药嘧菌酯(70.9%)。 **Ia** (86.8%), **Ib** (93.4%), **Ih** (90.2%), **IIa** (100%), **IIb** (98.8%), **IIc** (100%)对于油菜菌核病菌的活性与对照药嘧菌酯(96.3%)相当。呋喃、噻吩、吡啶等芳香基团有利于提升化合物对于油菜菌核病和小麦纹枯病的活性,用简单脂肪链取代芳香基团与噁二唑相连会严重降低化合物整体药效的发挥。而将苯环同时与噁二唑,甲氧基丙烯酸酯芳桥相连更有利于提升化合物的活性。同时,亚砷基团的引入降低了整体的药效,推测是由于亚砷基团属于吸电子基团,降低了相邻芳香环上的电子云密度,导致活性大大下降。作为侧链与芳香桥连接原子,硫原子要优于氧原子。推测是由于体积更大的硫原子受两侧芳香环的影响较小,同时硫原子可以提高芳香环的电子云密度。

进一步测试 **IIa** 和 **IIc** 对另外 8 种真菌黄瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporum*)、玉米小斑病菌(*Bipolaris maydis*)、西瓜炭疽病菌(*Colletotrichum orbiculare*)、水稻恶苗病菌(*Gibberella fujikuroi*)、小麦赤霉病菌(*Fusarium graminearum*)、马铃薯晚疫病病菌(*Phytophthora infestans*)、番茄灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、水稻纹枯病

菌(*Thanatephorus cucumers*)的活性(表 2),结果表明 **IIa** 和 **IIc** 对于黄瓜枯萎病菌、玉米小斑病菌、西瓜炭疽病菌、水稻恶苗病菌、小麦赤霉病菌、马铃薯晚疫病病菌、番茄灰霉病菌、水稻纹枯病菌具有一定的活性。综合针对多种病菌的活性考虑, **IIa** 和 **IIc** 可以作为先导化合物进行进一步研究。

表 2 目标化合物 **IIa** 和 **IIc** 在 50 mg/L 剂量下的离体杀菌活性(%)^a

Table 2 Fungicidal activities (%) *in vitro* of compounds **IIa** and **IIc** at a concentration of 50 mg/L

Compd.	FO	BM	CO	GF	FG	PI	BC	TC
IIa	37.0	31.1	33.3	53.3	53.6	30.0	41.7	30.9
IIc	40.7	49.2	54.2	56.7	44.6	50.0	33.3	32.1
嘧菌酯	53.7	55.7	64.6	70.0	69.6	57.5	33.3	46.9

^a FO: *Fusarium oxysporum*; BM: *Bipolaris maydis*; CO: *Colletotrichum orbiculare*; GF: *Gibberella fujikuroi*; FG: *Fusarium graminearum*; PI: *Phytophthora infestans*; BC: *Botrytis cinerea*; TC: *Thanatephorus cucumers*.

分析 **Ie** ($EC_{50} = 9.196$ mg/L)和 **If** ($EC_{50} = 10.52$ mg/L)的活性与结构特征,结果表明含给电子基团的噻吩环有利于提高化合物对于小麦纹枯病菌的活性(表 3)。 **Ia**, **Ib**, **Ih** 与 **IIa**, **IIb**, **IIc** 相比表明,硫原子作为连接基团更有利于提高化合物对于油菜菌核病菌的活性(表 4)。分析 **IIa**, **IIb**, **IIc** 三个化合物的活性与结构特征表明,含有简单烷基链的噁二唑环与苯环直接相连的结构更有利于提高化合物对于油菜菌核病菌活性。

表 3 **Ib**, **Id**, **Ie**, **If**, **IIa**, **IIb**, **IIc** 对于 *Rhizotonia cerealis* 的 EC_{50} 值

Table 3 Further screen and EC_{50} values of **Ib**, **Id**, **Ie**, **If**, **IIa**, **IIb**, **IIc** against *Rhizotonia cerealis*

Compd.	R	$EC_{50}/(mg \cdot L^{-1})$	回归方程
Ib	0.9958	10.05	$y = 1.6179x + 3.3786$
Id	0.9986	14.01	$y = 1.6897x + 3.0633$
Ie	0.9886	9.196	$y = 1.5704x + 3.4867$
If	0.9912	10.52	$y = 1.8185x + 3.1416$
IIa	0.9971	15.93	$y = 2.2559x + 2.2878$
IIb	0.9991	9.353	$y = 1.7414x + 3.3091$
IIc	0.9957	13.45	$y = 1.8883x + 2.8682$
嘧菌酯	0.9987	22.86	$y = 1.6527x + 2.7539$

2 结论

基于生物电子等排和活性亚结构拼接原理,设计合成了 16 个结构新颖、含噁二唑结构的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂,并对其进行了杀菌活性测试。测试结果表明:含有给电子基团的噻吩噁二唑结构有利于提升化合物对于小麦纹枯病菌的活性;硫原子作为连接原子以及含有简单烷基链的噁二唑与苯环直接相连的结构,更有利于提高化合物对于油菜菌核病菌的活性。**IIa** 和 **IIc** 对

表4 **Ia**, **Ib**, **Ih**, **IIa**, **IIb**, **IIc** 对于 *Sclerotinia sclerotiorum* 的 EC_{50} 值

Table 4 Further screen and EC_{50} values of **Ia**, **Ib**, **Ih**, **IIa**, **IIb** and **IIc** against *Sclerotinia sclerotiorum*

Compd.	R	$EC_{50}/(mg \cdot L^{-1})$	回归方程
Ia	0.9969	5.4701	$y=1.1096x+4.1811$
Ib	0.9787	4.7308	$y=1.3365x+4.0979$
Ih	0.9967	5.2105	$y=1.5381x+3.8974$
IIa	0.9706	7.6694	$y=2.4198x+2.8590$
IIb	0.9714	7.3555	$y=2.3097x+2.9984$
IIc	0.9816	6.1591	$y=2.2695x+3.2082$
噁菌酯	0.9844	4.6775	$y=1.5871x+3.9366$

于多种真菌均具有较好活性, 可作为先导化合物进行进一步研究.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), 温度未校正; Bruker Avance-400 MHz 核磁共振仪; FTICR-MS (Varian 7.0T)型高分辨率质谱仪. 所用试剂均为市售分析纯或化学纯. $CDCl_3$ 或 $DMSO-d_6$ 购自百灵威, TMS 为内标. 硅胶(200~300 目)为青岛海洋化工厂产品. 对照药噁菌酯购自上海将来试剂有限公司.

3.2 实验方法

3.2.1 中间体化合物 **2** 的合成

以取代呋喃甲酸、取代噻吩甲酸、吡啶甲酸或乙酸乙酯为原料, 按照文献[24]步骤合成化合物 **2** 的粗品.

5-(呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2a**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 170 °C(文献值^[25] 166~167 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 14.81 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.36 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.92~6.67 (m, 1H). HRMS calcd for $C_6H_5N_2O_2S$ ($[M+H]^+$) 169.0066, found 169.0067.

5-(5-溴呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2b**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 178~181 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 15.22 (bs, 1H), 7.55 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H). HRMS calcd for $C_6H_4BrN_2O_2S$ ($[M+H]^+$) 246.9171, found 246.9172.

5-甲基-1,3,4-噁二唑硫醇(**2c**): 淡黄色固体, 收率 82%. m.p. 76 °C(文献值^[26] 74~75 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 14.82 (bs, 1H), 2.42 (s, 3H). HRMS calcd for $C_3H_5N_2OS$ ($[M+H]^+$) 117.0117, found 117.0118.

5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2d**): 白色固体, 收率 90%. m.p. 172 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 14.77 (bs, 1H), 7.97 (dd, $J=5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=3.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=4.9, 3.8$ Hz, 1H). HRMS calcd for $C_6H_5N_2OS_2$ ($[M+H]^+$) 184.9838, found

184.9840.

5-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2e**): 黄色固体, 收率 83%. m.p. 200~202 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 14.72 (bs, 1H), 7.60 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H). HRMS calcd for $C_7H_7N_2OS_2$ ($[M+H]^+$) 198.9994, found 198.9993.

5-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2f**): 白色固体, 收率 79%. m.p. 177 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 14.72 (bs, 1H), 7.84 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). HRMS calcd for $C_7H_7N_2OS_2$ ($[M+H]^+$) 198.9994, found 198.9992.

5-(3-溴噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2g**): 黄色固体, 收率 83%. m.p. 189~192 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.92 (s, 1H), 8.01 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=5.2$ Hz, 1H). HRMS calcd for $C_6H_4BrN_2OS_2$ ($[M+H]^+$) 262.8943, found 262.8944.

5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2h**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 209~211 °C(文献值^[27] 223~224 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 15.03 (bs, 1H), 8.97~8.65 (m, 1H), 8.24~7.89 (m, 2H), 7.61~7.69 (m, 1H). HRMS calcd for $C_7H_6N_3OS$ ($[M+H]^+$) 180.0226, found 180.0224.

5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2i**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 230~232 °C(文献值^[28] 231 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 14.81 (bs, 1H), 9.06 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.33~8.21 (m, 1H), 7.64 (dd, $J=8.0, 4.9$ Hz, 1H). HRMS calcd for $C_7H_6N_3OS$ ($[M+H]^+$) 180.0226, found 180.0225.

5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑硫醇(**2j**): 黄色固体, 收率 83%. m.p. 251~253 °C(文献值^[29] 256 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.81 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=6.0$ Hz, 2H). HRMS calcd for $C_7H_6N_3OS$ ($[M+H]^+$) 180.0226, found 180.0224.

3.2.2 中间体化合物 **6** 的合成

以对羟基苯甲酸为原料, 按照文献[30]步骤合成化合物 **6** 的粗品.

4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚(**6a**): 白色固体, 收率 90%. m.p. 215~216 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H). HRMS calcd for $C_8H_7N_2O_2$ ($[M+H]^+$) 163.0502, found 163.0503.

4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚(**6b**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 232~235 °C(文献值^[31] 236 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.28 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H). HRMS

calcd for $C_9H_9N_2O_2$ ($[M+H]^+$) 177.0659, found 177.0658.

4-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚(**6c**): 粉色固体, 收率 85%. m.p. 206~208 °C(文献值^[32] 204~206 °C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.28 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.91 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). HRMS calcd for $C_{10}H_{11}N_2O_2$ ($[M+H]^+$) 191.0815, found 191.0814.

4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚(**6d**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 252~253 °C(文献值^[33] 253 °C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.37 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=7.3, 2.3$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J=8.0, 2.5$ Hz, 3H), 6.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H). HRMS calcd for $C_{14}H_{11}N_2O_2$ ($[M+H]^+$) 239.0815, found 239.0813.

3.2.3 中间体化合物 4 的合成

按照文献[2]的方法合成粗产物 **3**, 产物未经处理, 直接投入下一步. 在 250 mL 圆底烧瓶中加入 **3** (2.06 g, 10 mmol), 100 mL 四氯化碳溶液, 过氧化苯甲酰(BPO) (0.1 g, 1 mmol). 然后分批加入溴代丁二酰亚胺(NBS) (0.542 g, 9.5 mmol). 搅拌加热回流 4 h. 抽滤, 旋蒸除去溶剂, 加入少量冰乙醇重结晶得中间体 **4**. 白色固体, 收率 89%. m.p. 87~90 °C(文献值^[34] 87~90 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.67 (s, 1H), 7.53~7.47 (m, 1H), 7.37~7.33 (m, 2H), 7.20~7.13 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). HRMS calcd for $C_{12}H_{14}BrO_3$ ($[M+H]^+$) 285.0121, found 285.0122.

3.2.4 终产物 I 和 II 的合成

在 100 mL 的圆底烧瓶中加入中间体 **2** 或 **6** (2 mmol), K_2CO_3 (2.5 mmol), 30 mL DMF, 搅拌 5 min, 向其中加入 **4** (2.2 mmol), 搅拌过夜. 将体系倒入水中, 乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3:1]得终产物 **I** 或 **II**.

(*E*)-2-(2-([5-(呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1a**): 淡黄色固体, 收率 74%. m.p. 93~94 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=5.3, 3.5$ Hz, 1H), 7.39~7.31 (m, 3H), 7.16 (dd, $J=5.3, 3.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=3.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.93, 163.04, 161.16, 158.05, 146.94, 138.27, 134.91, 133.19, 131.56, 129.86, 127.88, 114.55, 112.60, 108.60, 61.87, 51.29, 34.75. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{17}N_2O_5S$ ($[M+H]^+$) 373.0853, found 373.0856.

(*E*)-2-(2-([5-(5-溴呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1b**): 黄色固体, 收率

79%. m.p. 86~89 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.54~7.46 (m, 1H), 7.30~7.21 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.00 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.52, 164.27, 160.65, 157.40, 140.73, 134.47, 133.00, 131.58, 130.02, 128.27, 128.12, 126.47, 115.98, 114.20, 109.63, 62.02, 51.62, 35.24. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{16}BrN_2O_5S$ ($[M+H]^+$) 450.9958, found 450.9961.

(*E*)-2-(2-([5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑)-2-基硫甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1c**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 94 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58 (s, 1H), 7.54~7.46 (m, 1H), 7.31~7.23 (m, 2H), 7.17~7.09 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.58, 164.60, 164.30, 160.54, 134.67, 132.88, 131.46, 129.95, 128.22, 127.97, 109.68, 61.97, 51.58, 34.87, 10.88. HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{17}N_2O_4S$ ($[M+H]^+$) 321.0904, found 321.0907.

(*E*)-2-(2-([5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1d**): 黄色固体, 收率 86%. m.p. 113~116 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61 (dd, $J=13.5, 7.4$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J=13.9, 11.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=18.1, 14.7$ Hz, 2H), 7.22~7.12 (m, 1H), 7.11~7.00 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.68, 163.93, 161.88, 160.68, 134.70, 132.96, 131.59, 130.16, 130.13, 129.61, 128.36, 128.20, 128.17, 124.76, 109.73, 62.10, 51.74, 35.20. HRMS calcd for $C_{18}H_{17}N_2O_4S_2$ ($[M+H]^+$) 389.0624, found 389.0626.

(*E*)-2-(2-([5-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1e**): 黄色固体, 收率 72%. m.p. 125~127 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.59~7.46 (m, 1H), 7.49~7.39 (m, 1H), 7.39~7.27 (m, 1H), 7.25~7.12 (m, 2H), 7.13~6.93 (m, 1H), 6.76~6.52 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.76 (m, 3H), 3.67 (m, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.70, 163.51, 161.86, 160.64, 145.51, 134.73, 132.91, 131.54, 130.12, 129.84, 128.35, 128.12, 126.60, 122.28, 109.76, 62.09, 51.73, 35.18, 15.50. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{19}N_2O_4S_2$ ($[M+H]^+$) 403.0781, found 403.0782.

(*E*)-2-(2-([5-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1f**): 黄色固体, 收率 78%. m.p. 107~110 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.60 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=10.5, 5.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.31~7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (d,

$J=4.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.66, 163.25, 162.37, 160.64, 141.84, 134.80, 132.93, 131.71, 131.57, 130.12, 128.57, 128.34, 128.11, 118.97, 109.76, 62.08, 51.72, 35.18, 15.90. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 403.0781, found 403.0784.

(*E*)-2-(2-([5-(3-溴噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1g**): 黄色固体, 收率 76%. m.p. 93~95 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H), 7.61~7.53 (m, 1H), 7.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.35~7.25 (m, 2H), 7.22~7.12 (m, 1H), 7.08 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.67, 164.47, 160.66, 160.52, 134.62, 132.94, 132.68, 131.60, 130.13, 129.98, 128.39, 128.19, 120.81, 113.43, 109.77, 62.14, 51.78, 35.22. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 466.9729, found 466.9728.

(*E*)-2-(2-([5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1h**): 黄色油状, 收率 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.71 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J=26.8, 16.6, 10.3$ Hz, 1H), 7.72~7.54 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=7.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.36~7.23 (m, 2H), 7.25~7.06 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.53, 166.04, 164.71, 160.60, 150.14, 143.08, 137.25, 134.46, 133.01, 131.51, 130.14, 128.26, 128.11, 125.75, 122.68, 109.64, 62.00, 51.63, 34.99. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 384.1013, found 384.1015.

(*E*)-2-(2-([5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1i**): 黄色油状, 收率 73%. m.p. 107~110 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 8.70 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 8.31~8.09 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=6.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J=14.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=6.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.47, 165.26, 163.46, 160.61, 152.20, 147.39, 134.55, 133.65, 132.93, 131.54, 129.94, 128.21, 128.05, 123.77, 120.03, 109.58, 61.99, 51.59, 35.07. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 384.1013, found 384.1014.

(*E*)-2-(2-([5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基硫甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1j**): 黄色固体, 收率 83%. m.p. 102~104 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47~7.36 (m, 1H), 7.25~7.10 (m, 2H), 7.11~6.95 (m,

1H), 4.37 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.50, 166.05, 163.69, 160.61, 150.70, 134.36, 132.89, 131.52, 130.53, 129.94, 128.22, 128.09, 119.88, 109.54, 62.00, 51.59, 35.01. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 384.1013, found 384.1016.

(*E*)-2-{2-[4-(噁二唑-2-基)苯基硫甲基]苯基}-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1la**): 黄色固体, 收率 87%. m.p. 125~127 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (s, 1H), 7.98~7.90 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, $J=24.9$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=27.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.77 (d, $J=19.4$ Hz, 3H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.70, 164.51, 161.63, 160.35, 152.47, 135.28, 131.39, 131.21, 128.74, 128.11, 127.79, 127.36, 115.95, 115.38, 109.73, 68.17, 62.08, 51.69. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 367.1288, found 367.1285.

(*E*)-2-{2-[4-(5-甲基噁二唑-2-基)苯基硫甲基]苯基}-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1lb**): 黄色固体, 收率 85%. m.p. 116~119 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93~7.74 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51~7.39 (m, 1H), 7.34~7.20 (m, 2H), 7.21~7.09 (m, 1H), 6.94 (t, $J=13.8$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.63, 164.65, 163.12, 161.32, 160.31, 135.37, 131.39, 131.19, 128.31, 128.04, 127.69, 127.29, 116.43, 115.29, 109.73, 68.12, 62.01, 51.60, 10.89. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 381.1445, found 381.1444.

(*E*)-2-{2-[4-(5-乙基噁二唑-2-基)苯基硫甲基]苯基}-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1lc**): 黄色固体, 收率 83%. m.p. 124~125 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.46~7.33 (m, 1H), 7.28~7.15 (m, 2H), 7.13~7.02 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=28.5, 8.7$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.78 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.37~1.22 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.72, 167.26, 164.59, 161.32, 160.28, 135.36, 131.31, 131.18, 128.40, 128.13, 127.76, 127.35, 116.61, 115.29, 109.82, 68.15, 62.08, 51.71, 19.13, 10.89. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 395.1601, found 395.1605.

(*E*)-2-{2-[4-(5-苯基噁二唑-2-基)苯基硫甲基]苯基}-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**1ld**): 黄色固体, 收率 88%. m.p. 154~157 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17~8.06 (m, 2H), 8.01 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47~7.54 (m, 4H), 7.31~7.36 (m, 2H), 7.17~7.23 (m, 1H),

7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.83, 164.55, 164.13, 161.59, 160.29, 135.33, 131.59, 131.29, 131.21, 129.07, 128.67, 128.22, 127.84, 127.42, 126.81, 124.03, 116.40, 115.42, 109.92, 68.24, 62.14, 51.80. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 443.1601, found 443.1605.

3.2.5 终产物 III 的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 **I** (1 mmol), 二氯甲烷 20 mL, 搅拌溶解, 0 °C 下向体系内滴加 MCPBA (1.6 mmol), 保持 0 °C 反应 2 h, 升至室温反应 5 h, 薄层色谱 (TLC) 监测反应进行. 反应结束, 用 0.25 mol/L 的 Na_2HPO_4 溶液洗涤, Na_2SO_4 干燥, 旋蒸除去溶剂, 柱层析分离.

(*E*)-2-(2-{[5-(呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基亚砷基甲基}苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**IIIa**): 白色固体, 收率 67%. m.p. 134~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47~7.24 (m, 4H), 7.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.73~6.56 (m, 1H), 4.55~4.77 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.39, 165.30, 161.01, 159.54, 147.00, 138.28, 133.68, 132.03, 131.15, 129.12, 128.46, 127.67, 116.37, 112.68, 109.37, 62.25, 59.30, 51.82. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 389.0802, found 389.0804.

(*E*)-2-(2-{[5-(5-溴呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑]-2-基亚砷基甲基}苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(**IIIb**): 黄色油状, 收率 60%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.29~7.24 (m, 1H), 7.23~7.17 (m, 1H), 7.16~7.05 (m, 2H), 6.50 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.50~4.71 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.25, 165.39, 161.03, 158.41, 139.88, 133.68, 131.99, 131.07, 129.02, 128.32, 128.06, 127.66, 118.41, 114.73, 109.16, 62.19, 59.20, 51.71. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 466.9907, found 466.9909.

3.2.6 目标化合物的抑菌活性测试

杀菌活性测试采用菌丝生长速率抑制法^[35,36], 选择 PDA 作为培养基, 将目标化合物用滴入两滴 DMSO 的蒸馏水配制成 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液. 取 1 mL 与 9 mL PDA 混合均匀, 待其凝固之后, 于培养基中心接种直径 4 mm 的真菌菌种, 置于 28 °C 恒温培养箱中培养 48 h. 对于生长缓慢的菌种可适当延长培养时间. 48 h 后, 十字交叉法测量菌落直径, 与空白对照进行比对. 菌丝生长抑制率(%)=(空白对照菌落增长直径-药剂处理菌落增长直径)/空白对照菌落增长直径 $\times$ 100%.

3.2.7 目标化合物的毒力回归方程及 EC_{50} 计算

采用 DPSv 7.05 软件计算毒力回归方程值^[37].

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **Ia~Ij**, **IIa~IIc**, **IIIa~IIIb** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 原始谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Chai, B.-S.; Wang, S.-Y.; Yu, W.-Q.; Li, H.-C.; Song, C.-J.; Xu, Y.; Liu, C.-L.; Chang, J.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3505.
- [2] Huang, W.; Zhao, P.-L.; Liu, C.-L.; Chen, Q.; Liu, Z.-M.; Yang, G.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 3004.
- [3] Sauter, H.; Steglich, W.; Anke, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1328.
- [4] Chen, H.-S.; Li, Z.-M.; Han, Y.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 5312.
- [5] Singh, N.; Sangwan, N. K.; Dhindsa, K. S. *Pest Manage. Sci.* **2000**, 56, 284.
- [6] Tanitame, A.; Oyamada, Y.; Ofuji, K.; Fujimoto, M.; Iwai, N.; Hiyama, Y.; Suzuki, K.; Ito, H.; Terauchi, H.; Kawasaki, M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3693.
- [7] Bekhit, A. A.; Ashour, H.; Guemei, A. A. *Arch. Pharm.* **2005**, 338, 167.
- [8] Fan, Z.-J.; Yang, Z.-K.; Zhang, H.-K.; Mi, N.; Wang, H.; Cai, F.; Zuo, X.; Zheng, Q.-X.; Song, H.-B. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 58, 2630.
- [9] Dickinson, R. P.; Bell, A. S.; Hitchcock, C. A.; Narayanaswami, S.; Ray, S. J.; Richardson, K.; Troke, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2031.
- [10] Onodera, J.; Sato, S.; Kumazawa, S.; Ito, A.; Saishoji, S.; Niizeki, Y. *JP 96127568*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 142713].
- [11] Li, Y.; Zhang, H.-Q.; Liu, J.; Yang, X.-P.; Liu, Z.-J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 3636.
- [12] Park, H.-J.; Lee, K.; Park, S.-J.; Ahn, B.; Lee, J.-C.; Cho, H.; Lee, K.-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3307.
- [13] Naito, H.; Ohsuki, S.; Atsumi, R.; Minami, M.; Mochizuki, M.; Hirotsu, K.; Kumazawa, E.; Ejima, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 153.
- [14] Tu, S.; Xie, Y.-Q.; Gui, S.-Z.; Ye, L.-Y.; Huang, Z.-L.; Huang, Y.-B.; Che, L.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2173.
- [15] Liu, J.-C.; Wang, W.-D.; He, H.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 37, 1447 (in Chinese).
(刘建超, 王卫东, 贺红武, 有机化学, **2014**, 37, 1447.)
- [16] Xu, G.-F.; Song, B.-A.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Zhang, P.-Q.; Jin, L.-H.; Xue, W.; Hu, D.-Y.; Lu, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3768.
- [17] Rajput, A.; Kankhare, A. *Pharma Chem.* **2015**, 7, 143.
- [18] Wu, X.-L.; Zhu, C.-F.; Lv, Z.-D.; Wei, C.-S.; Liao, C.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 824 (in Chinese).
(武现丽, 朱春风, 吕志丹, 魏成事, 廖新成, 有机化学, **2011**, 31, 824.)
- [19] Luo, X.-Q. *M.S. Thesis*, Guizhou University, Guiyang, **2008** (in Chinese).
(罗小琼, 硕士论文, 贵州大学, 贵阳, **2008**.)
- [20] Chen, M. *M.S. Thesis*, Nanjing Agriculture University, Nanjing, **2011** (in Chinese).
(陈敏, 硕士论文, 南京农业大学, 南京, **2011**.)
- [21] Marty, M. S. R.; Rnaelingam, T. *Indian J. Chem., Sect. B* **1988**,

- 27B. 293.
- [22] Paehhamaia, V. L.; Parikh, A. R. *J. Indian Chem. Soc.* **1988**, *65*, 357.
- [23] Li, Q.-Z.; Song, B.-A.; Chen, J. *Pesticide* **2005**, *44*, 538 (in Chinese). (李黔柱, 宋宝安, 陈江, 刘杰, 杨松, 胡德禹, 金林红, 农药, **2005**, *44*, 538.)
- [24] Jha, K. K.; Samad, A.; Kumar, Y.; Shaharyar, M.; Khosa, R. L.; Jain, J.; Kumar, V.; Singh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4963.
- [25] Basoglu, S.; Yolal, M.; Demirci, S.; Demirbas, N.; Bektas, H.; Karaoglu, S. *Acta Pol. Pharm.* **2013**, *70*, 229.
- [26] Liu, X.-H.; Chen, P.-Q.; Wang, B.-L.; Dong, W.-L. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 228.
- [27] Ahmad, R.; Iqbal, R.; Akhtar, H.; Haq, Z.; Duddeck, H.; Stefaniak, L.; Sitkowski, J. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1671.
- [28] Patel, M.; Modi, N.; Raval, J.; Menon, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1785.
- [29] Rao, M.; Rajurkar, V. *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 2648.
- [30] Sławiński, J.; Pogorzelska, A.; Żołnowska, B.; Brożewicz, K.; Vul-
lo, D.; Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 47.
- [31] Sadek, B.; Faelelbom, K. *Molecules* **2011**, *16*, 4339.
- [32] Arnold, L. D.; Coe, J. W.; Kaneko, T.; Moyer, M. P. *US 6130217*, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 296449].
- [33] Yildirim, N.; Bekircan, O. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 160.
- [34] Cliff, G. R.; Richards, I. C. *EP 378308*, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 81863].
- [35] Chen, Y.-W.; Wan, Y.-Y.; Liu, Q.-X.; Liu, J.-B.; Xiong, L.-X.; Yu, S.-J.; Li, Z.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 882 (in Chinese). (陈有为, 万莹莹, 刘巧霞, 刘敬波, 熊丽霞, 于淑晶, 李正名, 有机化学, **2015**, *35*, 882.)
- [36] Chen, N.-C. *Bioassay Technology for Pesticides*, Beijing Agricultural University Press, Beijing, **1991**, p. 161 (in Chinese). (陈春年, 农药生物技术测定, 北京农业大学出版社, 北京, **1991**, p. 161.)
- [37] Li, Y.; Gao, Z.-S.; Li, J.-T.; Liu, F. *J. Peanut Sci.* **2012**, *41*, 13 (in Chinese). (李杨, 高志山, 李建涛, 刘峰, 花生学报, **2012**, *41*, 13.)

(Zhao, X.)