含 4-氨基二芳醚结构的辅酶 Q 衍生物的合成与生物活性研究

秦啸天^a 张俊朝^a 何钰晴^a 张锐^a
程华^{*,a} 陈宸^{*,b} 秦鑫^{*,c}^(a) 湖北文理学院化学化工与食品科学学院 湖北襄阳 441053)^(b) 武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室 武汉 430070)^(c) 湖北文理学院医学院 湖北襄阳 441053)

摘要 辅酶 Q 是天然存在于多种生物细胞且拥有重要生理功能的一类有机化合物, 因其自身的生化作用和药理作用得到了密切关注. 此外, 二芳醚广泛存在于多种医药及农药等生物活性分子中. 鉴于辅酶 Q 的独特结构与生理功能, 结合二芳醚片段的广泛生物活性与前期工作基础, 设计合成了一系列含 4-氨基二芳醚结构的辅酶 Q 衍生物, 所得目标化合物的结构经 ¹H NMR、¹³C NMR、高分辨质谱(HRMS)及熔点的确认. 测试了该类化合物对猪心来源琥珀酸-细胞色素 c 氧化还原酶(SCR)的抑制活性, 并对其开展了活体杀菌、除草及杀虫活性研究. 实验结果表明, 部分化合物具有一定的活性, 展现出进一步研究的潜在价值.

关键词 辅酶 Q; 衍生物; 二芳醚; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Coenzyme Q Derivatives Containing (4-Aryloxyaryl)amino Moiety

Qin, Xiaotian^a Zhang, Junchao^a He, Yuqing^a Zhang, Rui^a Cheng, Hua^{*,a}
Chen, Cheng^{*,b} Qin, Xin^{*,c}^(a) Department of Chemical Engineering and Food Science, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441053)^(b) State Key Laboratory of Advanced Technology for Materials Synthesis and Processing, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070)^(c) Medicine College of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441053)

Abstract Coenzyme Q is a class of compounds that naturally exist in a variety of biological cells and have important physiological functions. They have attracted extensive attention due to their own biochemical and pharmacological effects. In addition, the diaryl ether skeleton is widely present in many biologically active molecules such as medicines and pesticides. In view of the unique structures and physiological functions of coenzyme Q, combined with the extensive biological activity of diaryl ether fragments and the basis of our previous work, a series of coenzyme Q derivatives containing (4-aryloxyaryl)-amino moiety were designed and synthesized. The structures of the target compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H NMR and ¹³C NMR), high resolution mass spectrometry (HRMS) and melting point measurements. Subsequently, the *in vitro* inhibitory activities of these compounds against porcine heart succinate-cytochrome c oxidoreductase (SCR) as well as their *in vivo* bactericidal, herbicidal and insecticidal activities were evaluated. The bioassay results indicated that some compounds demonstrated certain biological activity, showing the potential values for further investigations.

Keywords coenzyme Q; derivative; diaryl ether; synthesis; biological activity

* Corresponding authors. E-mail: cch510@126.com; chengchen@whut.edu.cn; 543755712@qq.com

Received November 20, 2020; revised December 21, 2020; published online January 7, 2021.

Project supported by the Key Project of Hubei Provincial Department of Education (No. D20192601), the Innovation Team Cultivation Fund of Hubei University of Arts and Sciences (No. 2020kpyt004), the National Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Program (No. 201910519006) and the Starting Research Fund of Hubei University of Arts and Science (No. 2059057).

湖北省教育厅重点项目(No. D20192601)、湖北文理学院创新团队培育基金(No. 2020kpyt004)、国家级大学生创新创业训练计划(No. 201910519006)及湖北文理学院科研启动基金(No. 2059057)资助项目.

辅酶 Q 又称泛醌, 是一类存在于自然界的脂溶性醌类化合物^[1-3], 其结构由一个具有氧化还原活性的苯醌环和多个异戊二烯单元侧链组成(图 1)。自 1955 年首次分离出辅酶 Q 以来, 围绕其独特结构及特殊作用的研究不断延续^[4]。Mitchell 等^[5]首先系统阐明了辅酶 Q 参与呼吸链电子传递的功能; Frei 等^[6]研究发现辅酶 Q 的还原态(UQH₂)在细胞内具有重要的抗氧化功能; Brancato 等^[7]研究证实, 在准分子激光诱导下, 辅酶 Q₁₀ 可以显著降低兔角膜的细胞凋亡率; Schmelzer 等^[8]研究发现, 辅酶 Q 通过调节各种组织中核因子 NF- κ B1 依赖型基因的表达来增强机体的消炎功能。鉴于辅酶 Q 的多种生物学功能, 这类化合物得以广泛应用, 如用作食品添加剂^[9]与化妆品中抗氧化剂的理想原料^[10], 用于改善心脑血管疾病的症状^[11]与缓解神经系统疾病^[12]。此外, 该类化合物不仅对糖尿病具有良好的改善作用, 还对糖尿病引发的并发症具有辅助治疗的作用^[13]。另一方面, 它们也可用于临床辅助缓解化疗的不良不良反应^[14]以及改善哮喘治疗类药物的不良反应^[15]等作用。由此可见, 辅酶 Q 是一类具有重要研究价值的化合物, 而设计与合成新型辅酶 Q 衍生物是具有重要意义的研究课题。

图 1 辅酶 Q 的结构

Figure 1 Structure of coenzyme Q

二芳醚结构具有两个芳香环和一个柔性氧桥, 含该结构的化合物通常具有较强的疏水性、良好的分子柔性、脂溶性、细胞渗透性与代谢稳定性^[16-17]。因此, 二芳醚结构常用于调控分子的生物活性、生物活性谱、毒性及光稳定性等以改善其理化性质^[18-21], 在医药和农药等领域应用广泛^[22-28]。特别是在农药领域, 该结构单元广泛应用于各种杀菌剂、杀虫剂及除草剂(图 2)。在杀菌剂方面, 先正达公司开发的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂嘧菌酯(Azoxystrobin)具有高效、广谱的特点, 对真菌纲病害有比较好的防效^[29]; 杜邦公司开发的新型杀菌剂噁唑菌酮(Famoxadone)可防治多种病害, 作用时间长, 多年来一直被广泛使用^[30]; 在杀虫剂方面, 含二芳醚的氨基甲酸酯类杀虫剂双氧威(Fenoxycarb)能有效防治多种鳞翅目害虫^[31], 对哺乳动物毒性极低, 且不影响环境和非靶标生物; Rohm & Haas 公司开发的含三氟甲基的乙氧氟草醚(Oxyfluorfen)逐渐成为除草剂的重要分支^[32], 主要具有生物降解快、对环境影响小的特点(图 2)。鉴于二芳醚片段的广泛生物活性, 越来越多的科研工作者将其引入分子骨架中以期得到新型农药先导化

合物^[16-17,21,33-41], 而本课题组也在前期工作中设计与合成了一系列含二芳醚结构单元的抑制剂小分子^[42-49]。

图 2 含二芳醚结构的商品化农药分子结构

Figure 2 Molecular structures of commercial diaryl ether-containing pesticides

在前期工作中, 本课题组通过活性亚结构拼接原理设计并合成了一系列含二芳醚结构的三氮唑磺酰胺类衍生物^[42], 测试结果表明, 部分目标化合物对猪心来源的琥珀酸-细胞色素 c 氧化还原酶(SCR)具有良好的抑制活性。然而, 这类化合物的合成较繁琐, 反应条件较苛刻。于是, 我们在该研究工作的基础上进一步优化了目标分子的结构, 在温和条件下利用一步合成法制备了 4-氨基二芳醚类化合物 I(图 3)^[44], 并测试了所合成化合物对 SCR 的抑制活性, 发现该类化合物的活性远高于含二芳醚结构三氮唑磺酰胺类衍生物。为了便于讨论, 我们将二芳醚左边的芳环指定为 B 环, 右边的芳环指定为 A 环。计算机模拟结果表明其活性来源主要包括: (1)二芳醚中的 B 环与活性腔中的氨基酸残基(F274)形成 π - π 堆积作用, 而目标化合物最左边的苯环与活性腔中的氨基酸残基(Y131)形成 π - π 堆积作用; (2)苯环上的卤素原子与活性腔中氨基酸残基形成了一定的作用。然而, 这批化合物的活体活性较低。为此, 课题组将苯并噁唑环取代化合物 I 中的苯环从而合成了一系列含 4-氨基二芳醚片段的苯并噁唑类化合物 II(图 3)^[49], 活性结果表明, 这类化合物不仅对 SCR 有较好的抑制活性, 还对小菜蛾有一定的防效。为此, 本工作将辅酶 Q 的醌环与 4-氨基二芳醚片段结合, 设计并制备了一系列含 4-氨基二芳醚结构的辅酶 Q 衍生物(图 3)。本课题组长期致力于靶向线粒体呼吸链抑制剂的设计与开发, 而 SCR 是线粒体呼吸链的重要组成部分, 是呼吸链上两个跨膜蛋白(复合物 II 与复合物 III)的混合物, 其中这两个复合物是目前应用广泛的农用杀菌剂靶标^[46]。另外, 我们在前期工作中发现了多个含 4-氨基二芳醚片段的 SCR 抑制剂。因此, 本工作也测试了所有目标化合物对 SCR 的抑制活性, 其中部分化合物展现出一定的活性。测试了所得目标化合物对 SCR 的离体活性之后, 还测试了其活体杀菌活性。另一方面, 二芳醚类化合物不仅广泛用于农

用杀菌剂的发现,还展现出良好的除草与杀虫活性(图2)。为此,本工作还基于这些化合物开展了活体除草与杀虫活性研究。值得一提的是,部分化合物具有一定的活体活性,展现出进一步研究的价值。

图3 目标化合物的设计思路

Figure 3 Design strategy of the target compounds

1 结果与讨论

1.1 合成路线的设计

目标化合物拟采用的合成路线如 Scheme 1 所示。由 3,4,5-三甲氧基甲苯出发,先通过双氧水氧化得到化合物 1,再经过溴化反应得到化合物 2,最后 2 与含二芳醚片段的胺 3 在钯催化的条件下通过 C-N 交叉偶联反应得到了相应的目标化合物 4。之后,我们通过核磁共振波谱(^1H NMR, ^{13}C NMR)、高分辨质谱(HRMS)与熔点测试确认了目标化合物的结构。

1.2 目标化合物的合成条件筛选

如 Scheme 1 所示,目标化合物的合成分为三步,第一步是通过双氧水将 3,4,5-三甲氧基甲苯氧化,以 70% 的收率合成了化合物 1;第二步是通过简单的溴代反应,以 54% 的收率得到了化合物 2;第三步是目标化合物 4 的合成,是该合成路线的关键。因此,我们对该步骤展开了一系列条件筛选与优化,并选择化合物 2 与 4-苯氧基苯胺(3a)的反应为模板反应(表 1)。首先,反应以醋酸钯为催化剂, Xphos 为配体,碳酸铯为碱,在甲苯回流的条件下进行,最终以 33% 的核磁收率获得目标化合物 4a (Entry 1)。之后,进一步考察了溶剂的量对反应的影响(Entry 1~3),实验结果表明:5 mL 溶剂效果最好,能以 48% 的核磁收率获得目标化合物(Entry 2 vs. Entries 1,

图式 1 目标化合物 4 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of target compound 4

3)。紧接着,研究了钯盐与配体的量对反应的影响(Entries 2, 4, 5)。当钯盐的量由 5 mol% 提高至 10 mol% 时,产物 4a 的收率也从 48% 提高至 62% (Entry 4 vs. Entry 2)。然而,提高配体的用量对 4a 的收率没有太大影响(Entry 5 vs. Entry 4)。因此,钯盐与配体的最佳添加量均为 10 mol% (Entry 4)。接下来,考察了配体的种类对反应的影响(Entries 4, 6~9),发现 RuPhos 为配体时反应效果最理想,4a 的核磁收率达到了 70% (Entry 9 vs. Entries 4, 6~8)。随后,研究了钯盐的种类对反应的影响(Entries 9~11)。当以 PdCl_2 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂时,4a 的收率与 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 相比存在不同程度的降低(Entries 10, 11 vs. Entry 9)。之后,考察了不同的碱对反应的影响(Entries 9, 12~14),发现 K_2CO_3 为碱时反应效果最好,4a 的收率达到了 82% (Entry 12)。还探索了碱的量对反应的影响,发现其对结果影响较小,都能以较高的收率获得 4a (Entry 12 vs. Entries 15~17)。最后,分别尝试了不加配体和不加催化剂条件下的反应情况(Entries 18~19),但都没有得到 4a。因此,最优反应条件为 Entry 12 所示的条件:以醋酸钯为催化剂(10 mol%), RuPhos 为配体(10 mol%),碳酸钾为碱(0.15 mmol),化合物 2 (0.1 mmol) 和化合物 3 (0.125 mmol) 在甲苯(5 mL)中回流反应 12 h。

1.3 目标化合物的合成及生物活性测试

在上述最优反应条件下,合成了一系列目标化合物(表 2)。首先,考察了 A 环上不同取代基对反应的影响(表 2, Entries 2~7),在 A 环 4 位上引入 CN 或 OCF_3 时,能以中等收率得到对应的目标化合物(Entries 2, 3);在 A 环 2 位上引入 CN 时,能以 72% 的收率获得 4d (Entry 4)。为了进一步考察在 A 环 2 位和 4 位上引入不同取代

表 1 反应条件优化
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	[Pd] (mol%)	Ligand (mol%)	Base (mmol)	Solvent (mL)	Yield ^a /%
1	Pd(OAc) ₂ (5)	XPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (3.3)	33
2	Pd(OAc) ₂ (5)	XPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	48
3	Pd(OAc) ₂ (5)	XPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (6.6)	38
4	Pd(OAc) ₂ (10)	XPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	62
5	Pd(OAc) ₂ (10)	XPhos (15)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	63
6	Pd(OAc) ₂ (10)	Brettphos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	Trace
7	Pd(OAc) ₂ (10)	Xantphos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	68
8	Pd(OAc) ₂ (10)	^t BuBrettphos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	Trace
9	Pd(OAc) ₂ (10)	RuPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	70
10	PdCl ₂ (10)	RuPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	45
11	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	RuPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	60
12	Pd(OAc)₂ (10)	RuPhos (10)	K₂CO₃ (0.15)	Toluene (5.0)	82
13	Pd(OAc) ₂ (10)	RuPhos (10)	KO ^t Bu (0.15)	Toluene (5.0)	20
14	Pd(OAc) ₂ (10)	RuPhos (10)	NaH (0.15)	Toluene (5.0)	25
15	Pd(OAc) ₂ (10)	RuPhos (10)	K ₂ CO ₃ (0.10)	Toluene (5.0)	72
16	Pd(OAc) ₂ (10)	RuPhos (10)	K ₂ CO ₃ (0.20)	Toluene (5.0)	79
17	Pd(OAc) ₂ (10)	RuPhos (10)	K ₂ CO ₃ (0.25)	Toluene (5.0)	77
18	Pd(OAc) ₂ (10)	—	K ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	Trace
19	—	RuPhos (10)	K ₂ CO ₃ (0.15)	Toluene (5.0)	Trace

^a NMR yield using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

基对反应的影响, 在 2 位上引入 Cl 或在 4 位上分别引入 Cl 或 CF₃ 时, 都能以中等的收率得到相应的目标化合物 (Entries 5, 6). 此外, 将 A 环替换成共轭性更强的萘环时, 能以 81% 的收率得到目标分子 (Entry 7). 接下来, 考察了 B 环上引入不同取代基时对反应的影响. 在 B 环 2 位上引入强吸电子基团 F, A 环分别引入 2,4-Cl₂, 2-Cl-4-CH₃, 2,4,6-Cl₃ 或 A 环为 2-Naphthyl 时, 依次成功获得相应的目标化合物 (Entries 8~11). 如果在 B 环 2 位上引入相对弱的吸电子基团 Cl 时, 而在 A 环上分别引入 2,4-Cl₂, 2-Cl-4-CF₃, 2-Cl-4-CH₃, 2,4,6-Cl₃, 或 A 环为 2-Naphthyl 时, 对应的目标化合物的收率没有明显降低 (Entries 12~16). 为了进一步考察 B 环上同时引入两个取代基对反应的影响, 在 B 环 2,6 位上同时引入强吸电子基团 F. 同时, 在 A 环上分别引入 2,4-Cl₂, 2,4,6-Cl₃, 或 A 环为 2-Naphthyl 时, 其收率略有降低, 但也顺利地得到了相应的目标化合物 (Entries 17~19); 最后在 B 环 2,6 位上同时引入相对弱吸电子基团 Cl, 在 A 环上分别引入 2,4-Cl₂, 2-Cl-4-CF₃, 或 A 环为 2-Naphthyl 时 (Entries 20~23), 也都成功地合成了相应的目标化合物. 上述结果表明, 该合成方法具有底物适用范围广的特点. 之后, 测试了所合成的 23 个目标化合物对猪心来源的

SCR 的抑制活性 (表 2), 活性结果表明, 目标化合物浓度为 1 μmol/L 时, 化合物 4d 和 4m 表现出了一定的抑制活性, 其抑制率分别为 42.94% 和 39.83%.

接下来, 对所合成的 23 个目标化合物进一步展开了活体活性测试 (表 3). 测试结果表明, 该系列化合物具有一定的生物活性, 其中化合物 4d 分别在 100 和 20 mg/L 的浓度下对蚕豆单孢锈菌 (*Uromyces viciae-fabae*) 和富克葡萄孢盘菌 (*Botryotinia fuckeliana*) 有一定的抑制活性, 而 4m 在 20 mg/L 的浓度下对富克葡萄孢盘菌表现出一定的抑制活性; 化合物 4c 在 32 mg/L 的浓度下对马唐 (*Digitaria sanguinalis*) 表现出一定的防效; 化合物 4c 与 4e 在 500 mg/L 浓度下对小菜蛾 (*Plutella xylostella*) 具有一定的防治作用, 化合物 4g、4n、4p 和 4t 在 1000 mg/L 浓度下对二斑叶螨 (*Tetranychus urticae*) 表现出了一定的防效. 由此可见, 该类结构具有进一步研究的价值.

2 结论

将辅酶 Q 中的苯醌环与 4-氨基二芳醚结构单元结合, 设计与合成了 23 个未见文献报道的含 4-氨基二芳醚结构的醌类衍生物, 所设计的合成路线具有选择性好、反应条件温和、底物适应性好和原料易得等优点.

表2 目标化合物 4a~4w 的合成及对猪心来源 SCR 的抑制活性结果

Table 2 Synthesis of target compounds 4a~4w and their inhibitory activities against porcine heart SCR

Entry	Compd.	R ¹	R ²	Yield ^a /%	I ^b /%
1	4a	H	H	80	13.95
2	4b	4-CN	H	56	19.99
3	4c	4-OCF ₃	H	60	9.20
4	4d	2-CN	H	72	42.94
5	4e	2,4-Cl ₂	H	75	9.59
6	4f	2-Cl-4-CF ₃	H	67	14.25
7	4g	2-Naphthyl ^c	H	81	9.33
8	4h	2,4-Cl ₂	2-F	58	14.74
9	4i	2-Cl-4-CH ₃	2-F	63	2.15
10	4j	2,4,6-Cl ₃	2-F	57	7.65
11	4k	2-Naphthyl ^c	2-F	73	12.90
12	4l	2,4-Cl ₂	2-Cl	60	8.91
13	4m	2-Cl-4-CF ₃	2-Cl	65	39.83
14	4n	2-Cl-4-CH ₃	2-Cl	57	10.95
15	4o	2,4,6-Cl ₃	2-Cl	72	3.48
16	4p	2-Naphthyl ^c	2-Cl	75	5.21
17	4q	2,4-Cl ₂	2,6-F ₂	62	3.60
18	4r	2,4,6-Cl ₃	2,6-F ₂	65	1.18
19	4s	2-Naphthyl ^c	2,6-F ₂	62	11.47
20	4t	2,4-Cl ₂	2,6-Cl ₂	91	6.62
21	4u	2-Cl-4-CF ₃	2,6-Cl ₂	67	9.37
22	4v	2,4,6-Cl ₃	2,6-Cl ₂	53	9.47
23	4w	2-Naphthyl	2,6-Cl ₂	60	8.26
24	Azoxystrobin ^d				92.56

^a Isolated yields; ^b Inhibition rates against SCR at a concentration of 1 μmol/L;^c This group was utilized as Ring A; ^d A commercial inhibitor.

并测试了该系列化合物对猪心来源 SCR 的抑制活性, 实验结果表明部分化合物具有一定的酶抑制活性. 最

后, 还对所有化合物进行了活体活性测试, 其中部分化合物展现出一定的活性, 说明该类结构具有进一步研究的价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR, ¹³C NMR 图谱由 Bruker Avance 500 MHz 核磁共振波谱仪(氘代氯仿为溶剂, TMS 为内标)测定, 高分辨质谱数据由 Bruker Daltonics microTOF-QII 质谱仪测定, 熔点由 Büchi M560 数字熔点仪(温度未经校正)测定; 此外, 合成过程中用到的仪器有德国 Heidolph MR3001 型恒温加热磁力搅拌器、瑞士 Büchi R-200 型旋转蒸发仪、德国 Sartorius 电子天平、ZF-200 暗箱式紫外分析仪、DLSB 低温冷却循环泵、SHZ-D(III)循环水式真空泵、70-1 型远红外线干燥箱、Zk-82BB 型电热真空干燥箱和 KQ-100DZ 型数控超声波清洗仪等; 柱层析所用硅胶及薄层层析色谱(TLC)所用硅胶板为青岛海洋化工有限公司生产, 型号 200~300 目. 所使用石油醚沸程为 60~90 °C; 其它试剂和溶剂如无特殊说明, 均为分析纯或化学纯.

3.2 实验步骤

3.2.1 化合物 1 的合成

称取原料 3,4,5-三甲氧基甲苯(3.6 g, 0.02 mol), 加入甲酸(5 mL)和乙酸(2.5 mL)至 25 mL 的两口圆底烧瓶中, 待原料溶解完全后将质量分数为 30%的过氧化氢水溶液(9 mL, 0.08 mol)缓慢滴加(10 min)至反应体系, 混合体系在 35 °C 下搅拌. TLC 监测反应的进程, 待反应完全后, 加入水(30 mL)稀释后再用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 最后用柱层析得到纯化合物 1 (2.5 g, 70%). 化合物

表3 化合物的活体测试活性结果

Table 3 In vivo bioassays of the compounds

No scores are given for asundered replicates alongside average scores for the replicates (avg) NC: data not captured for this replicate NC: replicates not assessable because of herbicidal effect on leaf-phase	Synopsis ID	Compound No.	Fungicide Assays												Herbicide Assays						Insecticide Assays												Fungicide active																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			Uromyces viciae-fabae (bean - pre-infective)			Pythium ultimum			Phytophthora capsici			Botrytis fuckeliana			Gibberella zoe			Zymoseptoria tritici (minimal media)			Zymoseptoria tritici (rich media)			Arabidopsis thaliana		Digitaria sanguinalis		Mycus persice			Tetranychus urticae			Plutella xylostella																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
			Disease control efficacy			Disease control efficacy			Disease control efficacy			Disease control efficacy			Disease control efficacy			Disease control efficacy			Disease control efficacy			Herbicide effect		Herbicide effect		Mixed pop. mortality			Mixed pop. mortality			Larval mortality																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
			Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.	Rep. 1	Rep. 2	Avg.		Rep. 1	Rep. 2	Avg.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
CSDK547484	4a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N	0	0	0	0	0	0	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1 的表征数据与文献一致^[50].

3.2.2 化合物 **2** 的合成

称取所得的中间体 **1** (1.82 g, 0.01 mol) 并将其加至圆底烧瓶中, 用注射器取出液溴 (0.6 mL, 0.011 mol) 并将其迅速加至反应瓶中, 再加入 CCl₄ (21 mL) 至反应体系, 混合体系在常温下进行反应. TLC 监测反应进程, 待反应完全后, 加水 (30 mL) 稀释后再用二氯甲烷 (30 mL × 3) 萃取, 最后所得有机相用无水硫酸钠干燥, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 最后经柱层析得到纯化合物 **2** (1.4 g, 54%). 化合物 **2** 的表征数据与文献一致^[50].

3.2.3 目标化合物 **4a**~**4w** 的合成

将醋酸钯 (2.25 mg, 0.01 mmol)、RuPhos (4.7 mg, 0.01 mmol)、K₂CO₃ (20.7 mg, 0.15 mmol)、4-苯氧基苯胺 **3a** (23.2 mg, 0.125 mmol) 和甲苯 (2.5 mL) 在手套箱中依次加入到预先烘干的 Schlenk 管中, 再将化合物 **2** (26.1 mg, 0.1 mmol) 用甲苯 (2.5 mL) 溶于 EP 管内并用封口膜封好, 与 Schlenk 管一起从手套箱拿出. 进行三次抽真空-充氩气的步骤之后, 将 Schlenk 管移至 120 °C 圆盘上进行加热搅拌, 然后将化合物 **2** 的甲苯溶液缓慢滴加 (30 min) 至反应体系中反应 12 h. 待反应完全后, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 柱层析纯化得目标化合物 **4a** (29.2 mg, 80%). 目标化合物 **4b**~**4w** 的合成步骤与 **4a** 相似, 只是用 **3b**~**3w** 代替 **3a**.

2,3-二甲氧基-5-甲基-6-((4-苯氧基苯基)氨基)环己-2,5-二烯-1,4-二酮 (**4a**): 29.2 mg 紫色固体, 收率 80%. m.p. 105.3~105.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.39~7.31 (m, 2H), 7.16~7.08 (m, 2H), 7.02~6.98 (m, 2H), 6.98~6.91 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 183.2, 181.8, 157.1, 154.0, 147.2, 140.4, 139.5, 134.8, 129.8, 124.3, 123.4, 119.2, 118.7, 111.4, 61.4, 61.1, 12.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₀NO₅ [M+H]⁺ 366.1336, found 366.1329.

4-((4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二酮环己-1,4-二烯-1-基)氨基)苯氧基)苯甲腈 (**4b**): 21.8 mg 紫色固体, 收率 56%. m.p. 139.8~141.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07~6.93 (m, 6H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 183.3, 181.7, 161.5, 151.1, 147.1, 140.7, 139.2, 136.7, 134.2, 124.0, 120.8, 118.7, 117.8, 112.6, 106.0, 61.4, 61.2, 12.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₉N₂O₅ [M+H]⁺ 391.1289, found 391.1281.

2,3-二甲氧基-5-甲基-6-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)氨基)环己-2,5-二烯-1,4-二酮 (**4c**): 26.9 mg 紫色固体, 收率 60%. m.p. 170.4~171.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.19 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H),

7.01~6.93 (m, 6H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 183.2, 181.8, 155.8, 153.3, 147.1, 144.5 (q, *J*=2.1 Hz), 140.6, 139.4, 135.4, 124.3, 122.6, 120.5 (q, *J*=258.3 Hz), 119.5, 119.3, 111.8, 61.4, 61.2, 12.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₉F₃NO₆ [M+H]⁺ 450.1159, found 450.1149.

2-((4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二酮环己-1,4-二烯-1-基)氨基)苯氧基)苯甲腈 (**4d**): 28.1 mg 紫色固体, 收率 72%. m.p. 133.6~138.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22~6.93 (m, 6H), 6.87 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 183.3, 181.7, 159.6, 151.4, 147.1, 140.6, 139.2, 136.6, 134.2, 134.0, 124.0, 123.0, 120.5, 116.8, 115.8, 112.5, 103.7, 61.4, 61.2, 12.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₉N₂O₅ [M+H]⁺ 391.1289, found 391.1280.

2-((4-(2,4-二氯苯氧基)苯基)氨基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮 (**4e**): 32.5 mg 紫色固体, 收率 75%. m.p. 160.2~161.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=12.0 Hz, 5H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 183.2, 181.8, 153.2, 151.4, 147.1, 140.5, 139.4, 135.4, 130.6, 129.3, 128.1, 126.5, 124.3, 121.1, 118.4, 111.8, 61.4, 61.2, 12.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₈Cl₂NO₅ [M+H]⁺ 434.0557, found 434.0547.

2-((4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)氨基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮 (**4f**): 31.3 mg 紫色固体, 收率 67%. m.p. 130.1~130.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.49~7.43 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02~6.90 (m, 5H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 183.3, 181.7, 156.0, 151.9, 147.1, 140.7, 139.3, 136.3, 128.2 (q, *J*=3.8 Hz), 126.3 (q, *J*=33.6 Hz), 125.3, 125.1 (q, *J*=3.6 Hz), 124.1, 123.3 (q, *J*=272.1 Hz), 119.8, 118.6, 112.4, 61.4, 61.2, 12.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₈ClF₃NO₅ [M+H]⁺ 468.0820, found 468.0810.

2,3-二甲氧基-5-甲基-6-((4-(萘-2-氧基)苯基)氨基)环己-2,5-二烯-1,4-二酮 (**4g**): 33.6 mg 紫色固体, 收率 81%. m.p. 180.6~181.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*=8.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J*=8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06~6.99 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (126

MHz, CDCl₃) δ : 183.2, 181.8, 155.0, 153.9, 147.2, 140.5, 139.5, 135.1, 134.3, 130.2, 130.0, 127.7, 127.1, 126.6, 124.8, 124.4, 119.7, 119.4, 114.0, 111.6, 61.4, 61.2, 12.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₂NO₅ [M+H]⁺ 416.1493, found 416.1489.

2-((4-(2,4-二氯苯氧基)-3-氟苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4h**): 26.1 mg 紫色固体, 收率 58%. m.p. 153.5~155.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.48 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82~6.76 (m, 2H), 6.73~6.69 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 182.4 (d, *J*=221.3 Hz), 154.6, 152.6, 151.7, 147.0, 140.9, 139.3 (d, *J*=11.9 Hz), 138.7, 137.2 (d, *J*=8.6 Hz), 130.5, 128.9, 127.9, 125.2, 121.3, 118.7, 118.1 (d, *J*=3.3 Hz), 114.1, 111.1 (d, *J*=20.8 Hz), 61.4, 61.2, 13.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₇Cl₂FNO₅ [M+H]⁺ 452.0462, found 452.0452.

2-((4-(4-氯-2-甲基苯氧基)-3-氟苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4i**): 27.2 mg 紫色固体, 收率 63%. m.p. 129.3~129.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.11~7.04 (m, 2H), 6.87 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=8.5, 5.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 183.3, 181.6, 153.7, 153.5 (d, *J*=250.2 Hz), 147.0, 140.8, 140.5 (d, *J*=11.6 Hz), 138.9, 136.2 (d, *J*=8.5 Hz), 131.2, 130.3, 128.4, 126.9, 120.7 (d, *J*=2.1 Hz), 118.3 (d, *J*=3.3 Hz), 117.8, 113.5, 111.3 (d, *J*=20.8 Hz), 61.4, 61.2, 16.0, 12.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₀ClFNO₅ [M+H]⁺ 432.1009, found 432.1005.

2-((3-氟-4-(2,4,6-三氯苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4j**): 27.6 mg 紫色固体, 收率 57%. m.p. 172.4~175.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.41 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.83~6.74 (m, 1H), 6.59 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.53 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 183.2, 181.5, 151.7 (d, *J*=249.8 Hz), 147.0, 146.2, 140.9 (d, *J*=11.1 Hz), 140.7, 139.0, 135.4 (d, *J*=8.3 Hz), 131.4, 130.1, 129.2, 118.0 (d, *J*=3.5 Hz), 115.9 (d, *J*=1.9 Hz), 113.2, 111.5 (d, *J*=20.4 Hz), 61.4, 61.2, 12.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₆Cl₃FNO₅ [M+H]⁺ 486.0073, found 486.0065.

2-((3-氟-4-(萘-2-氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4k**): 31.6 mg 紫色固体, 收率 73%. m.p. 132.6~132.8 °C; ¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ : 7.85 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J*=8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J*=8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=6.7, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*=11.4, 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dt, *J*=8.7, 1.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 183.3, 181.6, 155.3, 154.2 (d, *J*=250.5 Hz), 147.0, 140.8, 139.9 (d, *J*=11.8 Hz), 138.9, 136.8 (d, *J*=8.7 Hz), 134.2, 130.1, 130.0, 127.7, 127.1, 126.7, 124.7, 122.3 (d, *J*=2.1 Hz), 118.5, 118.3 (d, *J*=3.3 Hz), 113.7, 111.9, 111.2 (d, *J*=20.9 Hz), 61.4, 61.2, 12.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₁FNO₅ [M+H]⁺ 434.1398, found 434.1395.

2-((3-氯-4-(2,4-二氯苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4l**): 28.0 mg 紫色固体, 收率 60%. m.p. 172.4~173.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.64 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 183.3, 181.6, 151.3, 148.0, 147.0, 140.9, 138.8, 136.9, 130.6, 129.2, 128.0, 125.9, 125.5, 124.2, 121.6, 120.4, 119.4, 113.8, 61.4, 61.2, 13.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₇Cl₃NO₅ [M+H]⁺ 468.0167, found 468.0156.

2-((3-氯-4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4m**): 32.6 mg 紫色固体, 收率 65%. m.p. 149.5~151.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.64 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 183.3, 181.5, 155.5, 147.0, 146.7, 141.0, 138.6, 137.8, 128.2 (q, *J*=3.9 Hz), 126.8, 126.2 (q, *J*=33.6 Hz), 125.1 (q, *J*=3.6 Hz), 124.4, 124.0, 123.3 (q, *J*=27.2 Hz), 121.9, 121.5, 116.8, 114.4, 61.4, 61.2, 13.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₇Cl₂-F₃NO₅ [M+H]⁺ 502.0430, found 502.0415.

2-((3-氯-4-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4n**): 25.5 mg 紫色固体, 收率 57%. m.p. 97.7~98.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.23 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=1.3 Hz, 2H), 6.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz,

CDCl_3) δ : 183.3, 181.6, 153.2, 149.0, 147.0, 140.7, 138.9, 135.9, 131.3, 130.7, 128.7, 127.0, 125.3, 124.4, 121.8, 119.4, 118.6, 113.2, 61.4, 61.2, 16.0, 12.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 448.0713, found 448.0704.

2-((3-氯-4-(2,4,6-三氯苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4o**): 36.1 mg 紫色固体, 收率 72%. m.p. 163.3~164.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (s, 2H), 7.06 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.6, 148.8, 147.1, 146.2, 140.7, 139.0, 135.4, 131.5, 130.2, 129.2, 124.8, 123.2, 121.6, 114.5, 113.0, 61.4, 61.2, 12.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 501.9777, found 501.9767.

2-((3-氯-4-(蔡-2-氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4p**): 33.7 mg 紫色固体, 收率 75%. m.p. 150.7~152.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J=8.2, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.1, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 7.18 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.6, 154.9, 148.7, 147.0, 140.8, 138.9, 136.5, 134.2, 130.2, 130.1, 127.8, 127.1, 126.7, 126.4, 124.8, 124.3, 121.8, 121.3, 118.9, 113.4, 112.6, 61.4, 61.2, 12.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 450.1103, found 450.1099.

2-((4-(2,4-二氯苯氧基)-3,5-二氟苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4q**): 29.1 mg 紫色固体, 收率 62%. m.p. 139.8~140.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.3, 156.7, 154.7, 152.2, 146.8, 141.4, 138.0, 130.5, 128.4, 127.7, 123.8, 116.8, 115.8, 105.4, 105.2, 61.4, 61.3, 13.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 470.0368, found 470.0363.

2-((3,5-二氟-4-(2,4,6-三氯苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4r**): 32.7 mg 紫色固体, 收率 65%. m.p. 167.1~168.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.48 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); ^{13}C NMR

(126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.4, 153.9 (dd, $J=250.1, 6.4$ Hz), 148.0, 146.9, 141.0, 138.3, 135.9 (t, $J=11.5$ Hz), 130.4, 129.3 (t, $J=13.7$ Hz), 129.0, 128.3, 115.5, 105.7 (dd, $J=25.3, 6.4$ Hz), 61.4, 61.3, 13.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 503.9978, found 503.9969.

2-((3,5-二氟-4-(蔡-2-氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4s**): 28.0 mg 紫色固体, 收率 62%. m.p. 143.3~144.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.41~7.35 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.59 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.4, 156.3 (dd, $J=251.3, 6.7$ Hz), 155.7, 146.8, 141.2, 138.2, 137.5 (t, $J=13.7$ Hz), 134.0, 130.0, 129.9, 127.7, 127.1 (t, $J=15.1$ Hz), 126.7, 124.6, 117.3, 116.3, 109.4, 105.5 (dd, $J=20.2, 6.3$ Hz), 61.5, 61.3, 13.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 452.1304, found 452.1300.

2-((3,5-二氯-4-(2,4-二氯苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4t**): 45.6 mg 紫色固体, 收率 91%. m.p. 151.3~152.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.3, 151.2, 146.9, 142.5, 141.3, 138.4, 138.0, 130.6, 129.8, 128.0, 127.6, 123.6, 121.4, 116.3, 115.0, 61.5, 61.3, 13.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 501.9777, found 501.9763.

2-((3,5-二氯-4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4u**): 35.8 mg 紫色固体, 收率 67%. m.p. 146.6~147.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.55 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.3, 154.7, 146.8, 141.9, 141.3, 138.7, 137.9, 129.7, 128.3 (q, $J=3.6$ Hz), 125.9 (q, $J=33.6$ Hz), 125.0 (q, $J=3.7$ Hz), 123.3 (q, $J=271.8$ Hz), 121.3, 116.5, 114.1, 61.5, 61.3, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 536.0041, found 536.0026.

2-((3,5-二氯-4-(2,4,6-三氯苯氧基)苯基)胺基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4v**): 28.3 mg 紫色固体, 收率 53%. m.p. 156.6~158.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 183.3, 181.4, 147.4, 146.9, 144.4, 141.0,

138.3, 136.7, 129.3, 129.1, 127.0, 126.9, 122.1, 115.0, 61.4, 61.3, 13.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{15}Cl_5NO_5$ $[M+H]^+$ 535.9387, found 535.9374.

2-((3,5-二氯-4-(萘-2-氧基)苯基)氨基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**4w**): 29.0 mg 紫色固体, 收率 60%. m.p. 159.7~159.9 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.86 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J=8.2, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.42~7.38 (m, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 183.3, 181.4, 154.6, 146.9, 143.1, 141.3, 138.2, 138.0, 134.1, 130.2, 130.0, 129.9, 127.8, 127.0, 126.6, 124.5, 121.7, 117.3, 115.9, 109.1, 61.4, 61.3, 13.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{20}Cl_2NO_5$ $[M+H]^+$ 484.0713, found 484.0707.

3.4 活性测试方法

SCR 的具体活性测定方法参考本课题组前期的文献^[46], 而活体活性测试结果由先正达(Syngenta)公司提供. 杀菌活性评价采用人工培养基上的菌丝生长实验, 测试化合物在 2 mg/L 的浓度下对辣椒疫霉(*Phytophthora capsica*)的抑制活性, 或在 20 mg/L 的浓度下对腐霉菌(*Pythium dissimile*)、富克葡萄孢盘菌(*Botryotinia fuckeliana*)、玉蜀黍赤霉(*Gibberella zeae*)及小麦叶枯菌(*Zymoseptoria tritici*)的抑制活性. 菌丝生长或病害防效的第一种评价方法是 4 级评价体系(0, 55, 90, 100, 其中 100 表示完全抑制疾病发展, 90 表示大幅度抑制, 55 表示部分抑制, 0 表示没有抑制). 第二种评价方法是通过酶标仪系统进行 5 级评估(0, 55, 70, 90, 100, 其中 100 表示菌丝生长/疾病发展的完全抑制). 一般来说, 测试根据需要进行 2~13 d 后再进行. 除草活性评价是测试化合物在 10 mg/L 的浓度下对温室氛围中拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)的除草活性, 或化合物在 32 mg/L 的浓度下对马唐(*Digitaria sanguinalis*)的除草活性. 测试药效时间分别为: 拟南芥 7 d, 马唐 6 d. 除草活性评估分为 5 级(0, 20, 50, 70, 90, 其中 0 表示没有活性, 90 表示完全控制). 杀虫活性评价是测试化合物在 50 mg/L 的浓度下对桃蚜(*Myzus persicae*), 500 mg/L 时对小菜蛾(*Plutella xylostella*)或 1000 mg/L 时对二斑叶螨(*Tetranychus urticae*)的杀虫活性, 通过人工喂食或人工喂食/接触的方式进行测定, 在出没过之前先施药. 桃蚜活性评价标准为 3 级(100, 80 和 0, 其中 100 表示完全控制, 80 表示多数死亡, 0 表示没有效果), 小菜蛾采用 4 级评价标准(100, 80, 50 和 0, 其中 100 表示完全控制, 80 表示多数死亡, 50 表示部分死亡, 0 表示没有效果), 二斑

叶螨采用 2 级评价标准(100 或 0, 其中 100 表示多数死亡, 0 表示没有效果). 根据施药方法, 在施药后 5~9 d 之间完成评估. 除测试化合物外, 每个测试中还包括阳性对照化合物: 用于杀真菌剂测定的有曼地丙啶、嘧菌酯和丙草胺, 用于杀虫剂测定的是噻虫嗪和茚虫威, 而用于除草剂测定的是诺氟拉松. 对于所有筛选实验, 记录数据进行重复并取平均值.

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

References

- [1] Lipshutz, B. H.; Bulow, G.; Fernandez-Lazaro, F.; Kim, S. K.; Lowe, R.; Mollard, P.; Stevens, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11664.
- [2] Olgun, A.; Akman, S.; Tezcan, S.; Kutluay, T. *Med. Hypotheses* **2003**, *60*, 325.
- [3] Li, Q.; Gu, K.; Cheng, X. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1494 (in Chinese). (李全, 古昆, 程晓红, 有机化学, **2005**, *25*, 1494.)
- [4] Festenstein, G. N.; Heaton, F. W.; Lowe, J. S.; Morton, R. A., *Biochem. J.* **1955**, *59*, 558.
- [5] Mitchell, P. *FEBS Lett.* **1975**, *56*, 1.
- [6] Frei, B.; Kim, M. C.; Ames, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1990**, *87*, 4879.
- [7] Brancato, R.; Fiore, T.; Papucci, L.; Schiavone, N.; Formigli, L.; Orlandini, S. Z.; Gobbi, P. G.; Carones, F.; Donnini, M.; Lapucci, A.; Capaccioli, S. *J. Refract. Surg.* **2002**, *18*, 135.
- [8] Schmelzer, C.; Lindner, I.; Vock, C.; Fujii, K.; Döring, F. *IUBMB Life* **2007**, *59*, 628.
- [9] Chen, S.; Zhang, Y. H.; Han, Y. H.; Mc Clements, D. J.; Liao, W. Y.; Mao, L. K.; Yuan, F.; Gao, Y. X. *Food Hydrocolloids* **2020**, *109*, 106090.
- [10] Bentinger, M.; Brismar, K.; Dallner, G. *Mitochondrion* **2007**, *7S*, S41.
- [11] Tiano, L.; Belardinelli, R.; Carnevali, P.; Principi, F.; Seddaiu, G.; Littarru, G. P. *Eur. Heart J.* **2007**, *28*, 2249.
- [12] Moreira, P. I.; Zhu, X. W.; Wang, X. L.; Lee, H. Y.; Nunomura, A.; Petersen, R. B.; Perry, G.; Smith, M. A. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1802*, 212.
- [13] Sourris, K. C.; Harcourt, B. E.; Tang, P. H.; Morley, A. L.; Huynh, K.; Penfold, S. A.; Coughlan, M. T.; Cooper, M. E.; Nguyen, T. V.; Ritchie, R. H.; Forbes, J. M. *Free Radical Biol. Med.* **2012**, *52*, 716.
- [14] Conkhir, K. A.; Nicolson, G. L. *Curr. Cancer Ther. Rev.* **2008**, *4*, 66.
- [15] Comhair, S. A.; Grandon, D.; Khan, A.; Zhang, R.; Hazen, S. L.; Erzurum, S. C. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *191*, 1336.
- [16] Xiong, M. Q.; Chen, T.; Wang, Y. X.; Zhu, X. L.; Yang, G. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127324.
- [17] Chen, T.; Xiong, H.; Yang, J. F.; Zhu, X. L.; Qu, R. Y.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 9839.
- [18] Pitsinos, E. N.; Vidali, V. P.; Couladouros, E. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1207.
- [19] Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K.; Gour, H. S. *Adv. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120.
- [20] Bedos-Belval, F.; Rouch, A.; Vanucci-Bacque, C.; Baltas, M. *Med-ChemComm* **2012**, *3*, 1356.
- [21] Zhu, X. L.; Zhang, R.; Wu, Q. Y.; Song, Y. J.; Wang, Y. X.; Yang, J. F.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 2774.
- [22] Ikeda, R.; Che, X. F.; Yamaguchi, T.; Ushiyama, M.; Zheng, C. L.; Okumura, H.; Takeda, Y.; Shibayama, Y.; Nakamura, K.; Jeung, H. C.; Furukawa, T.; Sumizawa, T.; Haraguchi, M.; Akiyama, S. I.;

- Yamada, K. *Cancer Sci.* **2005**, 96, 372.
- [23] Rainsford, K. D. *Curr. Med. Res. Opin.* **2006**, 22, 1161.
- [24] Pan, Z. Y.; Scheerens, H.; Li, S. J.; Schultz, B. E.; Sprengeler, P. A.; Burrill, L. C.; Mendonca, R. V.; Sweeney, M. D.; Scott, K. C. K.; Grothaus, P. G.; Jeffery, D. A.; Spoerke, J. M.; Honigberg, L. A.; Young, P. R.; Dalrymple, S. A.; Palmer, J. T. *ChemMedChem* **2007**, 2, 58.
- [25] Llovet, J. M.; Ricci, S.; Mazzaferro, V.; Hilgard, P.; Gane, E.; Blanc, J. F.; de Oliveira, A. C.; Santoro, A.; Raoul, J. L.; Forner, A.; Schwartz, M.; Porta, C.; Zeuzem, S.; Bolondi, L.; Greten, T. F.; Galle, P. R.; Seitz, J. F.; Borbath, I.; Haussinger, D.; Giannaris, T.; Shan, M. H.; Moscovici, M.; Voliotis, D.; Bruix, J. N. *Engl. J. Med.* **2008**, 359, 378.
- [26] Meng, Z. P.; Li, T.; Ma, X. X.; Wang, X. Q.; Van Ness, C.; Gan, Y. C.; Zhou, H.; Tang, J. F.; Lou, G. Y.; Wang, Y. F.; Wu, J.; Yen, Y.; Xu, R. Z.; Huang, W. D. *Mol. Cancer Ther.* **2013**, 12, 2067.
- [27] Shu, G. W.; Yue, L.; Zhao, W. H.; Xu, C.; Yang, J.; Wang, S. B.; Yang, X. Z. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 8793.
- [28] Gupta, N.; Wish, J. B. *Am. J. Kidney Dis.* **2017**, 69, 815.
- [29] Ju, C.; Zhang, H. C.; Yao, S. J.; Dong, S. X.; Cao, D. T.; Wang, F. Y.; Fang, H.; Yu, Y. L. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, 67, 6691.
- [30] Feng, X. X.; Wang, K.; Pan, L. X.; Xu, T. H.; Zhang, H. Y.; Fantke, P. J. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, 66, 8489.
- [31] Aupinel, P.; Fortini, D.; Michaud, B.; Marolleau, F.; Tasei, J. N.; Odoux, J. F. *Pest Manage. Sci.* **2007**, 63, 1090.
- [32] Fernandez, P.; Alcantara, R.; Osuna, M. D.; Vila-Aiub, M. M.; De Prado, R. *Pest Manage. Sci.* **2017**, 73, 936.
- [33] Prime, M. E.; Andersen, O. A.; Barker, J. J.; Brook, M. A.; Cheng, R. K. Y.; Toogood-Johnson, I.; Courtney, S. M.; Brookfield, F. A.; Yarnold, C. J.; Marston, R. W.; Johson, P. D.; Johnsen, S. F.; Palfrey, J. J.; Vaidya, D.; Sayeh, E.; Osamu, I.; Brunella, F.; Shilpa, P.; Anna, P. D.; Sabine, S.; Ina, S.; Andreas, E.; Andreas, S.; Winkler, D.; Leticia, T. S.; Maria, B.; Macdonald, D.; Ignacio, M. S.; Dominguez, C.; John, W. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1021.
- [34] Alessia, C.; Alessia, C.; Ivana, D.; Marilena, M.; Antonio, C.; Françoise, V. B.; Antonio, R.; Filomena, C.; Carlo, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 64, 357.
- [35] Xiong, L.; Zhu, X. L.; Shen, Y. Q.; Wishwa, W. K. W. M.; Li, K.; Yang, G. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 424.
- [36] Wang, G. C.; Peng, Z. Y.; Wang, J.; Li, J.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 5374.
- [37] Yoshioka, H.; Yamada, A.; Nishiyama, Y.; Kagechika, H.; Hashimoto, Y.; Fujii, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3461.
- [38] Xiong, L.; Li, H.; Jiang, L. N.; Ge, J. M.; Yang, W. C.; Zhu, X. L.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, 65, 1021.
- [39] Qu, R. Y.; Yang, J. F.; Devendar, P.; Kang, W. M.; Liu, Y. C.; Chen, Q.; Niu, C. W.; Xi, Z.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, 65, 11170.
- [40] Lei, S. W.; Zhang, D. D.; Qi, Y. Y.; Chowdhury, S. R.; Sun, R.; Wang, J. T.; Du, Y.; Fu, L.; Jiang, F. Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 205, 112508.
- [41] Li, H.; Gao, M. Q.; Chen, Y.; Wang, Y. X.; Zhu, X. L.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68, 14001.
- [42] Cheng, H.; Jiang, W.; Shen, Y. Q.; Pan, X. Y.; Hou, Y. P.; Wu, Q. Y.; Yang, G. F. *New J. Chem.* **2015**, 39, 7281.
- [43] Cheng, H.; Nie, R.; Wang, W. Q.; Huang, L.; Liu, K.; Chen, C.; Wu, Q. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1368 (in Chinese). (程华, 聂忍, 汪万强, 黄琳, 刘科, 陈成, 吴琼友, 有机化学, **2017**, 37, 1368.)
- [44] Cheng, H.; Song, W.; Nie, R.; Wang, Y. X.; Li, H. L.; Jiang, X. S.; Wu, J. J.; Chen, C.; Wu, Q. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1330.
- [45] Cheng, H.; Fu, Y.; Chang, Q.; Zhang, N.; Bu, M. W.; Niu, Y.; Wu, Q. Y.; Chen, C.; Francis, V. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, 29, 1897.
- [46] Wang, W. Q.; Cheng, L.; Peng, H. Y.; Yao, W. Z.; Zhang, R.; Chen, C.; Cheng, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2851 (in Chinese). (汪万强, 程兰, 彭宏英, 姚维忠, 张锐, 陈成, 程华, 有机化学, **2019**, 39, 2851.)
- [47] Cheng, H.; Yang, L.; Liu, H. F.; Zhang, R.; Chen, C.; Wu, Y.; Jiang, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 127302.
- [48] Cheng, H.; Liu, H. F.; Yang, L.; Zhang, R.; Chen, C.; Wu, Y.; Jiang, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115299.
- [49] Zhu, Y. Q.; Zhang, R.; Sang, W.; Wang, H. J.; Wu, Y.; Yu, B. Y.; Zhang, J. C.; Cheng, H.; Chen, C. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 1981.
- [50] Wang, J.; Hu, X.; Yang, J. *Synthesis* **2014**, 46, 2371.

(Cheng, F.)