

新型含肟醚结构丁烯内酯类化合物的合成及杀菌活性

张倩 李益豪 许磊川 马好运 李向东* 王明安*

(中国农业大学应用化学系 农药创新研究中心 北京 100193)

摘要 以具有良好杀菌活性的 3-乙酰基-4-苯基-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟为先导化合物, 通过对 4-芳环和 3-肟基芳环的结构进行多样化修饰, 设计合成了一系列新型含肟醚结构的丁烯内酯类化合物, 它们的化学结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, 高分辨质谱和晶体 X 射线衍射确证。离体杀菌测试结果表明部分目标化合物对水稻纹枯菌、番茄灰霉菌和油菜菌核菌表现出良好的抑菌活性, 如(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-2-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A7**)对水稻纹枯菌、番茄灰霉菌和油菜菌核菌的 EC_{50} 分别为 6.02, 8.25 和 15.70 mg/L, (*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A8**)对水稻纹枯菌和油菜菌核菌的 EC_{50} 值分别为 1.31 和 10.62 mg/L。A7 对番茄灰霉菌的孢子萌发具有显著抑制作用, 在 100 mg/L 浓度下对孢子萌发的抑制率达 95%。活体杀菌测试结果表明 A7 对番茄灰霉病和水稻纹枯病具有明显的保护活性。

关键词 3-乙酰基-4-芳基-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮; 肟醚; 合成; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of Novel Butenolide Compounds Containing Oxime Ether Moiety

Zhang, Qian Li, Yihao Xu, Leichuan Ma, Haoyun

Li, Xiangdong* Wang, Ming'an*

(Innovation Center of Pesticide Research, Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract A series of novel butenolide compounds containing oxime ether moiety were designed and synthesized through diversity modification of the benzene ring at 4-phenyl and the 3-oxime ether group based on the fungicidal 3-acetyl-4-phenyl-1-oxaspiro[4,5]dec-3-en-2-one oxime ether as the lead structure. Their structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, HR-ESI-MS data and X-ray diffraction. The preliminary *in vitro* bioassay results indicated that some compounds exhibited good fungicidal activities against *Thanatephorus cucumeris*, *Sclerotinia sclerotiorum* and *Botrytis cinerea*. For example, (*E*)-3-(1-((2-chlorobenzoyloxy)imino)ethyl)-4-(pyridin-2-yl)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (**A7**) had EC_{50} values of 6.02, 8.25 and 15.70 mg/L against *T. cucumeris*, *S. sclerotiorum* and *B. cinerea*, (*E*)-3-(1-((2-chlorobenzoyloxy)imino)ethyl)-4-(pyridin-4-yl)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (**A8**) had EC_{50} values of 1.31 and 10.62 mg/L against *T. cucumeris* and *S. sclerotiorum*, respectively. A7 had an excellent inhibition against spore germination of *B. cinerea*, and the inhibition rate was 95% at the concentration of 100 mg/L. The *in vivo* bioassay results showed that compounds A7 had a notable protective activity against tomato gray mould and rice sheath blight disease.

Keywords 3-acetyl-4-aryl-1-oxaspiro[4,5]dec-3-en-2-one; oxime ether; synthesis; fungicidal activity

杀菌剂在农业生产中具有举足轻重的作用, 随着杀菌剂的广泛使用, 病原菌产生了严重的抗药性, 如近年来应用较多的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂^[1], 已发现多种植物病原菌对其产生了严重的抗药性^[2]。我国在十三五期间提出的农药减量使用和零增长目标已取得显著的成效, 在十四五期间仍是农业重点研发计划的重要目

标。研究开发低抗药性、生态友好、作用机制新颖的绿色农药成为现代农业发展的迫切需求^[3], 而发现作用方式独特、化学结构新颖的农用杀菌剂是其重要发展方向之一^[4]。丁烯内酯属于 α,β -不饱和内酯类化合物, 又称为 2(5*H*)-呋喃酮类化合物, 是一个具有优良生物活性的结构单元, 广泛存在于天然产物中, 如二萜内酯类化合物

* Corresponding authors. E-mail: wangma@cau.edu.cn; lxdv@cau.edu.cn

Received March 18, 2022; revised April 12, 2022; published online May 26, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772229).

国家自然科学基金(No. 21772229)资助项目。

雷公藤内酯^[5]、脱水穿心莲内酯^[6]等。丁烯内酯类化合物具有广泛的生物活性,如杀虫活性^[7]、杀菌活性^[8-9]、抗肿瘤活性^[10]和杀螨活性等^[11]。在已经商业化的农药品种中,根据天然产物百部碱(Stemofoline)进行结构简化和优化得到的氟吡呋喃酮(flupyradifurone, 商品名 Sivanto[®])就是典型的例子^[12]。本课题组^[13-19]以多样性导向策略对丁烯内酯为核心结构进行了新的分子设计、合成及生物活性评价,发现了一些杀虫和杀菌活性较好的先导化合物(图 1),如部分化合物 **2** 对桃蚜、黏虫和小菜蛾的致死率为 100%^[18],部分化合物 **3** 在 400 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对黄瓜霜霉病的防效达到 100%,对玉米锈病也表现出较好的防效^[13]。在此基础上,本工作对化合物 **3** 的 4-芳基和 3-脲基的芳基以及 5-螺环结构进行了进一步的结构优化(Scheme 1),并对这些新化合物进行了离体和活体杀菌活性的评价,希望发现高活性的先导或候选化合物。化合物的合成路线如 Scheme 2 所示。

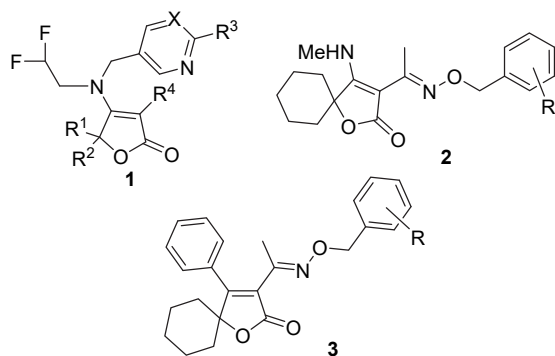
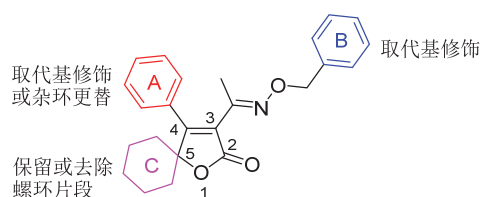


图 1 课题组前期合成的丁烯内酯类化合物的化学结构

Figure 1 Structures of butenolide compounds synthesized in our previous project



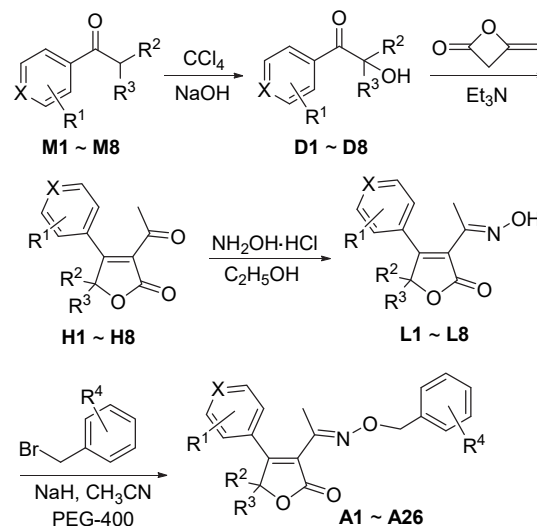
图式 1 丁烯内酯类化合物的分子结构优化策略

Scheme 1 Molecular optimization strategy of novel butenolide compounds

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成及结构表征

化合物 **M1**, **D1** 和 **H1** 由我们课题组^[13]前期合成,参考文献方法^[20-24]原料 **M2**~**M4** 由取代苯通过傅-克酰基化反应得到。当制备取代基为邻氯和对溴的 **M5** 和 **M6** 时,因不易发生傅-克酰基化反应而改用格氏试剂与取代苯腈反应,并经产物水解后得到;当由吡啶环替代苯



- M1, D1, H1, L1** X = CH, R¹ = H, R² = R³ = CH₃;
M2, D2, H2, L2 X = CH, R¹ = 4-F, R² + R³ = (CH₂)₅;
M3, D3, H3, L3 X = CH, R¹ = 4-OCH₃, R² + R³ = (CH₂)₅;
M4, D4, H4, L4 X = CH, R¹ = 4-*t*-Bu, R² + R³ = (CH₂)₅;
M5, D5, H5, L5 X = CH, R¹ = 4-Br, R² + R³ = (CH₂)₅;
M6, D6, H6, L6 X = CH, R¹ = 2-Cl, R² + R³ = (CH₂)₅;
M7, D7, H7, L7 X = 2-N, R¹ = H, R² + R³ = (CH₂)₅;
M8, D8, H8, L8 X = 4-N, R¹ = H, R² + R³ = (CH₂)₅

图式 2 新型含脲基结构丁烯内酯类化合物的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of novel butenolide compounds with an oxime ether moiety

环时,以醛基取代吡啶与格氏试剂反应,再经戴斯马丁氧化得化合物 **M7** 和 **M8**。中间体 **M** 可以在碱性条件下发生相转移催化反应顺利合成 **D2**~**D8**,然后再与双乙烯酮反应获得 **H2**~**H8**。参考前文方法^[13]化合物 **H1**~**H8** 与盐酸羟胺在回流条件下反应可以高收率地获得脲 **L1**~**L8**,采用重结晶的方式纯化,通过核磁共振氢谱分析发现所合成的脲存在两种构型,其中一种构型含量低于 10%。幸运的是将脲溶解于乙酸乙酯或二氯甲烷中,低温静置 48 h,可以获得一种单一构型的化合物。中间体脲 **L1**~**L8** 分别与不同的取代溴苯在聚乙二醇催化下反应,合成了目标化合物 **A1**~**A26**。所有新化合物的结构均经 ¹H NMR、¹³C NMR 和高分辨质谱的确证。为了进一步确证目标化合物结构并确定脲 C=N 双键的构型,选取代表性化合物 **A2** 进行了单晶 X 衍射分析,获得的单晶结构如图 2 所示。结果表明该类化合物 C=N 双键的构型为 *E*-式构型,但与前文中 4-甲氨基类化合物 **2** 相比,其局部构象采用 A 构象,而 4-甲氨基类化合物 **2** 采用 B 构象,主要是因为甲氨基质子与脲的 N 原子形成的分子内氢键稳定了其构象^[18]。

1.2 目标化合物的杀菌活性

采用菌丝生长速率法^[15,17]对目标化合物对水稻纹枯菌(*Thanatephorus cucumeris*)、小麦赤霉菌(*Fusarium*

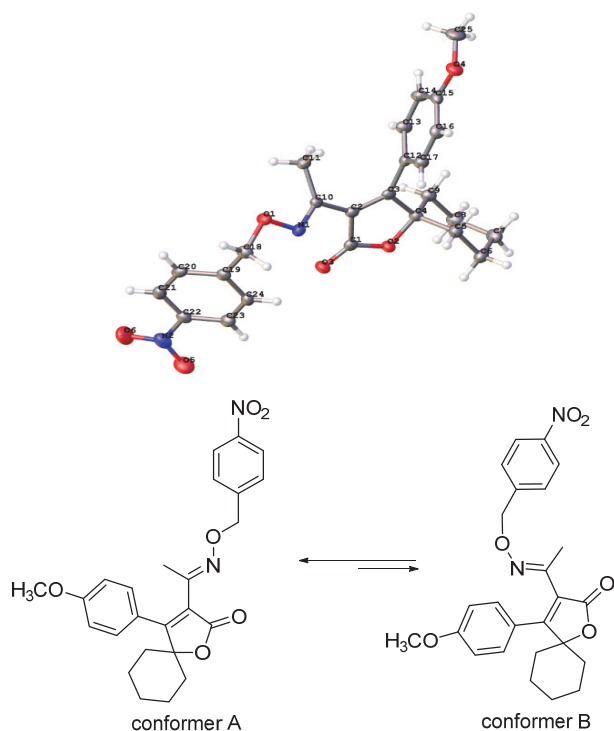


图2 目标化合物A2的晶体结构及两种构象

Figure 2 X-ray crystal structure and two conformers of target compound A2

graminearum)、油菜菌核菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、番茄灰霉病(*Botrytis cinerea*)和辣椒疫酶菌(*Phytophthora capsica*)的杀菌活性进行了评价,结果如表1所示.结果显示在50 mg/L的浓度下,所有目标化合物对测试的五种植物病原菌显示出一定的离体杀菌活性,部分化合物抑制率均大于70%,好于对照药剂脲菌酯的杀菌活性.初步构效关系发现,丁烯内酯的4-位为吡啶环的化合物对5种病原菌的抑制活性均高于4-位为其他取代苯基的化合物.对水稻纹枯菌而言4-吡啶基取代比2-吡啶基取代衍生物的杀菌活性好,如A8, A16和A24的抑制率(73.5%, 72.5%, 63.0%)明显比A7, A15和A23的抑制率(70.5%, 39.5%, 37.5%)高. A7和A8两个化合物活性较突出,对五种植物病原菌的活性明显优于其他化合物,对油菜菌核菌的抑制率分别为82.4%和81.9%, A7对番茄

灰霉菌的抑制率为73.0%,说明4-吡啶基的修饰有利于提高该类化合物的杀菌活性,而4-苯环的其他修饰对杀菌活性影响不显著.另一方面对3-脲基苯环上的取代基而言,2-氯取代苯基明显优于4-硝基、2,4-二氯取代苯基、4-溴、4-三氟甲基和4-甲氧基,5-螺环被偕二甲基替换时,化合物A6, A14, A22的离体杀菌活性有一定提高,可能是螺环的空间位阻所致.

在此基础上,进一步测试了化合物A7, A8和A16对水稻纹枯菌、番茄灰霉菌和油菜菌核菌的 EC_{50} 值,结果如表2所示.结果显示A7对水稻纹枯菌、番茄灰霉菌和油菜菌核菌的 EC_{50} 分别为6.02, 8.25和15.70 mg/L, A16对水稻纹枯菌的 EC_{50} 值为5.01 mg/L, A8对油菜菌核菌的 EC_{50} 为10.62 mg/L. A7和A8两个化合物对油菜菌核菌的活性优于对照药剂脲菌酯的38.09 mg/L,而A8对水稻纹枯菌的 EC_{50} 值1.31 mg/L与对照药剂脲菌酯的1.13 mg/L相当,说明A7, A8和A16是值得进一步研究的化合物.为了进一步了解该类化合物的杀菌活性,选择活性最好的A7为代表测试了对易产孢子的番茄灰霉菌的孢子萌发实验,结果如图3所示.结果显示空白对照可以清晰地观察到番茄灰霉的孢子芽管纵横交错,全部萌发,对照药剂脲菌酯在50 mg/L浓度时的孢子萌发抑制率为70%,仅观察到少量芽管生长,而A7在100和50 mg/L浓度时的孢子萌发抑制率分别为95%和53%,也只观察到少量芽管生长,说明A7对番茄灰霉菌的孢子萌发具有显著的抑制作用.

在离体活性测试的基础上,测试了化合物A7对番茄灰霉病和水稻纹枯病的活体保护活性,结果如图4所示.结果显示A7在100和50 mg/L浓度时对番茄灰霉病均具有一定的活体保护活性,在相同浓度下它们与对照药剂脲菌酯具有相当的活体保护活性, A7在100 mg/L浓度时对水稻纹枯病也具有显著的活体保护活性,但在50 mg/L浓度时保护活性不如对照药剂脲菌酯,说明化合物A7是一个值得进一步研究的先导化合物,相关工作正在进行中.

表1 化合物A1~A26的离体杀菌活性(抑制率/% , 50 mg/L)

Table 1 *In vitro* fungicidal activities of compounds A1~A26 (inhibition rate/% , 50 mg/L)

化合物	R ⁴	小麦赤霉菌	油菜菌核菌	辣椒疫霉菌	番茄灰霉菌	水稻纹枯菌
A1	4-NO ₂	16.3±2.0	11.3±5.2	3.3±1.2	12.6±3.5	10.6±1.1
A2	4-NO ₂	7.2±3.4	21.0±1.0	6.0±3.3	15.3±0.7	15.6±2.3
A3	4-NO ₂	10.8±4.7	12.6±2.1	1.9±4.0	10.6±8.3	17.8±0.03
A4	4-NO ₂	0.0±2.1	13.3±0.3	0	10.4±5.0	11.7±4.3
A5	4-NO ₂	9.0±3.4	55.2±0.5	4.0±0.1	7.0±7.3	20.6±9.2
A6	4-NO ₂	18.7±1.6	43.6±0.8	26.2±2.8	12.2±2.4	45.8±3.0
A7	2-Cl	44.3±1.2	82.4±1.0	46.1±0.8	73.0±3.0	70.5±2.0
A8	2-Cl	30.9±1.0	81.9±1.5	21.8±1.6	53.5±2.8	73.5±0.8

续表

化合物	R ⁴	小麦赤霉菌	油菜菌核菌	辣椒疫霉菌	番茄灰霉菌	水稻纹枯菌
A9	2-Cl	3.5±5.3	56.2±2.0	5.3±2.2	25.5±0.9	10.0±3.2
A10	2-Cl	10.8±1.5	41.7±3.8	3.3±2.2	0	29.0±1.7
A11	2-Cl	4.1±5.6	64.9±4.3	4.7±1.1	2.7±2.5	25.7±3.3
A12	2-Cl	5.4±3.1	56.7±3.1	0.0±2.0	48.1±1.8	20.6±3.8
A13	2-Cl	3.6±3.0	58.2±4.1	0.0±2.0	32.6±1.4	4.4±4.1
A14	2-Cl	19.3±1.8	28.9±2.2	14.7±3.2	30.4±6.0	40.1±0.9
A15	4-Br	24.9±1.9	30.2±1.5	7.8±2.6	7.6±2.5	39.5±2.0
A16	4-Br	29.8±1.0	31.7±1.3	23.3±0.2	47.0±3.0	72.5±0.4
A17	3,4-Cl ₂	10.9±0.9	0	8.6±2.0	11.4±2.0	0
A18	3,4-Cl ₂	12.2±2.2	0	7.9±3.0	22.8±0.5	9.7±7.1
A19	3,4-Cl ₂	5.1±2.2	33.3±2.7	4.6±6.0	13.9±4.5	20.0±6.8
A20	3,4-Cl ₂	7.0±2.9	0.0±3.3	0.0±2.0	17.8±6.1	6.3±3.2
A21	3,4-Cl ₂	0.6±2.9	0	6.0±2.0	5.0±4.4	0
A22	3,4-Cl ₂	12.0±3.1	20.6±2.9	6.0±1.0	0	35.9±0.0
A23	4-CF ₃	22.9±0.6	23.6±0.8	17.6±3.8	3.8±0.9	37.5±1.0
A24	4-CF ₃	27.3±1.9	33.2±0.3	28.0±1.3	37.3±1.9	63.0±0.8
A25	4-OCH ₃	21.4±2.8	21.1±2.9	7.3±0.9	11.4±1.7	47.0±1.0
A26	4-OCH ₃	20.4±0.6	24.1±1.3	24.9±1.6	13.5±3.3	42.0±1.0
肟菌酯		43.9±1.5	68.6±0.6	2.0±0.0	49.7±0.5	69.8±1.8

表 2 化合物 A7, A8 和 A16 的 EC₅₀ (mg·L⁻¹)Table 2 EC₅₀ values of compounds A7, A8 and A16 (mg·L⁻¹)

Compd.	Fungus	Equation	r ²	EC ₅₀ /(mg·L ⁻¹) (95% confidence interval)
A7	<i>T. cucumeris</i>	$y=0.96x+4.25$	0.9890	6.02 (3.98~8.09)
A8	<i>T. cucumeris</i>	$y=0.56x+4.9$	0.9919	1.31 (0.00~4.86)
A16	<i>T. cucumeris</i>	$y=0.50x+4.65$	0.9939	5.01 (1.52~8.58)
Trifloxystrobin	<i>T. cucumeris</i>	$y=0.57x+4.95$	0.9918	1.13 (0.01~2.86)
A7	<i>S. sclerotiorum</i>	$y=1.74x+2.91$	0.9903	15.70 (13.39~18.58)
A8	<i>S. sclerotiorum</i>	$y=1.40x+3.57$	0.9710	10.62 (8.67~12.86)
Trifloxystrobin	<i>S. sclerotiorum</i>	$y=0.53x+3.59$	0.9970	38.09 (30.35~59.21)
A7	<i>B. cinerea</i>	$y=1.32x+3.78$	0.9263	8.25 (3.68~13.90)
Trifloxystrobin	<i>B. cinerea</i>	$y=0.32x+4.14$	0.9463	113.41 (60.30~771.46)

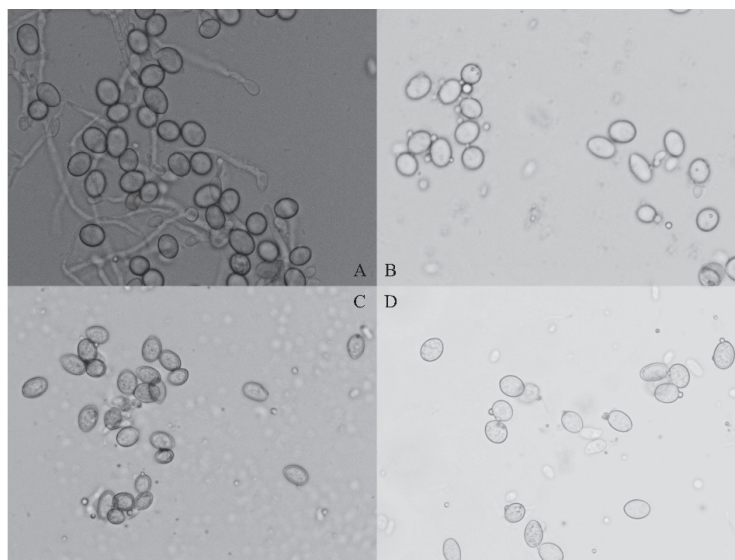


图 3 化合物 A7 对番茄灰霉菌孢子萌发的抑制活性

Figure 3 Spore germination inhibition activity of A7 against *B. cinerea*

A: CK(清水); B: Trifloxystrobin, 50 mg/L; C: A7, 100 mg/L; D: A7, 50 mg/L

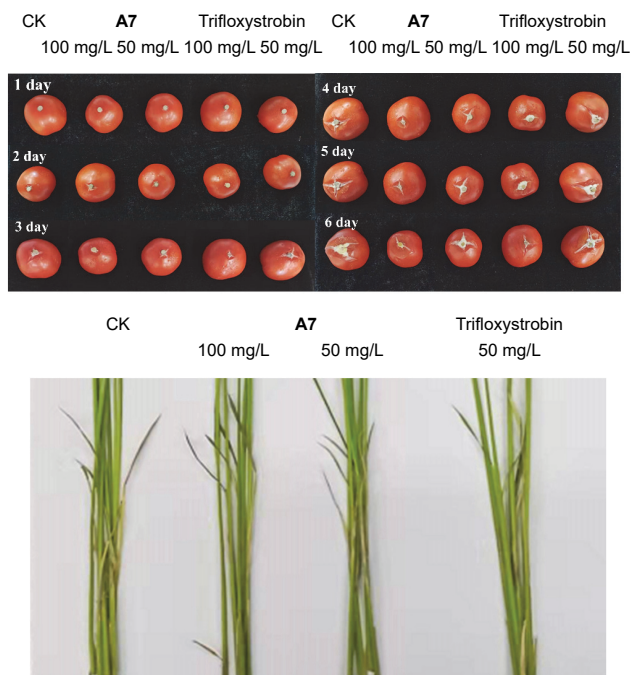


图4 化合物A7对番茄灰霉病以及水稻纹枯病的活体保护活性

Figure 4 *In vivo* protective activity of A7 against tomato gray mould and rice sheath blight disease

2 结论

在实验室前期工作的基础上,对含脲醚结构丁烯内酯在内酯环的3-和4-位芳基,以及5-位螺环进行结构修饰,合成了一系列新的以螺环丁烯内酯为核心骨架的A类化合物,它们的化学结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、高分辨质谱和晶体X射线衍射的确证,晶体结构表明脲的C=N双键构型为*E*-式。化合物的离体杀菌活性测试结果表明,4-位为取代苯环时制备的脲醚对测试病原菌表现出较差的杀菌活性,而4-位为吡啶环时制备的脲醚杀菌活性显著提高。其中化合物A8对水稻纹枯菌的 EC_{50} 值为1.31 mg/L,与对照药剂脲菌酯相当,化合物A7对番茄灰霉菌的 EC_{50} 值为8.25 mg/L,显著优于对照药剂脲菌酯。化合物A7对番茄灰霉菌孢子萌发具有明显的抑制作用,在100和50 mg/L浓度时的孢子萌发抑制率分别为95%和53%。化合物A7与对照药剂脲菌酯对番茄灰霉病和水稻纹枯病表现出相当的活体保护活性。本文结果表明A7是一个有研究价值的先导化合物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

WRS-3型显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 400和500 MHz核磁共振仪, TMS为内标, CDCl_3 为溶剂,化学位移用 δ 表示; Agilent 1100 LC-MSD-Trap质谱

仪(ESI-MS), Thermo Fisher MSQ-Plus型高分辨质谱仪; Thermo Fisher ESCALAB 250四圆X射线衍射仪; 有机溶液使用旋转蒸发仪浓缩。本实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300目),所用试剂均为国产或进口分析纯,无水溶剂用常规方法干燥处理。

3.2 化合物的合成

3.2.1 化合物M2~M8及D2~D8的合成

化合物M2~M8和D2~D8的合成参照文献方法进行,其熔点和 ^1H NMR数据与文献[20~24]一致。

3.2.2 化合物H2~H8的合成

化合物H的合成参照前文^[13,15-17]方法完成,以化合物H2为例:在250 mL三口瓶加入D2(0.67 g, 0.003 mol)、20 mL甲苯、1 mL Et_3N ,升温至60℃,缓慢滴加2 equiv.的双乙烯酮(0.50 g, 0.006 mol),滴加结束后反应体系升温至70℃,反应5 h, TLC跟踪。反应完毕,减压脱除溶剂,残余物经硅胶柱层析和石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂洗脱,得淡黄色固体产物H2。采用类似的方法合成了H3~H8。

3-乙酰基-4-(4-氟苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(H2): 淡黄色固体,产率85%。m.p. 89~90℃。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19~7.10 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.86~1.57 (m, 10H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.28, 176.00, 168.77, 163.45 ($^1J_{\text{FC}}=251.4$ Hz), 129.04 ($^3J_{\text{FC}}=8.4$ Hz), 127.18 ($^4J_{\text{FC}}=3.6$ Hz), 127.10, 116.02 ($^2J_{\text{FC}}=22.0$ Hz), 88.08, 33.15, 30.52, 24.32, 21.81; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.1235, found 289.1238.

3-乙酰基-4-(4-甲氧基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(H3): 淡黄色固体,收率92%。m.p. 112~114℃; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.89~1.55 (m, 9H), 1.19~1.06 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.95, 176.45, 169.03, 160.89, 128.80, 126.61, 123.21, 114.29, 88.22, 55.47, 33.41, 30.63, 24.44, 21.93; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.3615, found 301.3616.

3-乙酰基-4-(4-叔丁基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(H4): 淡黄色固体,收率74%。m.p. 127~129℃; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.90~1.66 (m, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.16~1.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.77, 176.84, 168.96, 152.95, 128.24, 126.73, 125.64, 88.21, 34.90, 33.18, 31.28, 30.58, 24.23, 21.86; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.1956, found 327.1952.

3-乙酰基-4-(4-溴苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮 (**H5**): 淡黄色固体, 收率 72%. m.p. 148~149 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.80~1.63 (m, 9H), 1.15~1.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.13, 175.97, 168.73, 131.99, 130.23, 128.49, 126.94, 128.47, 126.94, 124.14, 87.98, 33.09, 30.53, 24.29, 21.77; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.0435, found 349.0438.

3-乙酰基-4-(2-氯苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮 (**H6**): 淡黄色固体, 收率 77% m.p. 109~111 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.48~7.33 (m, 3H), 7.12~7.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05~1.63 (m, 9H), 1.20~1.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 193.52, 173.81, 168.69, 131.71, 130.63, 130.52, 130.19, 127.98, 127.86, 126.81, 88.82, 33.44, 32.89, 29.81, 24.29, 21.81, 21.77; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.7776, found 305.7771.

3-乙酰基-4-(吡啶-2-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮 (**H7**): 淡黄色固体, 收率 90% m.p. 223~225 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.69 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.76 (dt, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.12~1.68 (m, 9H), 1.25~1.13 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 195.73, 171.91, 168.98, 150.11, 149.82, 136.50, 127.89, 124.98, 124.49, 88.82, 33.83, 30.65, 24.45, 22.05; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.1283, found 272.1288.

3-乙酰基-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮 (**H8**): 淡黄色固体, 收率 85% m.p. 211~213 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.71 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.87~1.57 (m, 10H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 193.53, 174.23, 168.37, 150.09, 139.98, 126.95, 121.32, 87.74, 33.03, 30.37, 24.22, 21.71; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.1283, found 272.1285.

3.2.3 化合物 **L1**~**L8** 的合成

化合物 **L** 的合成参照前文^[13,18]方法完成, 以化合物 **L2** 为例: 取 250 mL 圆底瓶加入 **H2** (2.88 g, 0.010 mol)、盐酸羟胺(0.83 g, 0.012 mol)、60 mL 无水乙醇, 回流条件下反应 2 h 左右, TLC 跟踪, 反应完毕. 减压脱除溶剂, 加入 30 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯充分搅拌, 萃取三次, 合并有机相并饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 滤除固体, 减压脱除溶剂, 用石油醚和乙酸乙酯($V:V=1:5$)混合溶剂重结晶, 所得固体溶于乙酸乙酯并在低温下

静置, 得到白色固体化合物 **L2**. 采用类似的方法合成了 **L1**~**L8**.

(*E*)-3-乙酰基-4-苯基-5,5-二甲基呋喃-2(5*H*)-酮肟 (**L1**): 淡黄色固体, 收率 78%. m.p. 207~208 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.72 (s, 1H), 7.47~7.41 (m, 3H), 7.25~7.22 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.42, 169.01, 148.72, 131.77, 129.69, 128.96, 128.88, 127.56, 127.12, 124.17, 86.03, 25.15, 13.71; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.1126, found 246.1129.

(*E*)-3-乙酰基-4-(4-氟苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟(**L2**): 白色固体, 产率 89%. m.p 174~176 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.88 (s, 1H), 7.23~7.08 (m, 4H), 1.94~1.51 (m, 12H), 1.09~1.00 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.79, 168.69, 163.56 (d, $^1J_{\text{FC}}=248.9$ Hz), 148.82, 129.93 (d, $^3J_{\text{FC}}=8.1$ Hz), 128.23 (d, $^4J_{\text{FC}}=3.5$ Hz), 125.33, 116.34 (d, $^2J_{\text{FC}}=21.5$ Hz), 116.26, 87.92, 33.81, 24.64, 22.20, 13.95; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1345, found 304.1348.

(*E*)-3-乙酰基-4-(4-甲氧基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟(**L3**): 淡黄色固体, 收率 92%. m.p 192~193 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.87 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.90~1.59 (m, 12H), 1.12~1.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.17, 169.72, 160.83, 149.18, 129.48, 124.31, 114.57, 88.02, 55.66, 33.99, 24.74, 22.29, 14.07; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1545, found 316.1547.

(*E*)-3-乙酰基-4-(4-叔丁基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟(**L4**): 淡黄色固体, 收率 82%. m.p 195~197 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.31 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.70~1.50 (m, 8H), 1.29 (s, 9H), 1.21~1.08 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.45, 168.57, 151.58, 146.95, 128.71, 127.52, 125.30, 124.93, 87.38, 34.44, 33.06, 30.96, 23.80, 21.72, 13.71; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.2065, found 342.2062.

(*E*)-3-乙酰基-4-(4-溴苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟(**L5**): 淡黄色固体, 收率 91%. m.p 192~194 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.33 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.72~1.56 (m, 9H), 1.18~1.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.25, 167.23, 146.77, 131.50, 131.09, 129.93, 125.35, 122.59, 87.23, 32.79, 23.78, 21.71, 13.42; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.0546,

found 364.0544.

(*E*)-3-乙酰基-4-(2-氯苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟(**L6**): 淡黄色固体, 收率 92%. m.p. 222~223 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.34 (s, 1H), 7.60~7.54 (m, 1H), 7.48~7.41 (m, 2H), 7.39~7.33 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82~1.43 (m, 9H), 1.10~1.06 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.43, 164.86, 147.22, 131.56, 131.09, 131.01, 130.48, 130.15, 127.52, 127.14, 88.47, 33.83, 33.12, 24.21, 22.18, 12.84; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 320.1044, found 320.1047.

(*E*)-3-乙酰基-4-(吡啶-2-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟(**L7**): 淡黄色固体, 收率 98%. m.p. 227~228 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.71 (dd, $J=4.8, 0.7$ Hz, 1H), 8.45 (brs, 1H), 7.73 (td, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34~7.30 (m, 1H), 2.20~2.16 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.81~1.70 (m, 7H), 1.29~1.16 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.15, 166.26, 151.10, 149.84, 149.65, 136.58, 131.24, 125.34, 124.16, 89.01, 34.49, 34.10, 24.57, 22.27, 14.16; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 287.1397, found 287.1394.

(*E*)-3-乙酰基-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮肟(**L8**): 淡黄色固体, 收率 98%. m.p. 220~221 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.30 (s, 1H), 8.44 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.88~1.56 (m, 10H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.72, 165.19, 148.9, 148.0, 142.16, 125.82, 123.01, 87.49, 33.58, 24.35, 21.97, 12.77; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 287.1396, found 287.1398.

3.2.4 目标化合物(**A1**~**A26**)的合成

以化合物 **A1** 为例: 取 200 mL 圆底瓶投入 **L1** (0.50 g, 1.65 mmol), NaH (0.047 g, 1.98 mmol), 无水乙腈 40 mL, 1 mL 聚乙二醇 400 (PEG-400), 于室温下搅拌 6 h, 后加入溴苄(0.43 g, 1.98 mmol), 室温搅拌 24 h, 减压脱除溶剂, 加入 30 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯充分搅拌, 萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压脱除溶剂, 残余物经硅胶柱层析($V_{\text{乙酸乙酯}}: V_{\text{石油醚}}=1:15\sim1:8$), 得到白色固体化合物 **A1**. 采用类似的方法合成了 **A1**~**A26**.

(*E*)-3-(1-(4-硝基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-氟苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A1**): 白色固体, 收率 62%. m.p. 88~90 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.09~7.02 (m, 2H), 6.98~6.94 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.83~1.60 (m, 9H), 1.14~1.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (126

MHz, CDCl_3) δ : 169.81, 169.21, 162.94 (d, $^1J_{\text{FC}}=250.2$ Hz), 149.83, 147.33, 145.54, 129.65 (d, $^3J_{\text{FC}}=8.0$ Hz), 127.76, 127.59 (d, $^4J_{\text{FC}}=3.5$ Hz), 125.04, 123.47, 115.34 (d, $^2J_{\text{FC}}=21.4$ Hz), 88.19, 74.48, 33.35, 24.29, 21.87, 14.36; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 439.1666, found 439.1669.

(*E*)-3-(1-(4-硝基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A2**): 白色固体, 收率 66%. m.p. 114~116 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.06~7.01 (m, 2H), 6.81~6.76 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.84~1.65 (m, 9H), 1.16~1.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.32 (d, $J=14.9$ Hz), 160.30, 150.28, 147.30, 145.89, 129.29, 127.93, 124.49, 123.67, 123.49, 113.77, 88.53, 74.52, 55.34, 33.61, 24.47, 22.06, 14.79; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 451.1864, found 451.1865.

(*E*)-3-(1-(4-硝基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-叔丁基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A3**): 白色固体, 收率 53%. m.p. 54~58 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.83~1.65 (m, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.16~1.08 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.50, 170.14, 152.65, 150.20, 147.48, 145.70, 128.77, 128.23, 127.65, 125.37, 124.59, 123.61, 88.48, 74.73, 34.87, 33.62, 31.33, 24.45, 22.0, 14.89; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 477.2380, found 477.2382.

(*E*)-3-(1-(4-硝基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-溴苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A4**): 白色固体, 收率 56%. m.p. 130~132 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.80~1.57 (m, 9H), 1.16~0.98 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.87, 168.98, 149.92, 147.50, 145.69, 131.47, 130.74, 129.45, 127.76, 125.04, 123.67, 123.53, 88.23, 74.64, 33.46, 24.39, 21.98, 14.41; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 499.0864, found 499.0868.

(*E*)-3-(1-(4-硝基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(2-氯苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A5**): 白色固体, 收率 44%. m.p. 76~78 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.21~7.09 (m, 4H), 7.07~7.00 (m, 1H), 5.02~4.85 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.89~1.40 (m, 9H), 1.09~1.05 (m, 1H); ^{13}C NMR

(126 MHz, CDCl_3) δ : 169.79, 166.16, 150.19, 147.30, 146.00, 132.15, 131.20, 129.87, 129.80, 129.43, 127.75, 126.30, 126.25, 123.57, 89.08, 74.49, 33.69, 33.42, 24.41, 22.08, 21.99, 13.34; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.1366 found 455.1363.

(*E*)-3-(1-(4-硝基苄氧基亚胺基)乙基)-4-苯基-5,5-二甲基咪喃-2(5*H*)-酮(**A6**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.10~8.05 (m, 2H), 7.36~7.31 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.17~7.12 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.53 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.84, 169.78, 150.01, 147.37, 145.72, 131.54, 129.40, 128.53, 128.08, 127.68, 124.40, 123.6, 86.73, 74.64, 25.15, 14.68; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.1448, found 381.1451.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-2-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A7**): 白色固体, 收率 66%. m.p. 59~60 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.63 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23~7.17 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 2.24~2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.85~1.66 (m, 7H), 1.28~1.15 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.40, 166.46, 150.97, 149.91, 149.42, 136.09, 135.77, 129.44, 129.39, 128.89, 126.79, 125.52, 125.49, 123.89, 89.23, 73.34, 34.05, 24.56, 22.26, 14.84; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1472, found 411.1470; $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.1289, found 433.1293.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A8**): 白色固体, 收率 61%. m.p. 50~51 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=5.9$, 2H), 6.99 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.84~1.67 (m, 7H), 1.65~1.55 (m, 2H), 1.13~1.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.64, 166.45, 149.71, 148.92, 140.38, 135.48, 133.04, 129.44, 129.15, 128.96, 126.76, 125.52, 122.60, 87.92, 73.29, 33.48, 24.36, 21.96, 14.09; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1472, found 411.1472; $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.1289, found 433.1294.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-氟苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A9**): 淡黄色液体, 收率 61%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.22~7.17 (m, 1H), 7.15~7.08 (m, 3H), 7.05 (d, $J=7.0$

Hz, 1H), 6.98 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.86~1.60 (m, 9H), 1.15~1.04 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.09, 169.07, 163.03 (d, $^1J_{\text{FC}}=249.5$ Hz), 149.26, 135.68, 132.87, 129.88 (d, $^3J_{\text{FC}}=8.7$ Hz), 129.29, 129.09, 128.73, 127.63 (d, $^4J_{\text{FC}}=3.4$ Hz), 126.65, 125.33, 115.44 (d, $^2J_{\text{FC}}=21.4$ Hz), 88.24, 73.12, 33.4, 24.4, 22.00, 14.43; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.1422, found 428.1420.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A10**): 白色固体, 收率 63%. m.p. 114~116 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.28~7.17 (m, 1H), 7.17~7.07 (m, 4H), 6.84 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99~1.60 (m, 9H), 1.15~1.08 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.34, 170.00, 160.31, 149.65, 135.82, 132.86, 129.46, 129.22, 128.65, 126.66, 124.65, 123.74, 113.85, 88.39, 73.17, 55.35, 33.71, 24.52, 22.10, 14.80; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.1622, found 440.1625.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-叔丁基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A11**): 白色固体, 收率 68%. m.p. 105~107 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.25~7.09 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.85~1.66 (m, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.14~1.08 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.24, 152.33, 149.44, 135.62, 132.95, 129.29, 129.21, 128.71, 127.65, 126.61, 125.19, 124.70, 88.30, 73.16, 34.74, 33.52, 31.23, 24.36, 21.99, 14.69; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.2144, found 466.2148.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-溴苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A12**): 白色固体, 收率 91%. m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04~6.96 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.84~1.58 (m, 9H), 1.14~1.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.02, 168.70, 149.22, 135.65, 132.85, 131.48, 130.69, 129.55, 129.33, 129.04, 128.80, 126.69, 125.27, 123.48, 88.16, 73.16, 33.4, 24.41, 22.00, 14.39; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NBrClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.0624, found 488.0621.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(2-氯苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A13**): 白色固体, 收率 49%. m.p. 130~131 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.06 (m, 7H), 7.02 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.16

(s, 3H), 1.97~1.47 (m, 9H), 1.10~1.06 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.87, 166.15, 149.29, 135.80, 131.27, 129.84, 129.74, 129.11, 128.91, 128.52, 126.67, 126.29, 126.23, 88.84, 73.08, 33.66, 33.42, 24.41, 22.06, 21.98, 13.09; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.1127, found 444.1129.

(*E*)-3-(1-(2-氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-苯基-5,5-二甲基咪喃-2(5H)-酮(**A14**): 白色固体, 收率 75%. m.p. 98~99 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.29 (m, 4H), 7.24~7.16 (m, 3H), 7.16~7.13 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.55 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.91, 169.55, 149.37, 135.71, 133.01, 131.55, 129.46, 129.32, 128.78, 128.52, 127.87, 126.76, 124.62, 86.6, 73.28, 25.26, 14.69; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.1204, found 370.1206.

(*E*)-3-(1-(4-溴苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-2-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A15**): 白色固体, 收率 60%. m.p. 49~51 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.66~8.57 (m, 1H), 7.45 (td, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25~7.20 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.17~2.13 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.85~1.63 (m, 7H), 1.21~1.14 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.36, 166.41, 150.89, 149.76, 149.42, 137.21, 136.05, 131.50, 129.76, 125.44, 125.27, 123.85, 121.71, 89.20, 75.27, 34.00, 24.51, 22.22, 14.83; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.0965, found 455.0968.

(*E*)-3-(1-(4-溴苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A16**): 白色固体, 收率 72%. m.p. 130~132 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.84~1.52 (m, 9H), 1.14~0.99 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.55, 166.34, 149.78, 148.77, 140.49, 136.75, 131.55, 129.48, 125.38, 122.51, 121.84, 87.84, 75.40, 33.43, 24.31, 21.92, 14.05; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.0965, found 455.0966.

(*E*)-3-(1-(3,4-二氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-氟苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A17**): 白色固体, 收率 80%. m.p. 103~104 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.05~6.98 (m, 2H), 6.97~6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.77~1.53 (m, 9H), 1.06~1.00 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ :

170.05, 169.22, 163.13 (d, $^1J_{\text{FC}}=250.3$ Hz), 149.61, 138.44, 132.44, 131.79, 130.39, 129.83, 129.77, 129.67, 127.75 (d, $^4J_{\text{FC}}=4.3$ Hz), 127.01, 125.25, 115.53 (d, $^2J_{\text{FC}}=21.5$ Hz), 88.28, 74.56, 33.51, 24.45, 22.03, 14.50; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.1035, found 462.1037.

(*E*)-3-(1-(3,4-二氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A18**): 白色固体, 收率 50%. m.p. 131~132 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.11~7.06 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.86~6.81 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.84~1.67 (m, 9H), 1.16~1.07 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.31, 170.13, 160.42, 149.97, 138.61, 130.36, 129.76, 129.39, 127.20, 123.74, 113.88, 88.46, 74.54, 55.44, 33.73, 24.55, 22.11, 14.85; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.1234, found 474.1232.

(*E*)-3-(1-(3,4-二氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-叔丁基苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A19**): 淡黄色液体, 收率 47%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.32 (m, 4H), 7.12~7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.77~1.69 (m, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.14~1.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.35, 170.18, 152.58, 149.80, 138.36, 132.37, 131.74, 130.38, 130.00, 128.78, 127.63, 127.38, 125.37, 124.63, 88.38, 74.65, 34.86, 33.63, 31.33, 24.46, 22.09, 14.83; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500.1755, found 500.1758.

(*E*)-3-(1-(3,4-二氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(4-溴苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A20**): 白色固体, 收率 70%. m.p. 103~104 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.84~1.58 (m, 9H), 1.14~1.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.91, 168.80, 149.51, 138.37, 132.42, 131.77, 131.56, 130.78, 130.44, 129.61, 129.46, 126.94, 125.14, 123.57, 88.15, 74.58, 33.49, 24.40, 21.99, 14.42; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrCl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.0233, found 522.0236.

(*E*)-3-(1-(3,4-二氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-(2-氯苯基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A21**): 白色固体, 收率 57%. m.p. 150~151 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.28~7.16 (m, 4H), 7.08 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.76 4.79

(d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.92~1.46 (m, 9H), 1.13~1.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.86, 166.14, 149.78, 138.76, 132.01, 131.43, 131.14, 130.23, 129.79, 129.41, 129.29, 126.77, 126.29, 126.16, 88.97, 74.34, 33.68, 33.42, 24.42, 22.09, 22.00, 13.20; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.0736, found 478.0739.

(*E*)-3-(1-(3,4-二氯苄氧基亚胺基)乙基)-4-苯基-5,5-二甲基咪唑-2(5H)-酮(**A22**): 白色固体, 收率 78%. m.p. 89~90 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.29 (m, 4H), 7.22 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.17~7.13 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.85, 169.75, 149.63, 138.48, 131.66, 131.52, 130.39, 129.80, 129.38, 128.47, 127.65, 127.19, 86.65, 74.57, 25.19, 14.61; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.0816, found 404.0812.

(*E*)-3-(1-(4-三氟甲基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-2-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A23**): 白色固体, 收率 79%. m.p. 87~88 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.40 (td, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.20~2.13 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.80~1.66 (m, 7H), 1.21~1.18 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.32, 166.56, 150.88, 150.07, 149.42, 142.36, 135.95, 129.86 (q, $^2J_{\text{FC}}=32.6$ Hz), 127.94, 125.34, 125.31, 125.21, 124.24 (q, $^1J_{\text{FC}}=262.0$ Hz), 123.85, 123.20, 89.21, 75.12, 33.99, 24.50, 22.21, 14.82; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1736, found 445.1733.

(*E*)-3-(1-(4-三氟甲基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A24**): 黄色液体, 收率 76%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J=5.5, 1.4$ Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.85~1.54 (m, 9H), 1.15~1.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.53, 166.49, 149.77, 149.11, 141.84, 140.50, 129.97 (q, $^2J_{\text{FC}}=32.6$ Hz), 127.94, 125.40 (q, $^3J_{\text{FC}}=3.5$ Hz), 125.25, 124.24 (q, $^1J_{\text{FC}}=272.7$ Hz), 87.89, 75.28, 33.43, 24.31, 21.92, 14.07; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1736, found 445.1731.

(*E*)-3-(1-(4-甲基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-2-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A25**): 白色固体, 收率 71%. m.p. 97~98 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.36

(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28~7.21 (m, 1H), 7.12 (q, $J=8.1$ Hz, 4H), 5.00 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (td, $J=13.4, 4.5$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.80~1.64 (m, 7H), 1.29~1.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.44, 166.07, 150.96, 149.37, 149.20, 137.51, 136.11, 134.9, 129.10, 128.22, 125.66, 125.55, 123.83, 89.17, 76.18, 34.05, 24.54, 22.25, 21.31, 14.88; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.2015, found 391.2012.

(*E*)-3-(1-(4-甲基苄氧基亚胺基)乙基)-4-(吡啶-4-基)-1-氧杂螺[4,5]癸-3-烯-2-酮(**A26**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 114~115 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 7.09~7.05 (m, 4H), 6.96 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.85~1.54 (m, 9H), 1.14~1.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.70, 166.11, 149.77, 148.20, 140.57, 137.70, 134.60, 129.14, 128.06, 125.64, 122.69, 87.82, 76.27, 33.50, 24.37, 21.96, 21.34, 14.08; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.2015, found 391.2014.

3.3 化合物 A2 的晶体 X 射线衍射

将高纯度的 20 mg 化合物 **A2** 放入 5 mL 透明螺口玻璃小瓶中, 用 3 mL 乙酸乙酯溶解, 专用保鲜膜封口并在保鲜膜上部扎 2~3 个针孔, 保持阴凉使溶剂以一定速度自然缓慢挥发, 大约 6~7 d 后析出无色透明粒状晶体. 该化合物晶体结构参数: 晶体大小 0.32 mm $\times$ 0.27 mm $\times$ 0.27 mm, 分子式 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$, $M=450.48$, triclinic, $a=0.93796(7)$ nm, $b=1.00572(7)$ nm, $c=1.31207(9)$ nm, $\alpha=108.975(6)^\circ$, $\beta=99.132(6)^\circ$, $\gamma=102.267(6)^\circ$, $V=1.10843(13)$ nm 3 , $\rho=1.350$ mg/mm 3 , 空间群 $P-1$, $Z=2$, $\mu(\text{Mo K}\alpha)=0.097$ mm $^{-1}$, $F(000)=476$, $S=1.048$. 在 $T=120.25$ K 温度下共收集到 8339 个衍射点, 其中 4241 个独立衍射点($R_{\text{int}}=0.0323$)用于结构解析和精修, 最终结构因子 $R_1=0.0680$, $wR_2=0.1149$ (all data). 化合物 **A2** 的所有参数和结构信息已保存在剑桥晶体结构数据中心, CCDC ID 2162525. 这些数据可以免费从剑桥晶体结构数据中心通过以下网址获得 www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

3.4 化合物 A 的杀菌活性

离体杀菌活性测试: 本研究所用植物病原菌小麦赤霉菌(*Fusarium graminearum*)、油菜菌核菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、番茄灰霉菌(*Botrytis cinerea*)、辣椒疫霉菌(*Phytophthora capsici*)和水稻纹枯菌(*Thanatephorus cucumeris*)由中国农业大学植物保护学院植物病理系分离并保存, 活性测试时需要进一步活化. 化合物 **A** 的离体杀菌活性测试按照前文采用菌丝生长速率法^[15,18]进行测定, 以商品化杀菌剂肟菌酯作为对照药剂, 每个处

理重复三次实验, 具体过程不再重复. 初筛过后, 对杀菌活性良好的化合物设定 5 个浓度梯度测定 EC_{50} 值, 并通过 SPSS Statistics 25 软件进行数据处理.

番茄灰霉菌的孢子萌发实验^[25]: 称取待测药品 **A7** 并溶解到少量二甲基亚砜中, 加入含 0.5%吐温的去离子水配成所需浓度(200 mg/L, 100 mg/L). 用去离子水洗下培养好的番茄灰霉菌孢子, 分别在载玻片上滴加 20 μ L 孢子悬浮液及等体积的去离子水(A组), 20 μ L 孢子悬浮液及等体积的 100 mg/L 脲菌酯水溶液(B组), 20 μ L 孢子悬浮液及等体积的 200 mg/L **A7** 水溶液(C组), 20 μ L 孢子悬浮液及等体积的 100 mg/L **A7** 水溶液(D组), 每组平行 3 个重复, 在 25 $^{\circ}$ C 湿润的环境下培养 4~5 h, 电子显微镜下观察并统计孢子萌发的结果.

活体保护活性实验^[26-27]: 分别将去离子水、用含 0.5%吐温的去离子水配成的 100, 50 mg/L 的 **A7** 水溶液、100 和 50 mg/L 的脲菌酯水溶液分别均匀喷洒在番茄果实和五叶期的水稻植株上, 再分别将番茄灰霉菌和水稻纹枯菌接种在番茄或水稻植株上, 在培养箱中生长, 对番茄果实观察 6 d, 而接种并缠好封口膜的水稻植株观察 3 d, 每组平行 3 个重复, 并记录其变化.

辅助材料(Supporting Information) 化合物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, 离体及活体生测图片, 晶体 X 射线衍射结构参数. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Dolores, F.-O.; Tores, J. A.; Antonio, V.; Alejandro, P.-G. *Int. Microbiol.* **2008**, *11*, 1.
- [2] Kim, Y. S.; Dixon, P.; Vincelli, P. *Phytopathology* **2003**, *93*, 891.
- [3] Li, X. Y.; Song, B. A. *J. Integr. Agric.* **2017**, *16*, 2772.
- [4] Umetsu, N.; Shirai, Y. *J. Pestic. Sci.* **2020**, *45*, 54.
- [5] Noel, P.; Von Hoff, D.; Saluja, A.; Velagapudi, M.; Borazanci, E.; Han, H. *Sciences* **2019**, *40*, 327.
- [6] Dai, Y.; Chen, S. R.; Chai, L.; Zhao, J.; Wang, Y.; Wang, Y. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2019**, *59*, 17.
- [7] Michel, M.; Anke, B.; Werner, Z.; Juergen, S.; David, S.; Laura, W. *Pest Manage. Sci.* **2020**, *76*, 3440.
- [8] Acosta, J. A.; Karak, M.; Barbosa, L. C.; Boukouvalas, J.; Straforini, A.; Forlani, G. *Pest Manage. Sci.* **2020**, *76*, 779.
- [9] Liu, Y. X.; Cui, Z. P.; Zhao, H. P.; Li, Y. H.; Gu, Y. C.; Wang, Q. M. *J. Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 209.
- [10] Fernández, R. G.; Tejada, D. C.; Bermejo, F. A. *ARKIVOC* **2012**, *4*, 171.
- [11] Farghaly, T. A.; Gomha, S. M.; Abdalla, M. M. *Arch. Pharm. Res.* **2014**, *37*, 306.
- [12] Nauen, R.; Jeschke, P.; Velten, R.; Beck, M. E.; Thielert, W.; Wolfel, K.; Hass, M.; Kunz, K.; Raupach, G. *Pest Manage. Sci.* **2015**, *71*, 850.
- [13] Guan, A. Y.; Zhao, Y.; Wang, W. W.; Liu, X. L.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2767 (in Chinese). (关爱莹, 赵宇, 王卫伟, 刘鑫磊, 王明安, 有机化学, **2018**, *38*, 2767.)
- [14] Zhao, Y.; Wang, W. W.; Liu, X. L.; Geng, R.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 694 (in Chinese). (赵宇, 王卫伟, 刘鑫磊, 耿瑞, 王明安, 有机化学, **2020**, *40*, 694.)
- [15] Zhao, Y.; Tang, B.; Guan, A. Y.; Wang, W. W.; Zhang, Z. H.; Wang, M. A. *Synthesis* **2017**, *49*, 4663.
- [16] Zhao, Y.; Liu, X. L.; Wang, W. W.; Geng, R.; Wang, M. A. *Synthesis* **2018**, *50*, 4055.
- [17] Tang, B.; Guan, A. Y.; Zhao, Y.; Jiang, J. Z.; Wang, M. A.; Zhou, L. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1133.
- [18] Zhao, Y.; Liu, X. L.; Li, Y. H.; Xu, L. C.; Su, Y. H.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2547 (in Chinese). (赵宇, 刘鑫磊, 李益豪, 许磊川, 苏彦豪, 王明安, 有机化学, **2020**, *40*, 2547.)
- [19] Li, Y. H.; Zhao, Y.; Xu, L. C.; Su, Y. H.; Zhang, Q.; Wang, M. A. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2021**, *23*, 1097 (in Chinese). (李益豪, 赵宇, 许磊川, 苏彦豪, 张倩, 王明安, 农药学报, **2021**, *23*, 1097.)
- [20] Shivakumar, S. B.; Basavaraju, Y. B.; Umesha, B.; Krishna, M. H.; Mallesha, N. *Eur. J. Chem.* **2014**, *5*, 424.
- [21] Jang, D. O.; Moon, K. S.; Cho, D. H.; Kim, J.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6063.
- [22] Moghimi, A.; Shahdadi, M. R.; Keshipour, S.; Sadeghzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *41*, 1.
- [23] Zhou, L.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2808.
- [24] Hirayama, T.; Ueda, S.; Okada, T.; Okuda, K.; Nagasawa, H. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 4156.
- [25] Tang, B.; Yang, M. Y.; Zhao, Y.; Kong, L. Q.; Wang, W. W.; Wang, M. A. *Molecules* **2015**, *20*, 13740.
- [26] Chen, Y. J.; Ma, K. Y.; Du, S. S.; Zhang, Z. J.; Wu, T. L.; Sun, Y.; Liu, Y. Q.; Yin, X. D.; Zhou, R.; Wang, R. X.; He, Y. H.; Chu, Q. R.; Tang, C. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 12156.
- [27] Wang, A.; Shu, X.; Jing, X.; Jiao, C.; Chen, L.; Zhang, J.; Ma, L.; Jiang, Y.; Yamamoto, N.; Li, S.; Deng, Q.; Wang, X.; Zhu, J.; Liang, Y.; Zou, T.; Liu, H.; Wang, L.; Huang, Y.; Li, P.; Zheng, A. *Plant Biotechnol. J.* **2021**, *19*, 1553.

(Lu, Y.)