反-2,3,6(8)-三取代-1,3-苯并噁嗪类化合物的立体选择性合成、晶体结构与杀菌活性

唐子龙^{*,a,b} 夏赞稳^a 李新兴^a^(a) 湖南科技大学 理论有机化学与功能分子教育部重点实验室 湘潭 411201^(b) 湖南科技大学化学化工学院 湘潭 411201

摘要 在 TMSCl 的催化作用下, 2-芳氨基甲基苯酚和取代苯甲醛经 N,O-缩醛反应合成了一系列新型反-2,3,6(8)-三取代-1,3-苯并噁嗪类化合物, 收率为 38%~80%。该反应呈现出高度反式选择性。产物结构用 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和元素分析等进行了表征。对目标化合物进行了杀菌活性测试, 在测试浓度下, 大部分显示中等至良好的活性。其中化合物 **5d** 和 **5f** 在浓度为 50 μg/mL 时抗稻瘟病菌的活性达 78.6%。

关键词 2,3,6(8)-三取代-1,3-苯并噁嗪; 合成; 立体选择性; 杀菌活性

Stereoselective Synthesis, Crystal Structure and Fungicidal Activity of *trans*-2,3,6(8)-Trisubstituted-1,3-benzoxazinesTang, Zilong^{*,a,b} Xia, Zanwen^a Li, Xinxing^a^(a) Key Laboratory of Theoretical Organic Chemistry and Functional Molecule, Ministry of Education, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201

Abstract A series of novel *trans*-2,3,6(8)-trisubstituted-1,3-benzoxazines were prepared in yields of 38%~80% by reactions of 2-arylaminoethyl phenols with various substituted benzaldehydes in the presence of TMSCl. The reaction showed high *trans* selectivity. The structures of all the target products were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and elemental analysis. The fungicidal activities of the prepared compounds were investigated, most of which showed moderate to good activity, compounds **5d** and **5f** showed growth inhibition of 78.6% against *M. oryzae* at 50 μg/mL.

Keywords 2,3,6(8)-trisubstituted-1,3-benzoxazine; synthesis; stereoselectivity; fungicidal activity

1,3-苯并噁嗪衍生物是一类重要的含氮杂环化合物, 具有抗癌^[1~3]、抗血小板聚集^[4]、抗细菌和真菌活性^[5,6]、抗结核病活性^[7,8]等广泛的生物活性^[1~11]。此外, 2-位无取代 1,3-苯并噁嗪衍生物还是制备酚醛树脂的重要原料^[12,13]。最近, 文献报道一些 1,3-苯并噁嗪衍生物具有光致变色活性^[14,15]。因此, 对合成 1,3-苯并噁嗪类化合物的新方法和新型 1,3-苯并噁嗪类化合物的研究日益引起化学家们的极大兴趣。伯胺、甲醛和苯酚之间的曼尼希反应是合成 1,3-苯并噁嗪的一种既简单又重要的方法^[16~18]。然而, 这种方法只局限于合成 2-位无取代 1,3-苯并噁嗪类化合物。利用伯胺和含氧二卤代化合物

的反应可以生成 1,3-苯并噁嗪衍生物^[19], 且反应条件温和。但是原料含氧二卤代化合物不易制备。2-氨基苯酚与醛或酮在催化剂的作用下反应生成 1,3-苯并噁嗪衍生物, 为该类药物提供了一个较普适的合成方法^[20,21]。最近, Richers 等^[22]报道了一种有效的合成方法, 即用氧化还原中性法对胺的 α-位进行氧化, 然后与 2-羟基苯甲醛反应来制备苯并噁嗪衍生物。本课题组^[23,24]曾报道采用 SnCl₄ 或 (CH₃)₃SiCl (TMSCl) 作为催化剂, 催化 2-氨基甲基苯酚与芳醛的 N,O-缩醛反应来制备取代 1,3-苯并噁嗪类化合物。最近, 我们^[25]还报道了一种利用相转移催化 2-(1,3,4-噻二唑基-2-氨基甲基)苯酚与 CH₂Cl₂

* E-mail: zltang67@aliyun.com

Received August 19, 2015; revised October 30, 2015; published online November 16, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21042011, 21372070), the Sub-project of National Science and Technology Supporting Program of China (Nos. 2011BAE06B01) and the Scientific Research Fund of Hunan Provincial Education Department (No. 13K089).

国家自然科学基金(Nos. 21042011, 21372070)、国家科技计划支撑子项目(No. 2011BAE06B01)和湖南省高校创新平台开放基金(No. 13k089)资助项目。

反应来合成 1,3,4-噻二唑基取代 1,3-苯并噁嗪类化合物。所合成的大部分 1,3-苯并噁嗪类化合物具有良好的杀菌活性。因此, 为了寻找具有生物活性的新型苯并噁嗪杂环类化合物, 本文利用 TMSCl 为催化剂, 通过 2-芳氨基甲基苯酚与芳醛反应合成了一系列新型 2,3,6(8)-三取代-1,3-苯并噁嗪类化合物 **5** (Scheme 1), 并且发现反应具有高度的反式选择性, 目标化合物也具有良好的杀菌活性。

图式 1 2,3,6(8)-三取代-1,3-苯并噁嗪类化合物 **5** 的合成

Scheme 1 Synthesis of 2,3,6(8)-trisubstituted-1,3-benzoxazines **5**

1 结果与讨论

1.1 合成

根据合成路线 1, 采用“一锅法”, 芳胺与取代水杨醛在对甲苯磺酸的催化作用下反应生成席夫碱 **3**, 然后, 在无水乙醇中经硼氢化钠还原生成 2-芳氨基甲基苯酚 **4**^[18,26], 总产率为 67%~90%。以 TMSCl 为催化剂, 2-芳氨基甲基苯酚(**4**)与取代苯甲醛在加热条件下反应生成目标化合物 **5a~5k**, 产率为 38%~80%(表 1)。由表 1 可知: (1) 4-氯苯甲醛的反应产率低于硝基苯甲醛, 不论硝基处于邻位、间位或对位。这主要是因为硝基电负性较大, 使硝基苯甲醛羰基碳的亲电性增大, 从而使其反应活性增大。(2) 与氮原子相连的苯环上带有供电子基团的产率比带有吸电子基团的要高(**5b** vs. **5c**; **5h** vs. **5j** vs. **5k**)。因为供电子基团可以增加氮原子的电荷密度, 从而增强其亲核性。(3) 苯并噁嗪环的苯环上含有供电子基团如 CH₃ 基比含有吸电子基团如 Br、Cl 的产率要高(**5b** vs. **5d**, **5j**), 因为供电子基团可以增大氧原子的电子密度, 从而增大其亲核性。(4) 特别要指出的是所有反应都只得到一种顺反异构体, 其苯并噁嗪环上的 3-芳基和 2-芳基呈反式关系, 如化合物 **5c** 的晶体结构所示(图 1, CCDC: 942186), 这可能是由于 3-芳基和 2-芳基处于反式, 它们之间的排斥力小, 降低分子内能, 化合物更加稳定。这些实验结果表明该反应具有高度的反式选择性。

表 1 化合物 **5a~5k** 的合成结果^a

Table 1 Results of the preparation of compound **5a~5k**

Compd.	R	R ¹	R ²	Yield ^b /%
5a	6-CH ₃	4'-OCH ₃	2'-NO ₂	80
5b	6-CH ₃	4'-OCH ₃	4'-NO ₂	80
5c	6-CH ₃	H	4'-NO ₂	65
5d	6-Br	4'-OCH ₃	4'-NO ₂	58
5e	6-Br	3'-Cl	2'-NO ₂	49
5f	6-Br	3'-Cl	4'-Cl	38
5g	6-Br	3'-Cl	3'-NO ₂	42
5h	8-Cl	4'-CH ₃	4'-NO ₂	58
5i	8-Cl	H	2'-NO ₂	49
5j	8-Cl	H	4'-NO ₂	55
5k	8-Cl	4'-Cl	4'-NO ₂	49

^a 反应条件: 反应物的量之比, *n*(2-芳氨基甲基苯酚 **4**):*n*(芳醛)=1:1.3. 催化剂: TMSCl (20 mol%, 基于 2-芳氨基甲基苯酚 **4** 的量). 溶剂: CHCl₃/C₆H₁₂(环己烷)=1:4 (*V*:*V*). 反应时间: 5 h. 反应温度: 85 °C.
^b 分离产率。

图 1 化合物 **5c** 的晶体结构图

Figure 1 Crystal structure of compound **5c**

1.2 目标化合物的波谱特征

化合物 **5a~5k** 的结构用 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和元素分析等进行表征, 表现出了相应的特征峰(见实验部分), 这可用化合物 **5c** 为例予以说明。在其 IR 谱中, 3072 cm⁻¹ 处的吸收峰为苯环的 C—H 键的伸缩振动峰, 1608 cm⁻¹ 处的吸收峰是由苯环 C=C 键的伸缩振动造成的, 1357 cm⁻¹ 处的吸收峰表示 NO₂ 基团的存在。在 ¹H NMR 中, 化学位移 δ 2.21 处有一个单峰, 对应于 CH₃ 的质子峰; δ 6.61 处的单峰为苯并噁嗪环内 OCHN 的质子峰, 此质子峰移向低场是由于氮和氧原子的强电负性造成的。苯并噁嗪环内 NCH₂ 的两个质子分裂为两个双峰, 不再是一个单峰, 化学位移为 δ 4.23 和 4.36, 表明两个质子是化学不等价的, 这是苯并噁嗪环形成的一个重要标志。在 ¹³C NMR 中, CH₃ 基碳的化学位移为 δ 20.65, CH₂N 基碳的化学位移为 δ 46.80, OCHN 基碳的化学位移为 δ 87.21。化合物 **5c** 的质谱(ESI-MS)显示出 347 的离子峰, 此为化合物 [M+H]⁺ 的离子峰。此外,

化合物 **5c** 的结构进一步由 X 射线晶体分析所证实(图 1, CCDC: 942186), 图 1 清楚地展示了化合物 **5c** 的结构, 噁嗪环的构象呈半椅式, 3-芳基和 2-芳基处于反式关系, 且 3-芳基处于直立键, 2-芳基处于平伏键, 其扭转角为 $151.3(2)^\circ$. 从图 1 还可以清楚地看到苯并噁嗪环中 N(1) 原子与 C(16) 形成的 C—N 键和由 N(1) 原子与 C(7)、C(8) 形成的另外两个 C—N 键不在一个平面内, 这说明 N(1) 原子采用 sp^3 杂化.

1.3 抑菌活性

采用离体法测定了目标化合物 **5a**~**5k** 对油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)、辣椒疫霉病菌(*Phytophthora capsici*)、黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、烟草赤星病菌(*Alternaria alternata*)和稻瘟病菌(*Magnaporthe oryzae*)的抑制活性. 对于稻瘟病菌, 测试化合物的浓度为 $50\ \mu\text{g/mL}$, 对于其余病菌, 测试化合物的浓度为 $25\ \mu\text{g/mL}$, 具体操作见实验部分. 测试结果见表 2, 抑菌活性用抑制率表示. 总的来说, 大部分化合物对所测试病菌具有中等至良好的抑菌活性, 其中对稻瘟病菌的抑制活性最好, 如化合物 **5e**、**5g** 的抑制活性均为 78.6%. 其次, 化合物对油菜菌核病菌也显示出良好的抑制活性, 如化合物 **5f** 的抑制活性为 76.9%, 化合物 **5e** 的抑制活性为 69.2%. 特别是化合物 **5g** 对稻瘟病菌、灰霉病菌、疫霉病菌和菌核病菌等都表现出较好的抑菌活性, 具有广谱活性. 此外, 化合物的活性与结构没有明显的关系, 但在大多数情况下, 与 N 原子相连的苯环上带有取代基(OCH_3 , CH_3 或 Cl)的活性比未带取代基的要高(Entry 2 vs. Entry 3; Entries 8, 11 vs. Entry 10).

2 结论

本文提供了一个具有高度反式选择性合成多取代 1,3-苯并噁嗪类化合物的简单有效方法. 在 TMSCl 的催

化作用下, 2-芳基氨基甲基酚与取代苯甲醛经 N,O -缩醛反应生成了一系列反-2,3,6(8)-三取代-1,3-苯并噁嗪类化合物 **5a**~**5k**. 测定了化合物 **5c** 的单晶结构, 证实了苯并噁嗪环上的 2-和 3-位两个取代基处于反式. 测试了化合物的抑菌活性, 其中大部分显示中等至良好的活性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 WRS-1B 数字熔点仪测定; 红外(IR)用 Nicolet 6700 FT-IR 测定; NMR 用 Bruker AVANCE-500 MHz 核磁共振仪测定; 质谱用 Bruker Esquire 2000 质谱仪测定; 元素分析用 PE 2400 II 元素分析仪测定; 用 Bruker Smart CCD Apex II 单晶衍射分析仪测定化合物单晶结构. 所有溶剂均用常规法进行干燥, 所用试剂为分析纯或化学纯; 取代水杨醛由实验室根据文献[27]合成, 2-芳基氨基甲基苯酚(**4**)根据文献[18]合成.

3.2 实验方法

3.2.1 反-2,3,6(8)-三取代-1,3-苯并噁嗪(**5**)的合成

向装有分水器的 100 mL 三颈圆底烧瓶中加入 2-芳基氨基甲基苯酚 **4** (4 mmol), 取代苯甲醛(5.2 mmol), 氯仿和环己烷的混合溶剂 50 mL ($V:V=1:4$), 然后加入 TMSCl (0.8 mmol, 20%), 通入氮气, 将该溶液加热至 $85\ ^\circ\text{C}$, 5 h 后停止反应(TLC 检测). 冷却, 加入三乙胺, 使溶液的 $\text{pH}=8$, 随后加入乙酸乙酯(40 mL). 将混合物依次用水($40\ \text{mL}\times 2$)和饱和盐水($40\ \text{mL}\times 2$)洗涤. 将有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压脱除去溶剂得到粗产物, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 或经快速柱层析法(乙酸乙酯-石油醚为展开剂)分离得到化合物 **5**.

6-甲基-3-(4-甲氧基苯基)-2-(2-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,3]苯并噁嗪(**5a**): 黄色固体, 收率 80%. m.p. $135.5\sim 137.3\ ^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.71~7.73 (m, 1H), 7.61~7.63 (m, 1H), 7.43~7.45 (m, 2H), 7.07 (d, $J=$

表 2 化合物 **5a**~**5k** 的杀菌活性(抑制率/%)^a

Table 2 Fungicidal activity (inhibitory rate/%) of products **5a**~**5k**

Entry	化合物	菌核病菌	疫霉病菌	灰霉病菌	纹枯病菌	赤星病菌	稻瘟病菌
1	5a	0	0	0	0	18.3	0
2	5b	13.1	7.6	0	0	41.2	0
3	5c	0	10.3	0	0	34.5	0
4	5d	0	44.4	35.3	50.0	43.8	21.4
5	5e	69.2	51.9	38.2	52.4	0	78.6
6	5f	76.9	44.4	44.1	64.3	0	50.0
7	5g	53.8	55.6	61.8	57.1	0	78.6
8	5h	30.8	40.7	23.5	52.4	37.5	28.6
9	5i	57.7	55.6	61.8	54.8	0	42.9
10	5j	36.5	13.1	13.6	0	12.3	0
11	5k	0	30.9	41.2	0	46.0	0

^a 杀菌活性等级: A, 抑制率 $\geq 90\%$; B, $70\% \leq$ 抑制率 $< 90\%$; C, $50\% \leq$ 抑制率 $< 70\%$; D, 抑制率 $< 50\%$.

9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.11 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 155.94, 150.39, 149.04, 142.66, 132.96, 131.76, 130.34, 129.04, 128.93, 128.69, 126.97, 124.27, 123.24 (2C), 120.03, 116.35, 114.22 (2C), 85.89, 55.35, 47.83, 20.59; IR (KBr) ν : 3010, 2932, 1618, 1522, 1446, 1364, 1247, 1177, 1043, 808, 777 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₂H₂₀N₂O₄: C 70.20, H 5.36, N 7.44; found C 70.50, H 5.34, N 7.41.

6-甲基-3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5b**): 黄色固体, 收率 80%. m.p. 128.9~129.7 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.19 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.28 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 155.76, 150.28, 147.65, 146.44, 142.77, 130.41, 128.86, 127.97 (2C), 126.93, 123.69 (2C), 123.22 (2C), 119.75, 116.62, 114.36 (2C), 88.32, 55.40, 48.06, 20.55; IR (KBr) ν : 3020, 1606, 1512, 1463, 1445, 1347, 1241, 1172, 1033, 978, 851, 751 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₂H₂₀N₂O₄: C 70.20, H 5.36, N 7.44; found C 69.89, H 5.33, N 7.42.

6-甲基-2-(4-硝基苯基)-3-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5c**): 黄色固体, 收率 65%. m.p. 118.2~120.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.20 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.27~7.31 (m, 2H), 7.20 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.97~7.02 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (s, 1H, OCHN), 4.36 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 150.02, 149.43, 147.74, 146.55, 130.54, 129.43 (2C), 129.04, 127.98 (2C), 126.99, 123.91 (2C), 122.70, 120.35 (2C), 119.65, 116.78, 87.21, 46.80, 20.65; IR (KBr) ν : 3072, 1608, 1533, 1500, 1489, 1456, 1357, 1236, 1219, 1141, 974, 957, 751 cm⁻¹; MS (ESI) m/z : 347 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₁H₁₈N₂O₃: C 72.82, H 5.24, N 8.09; found C 72.51, H 5.22, N 8.07.

6-溴-3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5d**): 黄色固体, 收率 58%. m.p. 156.3~157.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.80~6.81 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.29 (d, $J=$

17.0 Hz, 1H), 4.19 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 156.09, 151.74, 147.84, 145.75, 142.20, 131.25, 129.37, 127.89 (2C), 123.82 (2C), 123.37 (2C), 122.14, 118.74, 114.48 (2C), 113.21, 88.75, 55.44, 47.91; IR (KBr) ν : 3068, 1602, 1508, 1478, 1341, 1248, 1229, 1040, 950, 843, 822 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₁H₁₇BrN₂O₄: C 57.16, H 3.88, N 6.35; found C 57.42, H 3.86, N 6.32.

6-溴-2-(2-硝基苯基)-3-(3-氯苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5e**): 黄色固体, 收率 49%. m.p. 156.2~158.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.77~7.78 (m, 2H), 7.49~7.51 (m, 2H), 7.26~7.27 (m, 2H), 7.17~7.18 (m, 1H), 7.13 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00~7.02 (m, 2H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=17.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 157.11, 132.13, 131.69, 131.60, 130.36, 129.81, 129.69, 129.34, 128.52, 126.81, 124.77, 124.66, 123.46, 121.42, 120.54, 119.50, 118.67, 118.47, 84.95, 46.55; IR (KBr) ν : 3074, 1593, 1570, 1523, 1485, 1363, 1346, 1226, 989, 822 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₄BrClN₂O₃: C 53.90, H 3.17, N 6.29; found C 53.65, H 3.16, N 6.26.

6-溴-2-(4-氯苯基)-3-(3-氯苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5f**): 黄色固体, 收率 38%. m.p. 158.1~160.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.28~7.32 (m, 3H), 7.13~7.16 (m, 2H), 7.08 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.32 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 151.18, 147.29, 136.31, 133.90, 130.82, 128.84 (2C), 128.79, 128.49 (2C), 127.56 (2C), 127.49, 121.45 (2C), 121.38, 118.32, 112.55, 87.45, 46.07; IR (KBr) ν : 3016, 2977, 1609, 1494, 1374, 1226, 1177, 1137, 1008, 978, 815 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₄BrCl₂NO: C 55.20, H 3.24, N 3.22; found C 55.45, H 3.23, N 3.23.

6-溴-2-(3-硝基苯基)-3-(3-氯苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5g**): 黄色固体, 收率 42%. m.p. 152.1~154.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26~7.30 (m, 1H), 7.20~7.23 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00~7.02 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.36 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=17.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 151.14, 150.18, 148.73, 140.55, 135.06, 132.86, 131.60, 130.53, 130.04, 129.38, 123.62, 123.12, 122.01, 121.58, 120.57, 119.08, 118.46, 113.54, 86.83, 46.56; IR (KBr) ν : 3016, 1609, 1568, 1550, 1497, 1359, 1267, 1230, 971, 861

cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_3$: C 53.90, H 3.17, N 6.29; found C 53.63, H 3.18, N 6.27.

8-氯-2-(4-硝基苯基)-3-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5h**): 黄色固体, 收率 58%. m.p. 140.7~142.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 6.78~6.82 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.38 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 148.09, 147.90, 146.47, 145.52, 132.80, 130.41, 129.90 (2C), 128.71, 127.68 (2C), 124.92, 123.92 (2C), 121.72, 121.17, 120.75 (2C), 88.63, 47.05, 20.55; IR (KBr) ν : 3098, 1648, 1601, 1524, 1490, 1357, 1244, 1229, 1185, 967, 860, 768 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C 66.23, H 4.50, N 7.36; found C 66.54, H 4.48, N 7.33.

8-氯-2-(2-硝基苯基)-3-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5i**): 黄色固体, 收率 49%. m.p. 153.3~154.9 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35~7.37 (m, 2H), 7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.99~7.01 (m, 2H), 6.90 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=17.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 148.82, 148.56, 148.12, 132.01, 131.98, 129.45, 129.23 (2C), 128.89, 128.38, 124.93, 124.49, 123.46, 121.91, 121.44, 121.17, 120.70 (2C), 86.22, 46.85; IR (KBr) ν : 3036, 1596, 1530, 1495, 1458, 1326, 1232, 1134, 963, 781 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C 65.49, H 4.12, N 7.64; found C 65.18, H 4.10, N 7.61.

8-氯-2-(4-硝基苯基)-3-苯基-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5j**): 黄色固体, 收率 55%. m.p. 138.7~139.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.43 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=17.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 148.98, 148.09, 148.05, 145.55, 129.51 (2C), 128.87, 127.75 (2C), 124.98, 124.07 (2C), 123.15, 121.90, 121.73, 121.35, 120.47 (2C), 88.33, 46.75; IR (KBr) ν : 3066, 2999, 1606, 1509, 1464, 1360, 1254, 1243, 1228, 934, 831, 772 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C 65.49, H 4.12, N 7.64; found C 65.16, H 4.14, N 7.67.

8-氯-2-(4-硝基苯基)-3-(4-氯苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,3]噁嗪(**5k**): 黄色固体, 收率 49%. m.p. 146.7~148.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.40 (d, $J=8.5$

Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.78~6.87 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.38 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=17.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 148.04, 147.89, 147.47, 144.99, 130.49, 129.43 (2C), 129.01, 128.38, 127.67, 124.98, 124.31, 124.10, 121.99 (2C), 121.91, 121.53, 121.29, 88.22, 47.14; IR (KBr) ν : 3107, 1654, 1608, 1518, 1492, 1346, 1243, 1231, 1197, 952, 854, 837, 767 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 401 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$: C 59.87, H 3.52, N 6.98; found C 59.58, H 3.50, N 6.95.

3.2.2 化合物 **5c** 单晶结构的测定

化合物 **5c** 的单晶培养采用溶液结晶法, 于室温下在乙酸乙酯和石油醚中进行, 其单晶结构用 Bruker Smart CCD Apex II 单晶衍射分析仪测定. 单晶选用尺寸为 $0.46\text{ mm} \times 0.32\text{ mm} \times 0.30\text{ mm}$, 在 291(2) K 下, 利用经石墨单色化的 Mo K α 射线($\mu=0.089$, $\lambda=0.71073\text{ \AA}$) 为辐射光源, 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $0.46\text{ mm} \times 0.32\text{ mm} \times 0.30\text{ mm}$, $2.89^\circ < \theta < 26.37^\circ$ 范围内, 共收集数据 6885 个, 其中独立衍射点 3540 个($R_{\text{int}}=0.0356$), 有 2336 个 $I \geq 2\sigma(I)$ 的可观察点. 全部强度数据用经验法校正, 晶体结构由直接法(SHELX-97)解出. 化合物 **5c** 的分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, $M_r=346.37$, 斜方晶系, $P2_12_12_1$ 空间群, 晶胞参数 $a=8.8272(6)\text{ \AA}$, $b=10.1322(8)\text{ \AA}$, $c=19.5627(14)\text{ \AA}$, $\alpha=90.00^\circ$, $\beta=90.00^\circ$, $\gamma=90.00^\circ$, 晶胞体积 $V=1749.7(2)\text{ \AA}^3$, $D_c=1.315\text{ mg/mm}^3$, $Z=4$, $F(000)=728$, 拟合优度=1.013. 化合物 **5c** 结构的晶体数据存于英国剑桥晶体数据中心, CCDC 号为 942186.

3.2.3 抑菌活性的测定

根据 NY/T1156.5-2006 标准方法, 采用含药培养基法测试了目标化合物对油菜菌核病菌、辣椒疫霉病菌、黄瓜灰霉病菌、水稻纹枯病菌、烟草赤星病菌和稻瘟病菌的离体抑制活性. 将供试药剂溶解在丙酮内, 然后用 200 $\mu\text{g/mL}$ sorporl-144 乳化剂稀释成 500 $\mu\text{g/mL}$ 药液. 在无菌操作条件下, 用移液枪吸取 1 mL 的化合物溶液加入已灭菌的平皿中, 再用移液管加入 9 mL 的灭菌 PDA 培养基于平皿中, 混匀, 制成相应浓度的含药平板. 将培养好的病原菌, 在无菌条件下用直径为 4 mm 的灭菌打孔器, 自菌落边缘切取菌饼, 待培养基凝固后, 用接种器将菌饼接种于含药平板中央, 置于适宜温度的培养箱中培养. 以不加药剂做空白对照. 将各处理于 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$ 培养箱内培养, 72 h 后观察并量取菌落直径, 每个菌落用十字交叉法垂直量取直径各一次, 取其平均值. 对稻瘟病菌, 测试化合物的浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$, 对其余病菌, 测试化合物的浓度为 25 $\mu\text{g/mL}$. 结果见表 2.

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\text{空白菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{空白菌落直径} - 4} \times 100\%$$

式中“4”为接入菌饼的直径, 单位为 mm.

辅助材料(Supporting Information) 化合物的核磁共振氢谱、核磁共振碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Wang, S.; Li, Y.; Liu, Y.; Lu, A.; You, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 4095.
- [2] Chen, S.; Li, X.; Wan, S.; Jiang, T. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2937.
- [3] Benameur, L.; Bouaziz, Z.; Nebois, P.; Bartoli, M.; Boltard, M.; Fillion, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 605.
- [4] Ihmaid, S. K.; Ai-Rawi, J. M. A.; Bradley, C. J.; Angove, M. J.; Robertson, M. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 85.
- [5] Tang, Z.; Xia, Z.; Chang, S.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3378.
- [6] Konda, S.; Raparathi, S.; Bhaskar, K.; Munaganti, R. K.; Guguloth, V.; Nagarapu, L.; Akkewar, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1643.
- [7] Nemecek, P.; Mocak, J.; Lehotay, J.; Waisser, K. *Chem. Papers* **2013**, *67*, 305.
- [8] Waisser, K.; Petrlikova, E.; Perina, M.; Klimesova, V.; Kunes, J.; Jr, K. P.; Kaustova, J.; Dahse, H. M.; Mollmann, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2715.
- [9] Pastemak, A.; Goble, S. D.; Struters, M.; Vicario, P. P.; Ayala, J. M.; Salvo, J. D.; Kilbum, R.; Wisniewski, T.; Demartino, J. A.; Mills, S. G.; Yang, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 14.
- [10] Garg, V.; Kumar, A.; Chaudhary, A.; Agrawal, S.; Tomar, P.; Sreenivasan, K. K. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5256.
- [11] Cobum, C. A.; Meinke, P. T.; Chang, W.; Fandozzi, C. M.; Graham, D. J.; Hu, B.; Huang, Q.; Kargmam, S.; Kozlowski, J.; Liu, R.; Mccauley, J. A.; Nomeir, A. A.; Soll, R. M.; Vacca, J. P.; Wang, D.; Wu, H.; Zhong, B.; Olsen, D. B.; Ludmere, S. W. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1930.
- [12] Baqar, M.; Agag, T.; Huang, R.; Maia, J.; Qutubuddin, S.; Ishida, H. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8119.
- [13] Kawaguchi, A. W.; Sudo, A.; Endo, T. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 1.
- [14] Deniz, E.; Tomasulo, M.; Sortino, S.; Rayno, F. M. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 8491.
- [15] Voiciuk, V.; Redeckas, K.; Martynaitis, V.; Steponaviciute, R. A.; Šackus, A.; Vengris, M. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2014**, *278*, 60.
- [16] Burke, W. J.; Murdock, K. C.; Ec, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1677.
- [17] Mathew, B. P.; Nath, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1003.
- [18] Tang, Z.; Xia, Z.; Ma, H.; Liu, H.; Ou, X. *Chin. J. Appl. Chem.* **2013**, *30*, 993 (in Chinese).
(唐子龙, 夏赞稳, 马红伟, 刘汉文, 欧晓明, 应用化学, **2013**, *30*, 993.)
- [19] Colin, J. L.; Loubinoux, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4245.
- [20] Neuvonen, K.; Pihlaja, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 461.
- [21] Mangion, K.; Chen, C.; Li, H.; Maligres, P.; Chen, Y.; Christensen, M.; Cohen, R.; Jeon, I.; Klapars, A.; Krska, S.; Nguyen, H.; Reamer, R. A.; Sherry, B. D.; Zavalov, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2310.
- [22] Richers, M. T.; Breugst, M.; Platonova, A. Y.; Ullrich, A.; Dieckmann, A.; Houk, K. N.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6123.
- [23] Tang, Z.; Chen, W.; Zhu, Z.; Liu, H. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1372.
- [24] Tang, Z.; Zhu, Z.; Yan, L.; Chang, S.; Liu, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1116.
- [25] Tang, Z.; Chang, S.; Yan, L.; Cui, M.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1241 (in Chinese).
(唐子龙, 常书红, 颜林, 崔美艳, 刘汉文, 有机化学, **2012**, *32*, 1241.)
- [26] Xiao, Z.; Shi, W.; Wang, P.; Wei, W.; Zeng, X.; Zhang, J.; Zhu, N.; Peng, M.; Peng, B.; Lin, X.; Hui, O.; Peng, X.; Wang, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4508.
- [27] Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1862.

(Zhao, X.)