

新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物的设计、合成及其生物活性研究李 想    朱 凯    韩 清    路星星    李明君  
凌 云    段红霞\*

(中国农业大学理学院应用化学系 农药研究创新中心 北京 100193)

**摘要** 近年来,新烟碱杀虫剂的广泛使用不但导致害虫对其抗性逐渐增强,而且其对蜜蜂的毒性影响也越来越受到关注,因此设计合成生态友好型的新烟碱杀虫剂替代品显得迫在眉睫。实验室前期以低蜂毒杀虫剂吡啶呋喃酮的丁烯内酯为骨架,基于骨架相似性搜索发现,新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯骨架具有一定杀蚜活性。基于烟碱乙酰胆碱受体蛋白特征融合经验方法,设计并合成了一系列新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物。在 500  $\mu\text{g/mL}$  浓度下对目标化合物进行大豆蚜和桃蚜的杀虫活性测试,结果表明该系列化合物对大豆蚜和桃蚜均表现一定的致死活性,其中(*E*)-3-((5-(3-氯苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7bh**)和(*E*)-3-((5-(2-乙基呋喃-2-基)亚甲基)-5-(对甲苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7ch**)对大豆蚜和桃蚜的致死率均达到 70%以上,并且 **7bh** 对大豆蚜( $\text{LC}_{50}=70.83 \mu\text{g/mL}$ )和桃蚜( $\text{LC}_{50}=71.96 \mu\text{g/mL}$ )的杀虫活性与吡啶呋喃酮在同一个数量级。意外发现该类化合物在 50  $\mu\text{g/mL}$  浓度下对水稻纹枯病菌也表现出一定的离体抑菌活性。分子对接研究推测可能是呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物保留了与吡啶呋喃酮部分类似的受体间作用力,使其表现较好的杀蚜活性。本研究发现的新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物将为开发高效低蜂毒的新型丁烯内酯类杀蚜剂候选物奠定基础。

**关键词** 呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯; 靶标导向合理设计; 骨架相似性; 杀蚜活性; 新烟碱杀虫剂替代品

Design, Synthesis and Bioactivity Study on Novel Furan  $\alpha$ -Butenolactone CompoundsLi, Xiang    Zhu, Kai    Han, Qing    Lu, Xingxing    Li, Mingjun  
Ling, Yun    Duan, Hongxia\*(Innovation Center of Pesticide Research, Department of Applied Chemistry, College of Science,  
China Agricultural University, Beijing 100193)

**Abstract** In recent years, the widespread use of neonicotinoid insecticides caused the resistance of pests to gradually become stronger, especially more and more attention on the toxic effect on bees. Therefore, it is urgent to design and synthesize novel eco-friendly alternatives to neonicotinoid insecticides. In our previous study, a novel furan  $\alpha$ -butenolactone skeleton was found to have aphicidal activity based on the structure similarity searching strategy to the butenolide pharmacophore from the low-bee toxicity commercial insecticide flupyradifurone. In this work, a series of novel furan  $\alpha$ -butenolactone compounds were designed and synthesized combined the characteristics of nicotinic acetylcholine receptor protein and empirical design method. The bioassay results at the concentration of 500  $\mu\text{g/mL}$  showed that all target compounds exhibited some aphicidal activity against soybean aphid and peach aphid. Especially, (*E*)-3-((5-(3-chlorophenyl)furan-2-yl)methylene)-5-methylfuran-2(3*H*)-one (**7bh**) and (*E*)-3-((5-(2-ethylfuran-2-yl)methylene)-5-(*p*-tolyl)furan-2(3*H*)-one (**7ch**) were found to be more than 70% with a mortality rate against not only soybean aphid but also peach aphid. Furthermore, the insecticidal activities of **7bh** were the same order of magnitude with pymetrozine against soybean aphid ( $\text{LC}_{50}=70.83 \mu\text{g/mL}$ ) and green peach aphid ( $\text{LC}_{50}=71.96 \mu\text{g/mL}$ ). To our surprised, these target compounds also showed certain antifungal activity *in vitro* against *Rhizoctonia solani* at the concentration of 50  $\mu\text{g/mL}$ . Molecular docking studies indicated that the furan  $\alpha$ -butenolactone compounds displayed moderate aphicidal activity due to their similar interaction with flupyradifurone toward nicotinic acetylcholine receptor. The study on new furan  $\alpha$ -butenolactone compounds will lay a foundation for the development of new aphicidal candidates with high efficiency and low bee-toxicity in the future.

\* Corresponding author. E-mail: hxduan@cau.edu.cn

Received June 8, 2022; revised August 1, 2022; published online September 8, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31972289).

国家自然科学基金(No. 31972289)资助项目。

**Keywords** furan  $\alpha$ -butenolactone; target-oriented rational design; structure similarity; aphicidal activity; neonicotinoid insecticides alternatives

半翅目昆虫大多数为植食性害虫, 主要危害农作物、果树、蔬菜或林木等, 对农林业生产造成巨大影响<sup>[1]</sup>. 蚜虫是半翅目中危害最大的刺吸式口器害虫之一, 它不仅吸食植物汁液影响植物光合作用, 还能够传播多种植物病毒<sup>[2]</sup>. 蚜虫的繁殖方式包括孤雌生殖和两性生殖, 具有繁殖周期短、寄主多, 容易大量暴发等特点<sup>[3]</sup>. 近年来, 新烟碱类杀虫剂是在世界范围内主要用于蚜虫防治的化学药剂<sup>[4]</sup>, 但是由于长期大量使用, 蚜虫对新烟碱杀虫剂产生了一定程度的抗药性, 因此只能通过进一步加大药剂使用量来达到同样防治效果, 导致蚜虫的抗性更强<sup>[5]</sup>. Bass 等<sup>[6]</sup>发现, 桃蚜对新烟碱杀虫剂吡虫啉和噻虫嗪的抗性分别达到 1679 和 225 倍. 同时, 有研究表明新烟碱类杀虫剂对蜜蜂也存在安全性问题<sup>[7-8]</sup>, 其中吡虫啉对意大利蜜蜂的口服毒性 LD<sub>50</sub> (24 h) 为  $8.10 \times 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{bee}^{-1}$ <sup>[9]</sup>, 属于高峰毒农药. 这使得部分新烟碱类杀虫剂由于蜂毒问题陆续被欧盟等国家禁用或限制使用<sup>[10]</sup>. 因此, 设计开发生态友好型的新烟碱杀虫剂替代品显得迫在眉睫.

近年来, 为了解决越来越多新烟碱类杀虫剂由于蜂毒问题不断被禁用的现状, 拜耳公司基于天然产物百部叶碱(图 1, stemofolines)中独特的丁烯内酯药效骨架, 开发了一类新型杀虫剂氟吡呋喃酮(图 1, flupyradifurone, FPF). 氟吡呋喃酮主要作用于烟碱乙酰胆碱受体(nAChR), 被国际杀虫剂抗性行动委员会(IUPAC)归类于 Group 4D, 属于 nAChR 激动剂<sup>[11]</sup>. 主要用于选择性的防治多种刺吸式口器害虫, 具有速效性好、持效期长、对环境安全的特点, 且与已知新烟碱类杀虫剂(如吡虫啉、噻虫嗪等)无交互抗性, 尤其是其对蜜蜂等传粉昆虫的安全性特征受到广泛青睐<sup>[12-13]</sup>. 氟吡呋喃酮作为第一个含有丁烯内酯药效基团的商品化杀虫剂, 由于具有全

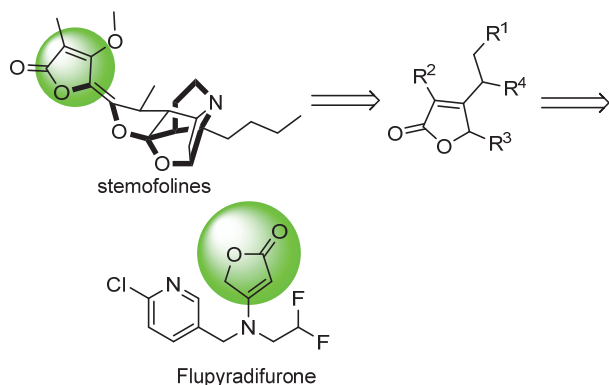


图 1 天然产物百部叶碱和商品化杀虫剂氟吡呋喃酮

Figure 1 Natural product stemofolines and commercial insecticide flupyradifurone

新的化学骨架、独特的作用机制、高效的杀虫活性等特点, 且表现出显著的低蜂毒优势<sup>[14]</sup>, 使其成为近年来农用化学品领域的研究热点.

田平义等<sup>[15]</sup>鉴于卤素取代苯基在农药分子中的关键药效作用, 以氟吡呋喃酮为先导, 引入卤素取代苯基替代其二氟乙基结构, 设计合成了一系列新型含卤素取代苯基的丁烯内酯衍生物, 其中化合物 4cc(图 2)对蚕豆蚜的杀虫活性(LC<sub>50</sub> = 1.72  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )优于吡蚜酮(LC<sub>50</sub> = 6.86  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). 李义涛等<sup>[16]</sup>基于六元杂环在农用活性中发挥的重要作用, 引入其相应结构片段替代氟吡呋喃酮中的二氟乙基, 设计合成了一系列新型含六元杂环的丁烯内酯类衍生物, 发现化合物 12(图 2)在 100 mg/L 浓度下对粉虱的致死率(100%)高于氟吡呋喃酮(50%). 除丁烯内酯类衍生物被报道具有杀虫活性外, 陈吉祥等基于酰胺基团在农药分子的关键作用, 以氟吡呋喃酮为先导, 引入酰胺基团替代氯吡啶结构, 设计合成了一系列新型酰胺丁烯内酯类化合物, 发现化合物 19(图 2)对米黄单胞菌 *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* 的离体抑菌活性 EC<sub>50</sub> 为 35.8 mg/L, 优于商品化杀菌剂叶枯唑(EC<sub>50</sub> = 73.5 mg/L)<sup>[17]</sup>.

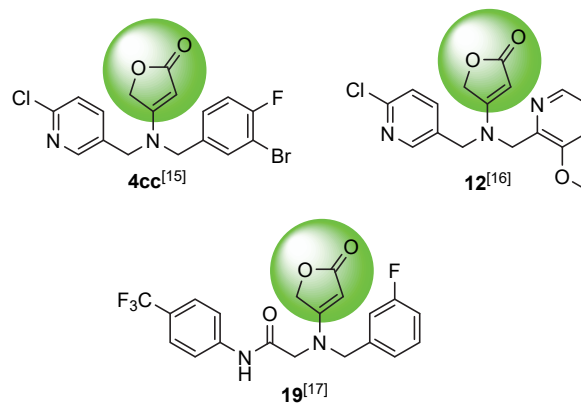


图 2 具有农用生物活性的代表性丁烯内酯类衍生物

Figure 2 Representative butenolactone derivatives with agricultural bioactive

近年来, 本课题组基于氟吡呋喃酮的丁烯内酯片段进行骨架相似性搜索, 发现了一类新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物, 其含有的  $\alpha$  构型丁烯内酯片段(图 3)与氟吡呋喃酮中的  $\beta$  构型丁烯内酯片段(图 3)<sup>[18]</sup>互为异构体, 并在 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  浓度下对大豆蚜表现出一定致死活性<sup>[19]</sup>. 此外, 有报道指出呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物还表现出一定的抗癌<sup>[20-21]</sup>和抑制幽门螺旋杆菌<sup>[22]</sup>活性, 但目前尚鲜见该类结构在农用生物活性方面的系统研究.

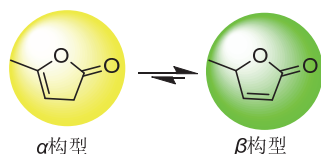


图3 丁烯内酯的不同异构体形式  
Figure 3 Different isomers of butenolactone

因此, 为了进一步探索呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物在农用生物活性方面的应用, 本文基于烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 结合腔特征, 融合经验设计方法, 以前期发现的呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯母核结构为起点, 设计并合成了一系列新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物. 通过生物活性测试研究目标化合物对大豆蚜和桃蚜的杀蚜活性以及对植物病原真菌的离体抑菌活性, 初步揭示化合物结构与其杀蚜活性之间的构效关系. 通过对高杀蚜活性化合物与烟碱乙酰胆碱受体的分子互作模式研究, 进一步解释目标化合物表现出杀蚜活性的可能原因.

## 1 结果与讨论

### 1.1 目标化合物的设计

如图4所示, 本文基于课题组前期发现的呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯母核结构, 通过引入不同取代基以探究其对呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯骨架杀蚜活性的影响. 首先保留母核结构中  $R^1 = \text{CH}_3$ , 对于  $R^2$  引入不同小取代基, 设计了目标化合物 **7aa**~**7af**. 选取目标物 **7ac** 与乙酰胆碱结合蛋白 (3C79) 进行分子互作模式研究, 结果发现在配体分子周围的蛋白结合腔中含有许多芳香性氨基酸, 如 Trp147, Tyr188, Tyr195 等(图5A). 因此, 本文提出在  $R^2$  位引入具有芳香性的不同取代苯基可能有利于配体与蛋白的

结合力. 同时, 进一步探索所设计目标物 **7ba** 与乙酰胆碱结合蛋白(3C79)的互作模式, 结果发现当  $R^2$  位引入取代苯基后, 其苯基伸向了蛋白活性腔内侧, 可与 A 链上的关键氨基酸 Tyr188 形成  $\pi$ - $\pi$  堆叠作用(图5B), 因此设计了目标化合物 **7ba**~**7bh**. 由于目标化合物 **7ac** ( $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 和 **7ad** ( $R^2 = \text{Cl}$ ) 表现出更好的杀蚜活性, 因此, 在保留母核结构的  $R^2$  取代基为  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  或  $\text{Cl}$  不变的前提下, 将 5 位的  $R^1$  由  $\text{CH}_3$  替代为不同的取代苯基, 设计了目标化合物 **7ca**~**7cl**.

### 1.2 目标化合物的合成

中间体 **2**, **6** 及目标化合物 **7** 的合成路线如图6所示, 中间体 **2** 以不同取代的原料 **1** 发生环化反应制备而成. 中间体 **6** 的合成方法有两种: 一种是以不同取代的原料 **3** 发生重氮盐反应生成 **4**, 随后与呋喃醛(**6-1**)发生反应制备中间体 **6**; 另一种是以原料 **5** 发生甲酰化反应制备中间体 **6**. 随后将不同取代的丁烯内酯中间体 **2** 和不同取代的呋喃醛中间体 **6** 发生羟醛缩合反应制备目标化合物 **7aa**~**7af**, **7ba**~**7bh**, **7ca**~**7cl**.

### 1.3 代表性化合物的波谱分析

以化合物 **7ac** 为例进行相应谱图分析,  $^1\text{H}$  NMR 谱图中  $\delta$  7.02, 6.56~6.53 归属为呋喃环上的两个氢,  $\delta$  7.26 和 6.39 归属为烯键上的二个氢,  $\delta$  6.39 归属为丁烯内酯环烯键上的一个氢,  $\delta$  2.75 归属为亚甲基上的两个氢,  $\delta$  2.18 归属为丁烯内酯环上甲基的三个氢,  $\delta$  1.26~1.21 归属为亚甲基相连的甲基的三个氢.  $^{13}\text{C}$  NMR 谱图中,  $\delta$  167.9 与 160.5 归属为丁烯内酯双键与氧相连的碳和丁烯内酯环上的羰基碳,  $\delta$  156.60, 150.34 归属为呋喃环与氧相连的两个碳,  $\delta$  120.98 与 120.17 归属为链上碳碳双

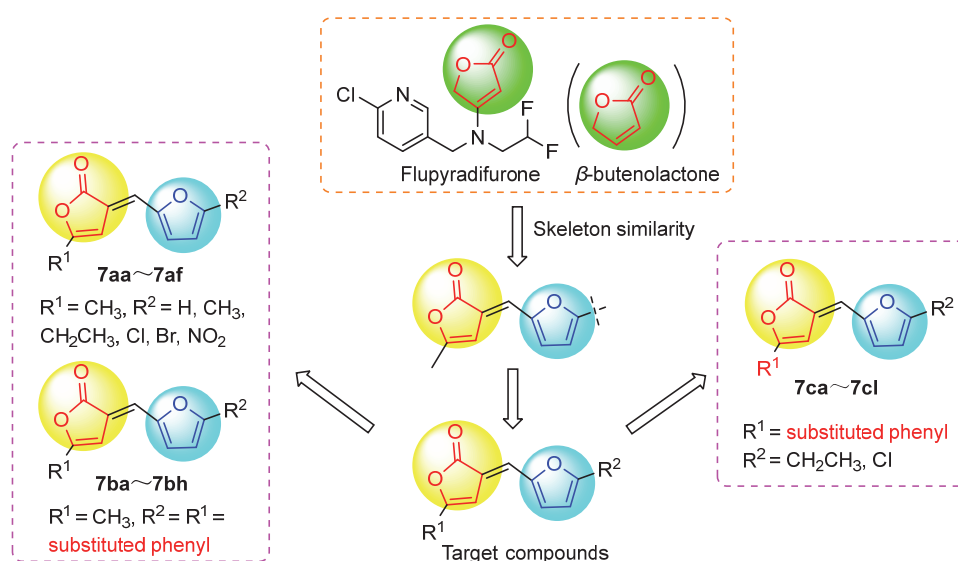


图4 新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类目标化合物的设计思想  
Figure 4 Design idea of novel furan  $\alpha$ -butenolactone target compounds

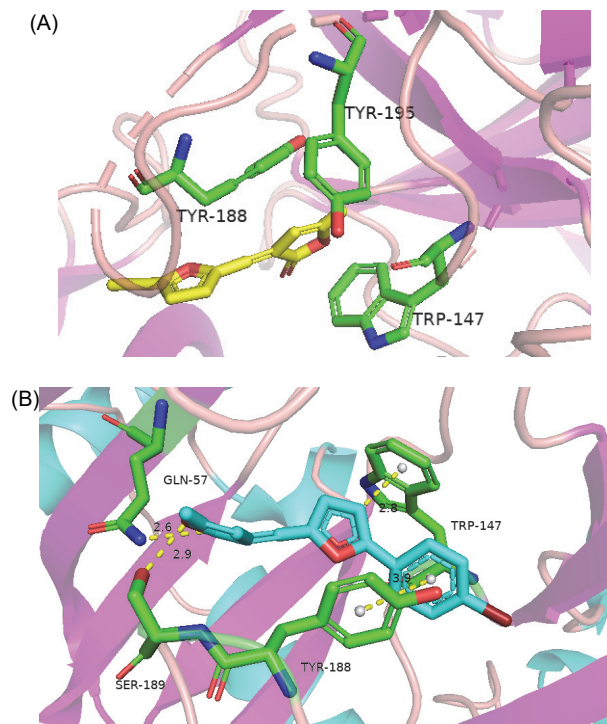


图5 代表性化合物 **7ac** (A)和 **7ba** (B)与乙酰胆碱结合蛋白的结合模式

Figure 5 Binding mode of representative compound **7ac** (A) and **7ba** (B) with acetylcholine binding protein

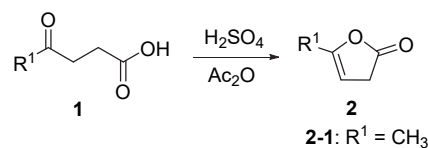
键的两个碳,  $\delta$  119.20 与 109.19 归属为呋喃环另外两个碳,  $\delta$  103.80 归属于丁烯内酯环碳碳双键另外一个碳,  $\delta$  21.65 归属于亚甲基的碳,  $\delta$  14.73 与 12.18 归属于两个甲基上的碳. 高分辨质谱中该化合物 $[M+H]^+$ 离子峰计算值为 205.0859, 测定值 205.0859, 高分辨质谱测试结果与理论分子量一致.

#### 1.4 化合物的杀蚜活性及其构效关系分析

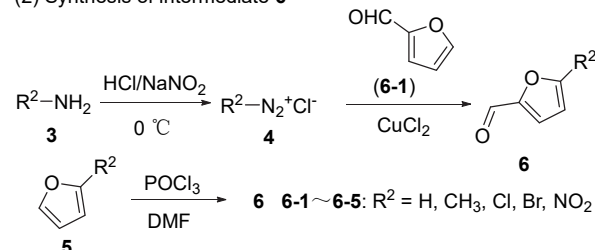
所有目标化合物对大豆蚜和桃蚜的杀虫活性如表 1 所示. 研究结果发现在 500  $\mu\text{g/mL}$  浓度下所合成的新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物均表现出对大豆蚜和桃蚜一定的致死活性. 其中 13 个目标化合物(**7ac**, **7ad**, **7ba**, **7bb**, **7bf**, **7bg**, **7bh**, **7cb**, **7cc**, **7cf**, **7cg**, **7ch**, **7ci**)对大豆蚜的致死率超过了 50%, 5 个目标化合物(**7ba**, **7bf**, **7bh**, **7cc**, **7ch**)对大豆蚜的致死率超过 60%, 且 2 个目标化合物(**7bh**, **7ch**)对大豆蚜的致死率超过 70%. 且发现所合成的绝大多数目标化合物在 500  $\mu\text{g/mL}$  浓度下对桃蚜的致死活性也在 50%~85%之间. 相比较而言目标化合物对桃蚜的致死活性要普遍优于其对大豆蚜的致死活性, 但其活性均低于商品化对照药剂吡蚜酮、吡虫啉和氟吡呋喃酮.

本文针对前期研究发现的呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯母核结构, 通过引入不同取代基设计并合成了一系列目标化

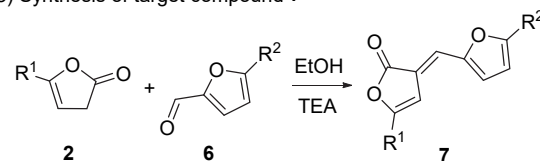
#### (1) Synthesis of intermediate **2**



#### (2) Synthesis of intermediate **6**



#### (3) Synthesis of target compound **7**



**7aa**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; **7ab**:  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ ; **7ac**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ; **7ad**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ; **7ae**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{Br}$ ; **7af**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{NO}_2$ ; **7ba**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ; **7bb**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ; **7bc**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ; **7bd**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 4\text{-CNC}_6\text{H}_4$ ; **7be**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ; **7bf**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 2\text{-Cl-4-Br-C}_6\text{H}_3$ ; **7bg**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 2\text{-Br-4-Cl-C}_6\text{H}_3$ ; **7bh**:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ; **7ca**:  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ; **7cb**:  $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ; **7cc**:  $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ; **7cd**:  $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ; **7ce**:  $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ; **7cf**:  $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ; **7cg**:  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ; **7ch**:  $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ; **7ci**:  $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ; **7cj**:  $R^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ; **7ck**:  $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ; **7cl**:  $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$

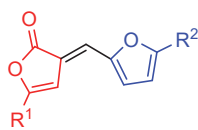
图6 目标化合物的合成路线

Figure 6 Synthetic routes of target compounds

物(**7aa**~**7af**), 并进行了杀蚜活性测试. 构效关系分析发现, 当  $R^2$  为弱吸电子基团如 **7ad** (Cl), **7ae** (Br) 时, 与 **7aa** (H) 相比会普遍增加其杀蚜活性; 当  $R^2$  为强吸电子基团如 **7af** ( $\text{NO}_2$ ) 时会降低其杀蚜活性; 当  $R^2$  为短链烷烃时, 增加烷烃链的长度将有利于提高目标化合物的杀蚜活性, 如 **7ac** ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 对大豆蚜和桃蚜的致死率均高于 **7ab** ( $\text{CH}_3$ ) 对大豆蚜和桃蚜的致死率.

基于 **7ac** 和 **7ba** 与烟碱乙酰胆碱受体的分子互作模式研究, 发现当  $R^2$  为取代苯基时可以使其与靶标蛋白 A 链的 Tyr188 形成  $\pi$ - $\pi$  堆叠相互作用, 有利于提高目标化合物的活性. 因此, 本文设计并合成了目标化合物 **7ba**~**7bh**. 初步构效关系分析发现, 当  $R^1$  为  $\text{CH}_3$ ,  $R^2$  为取代苯基时目标化合物的杀蚜活性要普遍优于  $R^2$  为  $\text{CH}_3$  时目标化合物的杀蚜活性, 这说明呋喃环上连接较大的  $R^2$  取代苯基时对目标化合物的活性有利(**7ba**~**7bh**), 这与分子对接研究结果一致. 其中含弱吸电子基取代苯基时, 目标化合物 **7ba** (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ) 的活性要高于

表 1 目标化合物 7 系列的杀蚜虫活性(500  $\mu\text{g/mL}$ )  
Table 1 Aphicidal activity of target compounds in series 7 (500  $\mu\text{g/mL}$ )



| Compd.           | R <sup>1</sup>                                   | R <sup>2</sup>                                  | Mortality rate/%      |                       |
|------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                  |                                                  |                                                 | <i>Aphis glycines</i> | <i>Myzus persicae</i> |
| 7aa              | CH <sub>3</sub>                                  | H                                               | 39.3                  | 51.4                  |
| 7ab              | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                                 | 34.8                  | 49.9                  |
| 7ac <sup>a</sup> | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 50.8                  | 60.2                  |
| 7ad              | CH <sub>3</sub>                                  | Cl                                              | 53.8                  | 59.5                  |
| 7ae              | CH <sub>3</sub>                                  | Br                                              | 48.9                  | 57.0                  |
| 7af              | CH <sub>3</sub>                                  | NO <sub>2</sub>                                 | 29.4                  | 40.2                  |
| 7ba              | CH <sub>3</sub>                                  | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 65.7                  | 71.3                  |
| 7bb              | CH <sub>3</sub>                                  | 4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 57.9                  | 60.6                  |
| 7bc <sup>a</sup> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 41.1                  | 51.7                  |
| 7bd <sup>a</sup> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 47.0                  | 59.1                  |
| 7be <sup>a</sup> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 45.1                  | 62.3                  |
| 7bf <sup>a</sup> | CH <sub>3</sub>                                  | 2-Br-4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>         | 60.0                  | 70.0                  |
| 7bg <sup>a</sup> | CH <sub>3</sub>                                  | 2-Cl-4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>         | 53.9                  | 71.3                  |
| 7bh <sup>a</sup> | CH <sub>3</sub>                                  | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 75.0                  | 83.4                  |
| 7ca <sup>a</sup> | Ph                                               | Cl                                              | 38.2                  | 52.9                  |
| 7cb <sup>a</sup> | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Cl                                              | 53.8                  | 64.4                  |
| 7cc <sup>a</sup> | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Cl                                              | 65.4                  | 77.2                  |
| 7cd <sup>a</sup> | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | Cl                                              | 42.9                  | 51.3                  |
| 7ce <sup>a</sup> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | Cl                                              | 36.4                  | 51.4                  |
| 7cf <sup>a</sup> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | Cl                                              | 50.1                  | 61.0                  |
| 7cg <sup>a</sup> | Ph                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 52.2                  | 63.1                  |
| 7ch <sup>a</sup> | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 71.6                  | 76.5                  |
| 7ci <sup>a</sup> | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 50.4                  | 68.9                  |
| 7cj <sup>a</sup> | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 48.6                  | 59.4                  |
| 7ck <sup>a</sup> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 28.9                  | 43.3                  |
| 7cl <sup>a</sup> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 42.0                  | 56.1                  |
| 吡蚜酮              |                                                  |                                                 | 87.1                  | 91.8                  |
| 吡虫啉              |                                                  |                                                 | 94.4                  | 98.0                  |
| 氟比呋喃酮            |                                                  |                                                 | 98.5                  | 96.4                  |

<sup>a</sup> Novel compounds.

含中等吸电子基取代苯基化合物 7bd (4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)或含强吸电子基取代苯基化合物 7bb (4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)或 7be (4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 可见当呋喃环上连接较弱的吸电子基取代苯基时对目标化合物的杀蚜活性有利; 当 R<sup>2</sup> 为双取代苯基时, 化合物 7bf (2-Br-4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)和 7bg (2-Cl-4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)的对蚜虫的致死率均高于 50%, 预示着 R<sup>2</sup> 为双取代苯基时化合物可能会保持一定的高杀蚜活性. 当 R<sup>2</sup> 为不同位置的相同取代苯基时, 目标化合物的杀蚜活性相差较大, 如 7bc (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)和 7bh (3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 表现为呋喃基上间位取代苯基的目标化合物杀蚜活性要优于其对位取代苯基的目标化合物的杀蚜活性.

为了进一步探索母核结构中 R<sup>1</sup> 为不同取代基时对目标化合物杀蚜活性的影响, 因此考虑对母核结构中的 5-CH<sub>3</sub> 进行结构改造及杀蚜活性研究. 结果发现化合物

7ac (R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)和 7ad (R<sup>2</sup>=Cl)表现出更好的杀蚜活性. 因此, 保留化合物 7ac 与 7ad 中的 R<sup>2</sup> 取代基不变, 结合配体与蛋白相互作用模式中提出的配体分子周围存在着一些芳香性氨基酸, 因此考虑引入不同取代的苯基, 设计并合成了目标化合物 7ca~7cl. 其构效关系初步分析表明, 当 R<sup>1</sup> 引入对位卤素取代苯基时, 整体对目标化合物的杀蚜活性不利, 而引入对位甲基取代苯基 (7cb, 7ch)或对位甲氧基取代苯基时 (7cc, 7ci), 整体对目标化合物的杀蚜活性有利.

总之, 所合成的新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物均表现出了一定的杀蚜活性. 由构效关系分析可知: 当 R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> 时, R<sup>2</sup> 引入弱吸电子基团对目标化合物的杀蚜活性有利, 当 R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 Cl 时, R<sup>1</sup> 引入对位甲基取代或者对位甲氧基取代苯基对目标化合物的杀蚜活性有利.

本文进一步选取杀蚜活性较好的目标化合物 **7bh**, **7cc** 和 **7ch** 进行  $LC_{50}$  测试, 结果如表 2 所示. 发现目标化合物 **7bh** 表现出较好的杀蚜活性, 其对大豆蚜 ( $LC_{50}=70.83 \mu\text{g/mL}$ ) 和桃蚜 ( $LC_{50}=70.83 \mu\text{g/mL}$ ) 的杀蚜活性与商品化杀虫剂吡蚜酮在同一个数量级上, 但其杀蚜活性不及对照药剂吡蚜酮和氟吡呋喃酮.

### 1.5 化合物的抑菌活性

鉴于有文献报道丁烯内酯类化合物兼具有一定的

农用抑菌活性<sup>[17,23]</sup>, 因此, 本文对所合成的新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物在  $50 \mu\text{g/mL}$  浓度下进行了对水稻纹枯病菌和苹果腐烂病菌的离体抑菌活性测试, 结果见表 3 所示. 发现所合成的呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物对水稻纹枯病菌均表现出一定的离体抑菌活性, 其抑制率在 25%~60% 之间, 但其活性均低于商品化对照药剂噁菌酯. 其中化合物 **7bh** 不但对水稻纹枯病菌有较好的抑菌活性(59%), 而且对苹果腐烂病菌也表现出较好的抑菌

表 2 新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物 **7bh**, **7cc** 和 **7ch** 对大豆蚜和桃蚜的  $LC_{50}$  值

Table 2  $LC_{50}$  value against soybean aphids and peach aphid of the novel furan  $\alpha$ -butenolactone compounds **7bh**, **7cc** and **7ch**

| 测试蚜虫                  | Compd.     | $LC_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$ (95% CL) | Y 曲线           | $r^2$ |
|-----------------------|------------|-----------------------------------------------------|----------------|-------|
| <i>Aphis glycines</i> | <b>7bh</b> | 70.83 (46.39~96.59)                                 | $y=0.86x-1.59$ | 0.993 |
|                       | <b>7cc</b> | 160.88 (127.70~208.09)                              | $y=1.15x-2.55$ | 0.984 |
|                       | <b>7ch</b> | 184.33 (145.56~243.61)                              | $y=1.13x-2.56$ | 0.992 |
|                       | 吡蚜酮        | 27.54 (17.78~37.77)                                 | $y=0.96x-1.4$  | 0.977 |
|                       | 氟吡呋喃酮      | 3.98 (2.22~5.71)                                    | $y=0.93x+0.57$ | 0.944 |
| <i>Myzus persicae</i> | <b>7bh</b> | 71.96 (50.64~94.38)                                 | $y=1.01x-1.88$ | 0.984 |
|                       | <b>7cc</b> | 130.92 (99.38~173.73)                               | $y=0.98x-2.06$ | 0.992 |
|                       | <b>7ch</b> | 134.44 (103.56~165.32)                              | $y=0.95x-2.02$ | 0.995 |
|                       | 吡蚜酮        | 28.94 (10.48~49.65)                                 | $y=0.98x-1.44$ | 0.983 |
|                       | 氟吡呋喃酮      | 5.93 (2.28~9.78)                                    | $y=1.96x-1.52$ | 0.985 |

表 3 目标化合物 7 系列的离体抑菌活性( $50 \mu\text{g/mL}$ )

Table 3 Aphicidal activity of target compounds in series 7 ( $50 \mu\text{g/mL}$ )

| Compd.     | $R^1$                                            | $R^2$                                           | Inhibition rate/%         |                   |
|------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|
|            |                                                  |                                                 | <i>Rhizoctonia solani</i> | <i>Valsa mali</i> |
| <b>7aa</b> | CH <sub>3</sub>                                  | H                                               | 36                        | 25                |
| <b>7ab</b> | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                                 | 51                        | 18                |
| <b>7ac</b> | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 33                        | 0                 |
| <b>7ad</b> | CH <sub>3</sub>                                  | Cl                                              | 56                        | 42                |
| <b>7ae</b> | CH <sub>3</sub>                                  | Br                                              | 43                        | 21                |
| <b>7af</b> | CH <sub>3</sub>                                  | NO <sub>2</sub>                                 | 32                        | 0                 |
| <b>7ba</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 26                        | 0                 |
| <b>7bb</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 28                        | 5                 |
| <b>7bc</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 37                        | 16                |
| <b>7bd</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 38                        | 5                 |
| <b>7be</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 40                        | 6                 |
| <b>7bf</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 2-Br-4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>         | 34                        | 8                 |
| <b>7bg</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 2-Cl-4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>         | 40                        | 9                 |
| <b>7bh</b> | CH <sub>3</sub>                                  | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 59                        | 60                |
| <b>7ca</b> | Ph                                               | Cl                                              | 25                        | 0                 |
| <b>7cb</b> | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Cl                                              | 33                        | 0                 |
| <b>7cc</b> | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Cl                                              | 32                        | 0                 |
| <b>7cd</b> | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | Cl                                              | 26                        | 6                 |
| <b>7ce</b> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | Cl                                              | 38                        | 7                 |
| <b>7cf</b> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | Cl                                              | 38                        | 0                 |
| <b>7cg</b> | Ph                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 51                        | 6                 |
| <b>7ch</b> | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 39                        | 0                 |
| <b>7ci</b> | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 43                        | 4                 |
| <b>7cj</b> | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 27                        | 0                 |
| <b>7ck</b> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 33                        | 0                 |
| <b>7cl</b> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 48                        | 0                 |
| 噁菌酯        |                                                  |                                                 | 92                        | 86                |

活性(60%), 值得关注.

### 1.6 代表性化合物与乙酰胆碱结合蛋白相互作用模式

通过对高杀蚜活性化合物 **7bh** 与烟碱乙酰胆碱结合蛋白互作模式研究发现其类似于化合物 **7ba**, 表现出与 A 链残基 Ser189 号氨基酸的氢键作用和与 A 链残基 Tyr188 号氨基酸  $\pi$ - $\pi$  堆积作用. 因此, 为了进一步验证引入取代苯基的合理性和揭示目标化合物 **7c** 系列与靶标蛋白之间的相互作用特征, 本文以氟吡呋喃酮为对照, 选取 **7c** 系列高杀蚜活性化合物 **7cc** 与乙酰胆碱结合蛋白(3C79)进行分子互作模式研究, 结果见图 7. 如图 7A 所示, 氟吡呋喃酮二氟乙基上的 F 原子可以与蛋白 A 链残基 Tyr195 形成距离为 2.7 Å 的氢键, 其氯吡啶环上的 N 原子可以与蛋白 A 链残基 Tyr188 形成距离为 3.2 Å 的氢键, 其氯吡啶环上的 Cl 原子可以与 A 链残基 Gly-145 形成距离为 3.5 Å 的卤键, 其丁烯内酯羰基上的 O 原子和丁烯内酯环上的 O 原子与 E 链残基 Tyr188 形成距离为 2.6 Å 的氢键. 可见, 氟吡呋喃酮与乙酰胆碱结合蛋白之间产生了多个氢键或卤键结合作用, 这可能是其表现出优良杀蚜活性的内在原因. 如图 7B 所示, 所合成的新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物 **7cc** 的苯基上连接的甲氧基上 O 原子, 丁烯内酯环的羰基上 O 原子, 呋喃环上 Cl 原子, 分别可以与蛋白 A 链上的残基 Gly145,

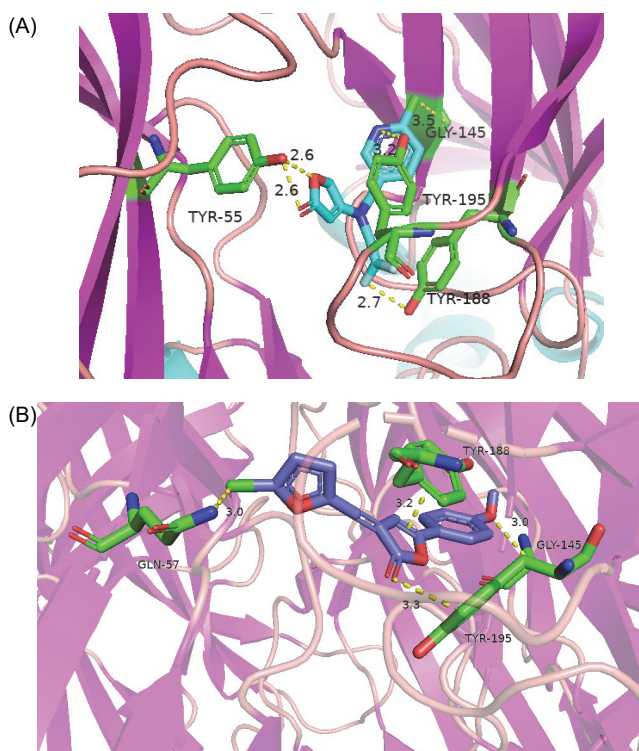


图 7 氟吡呋喃酮(A)和代表性目标化合物 **7cc** (B)与乙酰胆碱结合蛋白的结合模式

**Figure 7** Binding mode of flupyradifurone (A) and target compound **7cc** (B) with acetylcholine binding proteins

Tyr195, E 链的残基 Gln57 形成距离为 3.0, 3.3, 3.0 Å 的氢键, 同时其丁烯内酯环还可以与蛋白 A 链的残基 Tyr188 形成  $\pi$ - $\pi$  堆积作用, 推测可能正是由于化合物 **7cc** 保留了上述部分类似于氟吡呋喃酮与蛋白关键残基之间的结合作用, 使其表现出较好的杀蚜活性.

## 2 结论

本文基于实验室前期发现的呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类母核结构, 结合烟碱乙酰胆碱受体结合空腔特征融合经验设计方法, 设计并合成了 26 个新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物, 所有目标物化学结构均经过  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR 和 HRMS 的确证. 初步杀虫活性测试结果显示, 该类化合物对大豆蚜和桃蚜均表现出一定杀虫活性, 在 500  $\mu\text{g/mL}$  浓度下, 化合物 **7bh** 和 **7ch** 对大豆蚜的致死率超过 70%, 化合物 **7bh**, **7cc**, **7ch** 对桃蚜的致死率超过 75%. 进一步对代表性化合物 **7bh**, **7cc**, **7ch** 进行精密毒力杀蚜活性( $\text{LC}_{50}$ )测试, 结果表明化合物 **7bh** 对大豆蚜( $\text{LC}_{50}$  = 70.83  $\mu\text{g/mL}$ )和桃蚜( $\text{LC}_{50}$  = 71.96  $\mu\text{g/mL}$ )的致死率与吡蚜酮在同一个数量级上, 但其杀蚜活性不及吡蚜酮和氟吡呋喃酮. 分子对接研究推测代表性化合物 **7cc** 可能正是因为与乙酰胆碱结合蛋白的关键氨基酸 Gly145, Tyr195, Gln57 形成了氢键作用, 和与 Tyr188 形成了  $\pi$ - $\pi$  堆叠作用, 使其具有较好的杀蚜活性. 在 50  $\mu\text{g/mL}$  浓度下, 所合成的新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物对水稻纹枯菌均表现出一定的离体抑菌活性, 其中化合物 **7bh** 对水稻纹枯病菌和苹果腐烂病菌的抑制率分别达到 59%和 60%. 可见化合物 **7bh** 不但对大豆蚜、桃蚜, 而且对水稻纹枯病菌、苹果腐烂病菌均表现出一定的生物活性, 可作为明星分子值得进一步研究. 本研究发现的新型呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物具有多重农用生物活性, 可作为先导化合物, 进一步进行结构改造与优化.

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE NEO 500MHz 核磁共振波谱仪(以 TMS 为内标, DMSO 为溶剂); Q-Exactive 质谱仪; X-4 精密显微熔点测定仪. 一次性 12 孔板购买于北京广达恒益有限公司. 本实验所用柱层析硅胶(200~300 目)和薄层板均为青岛海洋化工有限公司生产. 所用试剂均为市售分析纯或化学纯, 除特别注明外, 所用溶剂未经无水处理. 中间体 **2-1** 和中间体 **6-1**~**6-5** 直接购买于上海毕得医药科技有限公司.

### 3.2 实验方法

#### 3.2.1 中间体化合物 **2** 的合成

称取不同取代的苯甲酰丙酸原料 **1** (2 mmol)加入于

50 mL 三口烧瓶中, 再加入 6 mL 的乙酸酐, 常温下搅拌, 随后在滴加浓硫酸 1 滴, 反应 5 min 后点板(固体完全溶解), 在冰浴条件下缓慢加入适量的水直至析出沉淀, 抽滤收集相应的沉淀得中间体 **2**<sup>[24]</sup>.

### 3.2.2 中间体化合物 **6** 的合成

由原料 **3** 合成中间体 **6** 的方法<sup>[25]</sup>: 加入盐酸 2 mL 到不同取代苯胺原料 **3** (4.8 mmol) 的 H<sub>2</sub>O (20 mL) 悬浮液中, 随后将溶液冷却至 0 °C, 在 0 °C 的条件下滴加亚硝酸钠(0.39 g) 的 H<sub>2</sub>O (2 mL) 溶液到反应混合物中, 反应 1 h 得中间体 **4**. 然后加入糠醛(400  $\mu$ L)、丙酮(2 mL) 和固体氯化铜(0.12 g) 到反应混合物中, 于常温条件下反应 12 h, 过滤收集产物, 所得粗品用硅胶柱层析纯化得中间体 **6**.

由原料 **5** 合成中间体 **6** 的方法<sup>[26]</sup>: 称取 2-乙基-呋喃原料 **5** (2 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (1.8 g) 加入三口烧瓶中, 在冰水浴的条件下向反应液滴加三氯氧磷(1.8 mL), 并在冰水浴的条件下进行反应. 反应结束后向反应溶液中依次加入 30 mL 水、少量乙酸钠, 随后向溶液中加入 30 mL 乙醚萃取三次, 收集乙醚层, 旋蒸, 所得粗品用硅胶柱层析纯化得到中间体 **6**.

### 3.2.3 目标化合物 **7aa**~**7af**, **7ba**~**7bh**, **7ca**~**7cl** 的合成

称取不同取代的丁烯内酯(2 mmol) 中间体 **2** 和不同取代的呋喃醛(2 mmol) 中间体 **6** 加入到 100 mL 三口烧瓶中, 后加入 25 mL 的乙醇, 滴加若干滴三乙胺, 常温下进行反应, 薄层色谱(TLC)点板监测, 反应完毕后, 减压浓缩除去乙醇, 所得粗品用硅胶柱层析纯化得目标化合物 **7aa**~**7af**, **7ba**~**7bh**, **7ca**~**7cl**<sup>[24]</sup>.

(*E*)-3-(呋喃-2-基亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7aa**): 产率 66%, 黄色固体, m.p. 77.4~78.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.99 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.73 (dd, *J*=3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.58~6.56 (m, 1H), 2.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 169.6, 157.5, 151.7, 147.7, 121.7, 119.2, 119.1, 113.9, 103.7, 14.8; HRMS calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 177.0546, found 177.0545.

(*E*)-5-甲基-3-((5-甲基呋喃-2-基)亚甲基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7ab**): 产率 79%, 黄色固体, m.p. 102.2~103.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.02 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.56~6.53 (m, 1H), 6.38 (dd, *J*=3.4, 0.8 Hz, 1H), 2.40 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 169.8, 157.7, 156.5, 150.5, 121.2, 120.1, 119.1, 110.6, 103.8, 14.7, 14.3; HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 191.0703, found 191.0700.

(*E*)-3-((5-乙基呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7ac**): 产率 63%, 黄色固体, m.p. 115.2~115.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.02 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.58~6.49 (m, 1H), 6.39 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.75 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26~1.21 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 169.8, 162.9, 156.6, 150.3, 121.0, 120.2, 119.2, 109.2, 103.8, 21.7, 14.8, 12.2; HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 205.0859, found 205.0859.

(*E*)-3-((5-氯呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7ad**): 产率 73%. 黄色固体, m.p. 116.6~117.7 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.18 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.53~6.45 (m, 1H), 2.20 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 169.4, 158.3, 151.6, 139.6, 122.1, 121.0, 117.8, 111.2, 103.5, 14.8; HRMS calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 211.0156, found 211.0154.

(*E*)-3-((5-溴呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7ae**): 产率 69%. 黄色固体, m.p. 168.2~168.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.12 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.50~6.47 (m, 1H), 2.20 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 169.4, 158.2, 153.7, 127.3, 122.1, 121.2, 117.7, 116.0, 103.5, 14.8; HRMS calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 254.9651, found 254.9654.

(*E*)-5-甲基-3-((5-硝基呋喃-2-基)亚甲基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7af**): 产率 50%. 黄色固体, m.p. 145.3~146.2 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.82 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 172.4, 168.6, 161.9, 153.5, 127.4, 120.1, 116.5, 115.3, 103.9, 15.1; HRMS calcd for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>5</sub> (M-H)<sup>+</sup> 220.0251, found 220.0248.

(*E*)-3-((5-(4-溴苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7ba**): 产率 62%. 黄色固体, m.p. 172.7~173.8 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.84 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.25 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 169.7, 157.8, 156.1, 151.8, 132.6, 128.6, 126.8, 122.4, 122.0, 121.6, 118.4, 110.9, 104.0, 14.9; HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 330.9964, found 330.9963.

(*E*)-5-甲基-3-((5-(4-硝基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7bb**): 产率 73%. 粉色固体, m.p. 168.4~168.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.32 (d, *J*=

8.9 Hz, 2H), 8.14~8.12 (m, 2H), 7.56 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=3.8$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.27 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.5, 158.7, 154.7, 153.2, 147.1, 135.1, 125.6, 125.0, 122.8, 121.9, 118.0, 113.9, 104.2, 15.0; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  298.0710, found 298.0704.

(*E*)-3-((5-(4-氯苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7bc**): 产率 79%. 黄色固体, m.p. 226.5~227.3  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.94~7.88 (m, 2H), 7.60~7.51 (m, 2H), 7.31 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.7, 157.8, 156.0, 151.7, 133.8, 129.7, 128.3, 126.6, 121.9, 121.5, 118.4, 110.8, 104.0, 14.9; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  287.0469, found 287.0471.

(*E*)-4-(5-((5-甲基-2-氧呋喃-3(2*H*)-亚乙基)甲基)呋喃-2-基)苯甲腈(**7bd**): 产率 63%. 黄色固体, m.p. 255.6~256.0  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.05 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.26 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.5, 158.4, 155.1, 152.7, 133.5, 133.3, 125.3, 122.5, 121.8, 119.2, 118.1, 113.1, 110.9, 104.1, 14.9; HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  278.0812, found 278.0810.

(*E*)-5-甲基-3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)呋喃-2-基)亚甲基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7be**): 产率 63%. 黄色固体, m.p. 211.0~211.4  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.06 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.67 (d,  $J=40.3$  Hz, 1H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.6, 158.2, 155.3, 152.4, 133.0, 129.0, 128.7, 126.5, 125.7, 125.3, 123.5, 122.2, 121.7, 118.2, 112.3, 104.1, 14.9; HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  321.0733, found 321.0738.

(*E*)-3-((5-(2-溴-4-氯苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7bf**): 产率 68%. m.p. 252.0~252.6  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.96 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J=8.5$ , 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.5, 158.2, 153.6, 151.8, 134.3, 134.0, 131.1, 129.0, 128.9, 122.4, 121.1, 120.3, 118.3, 114.8, 103.9, 14.9; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  364.9575, found 364.9575.

(*E*)-3-((5-(4-溴-2-氯苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基

呋喃-2(3*H*)-酮(**7bg**): 产率 54%. 黄色固体, m.p. 255.3~256.0  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.94~7.88 (m, 2H), 7.71 (dd,  $J=8.5$ , 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=3.8$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=3.8$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.5, 158.3, 152.4, 151.7, 133.6, 131.6, 131.0, 130.4, 127.1, 122.5, 122.4, 121.3, 118.2, 115.2, 103.9, 14.9; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  364.9575, found 364.9580.

(*E*)-3-((5-(3-氯苯基)呋喃-2-基)亚甲基)-5-甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7bh**): 产率 72%. 黄色固体, m.p. 214.1~214.6  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.92 (t,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J=6.6$ , 2.5 Hz, 1H), 7.56~7.52 (m, 1H), 7.45 (ddd,  $J=6.9$ , 3.4, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J=4.4$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.6, 158.0, 155.5, 151.9, 134.5, 131.6, 129.0, 124.3, 123.2, 121.8, 121.7, 118.3, 111.4, 110.5, 104.0, 14.9; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  287.0469, found 287.0471.

(*E*)-3-((5-氯呋喃-2-基)亚甲基)-5-苯基呋喃-2(3*H*)-酮(**7ca**): 产率 77%. 黄色固体, m.p. 190.0~190.7  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.86 (dd,  $J=8.1$ , 1.5 Hz, 2H), 7.55~7.49 (m, 3H), 7.35 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=0.7$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 168.8, 164.6, 162.6, 154.7, 153.8, 128.3, 128.3, 128.1, 121.9, 121.8, 119.3, 116.9, 116.7, 116.5, 102.0; HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  273.0313, found 273.0315.

(*E*)-3-((5-氯呋喃-2-基)亚甲基)-5-(对甲苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7cb**): 产率 83%. 黄色固体, m.p. 213.3~214.1  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.76 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=3.3$  Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 168.9, 155.9, 151.8, 141.2, 140.1, 130.2, 125.7, 125.4, 122.1, 121.47, 118.78, 111.62, 101.32, 21.58; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  287.0469, found 287.0471.

(*E*)-3-((5-氯呋喃-2-基)亚甲基)-5-(4-甲氧基苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7cc**): 产率 77%. 黄色固体, m.p. 228.1~228.9  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.82 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.1, 161.7, 155.8, 151.9, 139.9, 127.7, 122.3, 121.0, 120.6, 117.9, 115.2, 111.6, 100.2, 55.9; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClO}_4$

(M+H)<sup>+</sup> 303.0419, found 303.0417.

(*E*)-3-((5-氯呋喃-2-基)亚甲基)-5-(4-氟苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7cd**): 产率 77%. 黄色固体, m.p. 209.3~210.2 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.93 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.40~7.33 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=3.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 168.8, 164.7, 162.7, 154.7, 151.7, 140.3, 128.3, 128.3, 124.8, 121.9, 121.8, 119.4, 116.8, 116.7, 111.7, 102.0; HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClFO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 291.0219, found 291.0221.

(*E*)-3-((5-氯呋喃-2-基)亚甲基)-5-(4-氯苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7ce**): 产率 68%. 黄色固体, m.p. 226.4~227.2 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.92 (dd, *J*=8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.40~7.32 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=3.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.0, 155.9, 135.7, 134.0, 133.8, 132.7, 130.1, 129.7, 128.4, 128.4, 125.5, 124.9, 124.8, 116.9, 116.7, 101.4, 101.3; HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 305.992850, found 305.9925.

(*E*)-5-(4-溴苯基)-3-(5-氯呋喃-2-基)亚甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7cf**): 产率 71%. 黄色固体, m.p. 243.1~244.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.84~7.78 (m, 2H), 7.71 (dd, *J*=9.5, 7.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=3.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 168.8, 164.7, 162.7, 154.7, 153.8, 128.3, 128.1, 124.8, 121.9, 121.8, 119.3, 116.9, 116.7, 116.5, 102.0; HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrClO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 350.9418, found 350.9418.

(*E*)-3-((5-乙基呋喃-2-基)亚甲基)-5-苯基呋喃-2(3*H*)-酮(**7cg**): 产率 66%. 黄色固体, m.p. 177.2~178.4 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.84~7.81 (m, 2H), 7.54~7.49 (m, 2H), 7.49~7.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 2.83 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.2, 163.9, 154.3, 150.5, 130.7, 129.5, 128.4, 125.4, 122.1, 120.8, 119.9, 109.7, 102.6, 21.8, 12.2; HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 267.1016, found 267.1015.

(*E*)-3-((5-乙基呋喃-2-基)亚甲基)-5-(对甲苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7ch**): 产率 77%. 黄色固体, m.p. 195.6~196.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.83 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.3, 163.7, 154.5,

150.3, 140.7, 130.1, 125.6, 125.4, 121.7, 120.2, 120.0, 109.6, 101.8, 21.7, 21.6, 12.2; HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 281.1172, found 281.1171.

(*E*)-3-((5-乙基呋喃-2-基)亚甲基)-5-(4-甲氧基苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7ci**): 产率 84%. 黄色固体, m.p. 202.7~203.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.80~7.74 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.10~7.07 (m, 1H), 7.06 (dd, *J*=6.0, 3.2 Hz, 2H), 6.45 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.4, 163.4, 161.4, 154.5, 150.6, 127.3, 121.2, 120.9, 120.3, 119.5, 115.1, 109.5, 100.6, 55.9, 21.7, 12.2; HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 297.1121, found 297.1121.

(*E*)-3-((5-乙基呋喃-2-基)亚甲基)-5-(4-氟苯基)呋喃-2(3*H*)-酮(**7cj**): 产率 71%. 黄色固体, m.p. 185.1~186.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.92~7.87 (m, 2H), 7.38~7.34 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 2.83 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.1, 163.9, 162.5, 153.4, 150.5, 128.0, 127.9, 125.1, 122.1, 120.9, 119.9, 116.8, 116.6, 109.7, 102.5, 21.8, 12.2; HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 285.0927, found 285.0927.

(*E*)-5-(4-氯苯基)-3-((5-乙基呋喃-2-基)亚甲基)呋喃-2(*H*)-酮(**7ck**): 产率 69%. 黄色固体, m.p. 207.3~208.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.94~7.86 (m, 2H), 7.41~7.32 (m, 3H), 7.19 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.83 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.2, 164.4, 163.9, 153.4, 150.5, 128.0, 127.9, 125.1, 122.1, 120.9, 119.9, 116.8, 116.6, 109.7, 102.5, 21.8, 12.2; HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>3</sub> (M-H)<sup>-</sup> 299.0480, found 299.0480.

(*E*)-5-(4-溴苯基)-3-(5-乙基呋喃-2-基)亚甲基呋喃-2(3*H*)-酮(**7cl**): 产率 64%. 黄色固体, m.p. 233.8~238.6 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.94~7.84 (m, 2H), 7.40~7.33 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 2.83 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.0, 164.2, 153.2, 150.5, 132.5, 127.6, 127.3, 123.9, 122.5, 121.3, 119.7, 109.8, 103.5, 21.8, 12.2; HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 345.0121, found 345.0123.

### 3.3 化合物的杀虫活性测试

选用大豆蚜和桃蚜为供试害虫, 以商品化药剂吡虫

啉、吡蚜酮、氟吡呋喃酮做阳性对照,以 0.5 mL 的二甲基亚砜(DMSO)和 9.5 mL 的曲拉通 Triton X-100 (5%)混合水溶液为空白对照。称取 2 g 琼脂粉和 98 g 水,在微波炉中加热,加热 15 s 后取出,加热数次,制成透明琼脂溶液,倒入 12 孔板,自然晾干备用。随后将阳性对照药剂和待测目标化合物用 DMSO 溶解。再加入含曲拉通水溶液稀释至 500  $\mu\text{g/mL}$  溶液。将未暴露于任何化学品的昆虫的大豆叶和圆白菜用直径为 15 mm 的冲头冲压合适尺寸的叶子,并浸入稀释的含有对照药剂或目标化合物溶液中 15 s 后,将叶子自然干燥待溶剂挥发后置于 12 孔板中,将叶子的背面向上翻转,并将适当虫龄大小的蚜虫放入每个孔中,并用通风滤纸密封。每个药剂处理 20 头蚜虫以上,重复 3 次试验。置于温度为(25 $\pm$ 1)  $^{\circ}\text{C}$  的人工气候室中,48 h 后检查蚜虫死亡数。轻触虫体,以完全不动者为死亡<sup>[27]</sup>。

$$\text{校正死亡率}(\%) = (\text{样品死亡率} - \text{空白对照死亡率}) / (1 - \text{空白对照死亡率}) \times 100\%$$

空白对照死亡率小于 5% 可不必校正,大于 20% 为无效试验。

致死中浓度(LC<sub>50</sub>)的测定:选取高杀蚜活性化合物 **7bh**, **7cc** 和 **7ch** 测定其致死中浓度值,根据上述方法,采用等倍稀释分别测试浓度为 500.00, 250.00, 125.00, 62.50, 31.25  $\mu\text{g/mL}$  时的致死率,然后用软件统计产品与服务解决方案(SPSS)计算致死中浓度 LC<sub>50</sub>

### 3.4 化合物的离体抑菌活性测定

采用菌丝生长速率法<sup>[28]</sup>测定合成目标化合物对植物病原真菌的抑制率。供试菌种分别为水稻纹枯菌(*Rhizoctonia solani*)、苹果腐烂病菌(*Valsa mali*),选择商品化药剂啮菌酯作为阳性对照。

将 10 mg 目标化合物溶于 1 mL DMSO 中,配制成 10 mg/mL 母液,把配制好的母液用培养基稀释成 50 mg/L 的含毒培养基平板,试验设不含药剂处理的空白对照,各处理重复 3 次。置于(25 $\pm$ 2)  $^{\circ}\text{C}$  培养箱中黑暗培养。以上操作均在超净工作台上严格进行无菌操作,待空白对照菌落生长充分后,用十字交叉法量取各菌落直径,取平均值<sup>[29]</sup>。菌丝生长抑制率按照以下公式计算:

$$\text{抑制率}(\%) = (\text{DMSO 对照菌落直径} - \text{处理菌落直径}) / (\text{DMSO 对照菌落直径} - \text{菌饼直径 } 5 \text{ mm}) \times 100\%$$

### 3.5 分子对接

采用 Sybyl 软件中的 Surflex-dock 模块<sup>[30]</sup>,选取代表性的呋喃  $\alpha$ -丁烯内酯类化合物和氟吡呋喃酮分别与烟碱乙酰胆碱结合蛋白(PDB:3C79)进行分子对接研究,揭示目标化合物与靶标蛋白的作用方式和结合模式。

**辅助材料(Supporting Information)** 目标化合物 **7aa**~**7af**, **7ba**~**7bh**, **7ca**~**7cl** 的  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR 和 HRMS 图谱以及 **7bh** 与烟碱乙酰胆碱结合蛋白的相互作用模式图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

## References

- [1] Brewer, M. J.; Noma, T. *J. Econ. Entomol.* **2010**, 3, 583.
- [2] Yu, X. D.; Liu, Z. C.; Huang, S. L.; Chen, Z. Q.; Sun, Y. W.; Duan, P. F.; Ma, Y. Z.; Xia, L. Q. *Pest Manage. Sci.* **2016**, 72, 1090.
- [3] Bougatef, A.; Hajji, M.; Balti, R.; Lassoued, I.; Triki-Ellouz, Y.; Nasri, M. *Food Chem.* **2009**, 114, 1198.
- [4] Nauen, R.; Denholm, I. *Arch. Insect Biochem.* **2005**, 58, 200.
- [5] Tang, Q.-L.; Ma, K.-S.; Gao, X.-W. *Plant Protection* **2016**, 42, 11 (in Chinese).  
(汤秋玲, 马康生, 高希武, 植物保护, **2016**, 42, 11.)
- [6] Bass, C.; Puinean, A. M.; Andrews, M.; Cutler, P.; Daniels, M.; Elias, J.; Paul, V. L.; Crossthwaite, A. J.; Denholm, I.; Field, L. M.; Foster, S. P.; Lind, R.; Williamson, M. S.; Slater, R. *BMC Neurosci.* **2011**, 12, 51.
- [7] Yang, Y.; Ma, S.; Liu, F.; Wang, Q.; Wang, X.; Hou, C. S.; Wu, Y. Y.; Gao, J.; Zhang, L.; Liu, Y. J.; Diao, Q. Y.; Dai, P. *Pest Manage. Sci.* **2020**, 76, 978.
- [8] Wade, A.; Lin, C. H.; Kurkul, C.; Regan, E. R.; Johnson, R. M. *Insects* **2019**, 10, 20.
- [9] IUPAC Pesticide Properties Database: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/index.htm>.
- [10] Mitchell, E. A. D.; Mulhauser, B.; Mulot, M.; Mutabazi, A.; Glauser, G.; Aebi, A. *Science* **2017**, 6359, 109.
- [11] Bartlett, A. J.; Hedges, A. M.; Intini, K. D.; Brown, L. R.; Mai-sonneuve, F. J.; Robinson, S. A.; Gillis, P. L.; Solla, S. R. *Environ. Pollut.* **2018**, 238, 63.
- [12] Nauen, R.; Jeschke, P.; Velten, R.; Beck, M. E.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Thielert, W.; Wölfel, K.; Haas, M.; Kunz, K.; Raupach, G. *Pest Manage. Sci.* **2015**, 71, 850.
- [13] Jeschke, P.; Nauen, R.; Gutbrod, O.; Beck, M. E.; Matthiesen, S.; Haas, M.; Velten, R. *Pestic. Biochem. Phys.* **2015**, 121, 31.
- [14] Li, C.-Y.; Zang, C.-J.; Zhu, S.-J.; Zou, N.; Lin, J.; Mu, W. *Agrochemicals* **2018**, 57, 785 (in Chinese).  
(李晨雨, 臧传江, 朱少杰, 邹楠, 林璿, 慕卫, 农药, **2018**, 57, 785.)
- [15] Tian, P. Y.; Liu, D. Y.; Liu, Z. J.; Shi, J.; He, W. J.; Qi, P. Y.; Chen, J. X.; Song, B. A. *Pest Manage. Sci.* **2019**, 75, 427.
- [16] Li, Y.-T.; Lin, J.; Tian, P.-Y.; Xu, J.-X.; Luo, M.-Y. *CN 111925363*, **2020** (in Chinese).  
(李义涛, 林健, 田平义, 徐俊星, 罗梦阳, CN 111925363, **2020**.)
- [17] Mou, H. L.; Shi, J.; Chen, J. X.; Hu, D. Y. *Pestic. Biochem. Phys.* **2021**, 178, 104913.
- [18] Lima, G. S.; Monteiro, J. L.; Lima, T. M.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *ChemSusChem* **2017**, 11, 25.
- [19] Zhu, K. M. S. *Thesis*, China Agricultural University, Beijing, **2020** (in Chinese).  
(朱凯, 硕士论文, 中国农业大学, 北京, **2020**.)
- [20] Park, H.; Jeon, T. J.; Chien, P. N.; Park, S. Y.; Oh, S. M.; Kim, S. J.; Ryu, S. E. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, 35, 2655.
- [21] Park, H.; Kyung, A.; Lee, H. J.; Kang, S.; Yoon, T. S.; Ryu, S. E.; Jeong, D. G. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3905.
- [22] Perna, A. M.; Rodrigues, T.; Schmidt, T. P.; Bçhm, M.; Stutz, K.; Reker, D.; Pfeiffer, B.; Altmann, K. H.; Backert, S.; Wessler, S.;

- Schneider, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10244.
- [23] Xiao, Z.; He, X.; Peng, Z.; Xiong, T.; Peng, J.; Chen, L.; Zhu, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *5*, 1571.
- [24] Han, Q.; Wu, N.; Li, H. L.; Zhang, J. Y.; Li, X.; Deng, M. F.; Zhu, K.; Wang, J. E.; Duan, H. X.; Yang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 7534.
- [25] Obushak, N. D.; Lesyuk, A. I.; Gorak, Y. I.; Matiichuk, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1375.
- [26] Kuo, Y. H.; Shih, K. S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 181.
- [27] Zhang, X.; Wang, Y.; Xu, Z. P.; Shao, X. S.; Liu, Z. W.; Xu, X. Y.; Maienfisch, P.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 3005.
- [28] Tang, Z.; Li, X.; Yao, Y.; Qi, Y.; Wang, M.; Dai, N.; Wen, Y.; Wan, Y.; Peng, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2572.
- [29] Zhang, A.; Yue, Y.; Yang, J.; Shi, J.; Tao, K.; Jin, H.; Hou, T. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 5008.
- [30] Clark, R. D.; Strizhev, A.; Leonard, J. M.; Blake, J. F.; Matthew, J. B. *J. Mol. Graphics Modell.* **2002**, *20*, 281.

(Cheng, F.)