

含二苯醚结构的联苯胺类衍生物的合成及活性研究

汪万强^a 程 兰^a 彭宏英^a 姚维忠^a 张 锐^a
陈 宸^{*,b} 程 华^{*,a}(^a 湖北文理学院化学化工与食品科学学院 襄阳 441053)(^b 武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室 武汉 430070)

摘要 采用活性亚结构拼接的方法将二苯醚活性结构单元引入到联苯胺的结构中,设计并合成了一系列未见文献报道的新型含二苯醚结构的联苯胺类衍生物。此外,所得目标化合物的结构经 ¹H NMR、¹³C NMR、高分辨质谱(HRMS)及熔点(m.p.)确认。测试了该类化合物对猪心来源琥珀酸-细胞色素 c 氧化还原酶(SCR)的抑制活性,活性结果表明: N-{4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-3-氟苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺(**3o**)的抑制活性较好,抑制率达到了 46.44%。

关键词 联苯胺; 二苯醚; 合成; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of New 4-Phenylanilines Containing the Diphenyl Ether Moiety

Wang, Wanqiang^a Cheng, Lan^a Peng, Hongying^a Yao, Weizhong^a Zhang, Rui^a
Chen, Cheng^{*,b} Cheng, Hua^{*,a}(^a Department of Chemical Engineering and Food Science, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441053)(^b State Key Laboratory of Advanced Technology for Materials Synthesis and Processing, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070)

Abstract According to the principle of "splicing-up" bioactive substructures, a new series of target compounds were designed and synthesized by incorporating a diphenyl ether moiety into 4-phenylanilines. Moreover, the structures of the synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS and melting points measurements. The inhibitory activities of these compounds were evaluated against succinate-cytochrome reductase (SCR). Based on the bioassay results, target compound N-(4-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)-3-fluorophenyl)-[1,1'-biphenyl]-4-amine (**3o**) exhibited an inhibition rate of 46.44% at a concentration of 10 μmol·L⁻¹, which demonstrated potential values for further investigations.

Keywords 4-phenylanilines; diphenyl ether; synthesis; biological activities

线粒体是细胞发生呼吸作用的重要场所,而呼吸作用主要包括氧化磷酸化和三羧酸循环两部分。线粒体氧化磷酸化的电子传递链又叫线粒体呼吸链,位于线粒体内膜上,由四个分子量很大的跨膜蛋白复合物(线粒体呼吸链膜蛋白复合物 I、II、III 和 IV)、介于 I、II 与 III 之间的泛醌,以及介于 III 与 IV 之间的细胞色素 c 共同组成^[1]。线粒体呼吸链的功能是进行生物氧化,并与腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)合成酶相偶联,共同完成氧化磷酸化过程,并生产能量分子 ATP。理论上,抑制任何一

个复合物的活性都将导致生物体不能正常合成 ATP,进而衰竭死亡,并由此产生了不同类型作用于线粒体呼吸链的杀菌剂。其中,复合物 II 和 III 在三羧酸循环和呼吸链电子传递过程中起着至关重要的作用,是杀菌剂的重要作用靶标^[2]。近年来,关于复合物 II^[3~14]和 III 为靶标的^[5,15~39]抑制剂的工作相继被报道。琥珀酸-细胞色素 c 氧化还原酶(SCR)就是指复合物 II 和 III 的混合物,它由两者共同组成^[40~42]。

由于二苯醚结构可以显著改善药物分子的理化性

* Corresponding authors. E-mail: chengchen@whut.edu.cn; cch510@126.com

Received April 19, 2019; revised May 23, 2019; published online June 6, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21502062), the Teachers' Scientific Research Ability Cultivation Fund of Hubei University of Arts and Science (No. 2018kypy001) and the Open Foundation of Discipline of Hubei University of Arts and Science (No. XK2019039).

国家自然科学基金(No. 21502062)、湖北文理学院教师科研能力培育基金(No. 2018kypy001)和湖北文理学院学科开放基金(No. XK2019039)资助项目。

质, 主要集中表现在生物活性、生物活性谱、毒性、光稳定性等方面. 所以, 在医药、农药等领域都有着广泛的应用, 特别是在农药领域中, 二苯醚结构单元被广泛应用于各种除草剂、杀虫剂及杀菌剂. 如图 1 所示, 日本盐野义制药公司所开发^[43]的植保杀菌剂苯氧菌胺 (Metominostrobin) 和杜邦公司开发的主要用于防治卵菌纲的杀菌剂噁唑菌酮 (Famoxadone)^[44]. 另外, 联苯胺是线粒体复合物 II 为靶标的杀菌剂的重要活性结构片段. 如图 1 所示, 杀菌剂氟唑菌酰胺 (Fluxapyroxad)^[45], 德国巴斯夫公司开发的新型烟酰胺类杀菌剂啉酰菌胺 (Boscalid)^[46], 以及日本农药株式会社开发的吡嗪酰胺 (Pyraziflumid)^[47] 杀菌剂都含有联苯胺结构. 在前期研究工作中, 我们设计并合成了一系列含二苯醚结构的三氮唑磺酰胺类衍生物, 该类化合物对猪心来源的 SCR 具有较好的抑制活性^[12]. 进一步的研究表明: 该类化合物中二苯醚结构单元能与活性腔周围的氨基酸残基形成较强的 π - π 堆积作用. 因此, 本工作希望保留二苯醚结构单元, 将难以合成的三氮唑磺酰胺片段改造为含芳环的联苯胺结构. 另一方面, 为了更好地匹配酶活性腔的狭长通道, 我们在目标分子中引入 4-联苯胺结构. 因此, 本文采用活性亚结构拼接的方法将二苯醚活性结构单元引入到联苯胺的结构中, 设计了一系列未见文献报道的新型含二苯醚结构的联苯胺类化合物 (如图 2 所示).

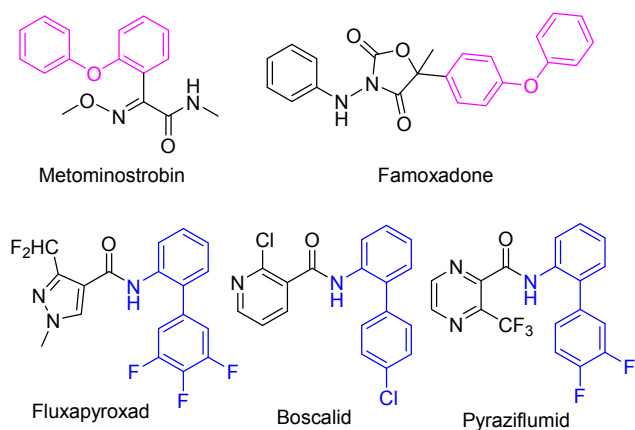


图 1 商品化复合物 II 或复合物 III 类杀菌剂

Figure 1 Commercialized fungicides of complexes II or III

1 结果与讨论

我们在前期工作中合成了一系列对 SCR 具有良好的抑制活性的二苯醚三氮唑磺酰胺类衍生物, 分子中的二苯醚片段与活性腔的相关氨基酸残基形成了较强的 π - π 堆积作用, 是起到关键作用的结构单元. 因此, 本工作希望保留二苯醚结构单元, 在目标分子中引入联苯胺结构以代替结构复杂的三氮唑磺酰胺片段. 此外, 在所设计的目标分子中引入 4-联苯胺结构, 希望更好地匹配

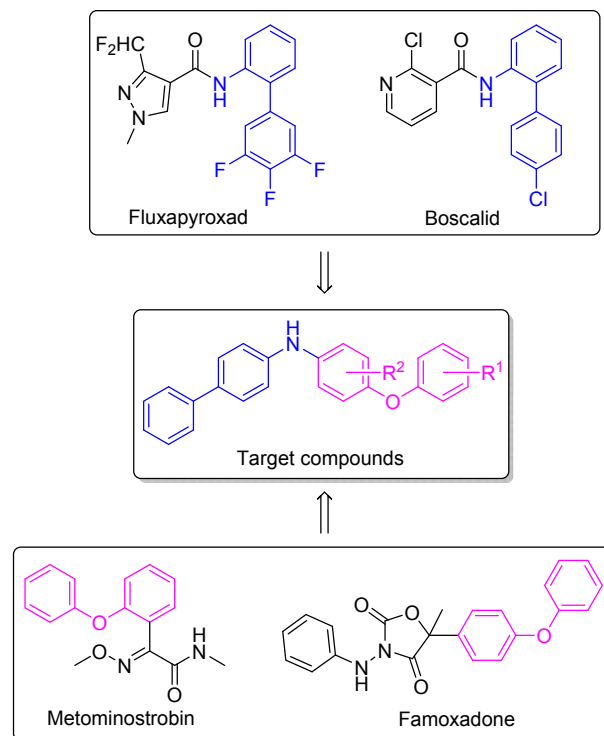
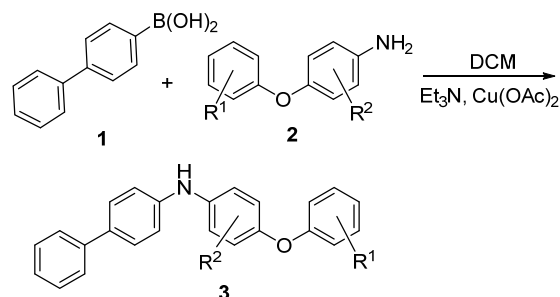


图 2 目标化合物的设计

Figure 2 Design of the target compounds

酶活性腔的狭长通道. 目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示. 再利用核磁共振波谱 (NMR) 及高分辨质谱 (HRMS) 对目标化合物的结构进行了表征, 测试了所合成的目标化合物对 SCR 的抑制活性. 结果表明该类化合物均对 SCR 具有一定抑制效果, 其中, 目标化合物 **3o** 的活性最好, 在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的浓度下对 SCR 的抑制率为 46.44%.



图式 1 目标化合物的合成路线

Scheme 1 Route of the target compounds

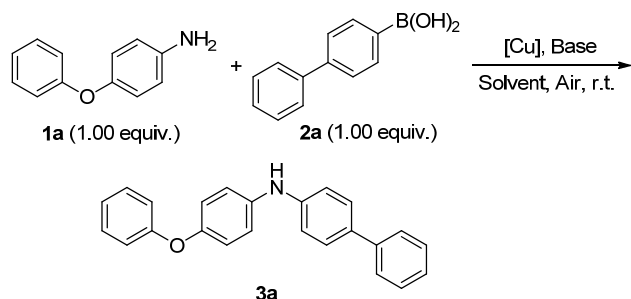
1.1 反应条件的筛选

以铜促进的 4-氨基二苯醚 (**1a**) 和 4-联苯硼酸 (**2a**) 的反应为模板反应, 进行了一系列条件筛选 (表 1). 从表 1 数据可知, 当以醋酸铜 (1 mmol) 为促进剂, 碳酸钾 (2 mmol) 为碱, DMF (5 mL) 为溶剂, 常温条件下反应 60 h 得到 65% 的目标化合物 **3a** (Entry 1). 进一步考察了不同铜盐对反应的影响, 结果表明: 大多数筛选的铜盐均没

有任何反应效果, 只有 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 可以促进反应的进行, 其中 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 的效果最好 (Entries 2~8). 接下来筛选了几种常见的有机及无机碱 (Entries 9~11). 当碱为 Et_3N 时, 收率有较大幅度的提高, 达到了 75% (Entry 11). 之后, 考察了溶剂对反应的影响 (Entries 12, 13), 其中 MeCN 最有利于反应的进行, 收率达到了 90% (Entry 13). 最后, 考察了铜盐的量对反应的影响 (Entries 14~16). 当铜盐的量减少时, 其收率逐渐降低, 当降至 0.1 equiv. 时, 反应收率较低, 只有 30% (Entry 16). 确定模板反应的最佳条件为: 1.00 equiv. 4-联苯硼酸, 1.00 equiv. 二苯醚胺, 1.00 equiv. 的醋酸铜, MeCN 为溶剂, 2.00 equiv. 的三乙胺作为碱 (Entry 13).

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions



Entry	[Cu] (equiv.)	Base (equiv.)	Solvent	Time/h	Yield ^a / %
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	65
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	58
3	CuCl_2 (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	Trace
4	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	Trace
5	CuBr_2 (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	Trace
6	CuCl (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	Trace
7	CuBr (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	Trace
8	CuI (1.00)	K_2CO_3 (2.00)	DMF	60	Trace
9	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.00)	Cs_2CO_3 (2.00)	DMF	60	Trace
10	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.00)	Pyridine (2.00)	DMF	60	Trace
11	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.00)	Et_3N (2.00)	DMF	48	75
12	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.00)	Et_3N (2.00)	DCM	48	84
13	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.00)	Et_3N (2.00)	MeCN	48	90
14	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.50)	Et_3N (2.00)	MeCN	72	70
15	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.25)	Et_3N (2.00)	MeCN	72	65
16	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.00)	Et_3N (2.00)	MeCN	72	30

^a Isolated yields.

1.2 目标化合物的合成及生物活性测试

在上述最优反应条件下, 尝试合成了一系列目标化合物 (表 2). 为了便于讨论, 将二苯醚左边的苯环指定为 A 环, 右边苯环指定为 B 环. 首先, 考察了 A 环上不同取代基对反应的影响 (表 2, Entries 2~5), 当在 A 环 4 位上引入吸电子基团 Br 时 (Entry 2), 以 76% 的收率得到目标化合物. 还进一步考察在 A 环 2 位和 4 位上引入不同

表 2 目标化合物的合成及其生物活性测试^a

Table 2 Synthesis of the target compounds and biological activity

Entry	Compd.	R ¹	R ²	Yield ^a /%	I ^b /%
1	3a	H	H	90	30.42
2	3b	4-Br	H	76	36.95
3	3c	2,4-Cl ₂	H	71	36.09
4	3d	2-Cl-4-CF ₃	H	86	39.01
5	3e	2-Br-4-Cl	H	74	32.16
6	3f	2,4,6-Cl ₃	2-Cl	94	13.72
7	3g	2,4-Cl ₂	2-Cl	69	6.30
8	3h	2-Me-4-Cl	2-Cl	67	12.71
9	3i	2-Cl-4-CF ₃	2-Cl	74	24.47
10	3j	2-Br-4-Cl	2-Cl	68	6.81
11	3k	2-Naphthyl ^c	2-Cl	76	5.73
12	3l	1-Br-2-naphthyl ^c	2-Cl	70	1.91
13	3m	2,4-Cl ₂	2-F	75	37.70
14	3n	2-Me-4-Cl	2-F	95	37.39
15	3o	2-Cl-4-CF ₃	2-F	73	46.44
16	3p	2,4,6-Cl ₃	2-F	70	16.02
17	3q	2-Naphthyl ^c	2-F	65	20.59
18	3r	1-Br-2-naphthyl ^c	2-F	76	7.62
19	3s	2,4-Cl ₂	2,6-Cl ₂	50	4.07
20	3t	2-Br-4-Cl	2,6-Cl ₂	54	10.07
21	3u	2-Naphthyl ^c	2,6-Cl ₂	78	26.09
22	3v	1-Br-2-naphthyl ^c	2,6-Cl ₂	71	3.74
23	3w	2,4-Cl ₂	2,6-F ₂	81	38.96
24	3x	4-Cl-2-Me	2,6-F ₂	68	37.78
25	3y	2-Br-4-Cl	2,6-F ₂	62	43.25
26	3z	2-Naphthyl ^c	2,6-F ₂	61	43.20
27	3a'	1-Br-2-naphthyl ^c	2,6-F ₂	68	10.23
28	噻菌酯 ^d				95.95

^a Isolated yields; ^b inhibition rates at the concentration of 10 μmol/L; ^c the whole ring A as this group; ^d as a positive control.

取代基对反应的影响, 当 2 位上引入 Cl 或 Br 时, 4 位上引入 Cl 或 CF₃ 时都能以中等偏上的收率得到相应的目标化合物 (Entries 3~5). 接着考察了 B 环上引入取代基对反应的影响, 当在 B 环 2 位上引入吸电子基团 Cl 时, 以 94% 的收率得到目标化合物 (Entry 6). 在 Entry 6 的基础上, 在 A 环 2 位和 4 位上分别引入 Cl、Me、Br、CF₃、萘环等不同取代基进一步考察对该反应的影响, 都能以中等的收率得到相应的目标化合物 (Entries 7~12). 当在 B 环 2 位上引入吸电子基团 F 时, 在 A 环 2 位和 4 位上分别引入 Cl、Me、CF₃, 也都能以中等偏上的收率顺利得到相应的目标化合物 (Entries 13~15). 另外, 考察了在 A 环 2、4、6 位上分别引入 Cl、萘环和取代萘环, 都能以中等收率得到相应目标化合物 (Entries 16~

18);紧接着在 B 环 2 位和 6 位上均引入吸电子基团 Cl 时,并在 A 环 2 位和 4 位上分别引入 Cl、萘环或取代萘环(Entries 19~22),也能顺利得到目标化合物.当 B 环 2 位和 6 位上引入吸电子基团 F,并在 A 环 2 位和 4 位上分别引入 Cl、Me、Br、CF₃、萘环或取代萘环时(Entries 23~27),也都能以较好的收率得到相应目标化合物.

测试了所合成的目标化合物对 SCR 的抑制活性(表 2).结果表明:3a 对猪心来源的 SCR 的抑制活性为 30.42%,当在 A 环 4 位上引入吸电子基团 Br 时,或在 A 环 2 位和 4 位上引入不同取代基时,抑制活性略有提高(Entries 2~5).当在 B 环 2 位上引入吸电子基团 Cl,且在 A 环 2 位和 4 位上引入不同取代基或萘环时,所得化合物对 SCR 的抑制活性有不同程度的降低(Entries 6~12).当在 B 环 2 位上引入吸电子基团 F,且在 A 环 2 位和 4 位上引入卤素取代基时,活性略有提高(Entries 13~16),但引入萘环后活性明显降低(Entries 17, 18).在 B 环 2 位和 6 位上引入吸电子基团 Cl,且在 A 环 2 位和 4 位上引入不同取代基时,活性有明显的下降(Entries 19~22).在 B 环 2 位和 6 位上引入吸电子基团 F,且在 A 环 2 位和 4 位上引入不同取代基时,活性略有提高(Entries 23~25),然而萘环或取代萘环的引入导致活性的降低(Entries 26, 27).

2 结论

本文采用活性亚结构拼接的方法将二苯醚活性结构单元引入到联苯胺的结构中,利用铜促进二苯醚胺和联苯硼酸的 Chan-Lam 反应,成功合成了 27 个未见文献报道的含有二苯醚结构的联苯胺类衍生物.该反应具有选择性好、反应条件温和、底物适应性好、原料易得等优点.最后,测试了该系列化合物对猪心来源的 SCR 的抑制活性.结果表明:绝大多数化合物对 SCR 具有一定的抑制效果,其中目标化合物 3o 在 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下的抑制率为 46.44%,说明该类结构具有进一步的研究价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR, ¹³C NMR 谱图数据由 Bruker Avance 500 核磁共振仪(TMS 为内标、氘代氯仿、氘代 DMSO 为溶剂),高分辨质谱数据由 Bruker Daltonics microTOF-QII 质谱仪测定;熔点由 Büchi M560 数字熔点仪(温度未经校正)测定.此外,合成过程中用到的仪器有:德国 Heidolph MR3001 型恒温加热磁力搅拌器、瑞士 Büchi R-200 型旋转蒸发仪、德国 Sartorius 电子天平、ZF-200 暗箱式紫外分析仪、DLSB 低温冷却循环泵、SHZ-D (III)

循环水式真空泵、70-1 型远红外线干燥箱、Zk-82BB 型电热真空干燥箱和 KQ-100DZ 型数控超声波清洗仪等.柱层析所用硅胶及点样硅胶板为青岛海洋化工有限公司生产,型号 200~300 目.所使用石油醚沸程为 60~90 $^{\circ}\text{C}$;其它试剂和溶剂如无特殊说明,均为分析纯或化学纯.

3.2 实验方法

在 25 mL 的茄形瓶中依次加入 1.00 mmol 4-联苯硼酸,1.00 mmol 二苯醚胺类化合物,1.00 mmol 醋酸铜,然后加入 5 mL 的 MeCN,最后加入 2.00 mmol 三乙胺在常温下进行反应.薄层色谱(TLC)监测反应的进程,反应完全后,将少量水加入体系中,并用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发仪脱去溶剂,柱层析分离得到相应的目标化合物 3a~3a'.

3.3 目标化合物的表征

N-(4-苯氧基苯基)-[1,1'-联苯]-4-胺(3a): 303.7 mg 白色固体,收率 90%. m.p. 136.8~136.9 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (d, J =7.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.41 (dd, J =7.6, 7.4 Hz, 2H), 7.35~7.26 (m, 3H), 7.11 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.09~7.03 (m, 3H), 7.03~6.95 (m, 4H), 5.68 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 158.10, 151.45, 143.37, 140.85, 138.44, 133.27, 129.66, 128.71, 128.00, 126.52, 126.47, 122.69, 120.65, 120.49, 118.00, 116.86. HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₀NO [M+H]⁺ 338.15394, found 338.15428.

N-[4-(4-溴苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(3b): 316.4 mg 白色固体,收率 76%. m.p. 154.9~155.7 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (d, J =7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J =7.8, 5.8 Hz, 4H), 7.29 (dd, J =7.4, 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J =8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J =8.8 Hz, 2H), 5.70 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 157.44, 150.73, 143.06, 140.80, 139.00, 133.54, 132.56, 128.73, 128.03, 126.58, 126.49, 120.65, 120.35, 119.54, 117.13, 114.97. HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₁₉BrNO [M+H]⁺ 416.06445, found 416.06502.

N-[4-(2,4-二氯苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(3c): 288.5 mg 白色固体,收率 71%. m.p. 96.3~97.5 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (d, J =7.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J =7.8, 7.6 Hz, 2H), 7.29 (dd, J =7.4, 7.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J =8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.13~7.05 (m, 4H), 6.94 (dd, J =6.0, 5.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J =8.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 152.38, 150.66, 143.00, 140.78, 139.08, 133.58, 130.37, 128.73, 128.36, 128.03,

127.88, 126.59, 126.49, 125.71, 120.32, 120.00, 119.82, 117.17. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2NO$ $[M+H]^+$ 406.07600, found 406.07632.

N-{4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺(**3d**): 378.3 mg 白色固体, 收率 86%. m.p. 97.7~98.6 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.72 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.58~7.53 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45~7.39 (m, 3H), 7.30 (dd, $J=7.6$, 7.4 Hz, 1H), 7.17~7.10 (m, 4H), 7.02~6.98 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 156.89, 149.25, 142.63, 140.75, 140.09, 134.00, 128.75, 128.08, 128.03 (q, $J=3.7$ Hz), 126.68, 126.54, 125.50 (q, $J=33.3$ Hz), 124.99 (q, $J=3.6$ Hz), 124.51, 120.99, 120.43 (q, $J=271.3$ Hz), 119.91, 117.63, 117.56. HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{18}ClF_3NO$ $[M+H]^+$ 440.10235, found 440.10287.

N-[4-(2-溴-4-苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3e**): 333.6 mg 白色固体, 收率 74%. m.p. 106.5~107.3 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.58~7.53 (m, 2H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=7.8$, 7.6 Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=7.6$, 7.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1H), 7.15~7.03 (m, 4H), 6.96~6.90 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.57, 150.61, 142.96, 140.76, 139.13, 133.58, 133.17, 128.72, 128.54, 128.02, 126.59, 126.48, 120.28, 119.99, 119.67, 117.18, 114.38. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{18}BrClNO$ $[M+H]^+$ 450.02548, found 450.02638.

N-[3-氯-4-(2,4,6-三氯苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3f**): 390.3 mg 白色固体, 收率 94%. m.p. 129.4~130.7 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45~7.38 (m, 4H), 7.30 (dd, $J=7.6$, 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J=8.8$, 2.7 Hz, 1H), 6.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.76, 146.50, 142.35, 140.68, 138.86, 134.10, 131.19, 130.37, 129.14, 128.74, 128.09, 126.69, 126.53, 123.38, 120.83, 117.72, 117.62, 115.09. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{16}Cl_4NO$ $[M+H]^+$ 473.99805, found 473.99937.

N-[3-氯-4-(2,4-二氯苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3g**): 304.1 mg 白色固体, 收率 69%. m.p. 118.4~119.7 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.60~7.50 (m, 4H), 7.48~7.40 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=7.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 6.94 (dd, $J=16.7$, 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 152.22, 144.90, 141.56,

141.09, 140.58, 134.84, 131.62, 130.40, 128.78, 128.17, 127.74, 126.83, 126.60, 125.15, 124.64, 122.19, 119.34, 118.57, 118.04, 117.24. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{17}Cl_3NO$ $[M+H]^+$ 440.03702, found 440.03731.

N-[3-氯-4-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3h**): 281.6 mg 白色固体, 收率 67%. m.p. 104.2~105.2 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J=7.6$, 7.4 Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.11 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.97~6.91 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.19, 146.13, 142.00, 140.63, 140.03, 134.43, 131.04, 130.07, 128.76, 128.13, 127.77, 126.76, 126.69, 126.56, 126.31, 121.42, 119.92, 118.06, 117.70, 117.36, 16.10. HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{20}Cl_2NO$ $[M+H]^+$ 420.09165, found 420.09172.

N-{3-氯-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺(**3i**): 351.0 mg 白色固体, 收率 74%. m.p. 149.2~150.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.73 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.60~7.53 (m, 4H), 7.48~7.37 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=7.6$, 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.05~6.96 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 156.28, 143.69, 141.96, 141.23, 140.53, 135.17, 128.80, 128.20, 128.06 (q, $J=3.7$ Hz), 127.46, 126.90, 126.62, 125.47 (q, $J=33.4$ Hz), 124.93 (q, $J=3.7$ Hz), 123.41 (q, $J=270.0$ Hz), 123.69, 123.29, 118.97, 118.90, 116.96, 115.94. HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{17}Cl_2F_3NO$ $[M+H]^+$ 474.06338, found 474.06383.

N-[4-(2-溴-4-氯苯氧基)-3-氯苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3j**): 330.0 mg 白色固体, 收率 68%. m.p. 133.7~134.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.59~7.54 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=7.6$, 7.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=7.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.8$, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.01~6.91 (m, 2H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.33, 144.93, 141.56, 141.16, 140.59, 134.87, 133.24, 128.78, 128.42, 128.33, 128.18, 126.95, 126.84, 126.61, 122.38, 119.33, 118.60, 117.73, 117.23, 113.24. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{17}BrCl_2NO$ $[M+H]^+$ 483.98651, found 483.98435.

N-[3-氯-4-(萘-2-基-氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3k**): 320.7 mg 白色固体, 收率 76%. m.p. 128.2~130.2 °C;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (dd, $J=9.2, 9.0$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46~7.40 (m, 3H), 7.38 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.34~7.23 (m, 3H), 7.19~7.10 (m, 3H), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 155.81, 145.63, 141.87, 140.65, 140.62, 134.58, 134.25, 129.87, 128.77, 128.15, 127.72, 127.34, 127.03, 126.77, 126.59, 126.54, 124.44, 123.02, 119.56, 118.62, 118.32, 117.56, 111.34. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.13062, found 422.13084.

N-{4-[(1-溴萘-2-基)氧基]-3-氯苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺(**3l**): 350.6 mg 白色固体, 收率 70%. m.p. 135.9~136.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J=7.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 151.79, 146.17, 141.92, 140.62, 140.28, 134.45, 133.19, 131.05, 129.01, 128.75, 128.15, 128.10, 127.89, 126.74, 126.60, 126.54, 126.32, 125.40, 121.39, 119.78, 118.17, 118.03, 117.58, 111.31. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500.04113, found 500.04210.

N-[4-(2,4-二氯苯氧基)-3-氟苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3m**): 318.2 mg 白色固体, 收率 75%. m.p. 108.6~109.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46~7.40 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.18~7.13 (m, 2H), 7.12 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.02~6.92 (m, 2H), 6.84~6.79 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 154.56 (d, $J=248.8$ Hz), 152.61, 141.50 (d, $J=15.5$ Hz), 141.43, 140.57, 135.97 (d, $J=12.4$ Hz), 134.93, 130.33, 128.78, 128.15, 127.98, 127.71, 126.85, 126.60, 124.34, 122.92 (d, $J=2.0$ Hz), 118.74, 117.52, 113.46 (d, $J=3.1$ Hz), 106.03 (d, $J=21.4$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.06657, found 424.06716.

N-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)-3-氟苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3n**): 383.7 mg 白色固体, 收率 95%. m.p. 108.5~109.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=7.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz,

1H), 6.96 (dd, $J=12.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.8, 8.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 154.68, 154.52 (d, $J=248.1$ Hz), 141.85, 140.63, 140.48 (d, $J=9.0$ Hz), 137.28 (d, $J=12.0$ Hz), 134.57, 130.95, 129.74, 128.77, 128.13, 127.55, 126.78, 126.64, 126.58, 122.40 (d, $J=2.5$ Hz), 118.29, 116.70, 113.83 (d, $J=3.0$ Hz), 106.56 (d, $J=21.5$ Hz), 16.05. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClFNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.12120, found 404.12150.

N-{4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-3-氟苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺(**3o**): 334.2 mg 白色固体, 收率 73%. m.p. 130.1~130.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4, 8.2$ Hz, 4H), 7.47~7.38 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J=9.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=12.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8.7, 2.9$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.60, 154.76 (d, $J=249.4$ Hz), 142.35 (d, $J=9.1$ Hz), 141.14, 140.53, 135.24, 134.74 (d, $J=12.5$ Hz), 128.80, 128.19, 128.01 (q, $J=3.8$ Hz), 126.91, 126.63, 125.47 (q, $J=33.4$ Hz), 124.96 (q, $J=3.6$ Hz), 123.71 (d, $J=1.9$ Hz), 123.51, 123.40 (q, $J=270.0$ Hz), 119.10, 115.59, 113.29 (d, $J=3.0$ Hz), 105.66 (d, $J=21.5$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.09293, found 458.09328.

N-[3-氟-4-(2,4,6-三氯苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3p**): 321.1 mg 白色固体, 收率 70%. m.p. 114.9~116.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.58~7.53 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=5.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.30 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=5.8, 5.6$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J=12.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.72~6.67 (m, 1H), 6.51 (dd, $J=9.0, 8.8$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 152.32 (d, $J=247.5$ Hz), 146.63, 142.15, 140.66, 139.15 (d, $J=8.8$ Hz), 138.67 (d, $J=11.6$ Hz), 134.23, 131.03, 130.25, 129.11, 128.74, 128.08, 126.71, 126.54, 117.85, 116.63 (d, $J=2.0$ Hz), 113.71 (d, $J=3.2$ Hz), 107.23 (d, $J=21.0$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.02760, found 458.02802.

N-[3-氟-4-(萘-2-氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺(**3q**): 263.6 mg 白色固体, 收率 65%. m.p. 127.9~128.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.87~7.79 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50~7.42 (m, 3H), 7.39 (dd, $J=7.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.37~7.30 (m, 2H), 7.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J=9.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd,

$J=12.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.19, 155.13 (d, $J=248.4$ Hz), 141.74, 141.00 (d, $J=9.1$ Hz), 140.62, 136.60 (d, $J=12.3$ Hz), 134.62, 134.24, 129.85, 129.79, 128.76, 128.10, 127.70, 127.00, 126.77, 126.57, 126.52, 124.38, 123.64 (d, $J=2.4$ Hz), 118.48, 118.35, 113.71 (d, $J=3.0$ Hz), 110.81, 106.31 (d, $J=21.7$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{FNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406.16017, found 406.16030.

N-{4-[(1-溴萘-2-基)氧基]-3-氟苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3r**): 368.1 mg 白色固体, 收率 76%. m.p. 128.2~128.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.65~7.59 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=8.2, 0.9$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J=11.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.01~6.92 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=8.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 154.44 (d, $J=248.4$ Hz), 152.11, 141.77, 140.70 (d, $J=9.0$ Hz), 140.62, 137.35 (d, $J=12.1$ Hz), 134.61, 133.15, 131.00, 128.99, 128.76, 128.14, 128.12, 127.90, 126.78, 126.60, 126.58, 125.35, 122.28 (d, $J=2.1$ Hz), 118.37, 117.56, 113.74 (d, $J=3.1$ Hz), 110.85, 106.44 (d, $J=21.4$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrFNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 484.07068, found 484.07195.

N-[3,5-二氯-4-(2,4-二氯苯氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3s**): 237.6 mg 白色固体, 收率 50%. m.p. 182.2~183.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.50~7.42 (m, 3H), 7.34 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 151.62, 142.46, 140.38, 140.13, 139.59, 136.17, 130.42, 129.99, 128.83, 128.32, 127.54, 127.50, 127.08, 126.70, 123.35, 120.15, 116.38, 115.04. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 473.99805, found 473.99877.

N-[4-(2-溴-4-氯苯氧基)-3-氯苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3t**): 280.6 mg 白色固体, 收率 54%. m.p. 183.5~184.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.44 (dd, $J=7.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 152.57, 142.46, 140.37, 140.13, 139.72, 136.16, 133.26, 130.00, 128.83, 128.32, 128.19, 127.81, 127.08, 126.70,

120.13, 116.37, 114.82, 111.85. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrCl}_3\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 517.94754, found 517.94743.

N-[3,5-二氯-4-(萘-2-基-氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3u**): 356.0 mg 白色固体, 收率 78%. m.p. 158.6~159.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.47~7.40 (m, 3H), 7.39~7.31 (m, 2H), 7.29 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.99 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 155.18, 141.90, 140.48, 140.45, 140.26, 135.84, 134.20, 130.39, 129.90, 129.79, 128.82, 128.30, 127.99, 127.74, 127.01, 126.69, 126.52, 124.27, 119.83, 117.42, 116.74, 109.00. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 456.09165, found 456.09226.

N-{4-[(1-溴萘-2-基)氧基]-3,5-二氯苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3v**): 380.0 mg 白色固体, 收率 71%. m.p. 211.1~211.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.63~7.60 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.44 (dd, $J=7.8, 7.6$ Hz, 3H), 7.33 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.81 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 151.57, 142.20, 140.43, 140.35, 140.31, 135.99, 133.30, 130.59, 130.32, 128.82, 128.75, 128.30, 128.11, 127.92, 127.04, 126.69, 126.40, 124.96, 119.97, 116.58, 114.40, 108.62. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{BrCl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534.00216, found 534.00266.

N-[4-(2,4-二氯苯氧基)-3,5-二氟苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3w**): 358.3 mg 白色固体, 收率 81%. m.p. 120.9~122.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.47~7.40 (m, 3H), 7.34 (dd, $J=7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.73~6.64 (m, 3H), 5.85 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.39 (dd, $J=249.2, 6.7$ Hz), 152.63, 142.20 (t, $J=12.0$ Hz), 140.37, 140.03, 136.23, 130.34, 128.83, 128.28, 127.80, 127.57, 127.09, 126.71, 123.43, 123.41, 120.36, 115.43, 99.99 (dd, $J=20.2, 5.2$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 442.05715, found 442.05790.

N-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)-3,5-二氟苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3x**): 286.9 mg 白色固体, 收率 68%. m.p. 135.1~135.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.65~7.52 (m, 4H), 7.44 (dd, $J=7.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.38~7.29 (m, 1H), 7.23~7.12 (m, 3H), 7.03 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.81

(d, $J=4.3$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.67 (dd, $J=248.4$, 7.1 Hz), 155.14, 141.48 (t, $J=11.9$ Hz), 140.42, 140.35, 135.92, 130.86, 128.83, 128.64, 128.25, 127.13, 127.04, 126.69, 126.43, 124.37 (t, $J=15.9$ Hz), 120.00, 113.97, 100.29 (dd, $J=20.2$, 6.2 Hz), 16.01. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.11177, found 422.11210.

N-[4-(2-溴-4-氯苯氧基)-3,5-二氟苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3y**): 301.8 mg 白色固体, 收率 62%. m.p. 132.8~133.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.2$, 8.0 Hz, 4H), 7.44 (dd, $J=7.8$, 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, $J=7.6$, 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=8.4$, 8.2 Hz, 3H), 5.85 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.39 (dd, $J=249.3$, 6.8 Hz), 153.63, 142.21 (t, $J=11.6$ Hz), 140.36, 140.02, 136.22, 135.21, 133.15, 128.83, 128.27, 128.06, 127.09, 126.70, 123.49, 120.34, 115.14, 111.84, 100.00 (dd, $J=20.5$, 5.4 Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.00664, found 486.00709.

N-[3,5-二氟-4-(萘-2-氧基)苯基]-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3z**): 258.3 mg 白色固体, 收率 61%. m.p. 129.0~129.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (dd, $J=8.2$, 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.48~7.40 (m, 3H), 7.38 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36~7.30 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.73 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.93 (dd, $J=248.8$, 7.1 Hz), 156.17, 141.60 (t, $J=12.5$ Hz), 140.45, 140.38, 135.93, 134.15, 129.90, 129.80, 128.82, 128.26, 127.73, 127.02, 127.00, 126.70, 126.57, 124.37, 124.15, 120.06, 117.43, 109.20, 100.35 (dd, $J=21.0$, 5.6 Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.15075 found 424.15110.

N-{4-[(1-溴萘-2-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-[1,1'-联苯]-4-胺 (**3a'**): 341.6 mg 白色固体, 收率 68%. m.p. 168.1~170.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.1$ Hz, 4H), 7.50~7.40 (m, 3H), 7.33 (dd, $J=7.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.85 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.65 (dd, $J=249.1$, 6.6 Hz), 152.48, 141.79 (t, $J=11.9$ Hz), 140.41, 140.24, 136.03, 133.12, 130.74, 128.86, 128.82, 128.26, 128.10, 127.97, 127.04, 126.70, 126.50, 125.10, 124.33 (t, $J=15.7$ Hz), 120.13, 114.87, 108.85,

100.20 (dd, $J=18.8$, 6.3 Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502.06126, found 502.06200.

3.4 活性测试方法

SCR 的活性测定方法^[5]为: 从-20 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱里取出冻存的氢醌和细胞色素 c, 在室温条件下解冻. 从-80 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱里取出冻存的酶, 加入已在冰里冷却的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液, 稀释至 18 nmol/L, 继续在冰浴条件下冷却. 洗好 3 mL 的石英比色皿, 然后向总体积为 1.8 mL 的测活体系中依次加入 900 μL 0.2 mol/L 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲液(pH=6.5), 至终浓度为 100 mmol/L; 加入 120 μL 30 mmol/L 的 EDTA 溶液, 至终浓度为 2 mmol/L; 加入 180 μL 1 mmol/L 的细胞色素 c 溶液, 至终浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$; 加入 9 μL 12 mmol/L 的氢醌溶液, 至终浓度为 60 $\mu\text{mol/L}$; 加入 13.5 μL 0.1 mol/L 的去污剂 lauryl maltoside (*n*-dodecyl- β -D-maltoside)溶液, 至终浓度为 750 $\mu\text{mol/L}$; 最后加水至体积为 1795 μL . 其中, 氢醌是经琥珀酸钠和泛醌的类似物还原制备而成, 并且氢醌容易发生自身氧化. 所以在没有加入酶时两个底物就能发生反应, 但是该反应可以被一种膜蛋白去污剂(lauryl maltoside)抑制, 并且在 pH=6.5 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲液中反应最低, 因此能监测到最大的泛醌-细胞色素 c 氧化还原酶活性. 所以在 23 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴、600 r/min 的磁力搅拌条件下开始进行监测; 基线走稳定后加入容易发生自身氧化的底物氢醌, 并记录 100 s; 此时斜率表示的是非酶反应速率. 加入 5 μL 18 nmol/L 的酶启动反应, 测活体系中酶浓度为 0.05 nmol/L, 反应 5 min, 在波长为 550 nm 处监测底物细胞色素 c 光吸收的增加, 并采集线性范围内的实验点, 控制底物消耗量不超过 5%. 细胞色素 c 的摩尔消光系数为 18.5 $\text{mL}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. 计算在反应时间内细胞色素 c 的还原产量并拟合线性斜率, 再扣除非酶反应的斜率值得到的数据为反应的初速度.

用紫外分光光度计测定底物在饱和的浓度下, 不同浓度的抑制剂对酶的反应动力学. 参比: 空气或者用 buffer 对照. 在 1.8 mL 体系中加入底物和 2 μL DMSO, 加酶启动反应, 测定无抑制剂时酶的活性. 样品: 改变抑制剂的浓度, 监测抑制剂对酶活性的影响. 数据处理: 根据朗伯比尔定律, 将吸光度转换为产物浓度, 再对时间线性拟合得到初速度. 将样品与对照相比算出抑制率, IC_{50} 值根据下面的公式拟合得到:

$$y = \min + \frac{\max - \min}{1 + 10^{x - \log \text{IC}_{50}}}$$

公式中: y 为对应浓度抑制剂下酶的残留活性与未加抑制剂活性的百分比, max、min 为 S 形曲线的上、下两个平台, 相对活性的最大值和最小值, x 为对应抑制剂浓

度, IC₅₀ 为残留活性为 50% 时的抑制剂浓度。

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **3a**~**3a'** 的 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 原始图谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Cheng, H.; Song, W.; Nie, R.; Wang, Y. X.; Li, H. L.; Jiang, X. S.; Wu, J. J.; Cheng, C.; Wu, Q. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1330.
- [2] Li, L. K.; Yuan, S. K.; Pan, H. Y.; Wang, Y. *Agrochemicals* **2011**, *50*, 165 (in Chinese). (李良孔, 袁善奎, 潘洪玉, 王 岩, 农药, **2011**, *50*, 165.)
- [3] Ye, Y. H.; Ma, L.; Dai, Z. C.; Xiao, Y.; Zhang, Y. Y.; Li, D. D.; Wang, J. X.; Zhu, H. L. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 4063.
- [4] Zhu, X. L.; Xiong, L.; Li, H.; Song, X. Y.; Liu, J. J.; Yang, G. F. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1512.
- [5] Cheng, H.; Shen, Y. Q.; Pan, X. Y.; Hou, Y. P.; Wu, Q. Y.; Yang, G. F. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 7281.
- [6] Xiong, L.; Zhu, X. L.; Shen, Y. Q.; Wishwa, W. K. W. M.; Li, K.; Yang, G. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 424.
- [7] Xiong, L.; Zhu, X. L.; Gao, H. W.; Fu, Y.; Hu, S. Q.; Jiang, L. N.; Yang, W. C.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 4830.
- [8] Yao, T. T.; Xiao, D. X.; Li, Z. S.; Cheng, J. L.; Fang, S. W.; Du, Y. J.; Zhao, J. H.; Dong, X. W.; Zhu, G. N. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 5397.
- [9] Xiong, L.; Li, H.; Jiang, L. N.; Ge, J. M.; Yang, W. C.; Zhu, X. L.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 1021.
- [10] Jin, H.; Zhou, J. Y.; Pu, T.; Zhang, A. G.; Gao, X. H.; Tao, K.; Hou, T. P. *Bioorg. Chem.* **2017**, *73*, 76.
- [11] Zhang, A. G.; Zhou, J. Y.; Tao, K.; Hou, T. P.; Jin, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3042.
- [12] He, L. M.; Cui, K. D.; Song, Y. F.; Mu, W.; Liu, F. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 6692.
- [13] Du, S. J.; Qin, Z. H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2018**, *20*, 545 (in Chinese). (杜士杰, 覃兆海, 农药学报, **2018**, *20*, 545.)
- [14] Yan, W.; Wang, X.; Li, K.; Li, T. X.; Wang, J. J.; Yao, K. C.; Cao, L. L.; Zhao, S. S.; Ye, Y. H. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2019**, *156*, 160.
- [15] Slater, E. C. *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Bioenerg.* **1973**, *301*, 129.
- [16] Clough, J. M.; Godfrey, C. R. A.; Godwin, J. R.; Joseph, R. S. I.; Spinks, C. *Pestic. Outlook* **1996**, *7*, 16.
- [17] Ypema, H. L.; Gold, R. E. *Plant Dis.* **1999**, *83*, 4.
- [18] Ueki, M.; Machida, K.; Taniguchi, M. *Curr. Opin. Anti-Infect. Invest. Drugs* **2000**, *2*, 387.
- [19] Mitani, S.; Araki, S.; Takii, Y.; Ohshima, T.; Matsuo, N.; Miyoshi, H. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2001**, *71*, 107.
- [20] Ohshima, T.; Komyoji, T.; Mitani, S.; Matsuo, N.; Nakajima, T. *J. Pestic. Sci.* **2004**, *29*, 147.
- [21] Bolgunas, S.; Clark, D. A.; Hanna, W. S.; Mauvais, P. A.; Pember, S. O. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4762.
- [22] Kruglov, A. G.; Andersson, M. A.; Mikkola, R.; Roivainen, M.; Kredics, L.; Saris, N. E. L.; Salkinoja-Salonen, M. S. *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, *22*, 565.
- [23] Berry, E. A.; Huang, L. S.; Lee, D. W.; Daldal, F.; Nagai, K.; Minagawa, N. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2010**, *1797*, 360.
- [24] Zhao, P. L.; Wang, L.; Zhu, X. L.; Huang, X.; Zhan, C. G.; Wu, J. W.; Yang, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 185.
- [25] Wang, F.; Li, H.; Wang, L.; Yang, W. C.; Wu, J. W.; Yang, G. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4608.
- [26] Vallières, C.; Fisher, N.; Antoine, T.; Al-Helal, M.; Stocks, P.; Berry, N. G.; Lawrenson, A. S.; Ward, S. A.; O'Neill, P. M.; Biagini, G. A.; Meunier, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3739.
- [27] Hao, G. F.; Wang, F.; Li, H.; Zhu, X. L.; Yang, W. C.; Huang, L. S.; Wu, J. W.; Berry, E. A.; Yang, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11168.
- [28] Yang, W. C.; Li, H.; Wang, F.; Zhu, X. L.; Yang, G. F. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1542.
- [29] Zhu, X. L.; Wang, F.; Li, H.; Yang, W. C.; Chen, Q.; Yang, G. F. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1999.
- [30] Capper, M. J.; O'Neill, P. M.; Fisher, N.; Strange, R. W.; Moss, D.; Ward, S. A.; Berry, N. G.; Lawrenson, A. S.; Hasnain, S. S.; Biagini, G. A.; Antonyuk, S. V. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2015**, *112*, 755.
- [31] Zhu, X. L.; Zhang, M. M.; Liu, J. J.; Ge, J. M.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 3377.
- [32] Fehr, M.; Wolf, A.; Stammler, G. *Pest Manage. Sci.* **2016**, *72*, 591.
- [33] Chen, C.; Wu, Q. Y.; Shan, L. Y.; Zhang, B.; Verpoort, F.; Yang, G. F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 97580.
- [34] Cheng, H.; Wang, W. Q.; Huang, L.; Cui, P.; Wu, Q. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1065 (in Chinese). (程华, 汪万强, 黄琳, 崔萍, 吴琼友, 有机化学, **2016**, *36*, 1065.)
- [35] Cheng, H.; Nie, R.; Wang, W. Q.; Huang, L.; Liu, K.; Chen, C.; Wu, Q. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1368 (in Chinese). (程华, 聂忍, 汪万强, 黄琳, 刘科, 陈宸, 吴琼友, 有机化学, **2017**, *37*, 1368.)
- [36] Alday, P. H.; Bruzual, I.; Nilsen, A.; Pou, S.; Winter, R.; Mamoun, C. B.; Riscoe, M. K.; Doggett, J. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e01866-16.
- [37] Song, Z.; Iorga, B. I.; Mounkoro, P.; Fisher, N.; Meunier, B. *FEBS Lett.* **2018**, *592*, 1346.
- [38] Cheng, H.; Fu, Y.; Chang, Q.; Zhang, N.; Bu, M. W.; Niu, Y.; Wu, Q. Y.; Chen, C.; Verpoort, F. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 1897.
- [39] Zhu, X. L.; Zhang, R.; Wu, Q. Y.; Song, Y. J.; Wang, Y. X.; Yang, J. F.; Yang, G. F. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 2774.
- [40] King, T. E. *Method. Enzymol.* **1967**, *10*, 216.
- [41] Yu, C. A.; Yu, L.; King, T. E. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 4905.
- [42] Yu, C. A.; Yu, L. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **1980**, *591*, 409.
- [43] Zhang, Y. B. *World Pestic.* **2002**, *24*, 6 (in Chinese). (张一宾, 世界农药, **2002**, *24*, 6.)
- [44] Sternberg, J. A.; Geffken, D.; Adams Jr, J. B.; Pöstages, R.; Sternberg, C. G.; Campbell, C. L.; Moberg, W. K. *Pest Manage. Sci.* **2001**, *57*, 143.
- [45] Strathmann, S.; Walker, S.; Barnes, J. *Phytopathology*, **2011**, *101*, S172.
- [46] Avenot, H. F.; Michailides, T. J. *Crop Prot.* **2010**, *29*, 643.
- [47] Wu, S. Y.; Lan, L. A.; Jiang, J. J.; Ding, X. T.; Ho, C. M.; Lou, Y. F.; Fan, G. R. *Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, *168*, 44.

(Li, L.; Fan, Y.)