2-(烷基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮的合成与杀菌活性

肖炎双 张建军 闫晓静 董燕红 袁会珠
梁晓梅* 王道全(中国农业大学应用化学系 北京 00193)
(中国农业科学院植物保护研究所 北京 100193)

摘要 以蒽醌为原料, 经 Schmidt 重排为 5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮, 再经氯磺酰化和胺化合成了一系列新颖的 2-(烷基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮。结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和高分辨质谱确证。初步的生测结果表明, 它们对棉花立枯病菌、油菜菌核病菌和芦笋茎枯病菌具有一定的杀菌活性。其中, 2-(3-三氟甲基-4-溴苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4u**)对芦笋茎枯病菌有良好的杀菌活性, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下抑制率达 96.3%, 与对照药剂百菌清基本相当(在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下的抑制率为 98.8%)。初步的构效关系分析指出, 氟原子的引入有利于杀菌活性的提高。

关键词 5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮; 2-(烷基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮; 合成; 杀菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Alkylaminosulfonyl-5,6-dihydro-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione

Xiao, Yanshuang Zhang, Jianjun Yan, Xiaojing Dong, Yanhong Yuan, Huizhu
Liang, Xiaomei* Wang, Daoquan(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)
(Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193)

Abstract A series of novel 2-(alkylaminosulfonyl)-5,6-dihydro-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione derivatives were synthesized starting from anthraquinone by Schmidt rearrangement to 5,6-dihydro-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione, followed by chlorosulfonylation and amination. Their structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and high-resolution mass spectrometry (HRMS). The preliminary bioassay showed that compounds have some fungicidal activity against *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* and *Phomopsis asparagi*. Among them, 2-(3-trifluoromethyl-4-bromophenylaminosulfonyl)-5,6-dihydro-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione (**4u**) has good fungicidal activity against *Phomopsis asparagi* and the inhibition rate reached 96.3% at 50 $\mu\text{g/mL}$, and is comparable with commercial fungicide chlorothalonil. The preliminary structure-activity relationship analysis indicated that introduction of fluorine is favorable to the increase of the activity.

Keywords 5,6-dihydro-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione; 2-(alkylaminosulfonyl)-5,6-dihydro-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione; synthesis; fungicidal activity

磺酰胺类化合物具有广泛的生物活性, 磺胺(sulfanilamide, **a**)作为医用杀菌剂用于防止革兰氏阳性菌已为人们所熟知^[1]。磺酰胺类化合物也用作农用杀菌剂, 如磺菌胺(flusulfamide, **b**)用于防治十字花科蔬菜的根肿病^[2,3]; 氰霜唑(cyazofamide, **c**)用于防治土豆、番茄

晚疫病^[4,5]。各种具有农药活性的磺酰胺类化合物曾被报道。例如 α -氧代环烷基磺酰胺(**d**)^[6,7]、12-烷基磺酰胺基十五内酯(内酰胺)(**e**)^[8]、苯甲酰基甲磺酰胺(**f**)^[9]和 *N*-(芳基磺酰氨基乙基)-1,6-己内酰胺(**g**)^[10]具有良好的杀菌活性; 4-芳氧乙(丙)酰氨基苯磺酰胺(**h**)^[11]、1,2,4-三

* E-mail: liangxiaomeim@163.com

Received July 3, 2014; revised August 20, 2014; published online August 29, 2014.

唑[1,5-*a*]嘧啶磺酰胺(**i**)^[12]和 *N*-(6-氯吡啶-3-基)羰基-2-取代芳基磺酰胺(**j**)^[13,14]具有良好的除草活性。另一方面,我们曾提出具有相近碳原子数的稠环和大中环可以相互替换,而不影响活性的假设,用二苯并氮杂草环替代具有良好杀菌活性的 12-炔氧氨基十五内酰胺(**k**)^[15]中的大环部分,设计合成了一系列 11-(炔氧氨基)-5,6-二氢-二苯并[*b,e*]氮杂草-6-酮衍生物(**l**)^[16]。生测结果表明,它们不但保持了良好的杀菌活性,部分化合物的活性还略高于原先导化合物大环内酰胺衍生物。

基于上述事实,本文将磺酰胺基引入到 5,6-二氢-二苯并[*b,e*]氮杂草-6,11-二酮(**2**)分子中,合成了一系列 2-(炔基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[*b,e*]氮杂草-6,11-二酮衍生物 **4**。本文报道它们的合成和杀菌活性。化合物 **4** 的合成路线见 Scheme 1。

1 结果和讨论

1.1 目标化合物 4 的合成

以蒽醌为原料采用 Schmidt 重排得到 5,6-二氢-二苯并[*b,e*]氮杂草-6,11-二酮(**2**), 该法产物单一, 后处理简单。化合物 **2** 与氯磺酸反应高收率(95%)地得到 5,6-二氢-二苯并[*b,e*]氮杂草-6,11-二酮-2-磺酰氯(**3**)。氯磺酸既是试剂, 也作溶剂, 氨基磺酸既是催化剂, 又起到防止产物进一步成酐的作用。最后, 加入氯化亚砷使反应完全。按本文方法得到的芳基磺酰氯不仅收率高, 且纯度高, 可不经纯化直接与胺反应得到目标化合物 **4**。在磺酰氯与胺反应合成磺酰胺的过程中, 部分取代苯胺分子带有吸电子基团, 如氟、三氟甲基、硝基等, 通常条件下反应不能发生, 需要对胺或磺酰氯进行活化。胺的活化可用强碱, 如丁基锂, 或将胺转化为三烷基硅基胺,

4a, $\text{R} = i\text{-C}_4\text{H}_9$; **4b**, $\text{R} = t\text{-C}_4\text{H}_9$; **4c**, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; **4d**, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; **4e**, $\text{R} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **4f**, $\text{R} = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **4g**, $\text{R} = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **4h**, $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **4i**, $\text{R} = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **4j**, $\text{R} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **4k**, $\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; **4l**, $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **4m**, $\text{R} = 2\text{-(}i\text{-C}_3\text{H}_7\text{)C}_6\text{H}_4$; **4n**, $\text{R} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **4o**, $\text{R} = 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **4p**, $\text{R} = 4\text{-CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; **4q**, $\text{R} = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$; **4r**, $\text{R} = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$; **4s**, $\text{R} = 2\text{-Me-5-FC}_6\text{H}_3$; **4t**, $\text{R} = 2\text{-F-3-ClC}_6\text{H}_3$; **4u**, $\text{R} = 3\text{-CF}_3\text{-4-BrC}_6\text{H}_3$; **4v**, $\text{R} = \beta\text{-C}_{10}\text{H}_{11}$

Scheme 1

以增强氨基的亲核性^[17]。采用吡啶型化合物作碱, 通过生成 *N*-磺酰吡啶盐可以活化磺酰氯^[18]。本文采用吡啶为溶剂, DMAP 为催化剂, 磺酰胺的收率均在 90%以上。

1.2 目标化合物 4 的波谱数据分析

目标化合物 **4** 的结构由 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 进行了表征。由 MS 分析获得的分子离子峰($\text{M} + \text{H}$)与计算值一致。在 ^1H NMR 中, 氮杂草环上 CONH 基团氢和 SO_2NH 基团氢的特征明显。CONH 基团氢的吸收峰均在低场, δ 在 11 以上; 当 R 为烷基(包括苄基)时, δ 在 11~11.2 之间, 而当 R 为芳基时, δ 在 11.4 以上。 SO_2NH 基团氢受 R 基团的影响显著, 当 R 为烷基(包括苄基)时, δ 在 7~8 之间, 其吸收峰被芳碳的吸收峰掩盖; 而当 R 为芳基时, δ 均在 9 以上, 并与苯环上取代基相关,

取代基为给电子基团时, 吸收峰在较高场, 取代基为吸电子基团时, 吸收峰在较低场, 其中, 三氟甲基的影响最甚, 例如化合物 **4o** (苯环上带有 1 个三氟甲基) 的 SO_2NH 基团氢的 δ 为 10.80, 而化合物 **4u** (苯环上带有一个三氟甲基和一个溴原子) 相应氢的 δ 高达 10.93. 在 ^{13}C NMR 中, 两个羰基(酮羰基和 CONH 基团羰基)碳的特征明显, 且与 R 是否为烷基或芳基关系不大, δ 分别在 165~167 之间和 190~192 之间, 其中 R 为对硝基苯基时(化合物 **4k**) δ 分别高达 166.77 和 191.50. 含氟化合物的 ^{13}C NMR 中, 存在的碳-氟偶合, 给氟原子的存在提供了证据. 氟原子不仅与直接相连的碳原子偶合, 还与相邻的碳原子偶合. 本文中碳氟偶合常数最大值超过 270 Hz(含三氟甲基的化合物 **4o**, **4u**).

1.3 目标化合物 4 的杀菌活性与构效关系

化合物 **4** 对三种植物病原菌菌丝生长的抑制作用见表 1. 数据表明, 化合物 **4** 对 3 种植物病原菌有一定的杀菌活性. 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 一半以上的化合物的抑制率超过 50%, 尤其对芦笋茎枯病菌活性较好, 并可观察到如下的结构-活性关系: R 为烷基(如化合物 **4a**~**4c**)时活性较差; R 为苯基或甲基单取代苯基(如 **4d**~**4g**)时活性较好, 但苯环上甲基增多时(如化合物 **4q**, **4r**)活性下降; R 为带有各种含氟取代基(F, F_3C , F_3CO 等)的苯基(如化合物 **4o**, **4p**, **4s**~**4u**)时活性均较好, 其中, 化合物 **4u** 的抑制率达到 96.3%, 与对照药剂百菌清基本相当(抑制率 98.8%), 说明氟原子的引入有利于杀菌活性的提高.

2 结论

以葱醌为原料, 经三步两锅合成了一系列 2-(烃基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮, 结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和高分辨质谱确证. 初步的生测结果表明, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 多数化合物对棉花立枯、油菜菌核和芦笋茎枯等 3 种植物病原菌的生长抑制率超过 50%, 说明用相同或相近原子数的稠环替代大环是新农药分子设计的一个可行的方法.

3 实验部分

Bruker DPX 300 型核磁共振仪, TMS 为内标, 溶剂为 $\text{DMSO}-d_6$; Thermo scientific Q-Exactive 质谱仪; Yanagimoto MFG CO 熔点测定仪, 温度计未经校正. 所用试剂均为化学纯或分析纯.

3.1 5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(2)的合成

按文献[9]的程序进行, 收率 95%, m.p. 258~259 $^{\circ}\text{C}$, 与文献值一致.

表 1 化合物 **4** 和对照药剂百菌清在 50 $\mu\text{g/mL}$ 下对三种植物病原菌菌丝生长的抑制作用

Table 1 Inhibition rate (%) of compounds **4** and chlorothalonil against three fungi at 50 $\mu\text{g/mL}$

Compd.	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	<i>Phomopsis asparagi</i>
4a	37.8	43.3	—7.8
4b	53.6	58.4	38.4
4c	49.4	55.4	6.6
4d	51.6	6.2	83.7
4e	51.9	48.4	89.5
4f	50.1	38.5	86.3
4g	51.0	17.4	66.0
4h	66.7	54.0	58.2
4i	54.7	74.9	52.7
4j	49.2	3.7	—3.1
4k	33.5	23.7	15.3
4l	40.2	39.1	47.9
4m	47.5	86.6	79.0
4n	36.2	68.3	66.9
4o	55.8	64.0	87.2
4p	63.2	79.2	72.2
4q	36.5	33.3	35.8
4r	74.9	40.9	65.9
4s	53.5	53.9	87.6
4t	59.2	74.0	83.7
4u	61.9	58.8	96.3
4v	61.8	38.2	41.1
百菌清			
Chlorothalonil	98.2	98.9	98.8

3.2 2-(烃基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(4)的合成通法

氮气保护下, 在 250 mL 三口圆底烧瓶中加入 100 mL 氯磺酸和 0.40 g 氨基磺酸, 加热至 90 $^{\circ}\text{C}$ 后分批加入 22.3 g (0.10 mol) 中间体 **2**, 约 1.5 h 加完后升温至回流反应约 3 h, 再加入 30 mL 氯化亚砷反应 1 h. 冷却至室温, 将反应液缓慢倒入 350 mL 冰水中, 得大量浅黄色固体, 抽滤, 用 100 mL $\times$ 3 水洗涤, 干燥, 得浅黄色固体 5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮-2-磺酰氯(**3**) 30.5 g, 收率 95%, m.p. 195~197 $^{\circ}\text{C}$, 未经纯化直接用于合成下一步反应.

将 0.97 g (3 mmol) 上述所得的中间体 **3** 与 3.6 mmol 胺加入到 10 mL 吡啶中, 再加入 2 mg 二甲氨基吡啶(DMAP), 在 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h, 将反应液浓缩至 2 mL 后将其倒入水中, 产生固体, 依次用适量碳酸氢钠溶液、稀盐酸和水洗涤, 干燥后用乙酸乙酯和石油醚重结晶, 得目标化合物 **4** 的晶体.

2-(异丁基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4a**): 白色结晶, 收率 97%. m.p. 241~242 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR δ : 0.81 [d, $J=6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.63

(m, $J=5.6, 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 7.50~8.23 (m, 8H, Ar-H, SO_2NH), 11.20 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 19.97, 28.16, 50.08, 121.47, 128.55, 128.61, 128.74, 130.47, 131.43, 131.45, 133.44, 133.45, 135.49, 137.51, 139.90, 165.74, 190.96; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 359.10600, found 359.10522.

2-(叔丁基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4b**): 白色结晶, 收率 96%. m.p. 228~230 °C; ^1H NMR δ : 1.12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.49~8.24 (m, 8H, Ar-H, SO_2NH), 11.43 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 29.92, 53.59, 121.26, 128.39, 128.50, 128.80, 130.40, 131.38, 131.49, 133.47, 133.51, 137.55, 139.43, 165.69, 190.95; HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 359.10600, found 359.10544.

2-(苄基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4c**): 白色结晶, 收率 95%. m.p. 247~249 °C; ^1H NMR δ : 4.01 (s, 2H, PhCH_2), 7.12~8.24 (m, 12H, Ar-H, SO_2NH), 11.00 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 46.29, 121.29, 127.09, 127.74, 128.20, 128.56, 128.78, 128.80, 130.35, 131.43, 133.46, 133.47, 135.71, 137.38, 137.58, 139.66, 165.72, 190.97; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 393.09035, found 393.08970.

2-(苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4d**): 白色结晶, 收率 96%. m.p. 255~257 °C; ^1H NMR δ : 7.01~8.21 (m, 12H, Ar-H), 10.34 (s, 1H, SO_2NH), 11.43 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 120.45, 121.40, 124.45, 128.39, 128.83, 128.09, 129.35, 130.41, 131.47, 131.53, 133.50, 134.19, 137.33, 137.56, 140.26, 165.69, 190.54; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 379.07470, found 379.07386.

2-(4-甲基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4e**): 白色结晶, 收率 96%. m.p. 248~250 °C; ^1H NMR δ : 2.17 (s, 3H, CH_3), 6.97~8.21 (m, 11H, Ar-H), 10.17 (s, 1H, SO_2NH), 11.41 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 20.38, 120.97, 121.32, 128.36, 128.78, 129.04, 129.74, 130.38, 131.45, 131.52, 133.48, 133.76, 134.20, 134.83, 137.33, 140.14, 165.66, 190.57; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 393.09035, found 393.08978.

2-(2-甲基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4f**): 白色结晶, 收率 93%. m.p. 272~274 °C; ^1H NMR δ : 2.06 (s, 3H, CH_3), 6.00~8.23 (m, 11H, Ar-H), 9.65 (s, 1H, SO_2NH), 11.44 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 18.14, 121.62, 126.81, 126.83, 127.02, 128.67, 129.10, 129.25, 130.71, 131.27, 131.80, 131.83, 133.83, 134.72, 135.04, 135.66, 137.71, 140.40, 166.01, 190.95;

HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 393.09035, found 393.08987.

2-(3-甲基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4g**): 白色结晶, 收率 91%. m.p. 270~272 °C; ^1H NMR δ : 2.19 (s, 3H, CH_3), 6.83~8.21 (m, 11H, Ar-H), 10.28 (s, 1H, SO_2NH), 11.43 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 21.11, 117.38, 120.88, 121.41, 125.14, 128.38, 128.79, 129.10, 129.15, 130.40, 131.47, 131.52, 134.24, 137.35, 138.68, 140.23, 165.70, 190.59; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 393.09035, found 393.08994.

2-(4-氯苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4h**): 白色结晶, 收率 93%. m.p. 240~241 °C; ^1H NMR δ : 7.11~8.21 (m, 11H, Ar-H), 10.51 (s, 1H, SO_2NH), 11.45 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 121.49, 122.01, 128.38, 128.58, 128.85, 129.13, 129.34, 130.41, 131.48, 131.50, 133.50, 133.52, 133.79, 136.56, 137.29, 140.41, 165.69, 190.47; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 413.03573, found 413.03525; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 415.03278, found 415.03149.

2-(3-氯苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4i**): 白色结晶, 收率 95%. m.p. 250~251 °C; ^1H NMR δ : 7.07~8.21 (m, 11H, Ar-H), 10.64 (s, 1H, SO_2NH), 11.45 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 118.33, 119.44, 121.57, 124.11, 128.38, 128.84, 129.15, 131.12, 131.46, 133.48, 133.50, 133.57, 133.68, 137.26, 139.16, 140.49, 165.69, 190.42; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 413.03573, found 413.03549; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 415.03278, found 415.03128.

2-(2-氯苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4j**): 白色结晶, 收率 95%. m.p. 254~255 °C; ^1H NMR δ : 7.21~8.23 (m, 11H, Ar-H), 10.11 (s, 1H, SO_2NH), 11.46 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 121.34, 127.82, 127.95, 127.97, 128.36, 128.78, 129.13, 129.37, 130.08, 131.37, 131.47, 133.57, 133.43, 133.50, 133.52, 135.13, 137.38, 140.25, 165.70, 190.59; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 413.03573, found 413.03525; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 415.03278, found 415.03149.

2-(4-硝基苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4k**): 白色结晶, 收率 94%. m.p. 284~286 °C; ^1H NMR δ : 7.30~8.28 (m, 11H, Ar-H), 11.33 (s, 1H, SO_2NH), 11.48 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 119.08, 122.24, 126.32, 129.25, 129.75, 130.12, 131.25, 132.31, 132.35, 134.28, 134.36, 134.40, 138.08, 141.67, 143.79, 144.92, 166.77, 191.50; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

424.05978, found 424.05904.

2-(4-甲氧基苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4l**): 白色结晶, 收率 91%. m.p. 215~217 °C; ^1H NMR δ : 3.66 (s, 3H, OCH₃), 6.79~8.22 (m, 11H, Ar-H), 9.98 (s, 1H, SO₂NH), 11.42 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 55.28, 114.52, 121.27, 123.82, 128.36, 128.78, 129.08, 129.95, 130.39, 131.47, 131.57, 133.50, 134.20, 137.37, 140.10, 156.84, 165.68, 190.62; HRMS calcd for C₂₁H₁₇N₂O₅S ([M+H]⁺) 409.08527, found 409.08527.

2-(2-异丙基苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4m**): 白色结晶, 收率 92%. m.p. 213~215 °C; ^1H NMR δ : 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 3.17~3.22 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 6.84~8.23 (m, 11H, Ar-H), 9.70 (s, 1H, SO₂NH), 11.44 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 23.57, 26.86, 121.31, 126.10, 126.53, 127.55, 127.61, 128.50, 128.72, 128.94, 130.35, 131.47, 131.68, 132.83, 133.53, 133.54, 135.36, 137.43, 140.00, 145.95, 165.70, 190.79; HRMS calcd for C₂₃H₂₁N₂O₄S ([M+H]⁺) 421.12165, found 421.12125.

2-(4-溴苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4n**): 白色结晶, 收率 92%. m.p. 243~244 °C; ^1H NMR δ : 6.52~8.23 (m, 11H, Ar-H), 10.53 (s, 1H, SO₂NH), 11.46 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 116.60, 121.50, 122.23, 128.38, 128.85, 129.15, 130.41, 131.47, 131.49, 132.24, 133.48, 133.50, 133.77, 137.01, 137.27, 140.42, 165.69, 190.45; HRMS calcd for C₂₀H₁₄⁷⁹BrN₂O₄S ([M+H]⁺) 456.98522, found 456.98468; calcd for C₂₀H₁₄⁸¹BrN₂O₄S ([M+H]⁺) 458.98317, found 458.98184.

2-(3-三氟甲基苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4o**): 白色结晶, 收率 92%. m.p. 261~262 °C; ^1H NMR δ : 7.38~8.20 (m, 11H, Ar-H), 10.80 (s, 1H, SO₂NH), 11.46 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 115.94 (q, $J_{\text{C-F}}=4.0$ Hz), 120.73 (q, $J_{\text{C-F}}=3.8$ Hz), 121.63, 123.56, 123.82 (q, $J_{\text{C-F}}=271.9$ Hz), 128.36, 128.80, 129.21, 130.08 (q, $J_{\text{C-F}}=31.9$ Hz), 130.26, 130.41, 130.80, 131.44, 131.46, 133.50, 133.52, 137.26, 138.53, 140.56, 165.71, 190.41; HRMS calcd for C₂₁H₁₄F₃N₂O₄S ([M+H]⁺) 447.06209, found 447.06136.

2-(4-三氟甲氧基苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4p**): 白色结晶, 收率 90%. m.p. 248~249 °C; ^1H NMR δ : 7.06~8.21 (m, 11H, Ar-H), 10.57 (s, 1H, SO₂NH), 11.44 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 120.16 (q, $J_{\text{C-F}}=256.1$ Hz), 121.56, 121.85, 122.25, 128.43, 128.87, 129.23, 130.44, 131.51, 131.53, 133.45, 133.48, 133.90, 136.84, 137.31, 140.50, 144.84 (q, $J_{\text{C-F}}=1.9$ Hz),

165.74, 190.49; HRMS calcd for C₂₁H₁₄F₃N₂O₅S ([M+H]⁺) 463.05700, found 463.05617.

2-(2,4-二甲苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4q**): 白色结晶, 收率 96%. m.p. 256~258 °C; ^1H NMR δ : 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 6.76~8.23 (m, 10H, Ar-H), 9.53 (s, 1H, SO₂NH), 11.44 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 17.75, 20.50, 121.26, 126.81, 127.01, 128.34, 128.76, 128.92, 130.37, 131.48, 131.49, 132.02, 133.50, 133.51, 134.54, 135.38, 136.07, 137.40, 140.01, 165.69, 190.68; HRMS calcd for C₂₂H₁₉N₂O₄S ([M+H]⁺) 407.10600, found 407.10605.

2-(2,5-二甲苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4r**): 白色结晶, 收率 95%. m.p. 279~281 °C; ^1H NMR δ : 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 6.77~8.23 (m, 10H, Ar-H), 9.57 (s, 1H, SO₂NH), 11.45 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 17.35, 20.49, 121.30, 127.25, 127.39, 128.34, 128.72, 128.96, 130.38, 130.71, 131.16, 131.48, 131.52, 133.52, 134.50, 135.36, 135.54, 137.42, 140.04, 165.71, 190.72; HRMS calcd for C₂₂H₁₉N₂O₄S ([M+H]⁺) 407.10600, found 407.10525.

2-(2-甲基-5-氟苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4s**): 白色结晶, 收率 91%. m.p. 273~274 °C; ^1H NMR δ : 2.00 (s, 3H, CH₃), 6.81~8.23 (m, 10H, Ar-H), 9.98 (s, 1H, SO₂NH), 11.46 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 17.06, 112.44 (d, $J_{\text{C-F}}=23.6$ Hz), 113.10 (d, $J_{\text{C-F}}=20.6$ Hz), 121.45, 128.37, 128.81, 128.98, 129.49, 129.53, 130.41, 134.46, 131.49, 132.12 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 133.52, 134.87, 136.0 (d, $J_{\text{C-F}}=9.8$ Hz), 137.34, 140.30, 160.18 (d, $J_{\text{C-F}}=241.7$ Hz), 165.71, 190.54; HRMS calcd for C₂₁H₁₆FN₂O₄S ([M+H]⁺) 411.08093, found 411.08024.

2-(2-氟-3-氯苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4t**): 白色结晶, 收率 93%. m.p. 258~259 °C; ^1H NMR δ : 7.16~8.23 (m, 10H, Ar-H), 10.52 (s, 1H, SO₂NH), 11.48 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR δ : 120.41 (d, $J_{\text{C-F}}=16.2$ Hz), 121.51, 125.24, 125.40, 125.46, 126.01 (d, $J_{\text{C-F}}=12.7$ Hz), 127.86, 128.38, 128.84, 129.05, 130.42, 131.44, 131.49, 133.54, 134.32, 137.34, 140.46, 151.43 (d, $J_{\text{C-F}}=249.5$ Hz), 165.75, 190.52; HRMS calcd for C₂₀H₁₃³⁵ClFN₂O₄S ([M+H]⁺) 431.02631, found 431.02591; calcd for C₂₀H₁₃³⁷ClFN₂O₄S ([M+H]⁺) 433.02336, found 433.02313.

2-(3-三氟甲基-4-溴苯基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(**4u**): 白色结晶, 收率 92%. m.p. 281~282 °C; ^1H NMR δ : 7.29~8.21 (m, 10H, Ar-H),

10.93 (s, 1H, SO₂NH), 11.47 (s, 1H, NH); ¹³C NMR δ: 118.72 (q, J_{C-F}=5.7 Hz), 121.72, 122.57 (q, J_{C-F}=273.3 Hz), 124.59, 128.37, 128.85, 129.21 (q, J_{C-F}=30.7 Hz), 129.25, 130.43, 131.44, 131.47, 133.23, 133.51, 133.55, 136.31, 137.23, 137.73, 140.69, 165.73, 190.36; HRMS calcd for C₂₁H₁₃⁷⁹BrF₃N₂O₄S ([M+H]⁺) 524.97260, found 524.97162; calcd for C₂₁H₁₃⁸¹BrF₃N₂O₄S ([M+H]⁺) 526.97055, found 526.96924.

2-(β-萘基胺磺酰基)-5,6-二氢-二苯并[b,e]氮杂萘-6,11-二酮(4v): 白色结晶, 收率 92%. m.p. 294~296 °C; ¹H NMR δ: 7.16~8.20 (m, 14H, Ar-H), 10.31 (s, 1H, SO₂NH), 11.41 (s, 1H, NH); ¹³C NMR δ: 121.28, 123.16, 123.56, 125.62, 126.13, 127.05, 128.06, 128.37, 128.74, 129.10, 129.56, 130.33, 131.43, 131.60, 132.26, 133.49, 134.00, 137.36, 140.08, 165.69, 190.65; HRMS calcd for C₂₄H₁₇N₂O₄S ([M+H]⁺) 429.09035, found 429.08981.

3.3 杀菌活性测定

采用菌丝生长速率法, 以百菌清(湘潭华源精细化工有限公司出品, 纯度 95%)为对照药剂. 化合物 4 和对照药剂百菌清以丙酮为溶剂配制成 50 μg/mL 的溶液与融化的培养基混合液制成有毒培养基平面, 分别接种棉花立枯、油菜菌核和芦笋茎枯等 3 种植物病原菌. 按照文献[7]方法测定并计算菌丝生长抑制率.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 4a~4v 的 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 的原始谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1995**.
- [2] Fujita, T. *Agrochem. Jpn.* **1994**, 65, 17.
- [3] Tomlin, C. D. S. *Flusulfamide, Version 3.0 of the e-Pesticide Manual*, BCPC, **2004-05**, 394.
- [4] Angeta, F.; Vittorio, F.; Aniello, C. *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.* **2009**, 74, 917.
- [5] Tomlin, C. D. S. *Cyazofamide, Version 3.0 of the e-Pesticide Manual*, BCPC, **2004-05**, 185.
- [6] Wang, X.-P.; Wang, D.-Q. *Chem. J. Chin. Univ.* **1997**, 18, 889 (in Chinese).
(汪晓平, 王道全, 高等学校化学学报, **1997**, 18, 889.)
- [7] Li, X.-H.; Yang, X.-L.; Liang, X.-M.; Kai, Z.-P.; Yuan, H.-Z.; Yuan, D.-K.; Zhang, J.-J.; Wang, R.-Q.; Ran, F.-X.; Qi, S.-H.; Ling, Y.; Chen, F.-H.; Wang, D.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4538.
- [8] Zhu, W.-J.; Wu, P.; Liang, X.-M.; Dong, Y.-H.; Zhang, J.-J.; Yuan, H.-Z.; Yuan, H.-Z.; Qi, S.-H.; Wu, J.-P.; Chen, F.-H.; Wang, D.-Q. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 6547.
- [9] Li, X.-H.; Qi, Z.-Q.; Zhong, C.-J.; Zhang, Y.; Ji, M.-S.; Wang, Y.-Z.; Wang, D.-Q. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2008**, 10, 136 (in Chinese).
(李兴海, 祁之秋, 钟昌继, 张杨, 纪明山, 王英姿, 王道全, 农药学报, **2008**, 10, 136.)
- [10] Liang, X.-M.; Fan, X. Q.; Dong, Y.-H.; Yuan, H.-Z.; Qi, S.-H.; Wang, D.-Q. Wang, D.-Q.; Wu, J.-P. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2008**, 10, 156 (in Chinese).
(梁晓梅, 方学琴, 董燕红, 袁会珠, 齐淑华, 王道全, 吴景平, 农药学报, **2008**, 10, 156.)
- [11] Shi, D.-Q.; Liu, J.-A.; Liu, X.-P.; Wang, J.-P. *Chin. J. Appl. Chem.* **2003**, 20, 130 (in Chinese).
(石德清, 刘军安, 刘小鹏, 王今红, 应用化学, **2003**, 20, 130.)
- [12] Sun, G.-X.; Jiang, X.-L.; Wang, Y.-H.; Shen, D.-L. *Modern Agrochem.* **2005**, 4, 14 (in Chinese).
(孙国香, 蒋旭亮, 王煜华, 沈德隆, 现代农药, **2005**, 4, 14.)
- [13] Jiang, L.; Li, C.-C.; Jia, L.-S.; Lu, F.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 203 (in Chinese).
(姜林, 李长城, 贾立生, 路福绥, 有机化学, **2006**, 26, 203.)
- [14] Li, C.-C.; Jiang, L.; Wang, L.-Z.; Lu, F.-S. *Chem. Reag.* **2006**, 28, 225 (in Chinese).
(李长城, 姜林, 王立增, 路福绥, 化学试剂, **2006**, 28, 225.)
- [15] Huang, J.-X.; Jia, Y.-M.; Liang, X.-M.; Zhu, W.-J.; Zhang, J.-J.; Dong, Y.-H.; Yuan, H.-Z.; Qi, S.-H.; Wu, J.-P.; Chen, F.-H.; Wang, D.-Q. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 10857.
- [16] Xiao, Y.-S.; Yan, X.-J.; Xu, Y.-J.; Huang, J.-X.; Yuan, H.-Z.; Liang, X.-M.; Zhang, J.-J.; Wang, D.-Q. *Pest Manage. Sci.* **2013**, 69, 814.
- [17] Johnson, T. C.; Wilmonte, C.; Nasutavicus, A. *US 5177206*, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, 118, 191760].
- [18] Gonzalez, M. A.; Gorman, D. B.; Hamilton, C. T.; Roth, G. A. *Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 301.

(Li, L.; Lu, Z.)