2-甲氧亚胺基-2-(多取代苯基)乙酸甲酯类化合物合成及杀菌活性

姜文涛 胡方中* 顾翰 刘传 魏乃翔
万蕾 任士钊 王俊婷 徐凤波*

(南开大学元素有机化学国家重点实验室 元素有机化学研究所 天津 300071)

摘要 以取代甲苯为原料,与草酰氯单甲酯反应生成傅克酰基化产物 2-羰基-2-(邻甲基苯基)乙酸甲酯(A), A 与甲氧基胺盐酸盐反应得到(Z/E)-2-(甲氧亚胺基)-2-(邻甲基苯基)乙酸甲酯(B), B 与溴单质反应得到中间体(Z/E)-2-(2-溴甲基)苯基-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯(C). E-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基苯基)乙酸甲酯(E)用硝酸硝化得到中间体 E-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-5-硝基苯基)乙酸甲酯(F). 中间体 C 和 F 与芳香酮肟经过缩合反应生成甲氧亚胺基-(4 或 5-取代基-2-(1-3 或 4-取代苯基)-E-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯化合物(D, E 和 G), H 可以从 G1 还原得到. 所得新化合物均通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, IR 和 HRMS 等确证. 用生长速率法测试了目标化合物对黄瓜灰霉、番茄早疫、小麦赤霉、辣椒疫霉、油菜菌核和水稻纹枯等 6 种真菌的离体抑菌活性. 结果表明,部分目标化合物比肟菌酯有更高的杀菌活性.

关键词 甲氧基丙烯酸酯化合物; 合成; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of Methyl 2-Methoxyimino-2-polysubstituted-phenylacetates

Jiang, Wentao Hu, Fangzhong* Gu, Han Liu, Chuan Wei, Naixiang
Wan, Lei Ren, Shizhao Wang, Junting Xu, Fengbo*

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Reaction of methyl 2-chloro-2-oxacetate and 4-chlorotoluene (or 3-*tert*-butyltoluene) in the presence of AlCl_3 in CH_2Cl_2 generated 2-(5-chloro- or 4-*tert*-butyl-toluene)-2-methyl-phenyl-2-oxoacetate (A), which were treated with *O*-methyl-hydroxylamine to furnish (Z/E)-methyl-2-(5-chloro (or 4-*tert*-butyl)-2-methyl phenyl)-2-(methoxyimino)acetates (B). B were brominated with Br_2 to afford the intermediate (Z/E)-ethyl-2-(2-bromomethyl-5-chloro (or 4-*tert*-butyl)-2-methyl-phenyl)-2-(methoxyimino)acetates (C). The intermediate E-methyl-2-(2-(bromomethyl phenyl)-5-nitro-phenyl)-2-(methoxyimino)acetate (F) was obtained from nitration of E-methyl-2-(2-(bromomethyl)phenyl)-2-(methoxyimino)acetate (E). The intermediates C and F were condensed with various aryl ketoximes to produce the title compounds (D, E and G). Compound H was obtained from the reduction of G1. All of the title compounds have been characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, IR and HRMS. All of the title compounds were tested for fungicidal activities against cucumber gray mold, tomato disease early, wheat gibberellic, pepper phytophthora, rape sclerotium, rice grain dry and so forth by the mycelium growth rate method, which indicated that some of them displayed better fungicidal activity than that of trifloxystrobin.

Keywords methoxyl acrylate compounds; synthesis; fungicidal activity

甲氧基丙烯酸酯类化合物是以天然产物 Strobilurins 为先导而成功开发的一类杀菌剂. 作为真菌的呼吸抑制剂, 具有独特的作用机制, 它被植物蜡质层强烈地吸附, 为植物表面提供优异的保护活性. 在苹

果、香蕉、小麦、花生和蔬菜的茎叶处理上起着重要的作用^[1-12]. 肟菌酯(trifloxystrobin)是该类化合物中非常典型的杀菌剂之一. Bostanian 等^[13]证明肟菌酯对哺乳动物的毒性很小, 对所有营养物没有毒害, 因而在遵守农

* E-mail: fzh@nankai.edu.cn; xufb@nankai.edu.cn

Received September 2, 2013; revised December 2, 2013; published online December 13, 2013.

Project supported by the National "Twelfth Five-Year" Plan for Science & Technology Support (Nos. 2011BAE06B03-12, 2011BAE06B05), the National Natural Science Foundation of China (No. 21172114) and the Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 11JCYBJC14200).

国家“十二五”科技支撑计划(Nos. 2011BAE06B03-12, 2011BAE06B05)、国家自然科学基金(No. 21172114)和天津市自然科学基金(No. 11JCYBJC14200)资助项目.

药使用规则的前提下, 对使用者的健康没有损伤. 同时脞菌酯易水解, 溶解很快, 可在土壤中, 水中快速降解, 对在此环境中生存的动物均有较小的毒性, 因而脞菌酯具有较高的环境安全性. 脞菌酯杀菌谱广, 杀菌效能高, 具有很好的研究意义^[14-16]. 同样地, 烯脞菌酯和脞菌酰胺(Scheme 1)也是已经商品化的很好的甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂.

Scheme 1

从结构上分析, 甲氧基丙烯酸酯类化合物是由侧链部分、桥部分以及酯基部分组成的^[17,18]. 它们的不同主要体现在侧链部分和酯基部分, 而桥部分都是邻位取代

苯环. 文献中对甲氧基丙烯酸酯类化合物的研究也是主要集中在酯基和侧链这两个部分, 酯基部分 Y 原子可被 N 和 CH 取代, 与羰基相连的甲氧基可被氨基或其它烷氧基取代, 而对于侧链部分可引入杂环基团, 只有桥部分结构变化少有报道. 在对脞菌酯结构研究的基础上, 在酯基部分保持不变前提下, 我们在桥部分引入一些基团(如氯原子、叔丁基、硝基等), 并通过改变侧链部分的结构合成 2-甲氧亚胺基-(4 或 5-取代基-2-(1-(3 或 4-取代苯基)-E-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯化合物(Scheme 2). 合成步骤如下: 以取代甲苯为原料, 与草酰氯单甲酯反应生成傅克酰基化产物 2-羰基-2-(邻甲基苯基)乙酸甲酯(A), A 与甲氧基胺盐酸盐反应得到(Z/E) 2-(甲氧亚胺基)-2-(邻甲基苯基)乙酸甲酯(B), B 与溴单质反应得到中间体(Z/E) 2-(2-溴甲基)苯基-2-甲氧亚胺基乙酸甲酯(C). E-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基苯基)乙酸甲酯(E)用硝酸硝化得到中间体 E-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-5-硝基苯基)乙酸甲酯(F). 中间体 C 和 F 与芳香酮脞经过缩合反应生成甲氧亚胺基-(4 或 5-取代基-2-(1-(3 或 4-取代苯基)-E-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯化合物(D, E 和 G), H 可以从 G1 还原得到. 所得新化合物均通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, IR 和 HRMS 等确证. 生物活性测试表明部分目标化合物比脞菌酯有更高的杀菌活性.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

1.1.1 傅克酰基化反应

在取代甲苯傅克酰基化制备中间体 A 时要控制好

Scheme 2

表 1 目标化合物结构
Table 1 Structure of the title compounds

化合物	R ¹	Ar ²	构型	化合物	R ¹	Ar ² 或 Ar ³	构型
D1	4-Cl		(E, E)	E6	3-C(CH ₃) ₃		(E, E)
D2	4-Cl		(E, E)	G1			(E, E)
E1	3-C(CH ₃) ₃		(E, Z)	G2			(E, E)
E2	3-C(CH ₃) ₃		(E, E)	G3			(E, E)
E3	3-C(CH ₃) ₃		(E, Z)	G4			(E, E)
E4	3-C(CH ₃) ₃		(E, E)	G5			(E, E)
E5	3-C(CH ₃) ₃		(E, Z)	H			(E, E)

温度, 否则会生成较多的副产物, 从而导致目标产物难以分离. 从表 2 可以看出在温度 20~25 °C 时反应效果最佳. 同时影响反应的另一个重要因素是 AlCl₃ 的量, AlCl₃ 是底物的 1.5 equiv. 时最佳(表 3), 产率可达到 83%.

表 2 反应温度对反应产率的影响

Table 2 Reaction yield at different temperature

t/°C	-5	0	5	10	15	20	25	30
Yield/%	73	74	76	76	77	84	83	79

表 3 氯化铝的量对反应产率的影响

Table 3 Reaction yield at different amount of AlCl₃

AlCl ₃ /equiv.	1.1	1.3	1.5	1.7	1.9
Yield/%	70	78	83	83	83

1.1.2 缩合反应

在溴代中间体和芳香酮肟脱水缩合过程中, 以 DMF 作溶剂时从表 4 中可以看到 Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaH 作碱时效果均较好, 使用 Na₂CO₃ 和 NaOH 时收率降低^[9]. 最终综合考虑收率和价格因素, 选择 K₂CO₃ 作为缩合反应的碱. 另外当 K₂CO₃ 与取代苯乙酮肟的物质的量比是 1.5 时反应产率可达到 82%.

表 4 碱的种类和用量对反应产率的影响

Table 4 Reaction yields based on different bases

碱	Na ₂ CO ₃			K ₂ CO ₃			Cs ₂ CO ₃			NaH			NaOH		
物质的量比	1	1.5	2	1	1.5	2	1	1.5	2	1	1.5	2	1	1.5	2
Yield/%	65	69	69	73	82	82	75	85	85	69	83	83	60	72	72

1.1.3 目标化合物构型的确定

从实验部分可知 2-羰基-(2-甲基-4-叔丁基苯基)乙酸甲酯(A2)与甲氧基胺盐酸盐反应的产物甲氧亚胺基-(2-甲基-4-叔丁基苯基)乙酸甲酯有两种构型(B2 或 B2'), 它们的溴化产物(C2 或 C3)与间三氟甲基苯乙酮肟反应, 得到两种不同构型的产物 E1 或 E2. 通过 X 衍射分别得到了它们的单晶结构(图 1 和图 2), 确定了它们的构型: E1 为(E, Z)构型, E2 为(E, E)构型, 单晶的衍射数据已经存于剑桥晶体数据库(E1 的 CCDC 号是 976161, E2 的 CCDC 号是 976162). 同样地, 其它产物的构型也可以推断出来.

1.2 目标化合物的杀菌活性及构效关系讨论

以肟菌酯为先导化合物, 考虑到电性作用, 空间效应以及基团自身结构特点对化合物活性的影响, 我们在

图 1 E1 的单晶结构

Figure 1 Crystal structure of E1

桥结构苯环部位引入氯原子(如 **D1** 和 **D2**)、叔丁基(如 **E1**~**E6**)、硝基(如 **G1**~**G5**)和氨基(如 **H**)等基团. 杀菌活性结果表明: 桥部分苯环上卤素、氨基、硝基的引入使得部分化合物的杀菌活性在同等剂量下高于脲菌酯, 如引入氯的 **D1** 和 **D2** 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 剂量下对黄灰灰霉有很高的抑菌活性, 引入氨基的 **H** 在 50 和 25 $\mu\text{g/mL}$ 剂量

图 2 E2 的单晶结构

Figure 2 Crystal structure of **E2**

下相对于肪菌酯对油菜菌核也有很高的杀菌抑制率,然而叔丁基的引入对杀菌活性的提高没有起到明显的效果.

酯基部分的构型对杀菌活性的影响很大,从表 5 可以看到 *E* 式化合物(**E2**, **E4**, **E6**)在活性上(除黄瓜灰霉外)要明显地高于其对应异构体(**E1**, **E3**, **E5**). 对于酯基部分为 *E* 式的衍生物,当桥部分有较小的基团修饰时,杀

表 5 杀菌活性测试

Table 5 The test of bactericidal activity

化合物	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	相对抑制率/%					
		番茄早疫	小麦赤霉	辣椒疫霉	黄瓜灰霉	油菜菌核	水稻纹枯
D1	50	50.0	80.0	55.6	100.0	30.0	57.4
	25	43.8	60.0	29.4	44.3	29.1	40.7
D2	50	50.0	73.3	27.8	100.0	83.3	65.6
	25	43.8	60.0	25.5	45.9	52.3	52.3
E1	50	33.3	33.3	22.2	0.0	0.0	31.1
E2	50	50.0	66.7	33.3	72.7	23.3	49.2
	25	43.8	46.7	23.5	36.1	9.3	43.0
E3	50	50.0	40.0	25.0	95.5	16.7	55.7
E4	50	61.1	73.3	25.0	45.5	56.7	55.7
	25	40.6	50.0	25.5	27.9	53.5	51.2
E5	50	38.9	53.3	38.9	77.3	0.0	41.0
E6	50	50.0	73.3	58.3	45.5	46.7	55.7
	25	46.9	60.0	27.5	24.6	46.5	46.5
G1	50	58.8	31.3	52.4	62.5	39.0	50.7
	25	52.9	31.3	42.9	43.8	30.5	45.1
G2	50	58.8	75.0	57.1	62.5	55.9	49.3
	25	47.1	56.3	47.6	56.3	45.8	45.1
G3	50	64.7	62.5	57.1	68.8	69.5	56.3
	25	58.8	50.0	42.9	31.3	55.9	49.3
G4	50	64.7	43.8	57.1	31.3	13.6	31.0
	25	58.8	37.5	47.6	31.3	10.2	11.3
G5	50	70.6	56.3	57.1	93.8	44.1	47.9
	25	47.1	56.3	47.6	87.5	42.4	45.1
H	50	54.5	71.4	54.2	55.9	93.0	48.1
	25	45.4	64.3	33.3	44.1	90.1	43.2
脲菌酯	50	50.0	60.0	38.9	36.4	13.3	42.6
	25	46.9	53.3	33.3	32.8	10.4	23.3

菌活性都有一定程度的提高,由此我们初步推断相对于电子效应而言,空间效应对酯基部分的影响可能更大一些.同时在桥部分引入的体积较小的基团(如Cl或NH₂),这对杀菌活性的提高起到了较大的作用.如在同等剂量下**D1**,**D2**对黄瓜灰霉病菌的杀菌性,**D2**,**H**对油菜菌核病菌的杀菌性都超过了脞菌酯.但是侧链骨架的变化对杀菌活性没有明显的影响.

2 结论

本文以取代甲苯为初始原料,对脞菌酯桥联结构和侧链结构进行修饰和改造,合成了一系列甲氧亚胺基-(4或5-取代基-2-(1-(3或4-取代苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯化合物,并对其进行了杀菌活性测试.生物活性实验表明在同等剂量下部分目标化合物比脞菌酯有更高的杀菌活性.通过对化合物结构和杀菌活性之间关系的分析,当在桥联结构中引入体积较小的氯原子时,化合物表现为较好的杀菌活性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Brucker 300M, 400M 型核磁共振仪(CDCl₃ 为氘代试剂, TMS 为内标); Varian QFT-ESI 型高分辨质谱仪; Brucker-Equinox 55 型红外吸收光谱仪(KBr 压片法); 柱层析使用的硅胶(青岛海洋化工厂); 实验试剂和原料均为分析纯或化学纯; 均经过常规处理后使用.

3.2 实验方法

3.2.1 2-羰基-(2-甲基-5-氯苯基)乙酸甲酯(**A1**)的合成

在 100 mL 四口烧瓶中,加入 3.80 g (30 mmol)对氯甲苯, 20 mL 二氯甲烷, 8.58 g (65 mmol)氯化铝于 10~15 °C 下搅拌 20 min, 在此温度下慢慢分批滴加 3.80 g (31 mmol)草酰氯单甲酯, 滴毕在室温(20~25 °C)下反应 1 h, TLC 检测反应完全. 将体系倒入冰水中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤至中性, 分液并萃取, 水相再用 5 mL×2 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 脱溶. 粗产品经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=100:1]得 4.39 g 淡黄色油状液体 **A1**, 产率 69%^[20]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (s, 1H, Ar-H), 7.34~7.32 (m, 2H, Ar-H), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 186.49, 163.62, 137.54, 135.29, 132.81, 131.93, 130.92, 130.33, 53.26, 20.69; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀ClO₃ [M+H]⁺ 213.0316, found 213.0318.

用同样的方法合成了 2-羰基-(2-甲基-4-叔丁基苯基)乙酸甲酯(**A2**). 黄色液体, 产率 92%. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (d, ³J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (dd, ³J_{H-H}=8.4 Hz, ⁴J_{H-H}=1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 2.62 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 188.08, 165.24, 157.79, 141.44, 132.67, 129.61, 128.38, 123.04, 52.65, 35.13, 30.93, 21.92. HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₉O₃ [M+H]⁺ 235.1329, found 235.1329.

3.2.2 *E*-2-甲氧亚胺基-(2-甲基-5-氯苯基)乙酸甲酯(**B1**)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中,加入 0.96 g (4.5 mmol) 2-羰基-(2-甲基-5-氯苯基)乙酸甲酯(**A1**), 20 mL 甲醇, 0.50 g (6 mmol)甲氧基胺盐酸盐, 0.53 g (6.5 mmol)醋酸钠加热回流, 1.5 h 后, TLC 检测反应完全. 冷却至室温, 向体系持续通入干燥的 HCl 气体, 1 h 后停止反应. 将反应体系脱去甲醇. 用饱和碳酸氢钠溶液将体系洗涤至中性, 加入 10 mL 水和 15 mL 乙酸乙酯分液并萃取, 水相用 5 mL×2 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 脱溶, 粗产品经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=50:1]得 0.93 g 白色固体, 产率 86%^[17,21]. m.p. 72~73 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (d, ³J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (dd, ³J_{H-H}=8.4 Hz, ⁴J_{H-H}=1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (d, ⁴J_{H-H}=1.2 Hz, 1H, Ar-H), 4.08 (s, 1H, NOCH₃), 3.88 (s, 1H, CO₂CH₃), 2.35 (s, 1H, Ar-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.95, 147.67, 136.54, 131.49, 130.38, 129.49, 129.30, 129.13, 64.03, 53.11, 20.89; IR (KBr) ν: 3053, 2985, 2943, 1744, 1589, 1471 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₃ClNO₃ [M+H]⁺ 242.0578, found 242.0578.

用同样的方法合成 **B2** 和 **B3**.

Z-2-甲氧亚胺基-(2-甲基-4-叔丁基苯基)乙酸甲酯(**B2**): 黄色液体, 产率 22%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.31~7.21 (m, 3H, Ar-H), 4.00 (s, 3H, NOCH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.07, 152.92, 151.06, 136.93, 128.70, 128.46, 126.87, 123.04, 62.95, 52.32, 34.63, 31.17, 21.35. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 264.1591, found 264.1594.

E-2-甲氧亚胺基-(2-甲基-4-叔丁基苯基)乙酸甲酯(**B3**): 黄色液体, 产率 81%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.26~7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.05 (d, ³J_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.04 (s, 3H, NOCH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.18 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.84, 152.18, 150.19, 135.57, 127.74, 127.24, 127.05, 122.59, 63.71, 52.98, 34.62, 31.26, 19.91. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 264.1597,

found 264.1594.

3.2.3 *E*-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-5-氯苯基)乙酸甲酯(**C1**)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 0.36 g (1.5 mmol) *E*-2-甲氧亚胺基-(2-甲基-5-氯苯基)乙酸甲酯(**B1**)和 10 mL 苯搅拌溶解, 再向体系中加入 3 mL 水, 0.13 g (1.5 mmol) 二氧化锰和 0.12 g (1.5 mmol) 乙酸钠, 光照条件下滴加 0.24 g (1.53 mmol) 溴素(5 mL 苯稀释), 滴毕反应 8 h 后溶液由红棕色变为淡黄色, TLC 监测反应完成. 反应液过滤除去锰氧化物, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤至中性, 分液, 萃取, 水相用 5 mL $\times$ 2 苯萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 脱溶, 粗产品经柱层析[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=100:1]得 0.28 g 白色固体, 产率 87%^[22-24]. m.p. 68~70 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.43~7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.24 (d, ⁴*J*_{H-H}=1.6 Hz, 1H, Ar-H), 4.46 (s, 2H, BrCH₂), 4.08 (s, 3H, NOCH₃), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 162.64, 146.90, 136.40, 132.49, 131.24, 130.54, 130.21, 129.87, 64.13, 53.17, 31.80; IR (KBr) ν : 3748, 3031, 2952, 2829, 1739, 1605, 1588 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂BrClNO₃ [M+H]⁺ 319.9680, found 319.9684.

用同样的方法合成 **C2** 和 **C3**.

Z-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-4-叔丁基苯基)乙酸甲酯(**C2**): 黄色液体, 产率 90%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.49 (d, ⁴*J*_{H-H}=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (dd, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, ⁴*J*_{H-H}=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.81 (s, 2H, BrCH₂), 4.06 (s, 3H, NOCH₃), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.59, 153.57, 149.91, 136.39, 129.31, 129.05, 126.34, 125.89, 63.20, 52.55, 34.81, 32.43, 31.06. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₁BrNO₃ [M+H]⁺ 342.0702, found 342.0699.

E-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-4-叔丁基苯基)乙酸甲酯(**C3**): 黄色液体, 产率 92%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.47 (s, 1H, Ar-H), 7.38 (d, ³*J*_{H-H}=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.35 (s, 2H, BrCH₂), 4.06 (s, 3H, NOCH₃), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.39, 152.90, 149.12, 135.27, 128.46, 127.36, 127.22, 125.63, 63.83, 53.08, 34.80, 31.58, 31.17. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₁BrNO₃ [M+H]⁺ 342.0700, found 342.0699.

3.2.4 *E*-甲氧亚胺基-(5-氯-2-(1-(3-三氟甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**D1**)的合成

在干燥的 25 mL 烧瓶中加入 0.11 g (0.52 mmol) 间三氟甲基苯乙酮肟, 0.14 g (1.04 mmol) 无水碳酸钾和 2 mL

DMF, 于室温下搅拌 1 h 后, 向体系中滴 0.16 g (0.5 mmol) *E*-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-5-氯苯基)乙酸甲酯(**C1**)的 2 mL DMF 溶液, 滴加过程中温度稍有上升, 滴毕继续反应 5 h, TLC 监测反应完成. 将混合液倒入冰水中, 氯化铵溶液洗涤至中性, 10 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相干燥, 过滤, 脱溶. 粗品经柱层析[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=80:1]得 0.18 g 白色固体, 产率 81%^[25]. m.p. 88~89 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.81 (d, ³*J*_{H-H}=7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (d, ³*J*_{H-H}=7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (t, ³*J*_{H-H}=7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (d, ³*J*_{H-H}=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (dd, ³*J*_{H-H}=8.0 Hz, ⁴*J*_{H-H}=1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (d, ⁴*J*_{H-H}=1.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.24 (s, 2H, OCH₂), 4.05 (s, 3H, NOCH₃), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.28 (s, 3H, N=CCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 162.79, 154.07, 147.40, 137.17, 136.61, 131.86, 130.88 (q, ²*J*_{C-F}=32.7 Hz), 129.78, 129.70, 129.46, 129.27, 128.90, 125.74 (q, ³*J*_{C-F}=3.6 Hz), 123.70 (q, ¹*J*_{C-F}=272.5 Hz), 122.88 (q, ³*J*_{C-F}=3.8 Hz), 75.24, 64.01, 53.08, 12.79; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -62.70; IR (KBr) ν : 2946, 2880, 2830, 1744, 1608, 1589 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₈ClF₃N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 465.0795, found 465.0805.

用同样的方法合成了 **D2**, **E1**~**E6**.

E-甲氧亚胺基-(5-氯-2-(1-(4-氯苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**D2**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 79~81 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (d, ³*J*_{H-H}=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.43 (d, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (dd, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, ⁴*J*_{H-H}=1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (d, ³*J*_{H-H}=8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.25 (d, ⁴*J*_{H-H}=1.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.21 (s, 2H, OCH₂), 4.05 (s, 3H, NOCH₃), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.24 (s, 3H, N=CCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 162.75, 154.30, 147.37, 136.71, 135.19, 134.81, 131.84, 130.27, 129.70, 129.44, 128.60, 127.37, 75.06, 64.05, 53.12, 12.79; IR (KBr) ν : 3465, 2943, 2883, 1747, 1608, 1591 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₈ClF₃N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 431.0534, found 431.0541.

Z-甲氧亚胺基-(4-叔丁基-2-(1-(3-三氟甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**E1**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 69 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 (s, 1H, Ar-H), 7.83 (d, ³*J*_{H-H}=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.63~7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (t, ³*J*_{H-H}=7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (dd, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, ⁴*J*_{H-H}=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (d, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.50 (s, 2H, OCH₂), 4.02 (s, 3H, NOCH₃), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.34 (s, 3H, N=CCH₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ :

163.80, 153.69, 153.02, 150.41, 137.39, 136.87, 130.86 (q, $^2J_{\text{C-F}}=32.3$ Hz), 129.27, 128.87, 128.82, 128.49, 126.39, 125.96, 125.59 (q, $^3J_{\text{C-F}}=3.5$ Hz), 124.75, 124.04 (q, $^1J_{\text{C-F}}=271.0$ Hz), 122.87 (q, $^3J_{\text{C-F}}=3.9$ Hz), 74.66, 63.13, 52.39, 34.84, 31.12, 12.75; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.67; IR (KBr) ν : 3447, 2969, 2941, 2824, 1737, 1606, 1586 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 487.1810, found 487.1821.

E-甲氧亚氨基-(4-叔丁基-2-(1-(3-三氟甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**E2**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 89~90 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (s, 1H, Ar-H), 7.79 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (d, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.15 (s, 2H, OCH_2), 4.04 (s, 3H, NOCH_3), 3.82 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.22 (s, 3H, CNCH_3), 1.35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.58, 153.56, 152.29, 149.76, 137.30, 135.41, 130.78 (q, $^2J_{\text{C-F}}=31.7$ Hz), 129.28, 128.85, 128.38, 126.89, 126.15, 125.59 (q, $^3J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 124.90, 124.0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=269.4$ Hz), 122.88 (q, $^3J_{\text{C-F}}=3.9$ Hz), 75.55, 63.74, 52.88, 34.77, 31.23, 12.53; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.68; IR (KBr) ν : 3458, 2966, 2937, 2868, 2818, 1737, 1610, 1588 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 487.1808, found 487.1821.

Z-甲氧亚氨基-(4-叔丁基-2-(1-(4-氯苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**E3**): 黄色液体, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62~7.56 (m, 3H, Ar-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.34~7.27 (m, 3H, Ar-H), 5.47 (s, 2H, OCH_2), 4.01 (s, 3H, NOCH_3), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.30 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.81, 154.00, 152.96, 150.46, 137.09, 135.04, 128.79, 128.57, 127.38, 126.18, 125.84, 124.63, 74.51, 63.13, 52.39, 34.85, 31.14, 12.76. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 453.1556, found 453.1557.

E-甲氧亚氨基-(4-叔丁基-2-(1-(4-氯苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**E4**): 黄色液体, 产率 87%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.48 (d, $^4J_{\text{H-H}}=1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.14 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.12 (s, 2H, OCH_2), 4.03 (s, 3H, NOCH_3), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.18 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl_3) δ : 163.54, 153.86, 152.22, 149.79, 135.60, 135.01, 134.95, 128.53, 128.41, 127.40, 126.87, 126.03, 124.81, 75.38, 63.72, 52.86, 34.78, 31.27, 12.55. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 453.1549, found 453.1557.

Z-甲氧亚氨基-(4-叔丁基-2-(1-(4-甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**E5**): 黄色液体, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (d, $^4J_{\text{H-H}}=1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 5.47 (s, 2H, OCH_2), 4.01 (s, 1H, NOCH_3), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.35 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.31 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.87, 155.14, 152.93, 150.53, 139.07, 137.43, 133.85, 129.11, 128.74, 126.12, 126.04, 125.76, 124.50, 74.32, 63.13, 52.38, 34.87, 31.17, 21.30, 12.98; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 433.2101, found 433.2103.

E-甲氧亚氨基-(4-叔丁基-2-(1-(4-甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**E6**): 黄色液体, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.42 (m, 3H, Ar-H), 7.38 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.12 (s, 2H, OCH_2), 4.03 (s, 3H, NOCH_3), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.35 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.19 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.58, 155.01, 152.17, 149.82, 139.04, 135.80, 133.76, 129.06, 128.34, 126.79, 126.04, 125.98, 124.69, 75.13, 63.73, 52.87, 34.79, 31.28, 21.29, 12.76. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 433.2101, found 433.2103.

3.2.5 *E*-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-5-硝基苯基)乙酸甲酯(**F**)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 5.72 g (0.02 mol) *E*-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基苯基)乙酸甲酯(**E**)和 20 mL 浓硫酸, 在冰盐浴下搅拌溶解. 配制混合酸[65%硝酸 2.00 g (0.02 mol)和 4 mL 浓硫酸混合]并将混酸慢慢滴入体系中, 在 -5~5 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加. 滴毕, 继续反应 20 min, TLC 检测反应完全. 将体系慢慢倒入冰水中析出黄色固体, 过滤, 洗涤, 干燥并用乙酸乙酯和石油醚重结晶得 5.8 g 黄色固体, 产率 87%. m.p. 77~79 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.8$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (d, $^3J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.68 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 4.34 (s, 2H, BrCH_2), 4.10 (s, 3H, NOCH_3), 3.92 (s, 3H, CO_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl_3) δ : 162.35, 147.45, 146.79, 142.84, 131.69, 131.31, 124.65, 124.31, 64.32, 53.41, 28.55; IR (KBr) ν : 3678, 3104, 3045, 2952, 1718, 1612, 1582, 1528 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.9927, found 330.9924.

3.2.6 *E*-甲氧亚氨基-(5-硝基-2-(1-(3-三氟甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**G1**)的合成

在干燥的 100 mL 烧瓶中加入 0.38 g (1.85 mmol) 间三氟甲基苯乙酮肟, 0.56 g (4 mmol) 无水碳酸钾和 3 mL DMF, 于室温下搅拌 1 h 后, 向体系中滴加 0.66 g (2 mmol) *E*-2-甲氧亚胺基-(2-溴甲基-5-硝基苯基)乙酸甲酯(**F**)的 3 mL DMF 溶液, 滴加过程中温度稍有上升, 滴毕继续反应 5 h, TLC 监测反应完成. 将混合液倒入冰水中, 氯化铵溶液洗涤至中性, 10 mL $\times$ 2 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相干燥, 过滤, 脱溶. 粗品经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=100:1] 得 0.61 g 黄色固体, 产率 72%. m.p. 109~110 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (s, 1H, Ar-H), 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.77 (d, $^3J_{\text{H-H}}=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (d, $^3J_{\text{H-H}}=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 5.20 (s, 2H, OCH_2), 4.05 (s, 3H, NOCH_3), 3.86 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.27 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.52, 154.69, 147.34, 147.21, 143.88, 136.76, 130.53 (q, $^2J_{\text{C-F}}=34.1$ Hz), 129.31, 129.27, 128.95, 125.94 (q, $^3J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 124.22, 124.20, 123.94 (q, $^1J_{\text{C-F}}=269.8$ Hz), 122.90 (q, $^3J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 73.72, 64.19, 53.17, 12.64; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.72; IR (KBr) ν : 3685, 3082, 2943, 2864, 1745, 1586, 1528 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1225, found 454.1220.

用同样的方法合成了 **G2**~**G5**:

E-甲氧亚氨基-(5-硝基-2-(1-(4-氯苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**G2**): 黄色固体, 产率 79%. m.p. 85~87 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (d, $^4J_{\text{H-H}}=2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.31 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 5.16 (s, 2H, OCH_2), 4.04 (s, 3H, NOCH_3), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.21 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.50, 154.95, 147.37, 147.16, 144.07, 135.43, 134.39, 130.66, 129.23, 128.61, 127.39, 124.24, 124.17, 73.56, 64.18, 53.17, 12.61; IR (KBr) ν : 3075, 2951, 1716, 1610, 1579, 1529 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.0959, found 420.0957.

E-甲氧亚氨基-(5-硝基-2-(1-(4-甲基苯基)-*E*-亚乙基

胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**G3**): 黄色固体, 产率 81%. m.p. 73~74 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (d, $^4J_{\text{H-H}}=2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.15 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 5.16 (s, 2H, OCH_2), 4.04 (s, 3H, NOCH_3), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.35 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.22 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.51, 156.02, 147.42, 147.08, 144.40, 139.48, 133.18, 130.59, 129.19, 129.11, 126.02, 124.19, 124.13, 73.34, 64.17, 53.16, 21.27, 12.77; IR (KBr) ν : 3693, 2942, 1727, 1522, 1459 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1510, found 400.1503.

E-甲氧亚氨基-(5-硝基-2-(1-(3-硝基-4-甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**G4**): 黄色固体, 产率 89%. m.p. 142~143 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, Ar-H), 8.07 (s, 1H, Ar-H), 7.73 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, OCH_2), 4.05 (s, 3H, NOCH_3), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.59 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.25 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.52, 153.73, 149.29, 147.32, 147.23, 143.76, 135.15, 134.46, 132.87, 130.72, 130.07, 129.25, 124.24, 124.21, 122.14, 73.79, 64.22, 53.22, 20.27, 12.42; IR (KBr) ν : 3694, 3072, 2954, 2862, 1745, 1612, 1585, 1521 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1356, found 445.1354.

E-甲氧亚氨基-(5-硝基-2-(1-(4-氟苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**G5**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 142~143 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8.6$ Hz, $^4J_{\text{H-H}}=2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (d, $^4J_{\text{H-H}}=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60~7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.07~6.99 (m, 2H, Ar-H), 5.16 (s, 2H, OCH_2), 4.04 (s, 3H, NOCH_3), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.22 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.53 (d, $^1J_{\text{C-F}}=248.1$ Hz), 162.51, 155.04, 147.39, 147.15, 144.17, 132.11 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.2$ Hz), 130.64, 129.21, 127.99 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.2$ Hz), 124.24, 124.16, 115.40 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.6$ Hz), 73.48, 64.17, 53.16, 12.78; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -111.76; IR (KBr) ν : 3690, 3111, 3076, 2954, 1724, 1617, 1599, 1522 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1257, found 404.1252.

3.2.7 *E*-甲氧亚氨基-(5-氨基-2-(1-(3-三氟甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**H**)的合成

在 25 mL 圆底烧瓶中加入 0.45 g (1 mmol) *E*-甲氧亚氨基-(5-硝基-2-(1-(3-三氟甲基苯基)-*E*-亚乙基胺氧甲基)苯基)乙酸甲酯(**G1**)和 10 mL 冰乙酸, 加热搅拌溶解. 分批加入 0.22 g (4 mmol)铁粉并在 60 °C 下反应 4 h, TLC 检测反应完成. 将反应液过滤除去铁粉及其混合物, 澄清液倒入冰水中有固体析出, 过滤, 洗涤, 干燥. 粗品经柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=30:1] 得 0.29 g 黄色固体, 产率 68%. m.p. 124 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.79 (d, ³*J*_{H-H}=7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (d, ³*J*_{H-H}=7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (t, ³*J*_{H-H}=7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, ³*J*_{H-H}=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (dd, ³*J*_{H-H}=8.2 Hz, ⁴*J*_{H-H}=1.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (d, ⁴*J*_{H-H}=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 5.01 (s, 2H, BrCH₂), 4.04 (s, 3H, NOCH₃), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.76 (s, 2H, NH₂), 2.18 (s, 3H, N=CCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.39, 153.18, 149.67, 146.25, 137.40, 131.44, 130.91, 130.75 (q, ²*J*_{C-F}=32.5 Hz), 129.26, 128.80, 125.50 (q, ³*J*_{C-F}=3.4 Hz), 125.34, 124.04 (q, ¹*J*_{C-F}=270.8 Hz), 122.87 (q, ³*J*_{C-F}=3.6 Hz), 115.90, 114.69, 74.89, 63.80, 52.87, 12.48; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.67; IR (KBr) ν: 3476, 3382, 2954, 2879, 1730, 1622, 1590, 1505 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₁F₃N₃O₄ [M+H]⁺ 424.1475, found 424.1479.

4 杀菌活性测试方法

杀菌活性测试以番茄早疫病菌、小麦赤霉病菌、辣椒疫霉病菌、黄瓜灰霉病菌、油菜菌核病菌和水稻纹枯病菌作为测试对象, 使用菌体生长速率测定法^[26], 48 h 后调查各处理菌盘扩展直径, 求平均值, 与空白对照比较计算相对抑菌率.

References

- [1] Beautelement, K.; Clough, J. M.; de Fraine, P. J.; Godfrey, C. R. A. *Pestic. Sci.* **1991**, *31*, 499.
- [2] Sauter, H.; Steglich, W.; Anke, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1329.
- [3] Lu, C.-Z.; Liu, J.-H.; Du, X.-H. *Agrochemicals* **2011**, *50*, 187 (in Chinese).
(陆翠军, 刘建华, 杜晓华, 农药, **2011**, *50*, 187.)
- [4] Zhao, P. *Pestic. Alerts* **2012**, *25* (in Chinese).
- [5] Li, M.; Liu, C.-L.; Yang, J.-C.; Zhang, J.-B.; Li, Z.-N.; Zhang, H.; Li, Z.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2664.
- [6] Hua, N.-Z. *Modern Agrochem.* **2013**, *12*, 6 (in Chinese).
(华乃震, 现代农药, **2013**, *12*, 6.)
- [7] Sun, R.-F.; Lu, M.-Y.; Chen, L.; Li, Q.-S.; Song, H.-B.; Bi, F.-C.; Huang, R.-Q.; Wang, Q.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11376.
- [8] Zhang, X.; Gao, Y.-X.; Liu, H.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 2627.
- [9] Chai, B.; Wen, C.; Chen, X.-D.; Li, Z.-C. *Agrochemicals* **2013**, *52*, 258.
(柴兵, 闻冲, 陈晓东, 李宗成, 农药, **2013**, *52*, 258.)
- [10] Chung, W. H.; Deepak, S. A.; Ishii, H. *J. Gen. Plant Pathol.* **2013**, *79*, 128.
- [11] Huang, W.; Zhao, P.-L.; Liu, C.-L.; Chen, Q.; Liu, Z.-M.; Yang, G.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 3004.
- [12] Zhao, P.-L.; Zhang, B.; Wang, Y.-Z.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 875 (in Chinese).
(赵培亮, 章博, 王亚洲, 杨光富, 有机化学, **2008**, *28*, 875.)
- [13] Bostanian, N. J.; Larocque, N. *Phytoparasitica* **2011**, *29*, 215.
- [14] Li, Q. *M.S. Thesis*, Tongji University, Shanghai, **2007** (in Chinese).
(李倩, 硕士论文, 同济大学, 上海, **2007**.)
- [15] Wang, X.-Y.; Xue, X.-P.; Pang, Y.-P.; Chen, P.-Y.; Min, N.-N.; Dou, Y.-L. *J. Jilin Agric. Sci.* **2013**, *38*, 49 (in Chinese).
(王献友, 薛潇沛, 庞艳萍, 陈培云, 闵娜娜, 窦玉蕾, 吉林农业科学, **2013**, *38*, 49.)
- [16] Zhao, P.; Yan, Q.-X.; Li, X.; Zhang, M.-H. *Agrochemicals* **2011**, *50*, 547 (in Chinese).
(赵平, 严秋旭, 李新, 张敏恒, 农药, **2011**, *50*, 547.)
- [17] Liu, C.-L.; Zhang, L.-X.; Wang, C.-M.; She, Y.-H. *Pesticides* **1998**, *37*, 1 (in Chinese).
(刘长令, 张立新, 汪灿明, 余永红, 农药, **1998**, *37*, 1.)
- [18] Liu, A.-P.; He, H.-J.; Liu, X.-P.; He, L.; Hu, C.-H.; Wei, Z.-Z.; Hu, Z.-B.; Hang, M.-Z.; Ou, X.-M.; Su, S.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1381 (in Chinese).
(柳爱平, 何海军, 刘兴平, 何莲, 胡春华, 魏振中, 胡志彬, 黄明智, 欧晓明, 苏胜培, 有机化学, **2009**, *29*, 1381.)
- [19] Pascual, A.; Ziegler, H.; Trah, S.; Ertl, P.; Winkler, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1381.
- [20] Kuroda, Y.; Yamada, M.; Tabushi, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1409.
- [21] Chen, C.; Liu, A.-P.; Mao, C.-H.; Liu, X.-P. *Fine Chem. Intermed.* **2004**, *34*, 25 (in Chinese).
(陈灿, 柳爱萍, 毛春辉, 刘兴平, 精细化工中间体, **2004**, *34*, 25.)
- [22] Kikuchi, D.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6023.
- [23] Jiri, H.; Illia, P.; Milos, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3533.
- [24] Judd, L. W.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2227.
- [25] Xu, P.-P. *M.S. Thesis*, Huazhong Normal University, Hubei, **2012** (in Chinese).
(徐平平, 硕士论文, 华中师范大学, 湖北, **2012**.)
- [26] Zhang, X.; Zhang, Y.-J.; Chen, Y.; Zhou, M.-G. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2008**, *10*, 41 (in Chinese).
(张晓, 张艳军, 陈雨, 周明国, 农药学报, **2008**, *10*, 41.)

(Cheng, F.)