

Research
Green Plant Protection Innovation—Article

硫乳霉素衍生物的合成、表征和抗真菌评价

吕培^{a, #}, 陈议亮^{a, #}, 王大伟^b, 吴祥为^a, 李庆孝^{b, c}, 花日茂^{a, *}^a Key Laboratory of Agri-Food Safety of Anhui Province, School of Resource and Environment, Anhui Agricultural University, Hefei, 230036, China^b State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China^c Department of Molecular Biosciences and Bioengineering, University of Hawaii at Manoa, Honolulu, HI 96822, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 December 2018

Revised 20 July 2019

Accepted 8 October 2019

Available online 1 April 2020

关键词

3-酰基硫代季酮酸

杀真菌剂

定量构效关系

抑菌活性

摘要

以抑菌活性化合物3-酰基硫代季酮酸为先导, 根据3-酰基硫代内酯与蛋白质C171Q KasA的结合模式, 设计、合成并表征了一系列5位取代不同的3-酰基硫代季酮酸衍生物。筛选了目标化合物对苹果腐烂病菌 (*Valsa mali*)、新月弯孢菌 (*Curvularia lunata*)、禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*) 和番茄尖镰孢菌 (*Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici*) 的抑菌活性。大多数目标化合物在浓度为 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对供试菌表现出良好的抑菌活性, 其中化合物 **11c** 和 **11i** 具有最高的广谱抑菌活性。**11c** 和 **11i** 对供试菌的有效中浓度 (EC_{50}) 值分别为 $1.9\sim 10.7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $3.1\sim 7.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 而噁菌酯 (azoxystrobin)、多菌灵 (carbendazim) 和氟吡菌酰胺 (fluopyram) 3种杀真菌剂对苹果腐烂病菌的 EC_{50} 值分别为 0.30 、 4.22 和大于 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 对新月弯孢菌的 EC_{50} 值分别为 6.7 、 41.7 和 $0.18 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 对禾谷镰刀菌的 EC_{50} 值分别为 22.4 、 0.42 和 $0.43 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 对番茄尖镰孢菌的 EC_{50} 值分别为 4.3 、 0.12 和大于 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。对目标化合物对抗新月弯孢菌的结构及活性进行分析, 得到具有统计学意义的比较分子场分析 (CoMFA) 模型, 该模型具有较高预测能力 ($q^2 = 0.9816$ 、 $r^2 = 0.8060$), 其可靠性得到进一步验证。5位苯亚甲基上的不同取代基对目标化合物活性有显著影响, 在苯亚甲基苯环上引入卤素原子可以提高目标化合物对供试菌的活性。

© 2020 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

真菌病害逐渐被认为是全球粮食安全和森林生态系统动态变化的一种威胁[1–3]。自20世纪60年代以来, 为了防止病原真菌的侵袭, 大量经济且高效的合成杀真菌剂被用于农作物防护, 在满足因人口快速增长而飞涨的粮食需求方面发挥了不可或缺的作用。然而, 由于反复使用相同或相似作用效果的杀真菌剂, 导致杀真菌剂的抗药性迅速增强, 造成农作物真菌病害防治失败[4,5]。与此同时, 杀真菌剂的使用也造成了对非靶标生

物的毒性和环境危害[6,7]。因此, 需要继续开发新的杀真菌剂来防治农作物的真菌病害。

脂肪酸是真菌生存所必需的物质, 也是真菌细胞壁的重要组成部分, 它们为细胞膜生物合成提供充足的脂质, 包括调节活性部位之间的底物、增加中间体的局部浓度[8–10]。长链 C_{60-90} α -烷基- β -羟基脂肪酸合成 (FAS) 的生物合成途径可以分为 FAS I 和 FAS II 两类[11]。大多数细菌、真菌和植物中脂肪酸的合成属于 FAS II 途径, 该系统由单独的酶催化, 而在哺乳动物中, 脂肪酸合成过程则由高度集成的多酶活性中心进行 FAS I 途径, 该

* Corresponding author.

E-mail address: rimaohua@ahau.edu.cn (R. Hua).

These authors contributed equally to this work.

系统与FAS II酶有显著区别[12]。因此，以FAS II酶为靶点开发新型抗菌药物和抗疟药物已备受人们关注。

硫乳霉素 (thiolactomycin, TLM) 是一种硫代内酯抗生素，它是一种特异性的FAS II酶抑制剂，通过抑制 β -酮酯酰-酰基载体蛋白 (ACP) 合酶 (Kas) 而产生活性[13,14]。近年来的研究发现，含有部分硫代内酯的化合物对许多病原菌和分枝杆菌表现出显著的生物活性[15,16]。研究还发现，硫乳霉素及其衍生物具有抗疟活性[17,18]和抗结核分枝杆菌活性[19]。此外，我们的前期研究发现，3-酰基硫代内酯表现出对植物病原菌的抑制活性和对FAS的活性，故其可作为一种有效的抗植物病原菌先导化合物[20]。如图1所示，3-酰基硫代内酯提供3个氢键以及与Kas中特定氨基酸残基相互作用，使该骨架化合物产生FAS抑制活性。

鉴于分子间的相互作用，通过改变硫代内酯的取代基，开发新的3-酰基硫代内酯衍生物，是筛选高效杀真菌剂的重要途径。因此设计合成了28个新的5位苯亚甲基3-酰基硫代季酮酸衍生物 (化合物1~12a见Supplementary data中的图S1)；由于3-酰基硫代内酯与蛋白质C171Q KasA的结合模式 (图1) 及已被证实的硫代内酯活性基团，因此这些衍生物有望表现出潜在的抑菌活性[13-20]。此外，采用SYBYL软件包中的比较分子场分析 (CoMFA) 法，建立预测三维 (3D) 定量构效关系 (QSAR) 的模型[21]。本研究还基于3D-QSAR分析法预测了具有潜在抑菌活性的新型硫代季酮酸衍生物。

2. 材料与方法

2.1. 概述

所有的无水溶剂在使用前均按照标准方法进行干燥和纯化。 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 采用安捷伦DD2核磁共振

(NMR) 波谱仪 (600 MHz, 美国安捷伦科技有限公司) 在25 °C 温度下测得，四甲基硅烷为内标，用 δ (ppm) 表示化学位移。当报道多重峰时，使用以下缩写：单重峰 (s)、双重峰 (d)、双二重峰 (dd)、三重峰 (t)、多重峰 (m)、四重峰 (q)。高分辨率质谱 (HR-MS) 数据采用美国瓦里安公司的四元数傅里叶变换 (QFT)-电喷雾电离 (ESI) 仪器测定。产品熔点 (m.p.) 用XT4 MP仪器 (Taik Corp., China) 进行测量，且温度计未经修正。对硅胶GF 254进行薄层色谱法 (TLC) 分析。采用硅胶进行柱层析纯化。

2.2. 目标化合物的合成

2.2.1. 化合物 6a-6i 的合成

将4-羟基苯甲醛 (0.5 g, 0.0041 mol)、酸 (0.0045 mol) 和4-二甲氨基吡啶 (DMAP; 0.5 g, 0.0041 mol) 在0 °C 条件下溶于二氯甲烷 (30 mL)，接着向溶液 (10 mL) 中滴加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC; 1.2 g, 0.0062 mol)。然后在室温下将混合溶液搅拌12 h，用薄层色谱法进行检测。反应完成后，通过旋转蒸发法除去二氯甲烷。粗制品用乙酸乙酯溶解后，分别用饱和 NaHCO_3 水溶液和 H_2O 洗涤，用 MgSO_4 干燥、过滤、浓缩。采用硅胶柱层析法 [石油醚/乙酸乙酯 (PE/EA) = 8:1] 纯化得到6a-6i。

4-乙酰氧基苯甲醛 (6a)。无色油；产率80.4%； $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.98 (s, 1H)、7.93~7.89 (m, 2H)、7.26 (t, 耦合常数 $J = 5.9$ Hz, 2H) 和2.32 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.89、168.68、155.30、133.96、131.19、122.35和21.14；针对 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比 (m/z): 165.0552；结果：165.0554。

4-丙烯氧基苯甲醛 (6b)。无色油；产率85.6%；

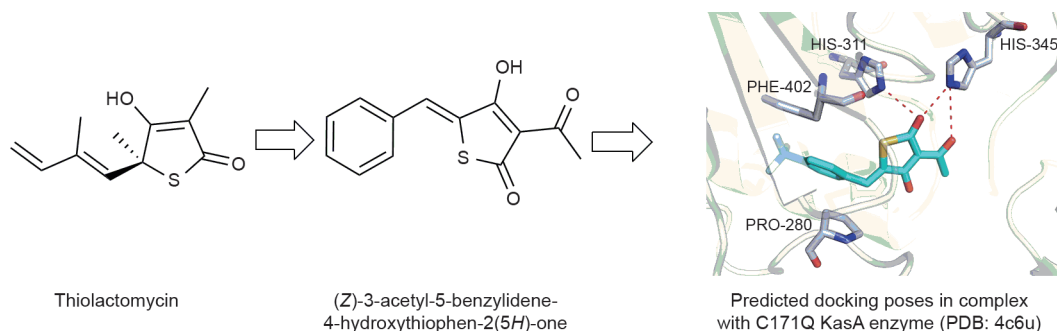


图1. 具有C171Q KasA酶 [蛋白质数据库 (PDB): 4c6u] 的复合物结构。TLM (左)、3-乙酰硫代季酮酸铅 (中) 及3-乙酰硫代季酮酸的预测对接位 (右)。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.97 (s, 1H)、7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)、2.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H) 和 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.92、172.22、155.46、133.87、131.17、122.32、27.75 和 8.92; 针对 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 179.0708; 结果: 179.0710。

4-甲酰基苯基己酸酯 (6c)。无色油; 产率 83.4%; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.97 (s, 1H)、7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)、2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)、1.81~1.62 (m, 2H)、1.46~1.21 (m, 4H) 和 0.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.84、171.52、155.48、133.89、131.13、122.32、34.32、31.18、24.46、22.25 和 13.85; 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 221.1178; 结果: 221.1180。

4-甲酰基苯基 4-氟苯甲酸酯 (6d)。白色固体; 产率 85.4%; 熔点 99~100 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.02 (s, 1H)、8.28~8.17 (m, 2H)、7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)、7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H) 和 7.19 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.82、167.21、165.51、163.47、155.49、134.14、132.91、131.24、125.15、122.45、116.03 和 115.88; 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 245.0614; 结果: 245.0618。

4-甲酰基苯基 4-氯苯甲酸酯 (6e)。白色固体; 产率 86.7%; 熔点 111~112 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.02 (s, 1H)、8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)、7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) 和 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.83、163.63、155.40、140.62、134.17、131.61、131.27、129.10、127.33 和 122.43; 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 261.0318; 结果: 261.0322。

4-甲酰基苯基 4-溴苯甲酸酯 (6f)。白色固体; 产率 91.5%; 熔点 112~113 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.02 (s, 1H)、8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) 和 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.81、163.78、155.39、134.18、132.10、131.68、131.26、129.34、127.80 和 122.42; 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 304.9813; 结果: 304.9814。

4-甲酰基苯基 4-甲基苯甲酸酯 (6g)。白色固

体; 产率 86.9%; 熔点 112~113 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (s, 1H)、8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)、7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)、7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H) 和 2.46 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.97、164.53、155.78、144.97、133.95、131.23、130.30、129.42、126.10、122.56 和 21.79; 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 241.0865; 结果: 241.0868。

4-甲酰基苯基 4-三氟甲基苯甲酸酯 (6h)。白色固体; 产率 79.8%; 熔点 85~86 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H)、8.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) 和 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.83、163.32、155.21、135.50、135.29、134.31、132.13、131.33、131.11、130.66、125.75、124.34、122.53 和 122.34; 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 295.0582; 结果: 295.0587。

4-甲酰基苯基 4-甲氧基苯甲酸酯 (6i)。白色固体; 产率 89.8%; 熔点 95~96 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (s, 1H)、8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)、7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)、6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) 和 3.89 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 190.95、164.18、155.85、133.89、132.42、131.20、122.57、121.10、113.97 和 55.54; 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 257.0814; 结果: 257.0816。

2.2.2. 化合物 8a~8g 的合成

将 4-甲酰基苯甲酸 (0.5 g, 0.0033 mol)、乙醇 (0.0030 mol) 和 DMAP (0.4 g, 0.0033 mol) 在 0 $^\circ\text{C}$ 条件下溶于二氯甲烷 (30 mL), 接着向二氯甲烷 (10 mL) 溶液中滴加 EDC (1.0 g, 0.0050 mol)。然后在室温下将混合溶液搅拌 12 h, 用薄层色谱法进行检测。反应完成后, 通过旋转蒸发法除去二氯甲烷。粗制品用乙酸乙酯溶解, 分别用饱和 NaHCO_3 水溶液和 H_2O 洗涤, 用 MgSO_4 干燥、过滤、浓缩。采用硅胶柱层析法 (PE/EA = 15:1) 纯化得到 8a~8g。

4-甲酰基苯甲酸甲酯 (8a)。白色固体; 产率 91.1%; 熔点 58~59 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.08 (s, 1H)、8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)、7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H) 和 3.94 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 191.61、166.02、139.09、135.04、130.15、

129.48和52.55; 针对 $C_9H_8O_3$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 165.0552; 结果: 165.0551。

4-甲酰基苯甲酸乙酯 (8b)。无色油; 产率81.9%; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.08 (s, 1H)、8.20~8.10 (m, 2H)、7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H) 和1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.69、165.55、139.02、135.41、130.08、129.50、61.59和14.23; 针对 $C_{10}H_{10}O_3$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 179.0708; 结果: 179.0709。

4-甲酰基苯甲酸异丙酯 (8c)。无色油; 产率83.7%; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.08 (s, 1H)、8.16 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、5.29~5.22 (m, 1H) 和1.37 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.65、165.00、138.97、135.85、130.02、129.39、69.19和21.84; 针对 $C_{11}H_{12}O_3$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 193.0865; 结果: 193.0868。

4-甲酰基苯甲酸丙酯 (8d)。无色油; 产率83.1%; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.09 (s, 1H)、8.20~8.11 (m, 2H)、7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、4.31 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)、1.83~1.76 (m, 2H) 和1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.68、165.60、139.03、135.45、130.11、129.47、67.14、22.01和10.46; 针对 $C_{11}H_{12}O_3$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 193.0865; 结果: 193.0868。

4-甲酰基苯甲酸丁酯 (8e)。无色油; 产率89.4%; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.08 (s, 1H)、8.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、4.34 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、1.79~1.72 (m, 2H)、1.51~1.43 (m, 2H) 以及0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.67、165.60、139.02、135.44、130.10、129.46、65.45、30.65、19.21和13.71; 针对 $C_{12}H_{14}O_3$ ($[M+H]^+$) 计算出HR-MS (ESI) 质荷比: 207.1021; 结果: 207.1022。

4-甲酰基苯甲酸辛酯 (8f)。无色油; 产率79.6%; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.09 (s, 1H)、8.18 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、4.34 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)、1.81~1.72 (m, 2H)、1.50~1.20 (m, 10H) 和0.87 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.58、165.58、139.06、135.49、130.10、129.44、65.75、31.74、29.16、28.62、25.97、22.59和14.03; 针对 $C_{16}H_{22}O_3$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI)

质荷比: 263.1647; 结果: 263.1650。

苯甲基4-甲酰基苯甲酸酯 (8g)。白色固体; 产率73.8%; 熔点43~44 $^{\circ}C$; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.09 (s, 1H)、8.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、7.45 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)、7.40 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)、7.36 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.39 (s, 2H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.60、165.37、139.18、135.51、135.06、130.29、129.50、128.68、128.49、128.33和67.30; 针对 $C_{15}H_{12}O_3$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 241.0865; 结果: 241.0866。

2.2.3. 化合物 9a~9j、10a~10g、11a~11m 和 12a 的合成

50 mL 甲苯中分别加入30 mg (0.17 mmol) *p*-TsOH、158 mg (1 mmol) 3-乙酰基噻吩-2,4 (3*H*, 5*H*)-二酮 (4) 和适当取代芳族醛 (1.1 mmol) 溶液进行回流, 去除共沸水, 并由TLC进行检测。将该混合物冷却至室温, 然后过滤出沉淀的5-代苯亚甲基3-酰基硫代季酮酸 (如乙酰基9a~9j、10a~10g、11a~11m和12a), 利用甲醇-乙酸乙酯进行重结晶。

4- ([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5*H*)-亚烷基]甲基) 苯基乙酸酯 (9a)。黄色固体; 产率70.9%; 熔点192~193 $^{\circ}C$; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.81 (s, 1H)、7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.57、187.14、168.94、152.17、133.50、132.31、131.62、131.29、126.07、122.45、116.34、108.59、25.69和21.15; 针对 $C_{15}H_{12}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 305.0484; 结果: 305.0485。

4- ([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5*H*)-亚甲基]甲基) 苯基丙酸酯 (9b)。黄色固体; 产率65.7%; 熔点167~168 $^{\circ}C$; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (s, 1H)、7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、2.64~2.58 (m, 5H) 和1.26 (q, $J=7.7$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.58、187.14、172.46、152.33、132.31、131.70、131.16、125.95、122.43、108.59、27.76、25.70和8.96; 针对 $C_{16}H_{14}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 319.0640; 结果: 319.0642。

4- ([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5*H*)-亚烷基]甲基) 己酸苯基酯 (9c)。黄色固体; 产率66.8%; 熔点124~125 $^{\circ}C$; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.81 (s, 1H)、7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.20 (d, $J=8.5$ Hz,

2H)、2.61 (s, 3H)、2.57 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)、1.81~1.71 (m, 2H)、1.39 (d, $J=3.3$ Hz, 4H) 和 0.93 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.54、187.12、171.77、152.35、132.28、131.67、131.16、125.98、122.45、108.59、34.34、31.21、25.66、24.51、22.27 和 13.87; 针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 361.1110; 结果: 361.1112。

4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯基4-氟苯甲酸酯(9d)。黄色固体; 产率 65.4%; 熔点 191~192 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (dd, $J=8.4, 5.5$ Hz, 2H)、7.84 (s, 1H)、7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.20 (t, $J=8.5$ Hz, 2H) 和 2.62 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.53、187.12、167.17、165.47、163.69、152.35、132.89、132.36、131.51、126.25、125.28、122.54、116.00、115.85、108.59 和 25.64; 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FO}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算的 HR-MS (ESI) 质荷比: 385.0546; 结果: 385.0547。

4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯基4-氯苯甲酸酯(9e)。黄色固体; 产率 69.9%; 熔点 188~189 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (s, 1H)、7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H) 和 2.62 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.60、187.13、163.86、152.25、140.53、132.41、131.60、131.55、131.51、129.07、127.42、126.23、122.53、108.59 和 25.73; 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClO}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 401.0250; 结果: 401.0251。

4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯基4-溴苯甲酸酯(9f)。黄色固体; 产率 65.1%; 熔点 184~185 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.84 (s, 1H)、7.67 (d, $J=7.9$ Hz, 4H)、7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H) 和 2.62 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.60、187.14、164.03、152.23、132.41、132.08、131.70、131.54、129.27、127.88、126.25、122.52、108.60 和 25.73; 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrO}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 444.9745; 结果: 444.9746。

4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯基4-甲基苯甲酸酯(9g)。黄色固体; 产率 69.3%; 熔点 181~182 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.67 (d, $J=8.6$ Hz,

2H)、7.33 (dd, $J=15.2, 8.3$ Hz, 4H)、2.62 (s, 3H) 和 2.46 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.58、187.14、164.72、152.65、144.85、132.36、131.75、131.25、130.28、129.38、126.24、126.01、122.65、108.62、25.71 和 21.78; 针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 381.0797; 结果: 381.0796。

4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯基4-(三氟甲基)苯甲酸酯(9h)。黄色固体; 产率 67.4%; 熔点 195~196 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) 和 2.63 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.53、187.12、163.51、152.07、132.40、131.74、131.38、130.63、126.48、125.70、122.44、108.59 和 25.63; 针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 435.0514; 结果: 435.0517。

4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯基4-甲氧基苯甲酸酯(9i)。黄色固体; 产率 63.9%; 熔点 155~156 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.84 (s, 1H)、7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、6.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、3.90 (s, 3H) 和 2.62 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.64、187.25、187.05、164.39、164.13、152.70、132.40、131.83、131.14、125.88、122.70、121.20、113.93、108.61、55.56 和 25.77; 针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 397.0746; 结果: 397.0747。

4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯甲酸甲酯(10a)。黄色固体; 产率 63.6%; 熔点 177~178 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.82 (s, 1H)、7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、3.94 (s, 3H) 和 2.62 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 197.33、187.35、186.81、166.15、137.70、131.25、130.92、130.71、130.14、128.71、108.55、52.40 和 25.46; 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 305.0484; 结果: 305.0486。

乙基4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2(5H)-亚烷基]甲基)苯甲酸乙酯(10b)。黄色固体; 产率 64.5%; 熔点 147~148 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.83 (s, 1H)、7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、2.62 (s, 3H) 和 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

δ : 197.36、187.33、186.87、165.68、137.59、131.63、131.03、130.68、130.11、128.60、108.57、61.36、25.49和14.28; 针对 $C_{16}H_{14}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 319.0640; 结果: 319.0640。

异丙基4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5H) - 亚烷基]甲基) 苯甲酸酯 (10c)。黄色固体; 产率70.1%; 熔点157~158 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10(d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.83(s, 1H)、7.63(d, $J=8.2$ Hz, 2H)、5.29~5.22 (m, 1H)、2.62 (s, 3H) 和1.37 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.34、187.31、186.86、165.14、137.48、132.08、131.08、130.63、130.07、128.52、108.56、68.89、25.47和21.90; 针对 $C_{17}H_{16}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 333.0797; 结果: 333.0800。

丙基4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5H) - 亚烷基]甲基) 苯甲酸酯 (10d)。黄色固体; 产率70.6%; 熔点142~143 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.12(d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.83(s, 1H)、7.65(d, $J=8.3$ Hz, 2H)、4.30 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)、2.62 (s, 3H)、1.84~1.77 (m, 2H) 和1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.34、187.34、186.84、165.72、137.60、131.67、131.01、130.68、130.10、128.62、108.57、66.91、25.46、22.06和10.48; 针对 $C_{17}H_{16}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 333.0797; 结果: 333.0800。

丁基4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5H) - 亚烷基]甲基) 苯甲酸酯 (10e)。黄色固体; 产率66.7%; 熔点112~113 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.11(d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.82(s, 1H)、7.64(d, $J=8.3$ Hz, 2H)、4.34 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.62 (s, 3H)、1.79~1.72 (m, 2H)、1.52~1.43 (m, 2H) 和0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.34、187.33、186.84、165.72、137.58、131.66、131.01、130.69、130.10、128.60、108.55、65.23、30.70、25.47、19.25和13.74; 针对 $C_{18}H_{18}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 347.0953; 结果: 347.0954。

辛基4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5H) - 亚烷基]甲基) 苯甲酸酯 (10f)。黄色固体; 产率65.4%; 熔点113~114 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.11(d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.83(s, 1H)、7.64(d, $J=8.3$ Hz, 2H)、4.33 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)、2.62 (d, $J=7.9$ Hz, 3H)、1.80~1.73 (m, 2H)、1.47~1.40 (m, 2H)、1.39~1.23 (m,

8H) 和0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.32、187.34、186.82、165.72、137.59、131.69、131.01、130.68、130.10、128.63、108.56、65.54、31.76、29.18、28.67、26.00、25.44、22.61和14.06; 针对 $C_{22}H_{26}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 403.0579; 结果: 403.1580。

苯甲基4-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5H) - 亚烷基]甲基) 苯甲酸酯 (10g)。黄色固体; 产率69.8%; 熔点168~169 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.82 (s, 1H)、7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.45 (d, $J=7.1$ Hz, 2H)、7.40 (t, $J=7.3$ Hz, 2H)、7.35 (dd, $J=8.5, 6.0$ Hz, 1H)、5.38 (s, 2H) 和2.62 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.31、187.35、186.78、165.49、137.82、135.69、131.25、130.89、130.70、130.26、128.79、128.64、128.39、128.25、108.55、67.07和25.44; 针对 $C_{21}H_{16}O_5S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 381.0797; 结果: 381.0796。

3-乙酰基-5-(2-溴苯亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11a)。黄色固体; 产率66.9%; 熔点152~153 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.14 (s, 1H)、7.66 (dd, $J=11.3, 8.5$ Hz, 2H)、7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.26~7.24 (m, 1H) 和2.62 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.50、187.17、186.97、133.65、131.39、130.25、128.99、127.79、126.69、108.94和25.63; 针对 $C_{13}H_9BrO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 324.9534; 结果: 324.9555。

3-乙酰基-5-(3-溴苯亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11b)。黄色固体; 产率69.7%; 熔点150~151 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.72 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、7.52 (dd, $J=11.8, 8.2$ Hz, 2H)、7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H) 和2.62 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.32、187.25、186.74、135.66、133.64、133.26、130.56、129.14、127.85、123.20、108.55和25.45; 针对 $C_{13}H_9BrO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 324.9534; 结果: 324.9555。

3-乙酰基-5-(4-溴苯亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11c)。黄色固体; 产率78.6%; 熔点176~177 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.74 (s, 1H)、7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2H) 和2.61 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.42、187.18、186.80、132.47、132.22、131.17、126.90、125.28、

108.53和25.54; 针对 $C_{13}H_9BrO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 324.9534; 结果: 324.9555。

3-乙酰基-5-(2-氟苯亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11d)。黄色固体; 产率67.5%; 熔点165~166 °C; 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.75 (s, 1H)、7.61 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.48 (d, $J=6.2$ Hz, 1H)、7.39~7.29 (m, 2H) 和2.44 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 194.31、186.63、185.78、161.98、160.31、132.37、129.74、125.60、122.50、119.47、116.43、107.54和27.07; 针对 $C_{13}H_9FO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 265.0335; 结果: 265.0336。

3-乙酰基-5-(3-氟苯亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11e) 黄色固体; 产率63.8%; 熔点151~152 °C; 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.75 (s, 1H)、7.53 (dd, $J=14.2, 7.4$ Hz, 1H)、7.45 (t, $J=8.9$ Hz, 2H)、7.27 (t, $J=8.4$ Hz, 1H) 和2.45 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 195.17、186.65、186.02、163.47、161.85、136.73、131.59、129.58、128.67、126.73、117.42、117.27、117.12、107.91和26.68; 针对 $C_{13}H_9FO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 265.0335; 结果: 265.0336。

3-乙酰基-5-(2-氯苯亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11g)。黄色固体; 产率64.9%; 熔点157~158 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (s, 1H)、7.68~7.65 (m, 1H)、7.47 (dd, $J=7.3, 1.4$ Hz, 1H)、7.38~7.31 (m, 2H) 和2.62 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.49、187.08、136.26、131.97、131.33、130.30、130.13、128.84、128.65、127.19、108.87和25.62; 针对 $C_{13}H_9ClO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 281.0039; 结果: 281.0040。

3-乙酰基-5-(3-氯苯亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11h)。黄色固体; 产率62.9%; 熔点142~143 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.73 (s, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.47 (d, $J=6.7$ Hz, 1H)、7.42~7.36 (m, 2H) 和2.62 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.34、187.26、186.76、135.38、135.17、130.71、130.33、128.77、127.82、108.55和25.46; 针对 $C_{13}H_9ClO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 281.0039; 结果: 281.0040。

3-([4-乙酰基-3-羟基-5-氧代噻吩-2 (5H) - 亚烷基]甲基) 苯基氟 (11j)。黄色固体; 产率64.8%; 熔点171~172 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84 (s,

1H)、7.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.68 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.59 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 和2.63 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.18、187.47、186.20、134.93、134.27、133.98、133.13、130.00、129.35、129.20、117.87、113.64、108.38和25.29; 针对 $C_{14}H_9NO_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 272.0381; 结果: 272.0382。

3-乙酰基-4-羟基-5-[3-(三氟甲基) 苯亚甲基]噻吩-2 (5H) - 酮 (11k)。黄色固体; 产率70.8%; 熔点125~126 °C; 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.96 (s, 1H)、7.89 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.72 (dd, $J=16.0, 8.7$ Hz, 2H) 和2.43 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 194.35、186.41、186.02、135.83、133.93、131.26、130.66、127.24、127.03、126.20、107.45和27.18; 针对 $C_{14}H_9F_3O_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 315.0303; 结果: 315.0305。

3-乙酰基-4-羟基-5-(3-甲氧基苯亚甲基) 噻吩-2 (5H) - 酮 (11l)。黄色固体; 产率67.2%; 熔点141~143 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79 (s, 1H)、7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.10 (s, 1H)、6.97 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1H)、3.85 (s, 3H) 和2.61 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.57、187.32、187.07、159.95、134.88、132.76、130.09、126.25、123.83、116.94、115.46、108.68、55.35和25.70; 针对 $C_{14}H_{12}O_4S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 277.0535; 结果: 277.0538。

3-乙酰基-5-(联苯基-4-基亚甲基)-4-羟基噻吩-2 (5H) - 酮 (11m)。黄色固体; 产率64.4%; 熔点123~124 °C; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.87 (s, 1H)、7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)、7.47 (t, $J=7.6$ Hz, 2H)、7.39 (t, $J=7.3$ Hz, 1H) 和2.62 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.67、187.35、186.96、143.32、139.64、132.48、131.69、128.98、128.20、127.70、127.09、125.71、108.65和25.80; 针对 $C_{19}H_{14}O_3S$ ($[M+H]^+$) 计算出的HR-MS (ESI) 质荷比: 323.0742; 结果: 323.0742。

3-乙酰基-4-羟基-5-[(E)-3-苯基亚烯基]噻吩-2 (5H) - 酮 (12a)。黄色固体; 产率63.1%; 熔点138~139 °C; 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、7.58 (d, $J=11.4$ Hz, 1H)、7.39 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、7.36 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、7.35~7.28 (m,

1H)、6.98 (dd, $J = 15.0, 11.6$ Hz, 1H) 和 2.45 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 196.63、186.34、183.88、144.37、136.10、132.33、130.32、129.42、128.34、124.52、110.07 和 27.09; 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算出的 HR-MS (ESI) 质荷比: 273.0585; 结果: 273.0586。

2.3. 体外抑菌活性测定

根据参考文献[20]步骤, 抑菌活性实验均在 (25 ± 1) $^\circ\text{C}$ 下进行三次测试。利用菌丝生长率方法, 针对苹果腐烂病菌 (*Valsa mali*)、新月弯孢菌 (*Curvularia lunata*)、禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*) 和番茄尖镰孢菌 (*Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici*) 四种病原真菌, 在浓度为 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 下对 **9a~9i**、**10a~10g**、**11a~11m** 和 **12a** 进行体外抑菌活性筛查。活性结果利用抑菌率 (0~100) 进行评估。

2.4. CoMFA 计算

采用 CoMFA 方法研究合成化合物的 QSAR [21]。在 QSAR 研究中, 根据化合物的化学多样性和新月弯孢菌抑制生物活性, 总共选择了 27 种化合物。采用 SYBYL 7.3 软件 (TriposTM, 美国 Certara 有限公司) 的默认设置, 构建了 27 种化合物的 3D 结构, 并采用最陡下降算法对其进行优化, 能量收敛设定为 $0.005 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (注: $1 \text{ kcal} = 4184 \text{ J}$)。CoMFA 空间描述符和静电场能量通过以下 SYBYL 默认参数计算: sp^3 杂化 C^+ 作为探针、每隔 2.0 \AA 设置一个检测点、静电场能和立体场能的阈值设

定为 $30.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 柱滤值 (σ) 为 $2.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ [22-24]。

3. 结果和讨论

化合物 **4**、**11f**、**11i** 和 **11n** 根据文献报道的方法合成得到[20]。通过相应酸和乙醇的酯化反应, 一步制备了化合物 **6** 和 **8**, 进一步与中间体 **4** 缩合, 得到了目标化合物 **9a~9i**、**10a~10g**、**11a~11n** 和 **12a**。化合物 **11c** 与乙醇反应得到化合物 **11c'**。

所有目标化合物结构均通过 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR 和 HR-MS 进行表征。此外, 利用 X 射线衍射分析确定 **11c'** 的晶体结构。如图 2 所示, 羟醛缩合反应产物脱水形成的双键为 Z-构型而不是 E-构型。

3.1. 抑菌活性

化合物 **9a~9i**、**10a~10g**、**11a~11n** 和 **12a** 在浓度为 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对 4 种植物病原真菌 (苹果腐烂病菌、新月弯孢菌、禾谷镰刀菌和番茄尖镰孢菌) 的抑菌率的初步测定结果如表 1 所示。研究数据表明, 在剂量为 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 大多数目标化合物对供试菌均表现出良好的抑菌活性。为了进一步比较合成化合物的毒力, 噻菌酯、多菌灵和氟吡菌酰胺被作为阳性对照品。

为了进一步探索目标化合物的毒力和构效关系 (SAR), 进一步测定了在 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度下, 抑菌率大于 70% 的化合物对 4 种供试菌的有效中浓度 (EC_{50}) 值, 并计算了回归方程 (表 2)。

表 1 表明化合物 **9a~9i** 对目标真菌表现出弱抑制作用

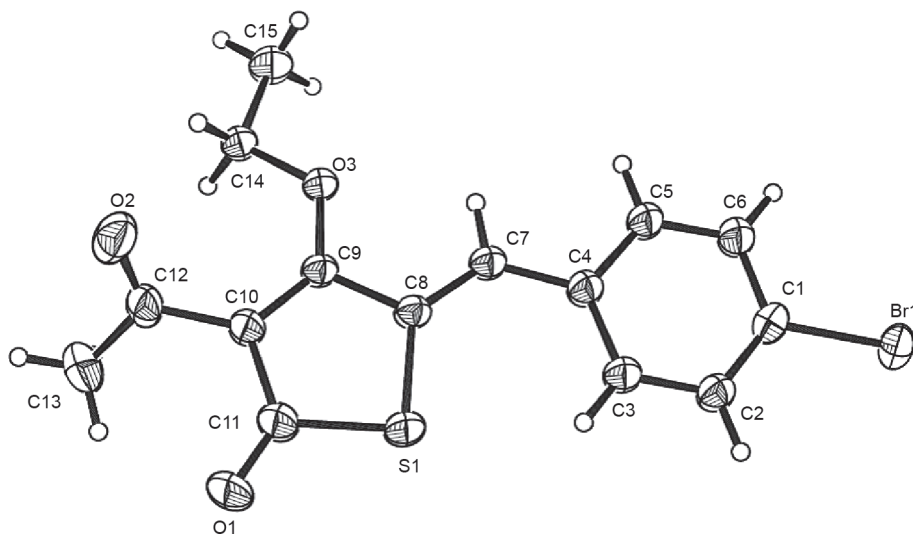


图 2. **11c'** 的 X 射线单晶结构。

表1 化合物9a~9i、10a~10g、11a~11n和12a在浓度为50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对苹果腐烂病菌、新月弯孢菌、禾谷镰刀菌和番茄尖镰孢菌的抑菌活性比较

| Compound | Fungicidal inhibition (%) | | | |
|--------------|---------------------------|------------------|-----------------------|---|
| | <i>V. mali</i> | <i>C. lunata</i> | <i>F. graminearum</i> | <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>lycopersici</i> |
| 9a | 42.7 ± 2.0 | 21.2 ± 4.1 | 19.3 ± 1.0 | 31.3 ± 0.0 |
| 9b | 30.8 ± 0.9 | 35.3 ± 2.2 | 18.1 ± 3.8 | 37.8 ± 1.1 |
| 9c | 26.9 ± 0.0 | 32.5 ± 0.0 | 40.2 ± 1.5 | 29.5 ± 0.7 |
| 9d | 31.9 ± 3.7 | 10.6 ± 0.6 | 22.9 ± 1.3 | 32.4 ± 0.0 |
| 9e | 25.2 ± 1.0 | 7.15 ± 1.1 | 21.7 ± 3.5 | 18.0 ± 3.6 |
| 9f | 9.96 ± 0.0 | 47.5 ± 0.0 | 13.5 ± 0.0 | 10.0 ± 0.0 |
| 9g | 26.6 ± 1.7 | 17.7 ± 1.9 | 18.5 ± 2.3 | 29.7 ± 0.0 |
| 9h | 11.3 ± 4.2 | 5.25 ± 0.9 | 24.9 ± 5.4 | 15.3 ± 2.3 |
| 9i | 18.8 ± 0.5 | 49.7 ± 0.0 | 40.2 ± 0.0 | 10.0 ± 0.0 |
| 10a | 69.3 ± 0.5 | 38.7 ± 0.5 | 27.3 ± 0.6 | 68.4 ± 0.0 |
| 10b | 70.2 ± 0.3 | 76.4 ± 0.0 | 41.4 ± 0.6 | 80.9 ± 0.6 |
| 10c | 76.2 ± 0.5 | 75.0 ± 1.0 | 62.7 ± 1.0 | 82.7 ± 1.8 |
| 10d | 57.0 ± 0.0 | 49.6 ± 2.3 | 51.8 ± 1.7 | 79.4 ± 0.8 |
| 10e | 63.3 ± 0.0 | 32.9 ± 0.5 | 37.3 ± 0.0 | 61.7 ± 0.7 |
| 10f | 3.60 ± 0.0 | 39.0 ± 0.0 | 2.42 ± 0.5 | 9.52 ± 0.7 |
| 10g | 54.9 ± 0.0 | 54.3 ± 0.5 | 33.7 ± 1.0 | 41.6 ± 0.7 |
| 11a | 84.5 ± 0.5 | 94.7 ± 0.0 | 72.8 ± 0.0 | 76.6 ± 0.7 |
| 11b | 67.4 ± 0.0 | 96.8 ± 1.5 | 67.4 ± 1.6 | 85.9 ± 0.0 |
| 11c | 93.0 ± 1.0 | 95.7 ± 0.0 | 64.1 ± 0.0 | 81.2 ± 1.3 |
| 11d | 71.9 ± 1.0 | 86.3 ± 2.3 | 56.0 ± 0.9 | 66.0 ± 0.0 |
| 11e | 72.6 ± 0.0 | 94.7 ± 0.9 | 64.3 ± 1.0 | 86.4 ± 0.0 |
| 11f | 83.7 ± 0.3 | 92.5 ± 3.1 | 67.9 ± 0.9 | 80.2 ± 0.9 |
| 11g | 90.8 ± 0.5 | 96.4 ± 1.0 | 65.9 ± 0.5 | 75.1 ± 0.7 |
| 11h | 73.7 ± 0.0 | 96.4 ± 0.5 | 67.7 ± 2.0 | 85.9 ± 0.0 |
| 11i | 83.8 ± 0.8 | 93.7 ± 1.8 | 69.1 ± 0.9 | 80.8 ± 0.9 |
| 11j | 58.2 ± 2.0 | 52.6 ± 1.7 | 34.1 ± 2.0 | 57.0 ± 1.3 |
| 11k | 86.7 ± 0.5 | 88.4 ± 1.7 | 57.1 ± 0.9 | 81.7 ± 0.5 |
| 11l | 73.6 ± 2.0 | 82.1 ± 0.0 | 37.3 ± 3.7 | 70.1 ± 0.7 |
| 11m | 37.9 ± 0.0 | 71.6 ± 0.5 | 32.6 ± 0.9 | 39.9 ± 0.7 |
| 12a | 76.5 ± 3.5 | 90.4 ± 2.0 | 56.0 ± 0.0 | 69.2 ± 0.6 |
| 11n | 90.4 ± 0.2 | 91.2 ± 0.8 | 72.8 ± 0.9 | 79.0 ± 0.9 |
| Azoxystrobin | 81.6 ± 0.0 | 54.7 ± 0.6 | 69.1 ± 0.0 | 79.8 ± 0.0 |
| Fluopyram | 6.0 ± 1.2 | 97.7 ± 0.0 | 97.8 ± 0.8 | 41.6 ± 0.7 |
| Carbendazim | 97.9 ± 0.4 | 100 ± 0.0 | 100 ± 0.9 | 58.0 ± 0.9 |

(抑菌率 < 50%)。在剂量为50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 化合物10a和10d~10g对供试菌表现出不同程度的抑菌活性, 其抑菌率范围为5.25%~82.7%。有趣的是, 化合物10b、10c和10d对番茄尖镰孢菌的活性非常高(50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时的抑菌率为79.4%~82.7%), 而化合物11a~11m和12a对苹果腐烂病菌的活性为中等(35%~70%)至高活性(> 70%)。相比较而言, 化合物11a、11c、11f、11g、11i和11k的 EC_{50} 值范围为3.1~18.7 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 而化合物11f对苹果腐烂病菌的活性与多菌灵的($\text{EC}_{50} = 4.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)大致相

同, 且优于氟吡菌酰胺($\text{EC}_{50} > 50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 并且比啞菌酯($\text{EC}_{50} = 0.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的抑菌活性大10倍。对于新月弯孢菌, 化合物11a~11k和12a的 EC_{50} 值范围为1.9~8.96 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 部分化合物表现出的抑菌活性超过了阳性对照品啞菌酯($\text{EC}_{50} = 6.7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和多菌灵($\text{EC}_{50} = 41.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 这些值与氟吡菌酰胺的 EC_{50} 值(即0.18 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)相近。值得注意的是, 化合物11j对新月弯孢菌的抑制作用非常低。对于禾谷镰刀菌, 化合物11a~11m和12a在50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时具有较低抑

表2 化合物10b、10c、11a~11l和12a抵抗苹果腐烂病菌、新月弯孢菌、禾谷镰刀菌和番茄尖镰孢菌的EC₅₀值

| Fungus | Compound | Toxicity regression equation | r^2 | EC ₅₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) | 95% CI ^a of EC ₅₀ ^b |
|-----------------------|----------------------|------------------------------|-------|---|--|
| <i>V. mali</i> | 10b | $y = 1.103x - 1.152$ | 0.87 | 11.1 | 6.73–21.6 |
| | 10c | $y = 0.846x - 0.816$ | 0.97 | 9.22 | 7.03–12.6 |
| | 11a | $y = 1.106x - 1.268$ | 0.90 | 14.0 | 8.20–31.4 |
| | 11b | $y = 1.054x - 1.107$ | 0.94 | 11.2 | 7.31–19.6 |
| | 11c | $y = 1.236x - 0.971$ | 0.96 | 6.11 | 5.04–7.45 |
| | 11d | $y = 0.884x - 1.094$ | 0.96 | 17.2 | 12.8–25.0 |
| | 11e | $y = 1.052x - 1.251$ | 0.98 | 15.5 | 12.1–20.8 |
| | 11f | $y = 1.417x - 0.688$ | 0.91 | 3.06 | 1.73–5.19 |
| | 11g | $y = 1.452x - 1.725$ | 0.89 | 15.4 | 9.05–35.1 |
| | 11h | $y = 0.906x - 0.942$ | 0.96 | 11.0 | 8.44–14.8 |
| | 11i | $y = 1.799x - 1.172$ | 0.99 | 4.48 | 3.86–5.22 |
| | 11j | $y = 1.010x - 1.003$ | 0.92 | 9.83 | 6.15–18.1 |
| | 11k | $y = 1.165x - 1.482$ | 0.98 | 18.7 | 14.8–24.9 |
| | 12a | $y = 1.116x - 1.077$ | 0.98 | 9.22 | 7.45–11.6 |
| <i>C. lunata</i> | Azoxystrobin | $y = 0.583x + 0.304$ | 0.92 | 0.30 | 0.034–0.87 |
| | Fluopyram | | | > 50.0 | |
| | Carbendazim | $y = 1.876x - 1.173$ | 0.91 | 4.22 | 1.13–14.4 |
| | 10b | $y = 1.316x - 1.478$ | 0.96 | 13.3 | 9.48–20.2 |
| | 10c | $y = 1.616x - 1.842$ | 0.96 | 13.8 | 10.4–19.2 |
| | 11a | $y = 1.239x - 0.502$ | 0.97 | 2.54 | 2.04–3.10 |
| | 11b | $y = 1.384x - 0.520$ | 0.90 | 2.37 | 1.11–4.09 |
| | 11c | $y = 1.158x - 0.318$ | 0.98 | 1.88 | 1.46–2.35 |
| | 11d | $y = 1.292x - 0.940$ | 0.99 | 5.34 | 4.43–6.43 |
| | 11e | $y = 1.306x - 0.751$ | 0.99 | 3.76 | 3.11–4.52 |
| | 11f | $y = 1.602x - 1.476$ | 0.953 | 8.40 | 6.00–12.9 |
| | 11g | $y = 1.450x - 0.908$ | 0.98 | 4.23 | 3.56–5.01 |
| | 11h | $y = 1.113x - 0.225$ | 0.99 | 1.59 | 1.20–2.02 |
| | 11i | $y = 1.515x - 1.091$ | 0.98 | 5.30 | 4.43–6.31 |
| 11k | $y = 0.799x - 0.245$ | 0.98 | 2.03 | 1.40–2.74 | |
| 11l | $y = 1.306x - 1.220$ | 0.98 | 8.59 | 7.13–10.5 | |
| 12a | $y = 1.302x - 0.729$ | 0.96 | 3.63 | 2.49–5.12 | |
| <i>F. graminearum</i> | Azoxystrobin | $y = 0.055x - 0.366$ | 0.90 | 6.70 | 4.61–11.8 |
| | Fluopyram | $y = 0.891x + 0.669$ | 0.97 | 0.18 | 0.11–0.26 |
| | Carbendazim | $y = 1.425x - 2.308$ | 0.84 | 41.7 | 19.8–48.6 |
| | 10c | $y = 1.265x - 1.646$ | 0.99 | 20.0 | 11.6–50.6 |
| | 11a | $y = 1.360x - 1.714$ | 0.99 | 18.2 | 11.4–36.9 |
| | 11b | $y = 1.006x - 1.185$ | 0.98 | 15.1 | 11.7–20.5 |
| | 11c | $y = 0.641x - 0.659$ | 0.92 | 10.7 | 7.49–16.5 |
| | 11f | $y = 0.873x - 0.635$ | 0.97 | 5.30 | 4.05–7.36 |
| | 11g | $y = 1.249x - 1.560$ | 0.97 | 17.8 | 14.3–23.0 |
| | 11h | $y = 0.905x - 0.874$ | 0.96 | 9.23 | 4.47–26.6 |
| | 11i | $y = 0.731x - 0.355$ | 0.98 | 3.10 | 2.15–4.25 |
| | Azoxystrobin | $y = 0.467x - 0.632$ | 0.95 | 22.4 | 9.05–30.7 |

(续表)

| Fungus | Compound | Toxicity regression equation | r^2 | EC ₅₀ (μg·mL ⁻¹) | 95% CI ^a of EC ₅₀ ^b |
|---|----------------------|------------------------------|--------|---|--|
| <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>lycopersici</i> | Fluopyram | $y = 0.780x + 0.287$ | 0.93 | 0.43 | 0.093–1.11 |
| | Carbendazim | $y = 1.703x + 0.641$ | 0.95 | 0.42 | 0.17–0.99 |
| | 10b | $y = 1.174x - 1.050$ | 0.98 | 7.84 | 6.41–9.72 |
| | 10c | $y = 1.220x - 0.892$ | 0.95 | 5.39 | 4.33–6.61 |
| | 11a | $y = 1.055x - 1.089$ | 0.99 | 10.8 | 8.57–14.0 |
| | 11b | $y = 1.008x - 0.877$ | 0.95 | 7.41 | 5.90–9.48 |
| | 11c | $y = 1.160x - 0.758$ | 0.83 | 4.50 | 2.23–8.56 |
| | 11e | $y = 1.416x - 1.475$ | 0.98 | 11.0 | 9.20–13.4 |
| | 11f | $y = 1.782x - 1.780$ | 0.97 | 10.0 | 8.42–12.9 |
| | 11g | $y = 1.064x - 1.093$ | 0.99 | 10.6 | 8.48–13.7 |
| | 11h | $y = 1.236x - 0.911$ | 0.99 | 5.46 | 4.50–6.63 |
| | 11i | $y = 1.643x - 1.467$ | 0.97 | 7.80 | 6.59–9.47 |
| | 11k | $y = 1.264x - 1.129$ | 0.99 | 7.82 | 6.47–9.56 |
| | 11l | $y = 1.172x - 1.427$ | 0.99 | 16.5 | 13.1–21.6 |
| 12a | $y = 1.188x - 1.344$ | 0.96 | 13.5 | 10.9–17.3 | |
| Azoxystrobin | $y = 1.086x - 0.693$ | 0.98 | 4.30 | 4.35–4.39 | |
| Fluopyram | | | > 50.0 | | |
| Carbendazim | $y = 1.885x + 6.723$ | 0.907 | 0.12 | 0.096–0.36 | |

^a 95% CI: confidence intervals at 95% probability; ^b average of three replicates.

菌活性（抑菌率 < 35%）至较好抑菌活性（抑菌率为 35%~70%）；化合物**11i**表现出最高的抑菌活性（EC₅₀ = 3.1 μg·mL⁻¹），分别比氟吡菌酰胺（EC₅₀ = 0.43 μg·mL⁻¹）和多菌灵（EC₅₀ = 0.42 μg·mL⁻¹）大7.2倍和7.4倍。对于番茄尖镰孢菌，化合物**11a**~**11m**和**12a**对番茄尖镰孢菌的抑菌率大于50%，但是，化合物**11m**除外，其EC₅₀值为4.5~16.5 μg·mL⁻¹；化合物**11c**显示出最高的抑菌活性。化合物**11c**、啞菌酯和多菌灵的EC₅₀值分别为4.5、4.3和0.123 μg·mL⁻¹。化合物**11c**的EC₅₀值与啞菌酯相近，是多菌灵的EC₅₀值的37倍左右。

3.2. CoMFA 研究

3D-QSAR被广泛用于药物和农药的研究过程，用于描述化合物的构效关系。为了研究目标化合物对新月弯孢菌的构效关系，28个目标化合物对新月弯孢菌的CoMFA模型被开发。CoMFA模型的常规系数 r^2 为0.9816、交叉验证系数 q^2 为0.8060、预测的非交叉验证系数 r^2 (pred) 为0.9693。新月弯孢菌的预测抑菌活性数值和实验数值如图3 (a) 所示，而22种训练集化合物的结构排列如图3 (b) 所示。以绿色和黄色显示立体场等势图[图3 (c)]。黄色区域表明这些位置处的体积较大的取代基对化合物的抑菌活性不利。例如，当引入酯

基或烷氧羰基时，化合物**9a**~**9i**的活性低于其母体化合物**11n**；在化合物**10a**~**10g**中，也可以看到相同的趋势。相比较而言，绿色区域表明体积较小的取代基对化合物的抑菌活性有利。静电场等势图如图3 (d) 所示，其中，蓝色区域表示这些区域内的正电荷将会增强化合物对新月弯孢菌的抑菌活性。例如，对于苯环4位为卤素原子的化合物，其化合物的抑菌活性高于**11n**；因此，向**11n**中引入溴原子，可显著提高其生物活性（如**11c** > **11n**、**11f** > **11n**和**11i** > **11n**）。红色区域等值线表明，这些区域内的负电荷对活性不利，这解释了如下结论，即含氰基的化合物**11j**显示出较低的抑菌活性（如**11n** > **11j**）。

4. 结论

在本研究中，我们设计和合成了一系列3-酰基硫代季酮酸衍生物**9a**~**9i**、**10a**~**10g**、**11a**~**11m**和**12a**。生物测定结果表明，大多数目标化合物对苹果腐烂病菌、新月弯孢菌、禾谷镰刀菌和番茄尖镰孢菌4种植物病原菌都具有抑菌活性。化合物**11c**和**11i**对四种供试菌表现出广谱抑菌活性，其EC₅₀值分别为1.9~10.7 μg·mL⁻¹和3.1~7.8 μg·mL⁻¹。活性数据和QSAR研究的结果表明，

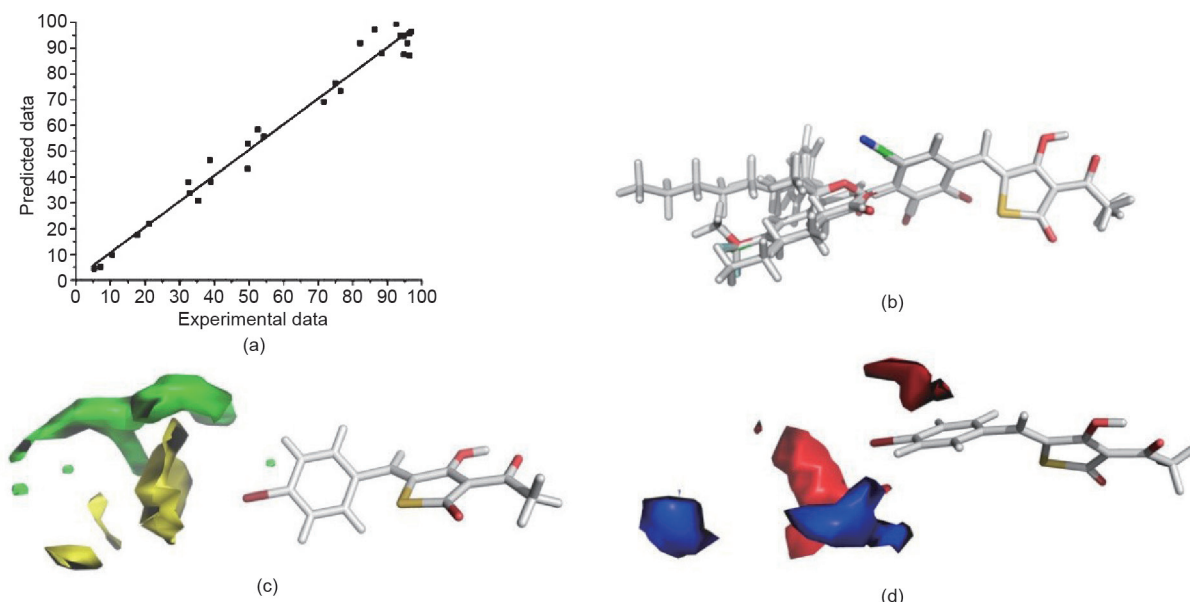


图3. CoMFA计算。(a) CoMFA模型预测值与抑菌活性实验值之间的比较。(b) 22种训练集化合物的结构排列。(c) 立立场等势图, 其中, 该区域内显示的是化合物**11c**。黄色多面体表明体积较大的取代基对活性不利, 而绿色多面体则表明体积较大的取代基对活性有利。(d) 静电场等势图, 其中, 该区域内显示的是化合物**11c**。蓝色等值线表示这些区域中的正电荷会增强活性; 红色等值线表示这些区域中的负电荷会降低活性。

苯亚甲基苯环对位的体积较大的取代基会显著降低目标化合物的抑菌活性。值得注意的是, 通过在苯亚甲基苯环上引入卤素原子可以提高目标化合物对供试菌的抑菌活性。目前, 正在开展有关这些化合物的结构优化和生物活性测试的进一步研究。

致谢

本研究得到了国家自然科学基金(31901906)、上海市化学生物学重点实验室开放项目、安徽省自然科学基金(1808085QC71)、安徽省教育厅自然科学基金(KJ2016A834)和美国农业部(USDA: HAW5032-R)的部分财政支持。

Compliance with ethics guidelines

Pei Lv, Yiliang Chen, Dawei Wang, Xiangwei Wu, Qing X. Li, and Rimao Hua declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.10.016>.

References

- [1] Pennisi E. Armed and dangerous. *Science* 2010;327(5967):804–5.
- [2] Anderson PK, Cunningham AA, Patel NG, Morales FJ, Epstein PR, Daszak P. Emerging infectious diseases of plants: pathogen pollution, climate change and agrotechnology drivers. *Trends Ecol Evol* 2004;19(10):535–44.
- [3] Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, Brownstein JS, Madoff LC, McCraw SL, et al. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature* 2012;484(7393):186–94.
- [4] Sparks TC, Lorschach BA. Perspectives on the agrochemical industry and agrochemical discovery. *Pest Manag Sci* 2017;73(4):672–7.
- [5] Zhang YJ, Yu JJ, Zhang YN, Zhang X, Cheng CJ, Wang JX, et al. Effect of carbendazim resistance on trichothecene production and aggressiveness of *Fusarium graminearum*. *Mol Plant Microbe Interact* 2009;22(9):1143–50.
- [6] Dijksterhuis J, Van Doorn T, Samson R, Postma J. Effects of seven fungicides on non-target aquatic fungi. *Water Air Soil Pollut* 2011;222(1–4):421–5.
- [7] Belgers JDM, Aalderink GH, Van den Brink PJ. Effects of four fungicides on nine non-target submersed macrophytes. *Ecotoxicol Environ Saf* 2009;72(2):579–84.
- [8] Jenni S, Leibundgut M, Maier T, Ban N. Architecture of a fungal fatty acid synthase at 5 Å resolution. *Science* 2006;311(5765):1263–7.
- [9] Wakil SJ, Stoops JK, Joshi VC. Fatty acid synthesis and its regulation. *Annu Rev Biochem* 1983;52(1):537–79.
- [10] Schweizer E, Hofmann J. Microbial type I fatty acid synthases (FAS): major players in a network of cellular FAS systems. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68(3):501–17.
- [11] Kremer L, Douglas JD, Baulard AR, Morehouse C, Guy MR, Alland D, et al. Thiolactomycin and related analogues as novel anti-mycobacterial agents targeting KasA and KasB condensing enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem* 2000;275(22):16857–64.
- [12] White SW, Zheng J, Zhang YM, Rock CO. The structural biology of type II fatty acid biosynthesis. *Annu Rev Biochem* 2005;74(1):791–831.
- [13] Nishida I, Kawaguchi A, Yamada M. Effect of thiolactomycin on the individual enzymes of the fatty acid synthase system in *Escherichia coli*. *J Biochem* 1986;99(5):1447–54.
- [14] Furukawa H, Tsay JT, Jackowski S, Takamura Y, Rock CO. Thiolactomycin resistance in *Escherichia coli* is associated with the multidrug resistance efflux pump encoded by *emrAB*. *J Bacteriol* 1993;175(12):3723–9.
- [15] Sakya SM, Suarez-Contreras M, Dirlam JP, O'Connell TN, Hayashi SF, Santoro SL, et al. Synthesis and structure-activity relationships of thiotetronic acid analogues of thiolactomycin. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11(20): 2751–4.
- [16] Jones AL, Herbert D, Rutter AJ, Dancer JE, Harwood JL. Novel inhibitors of the condensing enzymes of the type II fatty acid synthase of pea (*Pisum sativum*). *Biochem J* 2000;347(Pt 1):205–9.
- [17] Jones SM, Urch JE, Brun R, Harwood JL, Berry C, Gilbert IH. Analogues of

- thiolactomycin as potential anti-malarial and anti-trypanosomal agents. *Bioorg Med Chem* 2004;12(4):683–92.
- [18] Jones SM, Urch JE, Kaiser M, Brun R, Harwood JL, Berry C, et al. Analogues of thiolactomycin as potential antimalarial agents. *J Med Chem* 2005;48(19):5932–41.
- [19] Nayyar A, Jain R. Recent advances in new structural classes of anti-tuberculosis agents. *Curr Med Chem* 2005;12(16):1873–86.
- [20] Lv P, Chen Y, Zhao Z, Shi T, Wu X, Xue J, et al. Design, synthesis, and antifungal activities of 3-acyl thiotetronic acid derivatives: new fatty acid synthase inhibitors. *J Agric Food Chem* 2018;66(4):1023–32.
- [21] Cherkasov A, Muratov EN, Fourches D, Varnek A, Baskin II, Cronin M, et al. QSAR modeling: where have you been? Where are you going to? *J Med Chem* 2014;57(12):4977–5010.
- [22] Wang DW, Lin HY, He B, Wu FX, Chen T, Chen Q, et al. An efficient one-pot synthesis of 2-(aryloxyacetyl)cyclohexane-1,3-diones as herbicidal 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors. *J Agric Food Chem* 2016;64(47):8986–93.
- [23] Wang DW, Lin HY, Cao RJ, Chen T, Wu FX, Hao GF, et al. Synthesis and herbicidal activity of triketone–quinoline hybrids as novel 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors. *J Agric Food Chem* 2015;63(23):5587–96.
- [24] Wang DW, Li Q, Wen K, Ismail I, Liu DD, Niu CW, et al. Synthesis and herbicidal activity of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione-benzoxazinone hybrids as protoporphyrinogen oxidase inhibitors. *J Agric Food Chem* 2017;65(26):5278–86.