

芳基噻唑联哌啶酰胺类化合物的合成及生物活性

丁成荣 潘亚运 谭成侠*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310032)

摘要 为了寻找具有生物活性的新型芳香基噻唑联哌啶酰胺类先导化合物,设计并合成了 15 个未见文献报道的芳基噻唑联哌啶酰胺类化合物,其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 确证,生物活性测定结果显示,部分目标化合物表现出高效的抑菌和杀虫活性,如在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,5-(3-溴苯基)-4-甲基-2-((4-硝基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)噻唑(6b)对黄瓜霜霉病的抑菌活性为 100%,优于噁菌酯,5-(4-溴苯基)-2-((4-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(6c)对水稻纹枯病的抑菌活性为 58.86%,与噁菌酯相当;在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,(4-(5-(3-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(间甲基苯基)酮(6h)对粘虫的杀虫活性为 100%。

关键词 噻唑联哌啶;芳香结构;抑菌活性;杀虫活性

Synthesis and Biological Activity of Aryl Thiazole Piperidine Amide Compounds

Ding, Chengrong Pan, Yayun Tan, Chengxia*

(College of Chemical Engineering Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032)

Abstract In order to find a novel biologically active compound containing aromatic thiazole piperidine structure, 15 novel aryl thiazole piperidine amide derivatives were designed and synthesized. The structures of the target compounds were fully characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS spectra. The bioactivity test showed that some target compounds had good fungicidal and insecticidal activity. For example, the inhibition rate of 5-(3-bromophenyl)-4-methyl-2-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)thiazole (6b) against *Pseudoperonospora cubensis* was 100% better than azoxystrobin, and the inhibition rate of 5-(4-bromophenyl)-2-((4-chlorophenyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-4-methylthiazole (6c) against *Rhizoctonia solani* was 58.86% comparable to azoxystrobin at 200 $\mu\text{g/mL}$. The lethal rate of (4-(5-(3-bromophenyl)-4-methylthiazol-2-yl)piperidin-1-yl) (*m*-tolyl)methanone (6h) against *Mythimna separata* was 100% at 500 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords piperidinylthiazole; aromatic structure; fungicidal activity; insecticidal activity

Oxathiapiprolin^[1]和Fluoxapiprolin^[2~4]是一类商品化的噻唑联哌啶结构农药品种,从对商品化的 oxathiapiprolin 研究发现,它具有高效的抑菌活性,尤其对卵菌纲类病原菌的防治有特效,如对辣椒疫霉病的 EC_{50} 值为 0.00025 $\mu\text{g/mL}$,优于氟吗啉^[5](EC_{50} =0.18 $\mu\text{g/mL}$)和烯酰吗啉^[6](EC_{50} =0.21 $\mu\text{g/mL}$)的值,其次是具有低毒和环境友好的特征:对大鼠急性经口毒性 > 5000 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,对鸟类、蚯蚓和蜜蜂等环境生物表现为低毒,并且其作用机制新颖^[7](靶标蛋白:OSBP),与其它商品化的杀菌剂无交互抗性,符合现代农药发展的内在要求,因此具有噻唑联哌啶结构的先导化合物已然成为了

新农药研究的一个热点.在此基础上,先后开发了两个具有商品化潜力的化合物结构(化合物 1^[8~12], 2^[13,14])以及大量具有生物活性的衍生物结构^[15~22](图 1)。

对化合物 1 和 2 研究发现,在生物活性方面,化合物 1 和 2 均表现出高效的生物活性,化合物 1 在 10 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对黄瓜霜霉病和马铃薯晚疫病具有 100% 的抑菌活性,在 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对马铃薯晚疫病具有 25% 的抑菌活性;化合物 2 对辣椒霜霉病的 EC_{50} 值为 (0.98 ± 0.21) $\mu\text{mol/L}$,优于商品化的烯酰吗啉[EC_{50} 值 (4.26 ± 0.02) $\mu\text{mol/L}$]^[13],同时化合物 2 对蚊子幼虫具有良好的杀虫活性^[11],其 LC_{50} 值为 0.513 mmol/L . 在结构

* Corresponding author. E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

Received July 24, 2019; revised September 8, 2019; published online October 12, 2019.

Project supported by the Collaborative Innovation Center of Zhejiang Province Green Pesticide.

浙江省绿色农药 2011 协同创新中心开放基金资助项目.

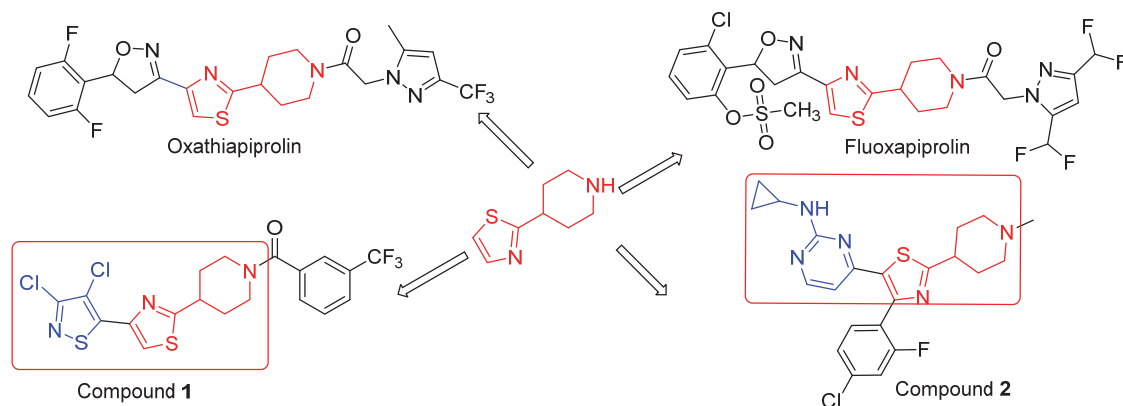
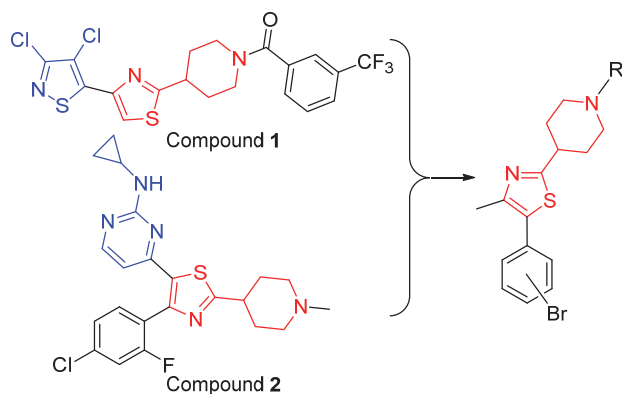


图1 Oxathiapiprolin, fluoxapiprolin 和化合物 1, 2 的结构

Figure 1 Structures of oxathiapiprolin, fluoxapiprolin and compounds 1, 2

骨架方面, 化合物 **1** 和 **2** 在噻唑联哌啶结构的基础上均有芳香结构与噻唑相联, 化合物 **1** 的芳香结构为异噻唑, 化合物 **2** 的芳香结构为嘧啶, 在结构上表现出一致性, 因此含芳香结构与噻唑联哌啶相联的化合物具有进一步的开发和结构衍生的价值。

苯基在芳香结构中占据着重要的位置, 并且在药物研究中有广泛的应用. 为研究苯基与噻唑联哌啶相联所组成的骨架结构在生物活性方面的影响, 设计并合成了 15 个未见文献报道的芳基噻唑联哌啶酰胺类化合物 (Scheme 1), 其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 确证, 由于化合物 **2** 具有杀虫活性, 对目标化合物进行了抑菌和杀虫活性的测试. 初步的生物活性测试表明: 目标化合物表现出一定的抑菌活和良好的杀虫活性. 目标化合物的合成工艺如 Scheme 2 所示。



图式 1 目标化合物的设计

Scheme 1 Design of target compounds

1 结果与讨论

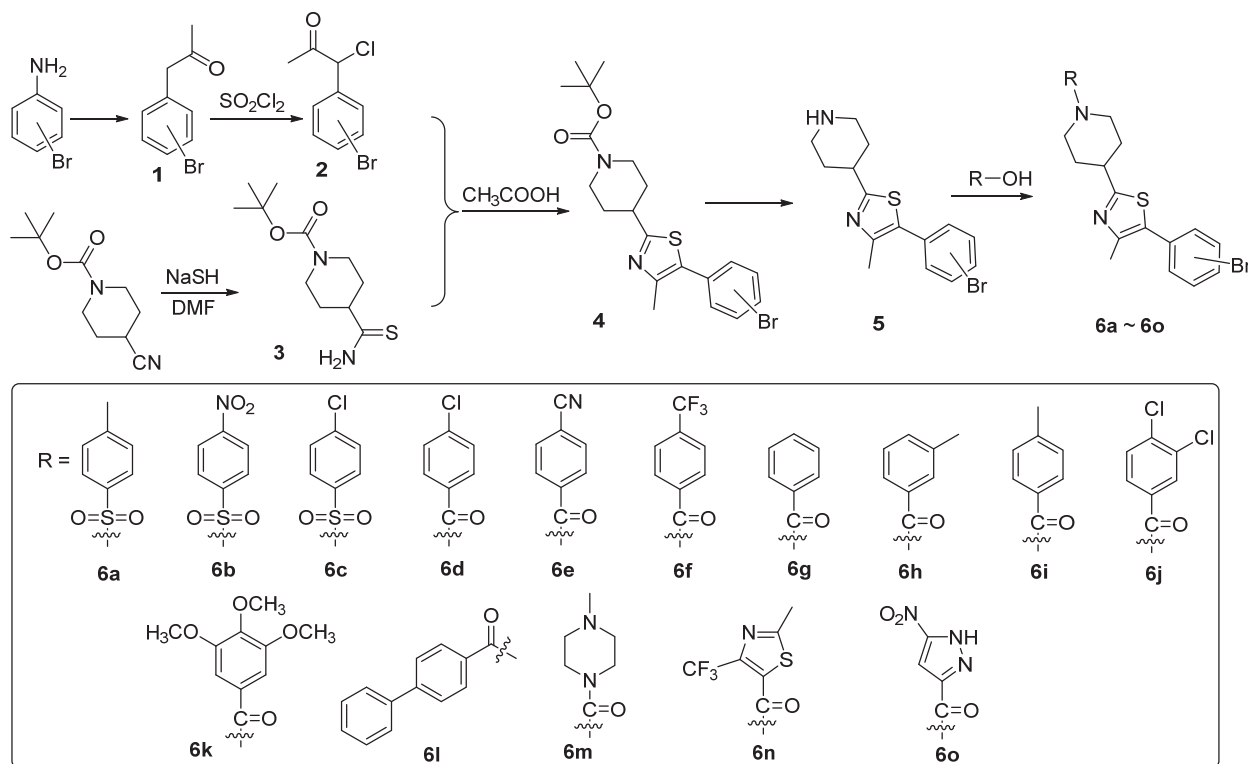
1.1 化合物的合成及结构表征

以溴代苯胺为底物, 经重氮化, 氯化得到中间体 **2**, 中间体 **2** 与水解产物中间体 **3** 经环化得到关键中间体 **4**, 中间体 **4** 脱保护后得到中间体 **5**, 最终与酸形成酰胺键得到目标化合物 **6a**~**6o**. 研究发现: 在中间体 **1** 的合成

过程中, 四氟硼酸重氮盐与乙酸异丙酯是一个强放热反应, 且反应过程跟温度有关, 需控制反应温度和四氟硼酸重氮盐的加入量; 在中间体 **2** 的合成过程中, 中间体 **1** 存在多个氯化位点, 需精确控制试剂的用量、反应温度、反应时间, 以避免副反应的反应; 在关键中间体 **4** 的合成过程中, 中间体 **4** 对温度敏感, 反应温度不宜超过 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$; 在中间体 **5** 的合成过程中, 不同的酸解体系存在不同的反应现象, 如溶解在 HCl /二氧六环溶液中的中间体 **4** 会迅速转化为固体形式的中间体 **5**, 而采用三氟乙酸体系, 无明显反应现象且产物为液体; 在目标化合物的合成过程中, 因酸的种类多样, 后处理方式多样, 苯甲酸/苯磺酸类可直接后处理获得目标化合物, 杂环酸类需采用柱分离的方式获取目标化合物。

在对目标化合物结构确认中发现, 目标化合物中的哌啶结构在 NMR 谱图中表现出多样性 (图 2), 当取代基为磺酰胺, 哌啶中预测的对称的结构在 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 中表现出重叠峰. 比如分子式是 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ 的化合物 **6a**, 在 ^1H NMR 谱中共有 23H, 其中苯环 8H [7.65 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.56~7.49 (m, 2H), 7.33 (dt, $J=14.1, 7.9\text{ Hz}$, 4H)], 甲基 3H $\times$ 2 [2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)], 哌啶 9H [3.91 (d, $J=11.6\text{ Hz}$, 2H), 3.24~3.07 (m, 1H), 2.44~2.38 (m, 2H), 2.25 (d, $J=12.3\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=11.9, 2\text{H}$)] 存在重叠 H 情况. 在 ^{13}C NMR 谱图中共有 22C. 其中噻唑 3C (173.28, 145.57, 132.79), 两个苯环 12C [132.58, 131.92, 131.63, 130.46, 130.32, 129.80 ($2\times\text{C}$), 129.68, 127.72, 127.67 ($2\times\text{C}$), 122.96], 哌啶 5C [45.87 ($2\times\text{C}$), 38.92, 31.82 ($2\times\text{C}$)] 在结构中表现为轴对称的哌啶在碳谱中存在重叠 C, 两个甲基 (21.55, 15.04). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 513.0277, found 513.0283.

当取代基为芳酰胺, 哌啶中预测的对称的结构在 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 中表现出重叠峰分裂, 因分裂的重叠峰相近, 在积分中会表现出 J 值偏高的情况. 比如分



图式 2 目标化合物 6a~6o 的合成过程
Scheme 2 Synthesis of target compounds 6a~6o

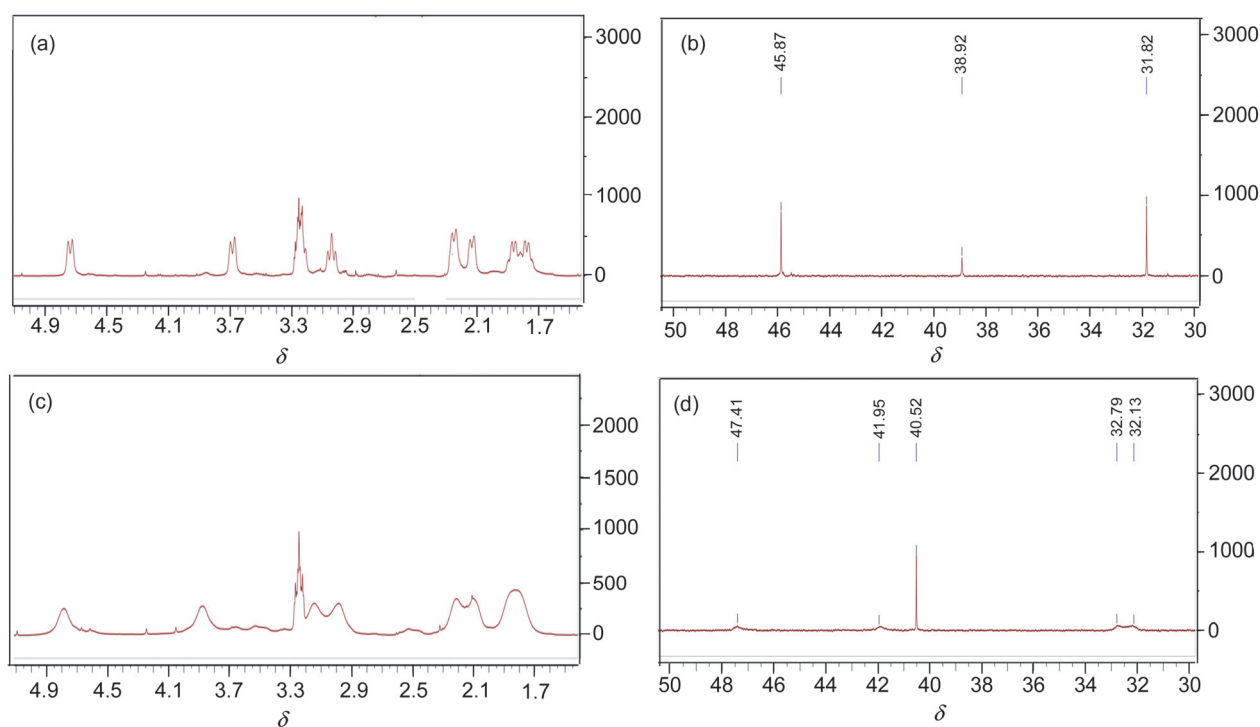


图 2 磺酰胺和酰胺中的哌啶在 NMR 中所表现出的不同
Figure 2 Different in NMR about piperidin in amide and sulfonamide

子式是 $C_{23}H_{20}BrF_3N_2OS$ 的 **6f**。在 1H NMR 谱中共有 20H, 其中两个苯环 8H [7.75~7.65 (m, 2H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.44~7.21 (m, 4H)], 甲

基 3H [2.47 (s, 3H)], 哌啶 9H [(4.79 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.35~2.88 (m, 3H), 2.20 (d, $J=53.7$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J=43.5$ Hz, 2H)], 出现了 J 值偏大的情况。在 ^{13}C NMR 谱

图中共有 23C 待归属. 其中含三氟甲基的苯环受三氟甲基影响出现四重峰[131.05 (q, $J=32.7$ Hz), 126.42 (q, $J=3.6$ Hz), 123.89 (q, $J=3.8$ Hz), 123.61 (q, $J=272.5$ Hz)], 羰基 1C (171.45), 噻唑 3C (168.83, 147.63, 130.15), 两个苯环[136.64, 134.54, 133.64, 131.05 (q, $J=32.7$ Hz), 129.91, 129.61, 129.10, 129.02, 127.89, 127.24, 126.42 (q, $J=3.6$ Hz), 123.89 (q, $J=3.8$ Hz)], 哌啶 5C (47.44, 42.03, 40.33, 32.72, 31.99)在结构中表现为轴对称的哌啶在碳谱中叠碳发生了分裂, 甲基 1C (15.89). HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{21}BrF_3N_2OS$ $[M + H]^+$ 531.0324, found 531.0331.

1.2 化合物的抑菌活性

生物活性测定结果如表 1 所示, 抑菌结果分析: **6b**, **6f**, **6g**, **6j**, **6l**(黄瓜霜霉病), **6c**, **6n**(水稻纹枯病), **6e**(黄瓜霜霉病), **6o**(黄瓜白粉病)共 9 个目标化合物在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下表现出抑菌活性, 其中 **6b** 对黄瓜霜霉病表现出 100%的抑菌活性优于噁菌酯, **6l** 对黄瓜霜霉病表现出 60%的抑菌活性与噁菌酯相当, **6c** 对水稻纹枯病表现出 58.86%的抑菌活性与噁菌酯相当, 在黄瓜霜霉病的防治方面表现出优越性. 构效关系分析: 在同类型 **6a**~**6c**, **6d**~**6k** 和不同类型 **6j**~**6o** 的酰胺取代基比较中发现, 在抑菌活性和靶标菌种方面存在两极分化现象. 因此所设计的芳基噻唑联哌啶结构在抑菌活性方面具有进一步的结构优化的价值. 杀虫结果分析显示: 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 除 **6k** 对粘虫无活性外, 其余目标化合物在对粘虫表现出 60%以上的杀虫活性. 其中 **6b**, **6g**, **6h** 表现出 100%的杀虫活性. 构效关系分析显示: 从苯

环的角度, **6b**, **6g**, **6h** 在苯基上的取代基均为间溴, 在粘虫的防治上间溴结构优于对溴结构. 从酰胺的角度看, 苯磺酰胺(**6a**~**6c**)、苯甲酰胺(**6d**~**6l**)、杂环甲酰胺(**6m**~**6o**)均表现出 60%以上的杀虫活性, 未表现出明显的差异. 因此所设计的苯基噻唑联哌啶酰胺结构对粘虫的防治具有进一步的结构优化的价值.

2 结论

为了寻找具有生物活性的新型芳香基噻唑联哌啶酰胺类先导化合物, 设计并合成了 15 个未见文献报道的苯基噻唑联哌啶酰胺类化合物. 其结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 表征确认, 在 NMR 结构表征中发现目标化合物中的哌啶结构在谱图中表现出多样性, 具体与酸的结构有关. 生物活性测定结果显示: 在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 部分目标化合物表现出一定的抑菌活性, 其中 **6b** 对黄瓜霜霉病的抑菌活性为 100%高于噁菌酯的抑菌活性, **6c** 对水稻纹枯病的抑菌活性 58.86%与噁菌酯相当; 在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 大部分目标化合物对粘虫表现出 80%以上的杀虫活性, 其中化合物 **6b**, **6g**, **6h** 的杀虫活性为 100%. 因此所设计的苯基噻唑联哌啶酰胺类化合物的结构骨架在抑菌和杀虫活性方面具有进一步研究的价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

质谱采用 Bruker Daltonics Bio-TOF-Q III 型质谱仪 (ESIMS)测定; 天津光学仪器厂 Ry-1G 熔点仪, 温度计

表 1 目标化合物 **6a**~**6o** 的生物活性测定结果(抑制率/%)^a
Table 1 Bioactivity test (inhibition rate/%) of target compounds **6a**~**6o**

Compd.	Br	SF	PR	BC	RS	MS
6a	3-Br	0	0	0.00	0.00	60
6b	3-Br	0	100	0.00	0.00	100
6c	4-Br	0	0	0.00	58.86	80
6d	4-Br	0	0	0.00	0.00	80
6e	4-Br	0	0	31.71	0.00	80
6f	3-Br	0	20	0.00	0.00	80
6g	3-Br	0	30	0.00	0.00	100
6h	3-Br	0	0	0.00	0.00	100
6i	4-Br	0	0	0.00	0.00	80
6j	4-Br	0	10	0.00	0.00	60
6k	4-Br	0	0	0.00	0.00	0
6l	4-Br	0	60	0.00	0.00	80
6m	4-Br	0	0	0.00	0.00	80
6n	4-Br	0	0	0.00	10.26	80
6o	4-Br	5	0	0.00	0.00	80
Azoxystrobin		100	65	18.64	55.31	
Avermectin						100

^a SF, *Sphaerotheca fuliginea*; PR, *Pseudoperonospora cubensis*; BC, *Botrytis cinerea*; RS, *Rhizoctonia solani*; MS, *Mythimna separate*; fungicidal inhibition $\mu\text{g/mL}$, mortality [%] 500 $\mu\text{g/mL}$ (*Mythimna separate*).

未经校正;核磁共振波谱使用 Bruker Avance 500 型核磁共振仪测定. 所有试剂为国产市售分析纯.

3.2 实验方法

3.2.0 1-(溴代苯基)-2-丙酮(1)的合成

在装有机械搅拌的 250 mL 三口瓶中加入溴代苯胺(0.15 mol), 30%盐酸(80 mL), 在 0 °C 条件下, 用恒压滴液漏斗滴加 NaNO₂ (0.15 mol), 滴加完毕, 保温 30 min, 在 0 °C 条件下用恒压滴液漏斗滴加 40% HBF₄ (0.19 mol), 保温 3 h, 减压抽滤, 得到氟硼酸重氮盐, 用冰乙醇洗涤, 干燥除水. 在装有机械搅拌的 250 mL 四口瓶中加入醋酸钠(0.25 mol)、乙酸异丙酯(0.80 mol)、氧化亚铜(0.02 mol), 将干燥的氟硼酸重氮盐分批慢慢加入四口瓶中, 控制温度在 35~40 °C, 反应 8 h, 抽滤除盐, 滤饼用石油醚洗涤, 收集滤液, 减压蒸馏得到中间体 **1**^[23], 淡黄色液体, 收率为 42.6%.

3.2.2 1-(溴代苯基)-2-氯丙酮(2)的合成

在 50 mL 三口瓶中加入中间体(1) (0.05 mol)、二氯甲烷(10 mL), 采用磁力搅拌, 室温下用恒压滴液漏斗缓慢滴加磺酰氯(0.05~0.055 mol), 反应完全后用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=8~9, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥后旋蒸得到中间体 **2**^[24], 淡黄色液体, 直接投入下一步反应.

3.2.3 N-boc-4-硫代酰胺哌啶(3)

在带机械搅拌的 250 mL 的四口烧瓶中加入 70% NaSH (0.18 mol)、NH₄Cl (0.18 mol)、120 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、*N*-Boc-4-氨基哌啶 (0.04 mol), 在室温下搅拌 72 h, 反应完全后在 1 L 的烧杯中加入 600 g 冰水, 在搅拌过程中反应液慢慢加入到冰水中, 搅拌 1 h 后, 出现大量白色固体, 抽滤, 滤液用 100 mL×3 乙酸乙酯萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥后旋蒸, 所得固体与滤饼合并烘干得中间体 **3**^[25], 白色固体, 收率 95.3%, 熔点 134~135 °C.

3.2.4 4-(4-(取代苯基)-5-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)

在 100 mL 单口瓶中加入中间体 **2** (0.05 mol)、中间体 **3** (0.05 mol)、无水醋酸钠(0.15 mol)、冰醋酸(50 mL), 磁力搅拌, 在 80 °C 下反应 24 h 后, 旋蒸去除冰醋酸, 往体系中加入乙酸乙酯, 过滤, 旋蒸得到褐色的油状物, 经柱分离后得到中间体 **4**, 白色固体.

4-(4-(对溴苯基)-5-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**4a**): ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.62~7.49 (m, 2H), 7.36~7.21 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.12 (tt, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 1.73 (qd, *J*=12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H);

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.42, 154.77, 151.45, 133.37, 131.68 (2×C), 130.57, 128.21 (2×C), 127.89, 79.29, 44.32 (2×C), 36.74, 28.46 (2×C), 28.27 (3×C), 16.32. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₅BrN₂O₂SNa [M+Na]⁺ 459.0255, found 459.0249.

4-(4-(间溴苯基)-5-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**4b**): ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.41~7.33 (m, 2H), 7.23~7.13 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.14 (tt, *J*=11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.37 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 2.12 (d, *J*=12.5 Hz, 2H), 1.84~1.69 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 172.26, 154.71, 147.35, 133.73, 130.72, 130.37, 129.93, 129.64, 129.23, 128.90, 79.65, 40.81 (2×C), 32.47, 29.66 (2×C), 28.47 (3×C), 16.04. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₅BrN₂O₂SNa [M+Na]⁺ 459.0254, found 459.0251.

3.2.5 4-(取代苯基)-5-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-盐酸盐(5)

在 100 mL 单口瓶中加入中间体 **4** (0.05 mol)、4 mol/L HCl 的二氧六环溶液(20 mL), 在室温下磁力搅拌, 反应过程中不断产生固体颗粒, 反应 4 h 后旋蒸得到中间体 **5**.

4-(对溴苯基)-5-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-盐酸盐(**5a**): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.31 (dd, *J*=68.9, 8.9 Hz, 2H), 7.60~7.44 (m, 4H), 3.41~3.25 (m, 3H), 3.12~2.94 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26~2.11 (m, 2H), 2.09~1.90 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.51, 150.23, 131.89 (2×C), 130.92, 130.02, 128.73 (2×C), 122.01, 45.61 (2×C), 40.84, 32.32 (2×C), 16.03. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₉BrClN₂S [M+H]⁺ 374.3385, found 374.3211.

4-(间溴苯基)-5-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-盐酸盐(**5b**): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.52~8.96 (m, 2H), 7.66 (q, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.63~7.57 (m, 1H), 7.49 (dt, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.34 (tt, *J*=11.3, 3.8 Hz, 3H), 3.08~2.96 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.02~1.92 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.27, 151.71, 134.08, 132.23, 131.89, 131.27, 130.79, 130.56, 122.79, 41.91 (2×C), 36.64, 28.96 (2×C), 16.84. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₉BrClN₂S [M+H]⁺ 374.3385, found 374.3215.

3.2.6 目标化合物 6a~6o 的合成

在封管中加入中间体 **5** (1.0 mmol)、酰氯(1.1 mmol)、三乙胺(5 mmol)和二氯甲烷(4 mL), 反应 4 h 后往体系中加入二氯甲烷(30 mL), 经多次水洗, 有机层用无水硫酸钠干燥后旋蒸, 苯甲酰胺/苯磺酰胺类可直接获得目标化合物 **6a**~**6l**, 杂环甲酰胺类需采用柱分离的方式获取

目标化合物 **6m**~**6o**.

5-(3-溴苯基)-4-甲基-2-(1-(4-甲基苯磺酰基)哌啶-4-基)噻唑(**6a**): 白色固体, 收率 93.3%. m.p. 221~222 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.56~7.49 (m, 2H), 7.33 (dt, $J=14.1, 7.9$ Hz, 4H), 3.91 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.24~3.07 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44~2.38 (m, 2H), 2.25 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.91 (q, $J=11.9$, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 173.28, 145.57, 132.79, 132.58, 131.92, 131.63, 130.46, 130.32, 129.80 (2 $\times$ C), 129.68, 127.72, 127.67 (2 $\times$ C), 122.96, 45.87 (2 $\times$ C), 38.92, 31.82 (2 $\times$ C), 21.55, 15.04. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.0277, found 513.0283.

5-(3-溴苯基)-4-甲基-2-(1-(4-硝基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)噻唑(**6b**): 白色固体, 收率 94.1%. m.p. 239~240 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.33 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.33~7.21 (m, 3H), 7.21~7.16 (m, 1H), 3.86 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.93~1.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.68, 150.15, 147.83, 142.53, 134.50, 133.69, 129.90, 129.65, 128.99, 128.70 (2 $\times$ C), 127.85, 127.22, 124.38 (2 $\times$ C), 45.82 (2 $\times$ C), 39.41, 31.60 (2 $\times$ C), 16.01. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.9971, found 543.9996.

5-(4-溴苯基)-2-(1-(4-氯苯基磺酰基)哌啶-4-基)-4-甲基噻唑(**6c**): 白色固体, 收率 88.5%. m.p. 247~248 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.76~7.71 (m, 2H), 7.57~7.51 (m, 4H), 7.29~7.24 (m, 2H), 3.98~3.80 (m, 2H), 2.97 (tt, $J=11.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26~2.15 (m, 2H), 2.00~1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.19, 147.21, 139.41, 134.94, 131.91 (2 $\times$ C), 130.77, 130.61 (2 $\times$ C), 130.06, 129.44 (2 $\times$ C), 129.01 (2 $\times$ C), 122.09, 45.86 (2 $\times$ C), 39.53, 31.73 (2 $\times$ C), 15.86. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrClN}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 532.9730, found 532.9736.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(4-氯苯基)酮(**6d**): 淡黄色固体, 收率 93.2%. m.p. 197~198 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.66~7.50 (m, 2H, 2H), 7.47~7.33 (m, 4H), 7.32~7.25 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.47 (dq, $J=8.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.83 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 172.63, 169.41, 145.80, 135.89, 134.10, 132.16 (2 $\times$ C), 130.59 (2 $\times$ C), 130.55,

129.80, 128.81 (2 $\times$ C), 128.49 (2 $\times$ C), 122.77, 47.39, 42.02, 39.91, 32.38 (2 $\times$ C), 15.24. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 497.0073, found 497.0060.

4-(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)苯甲腈(**6e**): 淡黄色固体, 收率 87.8%. m.p. 195~196 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.79~7.66 (m, 2H), 7.58~7.47 (m, 4H), 7.31~7.21 (m, 2H), 4.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.81~3.62 (m, 1H), 3.32~2.91 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.33~2.06 (m, 2H), 1.84 (d, $J=51.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 174.40, 168.27, 141.96, 139.76, 133.11, 132.40 (2 $\times$ C), 129.69, 129.31 (2 $\times$ C), 128.92, 128.34 (2 $\times$ C), 127.59 (2 $\times$ C), 117.89, 113.51, 46.92, 41.60, 38.36, 32.63, 31.57, 13.60. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 488.0403, found 488.0408.

(4-(5-(3-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(4-(三氟甲基)苯基)酮(**6f**): 淡黄色固体, 收率 92.3%. m.p. 166~167 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.75~7.65 (m, 2H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.44~7.21 (m, 4H), 4.79 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.35~2.88 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (d, $J=53.7$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J=43.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.45, 168.83, 147.63, 136.64, 134.54, 133.64, 131.05 (q, $J=32.7$ Hz), 130.15, 129.91, 129.61, 129.10, 129.02, 127.89, 127.24, 126.42 (q, $J=3.6$ Hz), 123.89 (q, $J=3.8$ Hz), 123.61 (q, $J=272.5$ Hz), 47.44, 42.03, 40.33, 32.72, 31.99, 15.89. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531.0324, found 531.0331.

(4-(5-(3-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(苯基)酮(**6g**): 淡黄色固体, 收率 94.1%. m.p. 151~152 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.50~7.21 (m, 9H), 4.79 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.31~2.86 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (d, $J=49.9$ Hz, 2H), 1.83 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.58, 170.36, 147.65, 135.83, 134.44, 133.76, 129.83, 129.57, 129.40, 128.95, 128.39 (2 $\times$ C), 127.72, 127.18, 126.77 (2 $\times$ C), 47.57, 41.95, 40.52, 32.79, 32.13, 15.95. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 463.0450, found 463.0470.

(4-(5-(3-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(间甲基苯基)酮(**6h**): 淡黄色固体, 收率 93.2%. m.p. 152~153 °C; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.45~7.38 (m, 1H), 7.38~7.26 (m, 4H), 7.26~7.16 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.32~2.86 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (d, $J=67.2$ Hz, 2H), 1.82 (s, 2H); ^{13}C NMR

(126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.64, 170.61, 147.75, 138.33, 135.85, 134.47, 133.85, 130.31, 129.85, 129.42, 129.00, 128.25, 127.74, 127.40, 127.21 (d, $J=2.9$ Hz), 123.71, 47.40, 42.03, 40.63, 32.89, 32.26, 21.31, 16.01. HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{23}BrN_2OSNa$ $[M+Na]^+$ 477.0607, found 477.0622.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(3,4-二氯苯基)酮(**6i**): 白色固体, 收率 89.4%. m.p. 200~201 °C; 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.64~7.44 (m, 4H), 7.28 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 3H), 4.78 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.48 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=116.8$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 1.84 (d, $J=27.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 172.46, 168.03, 145.94, 135.48, 134.21, 133.06, 132.16 ($2\times C$), 131.85, 130.68, 130.62 ($2\times C$), 129.80, 129.16, 126.30, 122.77, 47.49, 42.21, 39.85, 32.87, 32.16, 15.31. HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{19}BrCl_2N_2OSNa$ $[M+Na]^+$ 530.9671, found 530.9662.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)酮(**6j**): 淡黄色固体, 收率 89.9%. m.p. 189~190 °C; 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.61~7.51 (m, 2H), 7.34~7.24 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.11~3.95 (m, 1H), 3.88 (d, $J=7.6$ Hz, 9H), 3.36~3.24 (m, 1H), 3.23~2.83 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (d, $J=67.8$ Hz, 2H), 1.82 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 173.56, 170.26, 153.33 ($2\times C$), 144.64, 139.27, 135.12, 130.97, 130.32 ($2\times C$), 129.36 ($2\times C$), 128.50, 107.88, 104.29 ($2\times C$), 60.87, 56.31 ($2\times C$), 47.09, 41.86, 39.58, 33.04, 31.78, 14.71. HRMS (ESI) $C_{25}H_{28}BrN_2O_4S$ calcd for $[M+H]^+$ 531.0948, found 531.0924.

[1,1'-二苯基]-4-基(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)酮(**6k**): 白色固体, 收率 92.1%. m.p. 232~233 °C; 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.70~7.57 (m, 4H), 7.56~7.50 (m, 2H), 7.49~7.43 (m, 2H), 7.43~7.32 (m, 5H), 4.85 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.37 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.32~2.92 (m, 2H), 2.49 (d, $J=2.5$ Hz, 3H), 2.24 (d, $J=18.2$ Hz, 2H), 1.88 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 172.01, 170.32, 146.76, 142.67, 140.22, 134.62, 134.13, 130.37 ($2\times C$), 130.10, 130.08 ($2\times C$), 129.04 ($2\times C$), 128.89, 127.80, 127.54 ($2\times C$), 127.22 ($2\times C$), 127.14 ($2\times C$), 47.64, 42.02, 40.43, 32.86, 32.25, 15.72. HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{25}BrN_2OSNa$ $[M+Na]^+$ 539.0763, found 539.0764.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(吡啶-

3-基)酮(**6l**): 白色固体, 收率 84.3%. m.p. 171~172 °C; 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.77~8.59 (m, 2H), 7.78 (dt, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.61~7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=7.8, 4.9$ Hz, 1H), 7.33~7.20 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.26 (tt, $J=11.3, 3.9$ Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34~2.02 (m, 2H), 1.86 (d, $J=25.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.89, 167.70, 150.63, 147.68, 147.62, 134.97, 131.83 ($2\times C$), 131.81, 131.02, 130.61, 129.82 ($2\times C$), 123.49, 121.88, 47.57, 42.12, 40.45, 32.95, 32.06, 16.03. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{20}BrN_3OSNa$ $[M+Na]^+$ 464.0403, found 464.0415.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)酮(**6m**): 淡黄色液体, 收率 81.3%; 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.40~3.24 (m, 4H), 3.09 (tt, $J=11.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.41 (s, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.16~2.04 (m, 2H), 1.79 (qd, $J=12.1, 4.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 171.92, 163.86, 147.41, 133.63, 130.73, 130.32 ($2\times C$), 129.57, 128.84 ($2\times C$), 54.69 ($2\times C$), 46.84 ($2\times C$), 46.54 ($2\times C$), 46.02, 40.93, 32.36 ($2\times C$), 16.06. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{28}BrN_4OS$ $[M+H]^+$ 463.1162, found 463.1174.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(2-甲基-4-(三氟甲基噻唑-5-基)酮(**6n**): 棕色固体, 收率 82.7%. m.p. 169~170 °C; 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.50~7.30 (m, 4H), 4.74 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.37~3.16 (m, 2H), 3.04 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (dd, $J=56.2, 12.1$ Hz, 2H), 1.81 (dq, $J=36.5, 10.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.91, 167.72, 159.11, 147.35, 139.44 (q, $J=36.7$ Hz), 131.98 (q, $J=2.7$ Hz), 131.90 ($2\times C$), 130.79, 130.62 ($2\times C$), 130.06, 122.07, 120.20 (q, $J=271.8$ Hz), 47.13, 41.99, 40.09, 32.21, 31.68, 19.08, 15.90. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{19}BrF_3N_3OS_2Na$ $[M+Na]^+$ 552.0000, found 552.0008.

(4-(5-(4-溴苯基)-4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-基)(5-硝基-1*H*-吡唑-3-基)酮(**6o**): 棕色固体, 收率 80.6%. m.p. 175~176 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.82 (s, 1H), 7.64 (dt, $J=8.2, 2.7$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=8.4, 6.6$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.30 (td, $J=11.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.09~2.99 (m, 1H), 2.92 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (t, $J=14.7$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J=12.3$ Hz, 1H),

1.63 (dtq, $J=36.3, 11.9, 8.3, 6.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 171.02, 160.28, 147.23, 141.62, 131.80 ($2\times\text{C}$), 131.46, 130.87, 130.74 ($2\times\text{C}$), 128.93, 121.05, 45.84, 45.61, 40.81, 32.21, 31.57 ($2\times\text{C}$), 16.03. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 498.0326, found 498.0334.

3.3 生物活性测试

3.3.1 目标化合物的抑菌活性实验

供试靶标为: 黄瓜白粉病(*Sphaerotheca fuliginea*)、黄瓜霜霉病(*Pseudoperonospora cubensis*)、黄瓜灰霉病(*Botrytis cinerea*)、水稻纹枯病(*Rhizoctonia solani*)^[26].

目标化合物用分析天平(0.0001 g)称取一定质量的原药, 用含 1%吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配制成 1%母液, 然后用蒸馏水稀释备用, 参照创制农药生物活性评价 SOP(杀菌剂卷), 采用活体盆栽法. 黄瓜白粉病和黄瓜霜霉病采用孢子悬浮液喷雾接种法测定药剂的生物活性; 黄瓜灰霉病和水稻纹枯病采用盆栽苗接菌丝块法测定. 接种后的作物置于人工气候室中培养, 对以上病害分别培养 7~8 d 后调查防效. 啞菌酯作为对照药剂, 浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$.

3.3.2 目标化合物对粘虫的杀虫活性实验

采用浸渍法测定目标化合物对粘虫的杀虫活性^[27]. 目标化合物用分析天平(0.0001 g)称取一定质量的原药, 用含 1%吐温-80 乳化剂的 DMF 溶解配制成 1%母液, 然后用蒸馏水稀释备用, 每个处理三个重复, 设空白对照, 阿维菌素作为对照药剂, 浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$.

将适量玉米叶在配好的药液中充分浸润后自然阴干, 放入垫有滤纸的培养皿中, 接粘虫 3 龄中期幼虫 10 头/皿, 置于 24~27 $^{\circ}\text{C}$ 观察室内培养, 3 d 后调查结果. 以毛笔触动虫体, 无反应视为死虫. 并进行统计分析.

辅助材料 (Supporting Information) 中间体 **4**, **5** 和目标化合物 **6a**~**6o** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] He, X. L. *World Pestic.* **2015**, 37, 57 (in Chinese). (何秀玲, 世界农药, **2015**, 37, 57.)
- [2] Xiao, H. J. *Agric. Market* **2019**, (2), 28 (in Chinese). (筱禾, 农化市场十日讯, **2019**, (2), 28.)
- [3] Britta, O.; Stefan, H.; Pierre, W.; Martin, W.; Ulrike, W. N. *WO 2015055574*, **2015** [*Chem. Abstr.* **2015**, 162, 560976].
- [4] Hoemberger, G.; Ford, M. J. *WO 2015181097*, **2015** [*Chem. Abstr.* **2015**, 164, 36949].
- [5] He, G. L.; Ge, Y. L.; Ma, H. G.; He, X. J.; Fang, R. *Chin. Agric. Sci. Bull.* **2016**, 32, 123 (in Chinese). (何烈干, 葛艳丽, 马辉刚, 陈学军, 方荣, 中国农学通报, **2016**, 32, 123.)
- [6] Qing, W. C.; Yan, X. J.; Tan, G. J.; Yuan, H. Z. *J. Plant Protect.* **2016**, 37, 42 (in Chinese). (秦维彩, 闫晓静, 檀根甲, 袁会珠, 植物保护学报, **2016**, 37, 42.)
- [7] Pasteris, R. J.; Hanagan, M. A.; Bisaha, J. J.; Finkelstein, B. L.; Hoffman, L. E.; Gregory, V.; Andreassi, J. L.; Sweigard, J. A.; Klyashchitsky, Y. T.; Berger, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 354.
- [8] Zong, G. N.; Li, F. Y.; Fan, Z. J.; Xu, J. X.; Guo, X. F.; Zong, G. N.; Song, H. B.; Chen, L.; Song, Y. Q.; Qian, X. L.; Ma, L. Y.; Wang, J. R. *Chin. J. Struct. Chem.* **2015**, 34, 871.
- [9] Chen, L.; Zhu, Y. J.; Fan, Z. J.; Guo, X. F.; Guo, X. F.; Zhang, Z. M.; Yurievich, M. Y.; Belskaya, N. P.; Bakulev, V. J. *Agric. Food Chem.* **2017**, 65, 745.
- [10] Zhu, Y. J.; Guo, X. F.; Fan, Z. J.; Chen, L.; Ma, L. Y.; Wang, H. X.; Wei, Y.; Xu, X. M.; Lin, J. P.; Bakulev, V. A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 112704.
- [11] Wu, Q. F.; Zhao, B.; Fan, Z. J.; Zhao, J. B.; Guo, X. F.; Yang, D. Y.; Zhang, N. L.; Yu, B.; Kalinina, T.; Glukhareva, T. *RSC Adv.* **2018**, 8, 39593.
- [12] Wu, Q. F.; Zhao, B.; Fan, Z. J.; Guo, X. F.; Yang, D. Y.; Zhang, N. L.; Yu, B.; Zhou, S.; Zhao, J. B.; Chen, F. J. *Agric. Food Chem.* **2019**, 67, 1360.
- [13] Choi, W. S.; Nam, S. W.; Ahn, E. K.; Park, B. S.; Lee, S. E.; Kim, T. J.; Choi, I. Y. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2010**, 53, 206.
- [14] Choi, W. S.; Nam, S. W.; Kim, I. D.; Kim, S. H. *J. Chem.* **2015**, 241793.
- [15] Stlaurent, D. R.; Romine, J. L. *Synthesis* **2009**, 1445.
- [16] Kamireddy, B.; Pasteris, R. J.; Hanagan, M. A. *WO 2009094445*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 173451].
- [17] Pasteris, R. J.; Hanagan, M. A. *WO 2008013925*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2014**, 160, 302215].
- [18] Pierre, C.; Nicola, R.; Tomoki, T.; Ulrike, W. N.; Arnd, V.; Juergen, B. *WO 2010066353*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 153, 62249].
- [19] Pierre, P.; Nicola, R.; Stefan, H.; Tomoki, T.; Ulrike, T. W.; Arnd, V.; Pierre, W.; Sebastian, H.; Juergen, B. *WO 2010037479*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 152, 454087].
- [20] Sulzermosse, S.; Cederbaum, F.; Lamberth, C.; Berthon, G.; Umarye, J.; Grasso, V.; Schlereth, A.; Blum, M.; Waldmeier, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2129.
- [21] Hu, D. J.; Liu, S. F.; Huang, T. H.; Tu, H. Y.; Zhang, A. D. *Molecules* **2009**, 14, 1288.
- [22] Shitire, G. V.; Bhosale, R. S.; Karhale, D. S.; Sujitha, P.; Kumar, C. G.; Krishna, K. V. S. R.; Bhosale, S. V. *Chem. Biol. Interface* **2014**, 4, 48.
- [23] Li, L.; Chen, H.; Lin, Y. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 85.
- [24] Groß, A.; Schneiders, N.; Daniel, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10882.
- [25] Ding, C. R.; Pan, Y. Y.; Yin, X.; Tan, C. X.; Zhang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 836 (in Chinese). (丁成荣, 潘亚运, 殷许, 谭成侠, 张国富, 有机化学, **2019**, 39, 836.)
- [26] Hu, W. Q.; Zhu, W. G.; Chen, D. H.; Chen, J.; Zheng, Y. H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2007**, 9, 240 (in Chinese). (胡伟群, 朱卫刚, 陈定花, 陈杰, 郑韵红, 农药学报, **2007**, 9, 240.)
- [27] Ji, W. J.; Xu, T. M.; Wei, Y. C.; Yao, W.; Xing, J. H.; Tan, C. X. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2011**, 13, 121 (in Chinese). (姬文娟, 许天明, 魏优昌, 姚巍, 邢家华, 谭成侠, 农药学报, **2011**, 13, 121.)

(Lu, Y.)