

研究论文

2,3-二芳基-1,3-苯并噁嗪的合成及杀菌活性

唐子龙^{a,b,*} 夏赞稳^b 王宏清^c 王 恋^b 焦银春^{a,b} 陈金文^b^(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 湖南 湘潭 411201;^(b) 湖南科技大学 化学化工学院 湖南 湘潭 411201; ^(c) 南华大学化学化工学院 湖南 衡阳 421001)

摘 要 在三甲基氯硅烷(TMSCI)的催化作用下,取代苯甲醛与邻(芳胺甲基)苯酚经N杂缩醛化反应生成了一系列2,3-二芳基-1,3-苯并噁嗪类化合物。目标化合物的结构用IR、¹H NMR、¹³C NMR和元素分析等技术手段进行了表征。对所合成的化合物进行了初步杀菌活性测试,部分表现出良好的杀菌活性,化合物6e对菌核病菌的抑制活性为79.0%,化合物6a和6d均为74.8%,化合物6e对灰霉病菌的抑制活性为77.9%。

关键词 二芳基-苯并噁嗪;合成;杀菌活性

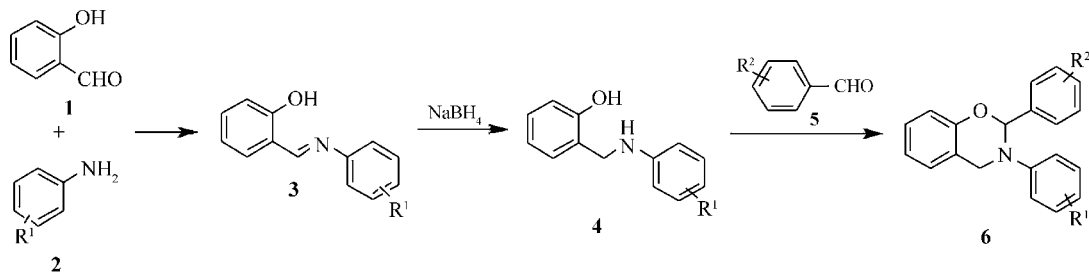
中图分类号:O626

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2015)02-0143-08

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2015.02.140191

1,3-苯并噁嗪类化合物具有广泛的生物活性,如抗癌^[1-3]、抗肿瘤^[4]、抗血小板凝聚^[5]、抑制细菌和真菌^[6-8]和抗结核^[9]等活性。特别是,有些1,3-苯并噁嗪类化合物可作为潜在的与自我免疫或炎症有关的CC(C代表半胱氨酸)趋化因子受体CCR2和CCR5的拮抗剂^[10]、潜在的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂^[4]、潜在的抗癌药物^[11]和潜在治疗慢性乙型肝炎C病毒(HCV)靶标NS5a(非结构蛋白5a)的抑制剂^[12]。此外,2-位未取代的1,3-苯并噁嗪衍生物是制备苯酚甲醛树脂的重要材料^[13-15]。最近,有报道称1,3-苯并噁嗪衍生物具有非常有趣的光致变色活性^[16-18]。因此,1,3-苯并噁嗪类化合物的合成与应用研究受到广泛关注。许多文献报道了该类化合物的合成。一种常用而又简单的合成方法就是Mannich反应法:伯胺、甲醛和苯酚经两次Mannich反应可生成1,3-苯并噁嗪类化合物^[19-22]。然而,这种方法仅适用于合成2-位未取代的1,3-苯并噁嗪。伯胺和含氧的二卤代化合物经亲核取代反应也可以生成1,3-苯并噁嗪^[23],但是,反应原料含氧二卤代化合物不容易制备。邻氨基苯酚在催化剂如对甲苯磺酸的作用下与醛或酮反应缩合成环,为1,3-苯并噁嗪衍生物的合成提供了一条应用范围更广的途径^[24-27]。最近,文献[28]报道了一种通过仲胺α-H的Redox-Neutral氧化并与水杨醛反应合成1,3-苯并噁嗪类化合物的新方法。我们以前报道了四氯化锡或三甲基氯硅烷(TMSCI)均是活性较好的催化剂,能够很好地促进邻氨基苯酚与芳醛的N杂缩醛化反应,制备了一系列多取代1,3-苯并噁嗪类化合物^[7,29-31]。最近,我们报道了相转移催化法合成3-(1,3,4-噻二唑基)-1,3-苯并噁嗪类



Scheme 1 Synthesis of 1,3-benzoxazine derivatives(R; see the definition in tables vide infra)

2014-05-28 收稿,2014-07-21 修回,2014-09-19 接受

国家自然科学基金(No. 21372070)、国家科技支撑计划项目子课题(2011BAE06B01)、湖南省高校创新平台开放基金(13K089)、理论有机化学与功能分子教育部重点实验室开放基金(LKF1302)资助项目

通讯联系人:唐子龙,教授; Tel:0731-58291379; Fax:0731-58290509; E-mail: zltang67@aliyun.com; 研究方向:有机合成,农药化学,药物化学

化合物的新方法^[32]。同时,研究表明所合成的大部分取代1,3-苯并噁嗪类化合物具有良好的杀菌活性。因此,为了获得活性更高的新型1,3-苯并噁嗪类化合物,以邻(芳胺甲基)苯酚与取代芳醛为原料,TMScI为催化剂合成了一系列2,3-二芳基-1,3-苯并噁嗪(Scheme 1),并初步研究了目标化合物的杀菌活性。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

AVANCE 500 M型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司),以 CDCl_3 为溶剂, Me_4Si 为内标;Niclet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司,KBr 压片),PE 2400 II 型元素分析仪(美国 PE 公司),Shimadzu LCMS-2020 型液质联用仪(日本岛津公司),WRS-1B 型数字式熔点仪(上海精密科学仪器有限公司)。试剂为分析纯或化学纯,购自阿拉丁试剂有限公司或西亚试剂有限公司。所用溶剂均用常用方法干燥:三氯甲烷采用分子筛进行干燥,环己烷用金属钠加热回流进行干燥,二苯甲酮为指示剂。

1.2 2,3-二芳基-1,3-苯并噁嗪的合成

2-(芳胺甲基)苯酚(**4**)的合成参考文献[7]。

称取 0.916 g(4 mmol) 2-((2-甲氧苯胺基)甲基)苯酚和 0.785 g(5.2 mmol) 2-硝基苯甲醛加入到装有分水器和回流冷凝管的 100 mL 圆底三颈烧瓶中,加入三氯甲烷和环己烷的混合溶液(体积比 1:4),然后加入 0.087 g(0.8 mmol) TMScI,通入 N_2 气,加热至 85 $^{\circ}\text{C}$,5 h 后停止反应(TLC 跟踪检测)。冷却,用三乙胺 Et_3N 调节体系使 $\text{pH}=8$,然后加入乙酸乙酯,分别用水(40 mL $\times$ 2 次)与氯化钠的饱和溶液(40 mL $\times$ 2 次)洗涤有机相,收集有机相并用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压脱除溶剂得固体物质,用乙酸乙酯-石油醚重结晶得白色固体:3-(2-甲氧基苯基)-2-(2-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6g**):产率 71%,mp 128.7 ~ 129.2 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3), δ : 7.76(dd, $J=8.0$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.69(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40 ~ 7.48(m, 2H), 7.35(dd, $J=8.0$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.16 ~ 7.21(m, 1H), 7.01 ~ 7.06(m, 2H), 6.98(s, 1H, OCHN), 6.78 ~ 6.86(m, 4H), 4.22(d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.99(d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3), δ : 153.29, 152.47, 149.14, 138.18, 133.34, 131.88, 129.05, 128.79, 128.20, 126.93, 125.21, 124.67, 122.89, 120.97, 120.76, 120.70, 116.68, 111.72, 85.45, 55.75, 47.17; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3021, 2962, 1594, 1502, 1434, 1340, 1244, 1152, 1041, 954, 758; MS(ESI): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 元素分析值(计算值)/%: C 69.28(69.60), H 4.98(5.01), N 7.70(7.73)。

按相同方法合成其它目标化合物。

3-(3-氯苯基)-2-(4-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6a**):白色固体,产率 62%,mp 118.6 ~ 120.5 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3), δ : 8.18(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.70(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.17 ~ 7.21(m, 3H), 7.07(dd, $J=8.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.02(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.88(d, $J=4.5$ Hz, 2H), 6.61(s, 1H, OCHN), 4.38(d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.26(d, $J=17.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3), δ : 152.03, 150.46, 147.88, 145.84, 135.04, 130.43, 128.62, 127.88(2C), 126.72, 124.00(2C), 122.66, 121.50, 120.20, 119.61, 118.07, 117.18, 86.67, 46.81; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3068, 2974, 1609, 1485, 1456, 1352, 1318, 1224, 1199, 982, 952, 855, 750; MS(ESI): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 元素分析值(计算值)/%: C 65.16(65.49), H 4.09(4.12), N 7.60(7.64)。

3-(3-甲氧基苯基)-2-(2-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6b**):黄色固体,产率 74%,mp 133.8 ~ 135.4 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3), δ : 7.72 ~ 7.76(m, 1H), 7.58 ~ 7.64(m, 1H), 7.43 ~ 7.49(m, 2H), 7.12 ~ 7.20(m, 2H), 7.09(s, 1H, OCHN), 6.99(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.86(d, $J=4.0$ Hz, 2H), 6.70 ~ 6.77(m, 2H), 6.54(dd, $J=8.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.26(d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.02(d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.75(s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3), δ : 160.27, 152.28, 150.29, 148.89, 132.74, 131.86, 129.87, 129.24, 128.69, 128.41, 126.58, 124.45, 121.14, 120.23, 116.69, 112.68, 107.96, 106.58, 85.04, 55.15, 46.57; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3052, 2996, 2940, 1606, 1489, 1458, 1362, 1243, 1169, 1036, 987, 755; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 元素分析值(计算值)/%: C 69.26(69.60), H 5.04(5.01), N 7.69

(7.73)。

3-(3-甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6c**):黄色固体,产率70%,mp 137.2~138.9℃。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃), δ :8.20(d, J =8.5 Hz,2H),7.73(d, J =8.5 Hz,2H),7.17~7.23(m,2H),7.01(d, J =8.0 Hz,1H),6.88(s,2H),6.80(d, J =8.0 Hz,1H),6.74(s,1H),6.65(s,1H,OCHN),6.55~6.57(m,1H),4.40(d, J =17.0 Hz,1H),4.25(d, J =17.0 Hz,1H),3.78(s,3H,OCH₃);¹³C NMR(125 MHz,CDCl₃), δ :160.50,152.14,150.49,147.74,146.22,130.40,130.04,128.30,127.80,126.56,124.22,123.79,121.16,119.95,116.96,112.48,107.33,106.53,87.02,55.17,46.63;IR(KBr), σ/cm^{-1} :3017,2942,1592,1494,1455,1376,1296,1189,1045,953,754;C₂₁H₁₈N₂O₄元素分析值(计算值)/%:C 69.25(69.60),H 4.98(5.01),N 7.70(7.73)。

3-(3-氯苯基)-2-(2-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6d**):黄色固体,产率62%,mp 119.6~121.3℃。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃), δ :7.74~7.76(m,1H),7.58~7.60(m,1H),7.44~7.46(m,2H),7.14~7.20(m,3H),7.08(s,1H,OCHN),7.02(t, J =9.0 Hz,2H),6.95(dd, J =8.0 Hz,1.0 Hz,1H),6.87(d, J =8.0 Hz,2H),4.23(d, J =17.0 Hz,1H),4.03(d, J =17.0 Hz,1H);¹³C NMR(125 MHz,CDCl₃), δ :152.15,150.21,148.83,134.79,132.43,132.06,130.27,129.48,128.72(2C),126.68,124.65,123.04,121.42,120.34,119.80,118.30,116.84,84.64,46.75;IR(KBr), σ/cm^{-1} :3031,2981,1594,1482,1458,1344,1217,1140,1036,990,958,753;C₂₀H₁₅ClN₂O₃元素分析值(计算值)/%:C 65.14(65.49),H 4.15(4.12),N 7.67(7.64)。

3-(3-氯苯基)-2-(4-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6e**):白色固体,产率50%,mp 122.5~124.7℃。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃), δ :7.44(d, J =8.5 Hz,2H),7.31(d, J =8.0 Hz,2H),7.16~7.20(m,3H),7.05(dd, J =8.0 Hz,2.0 Hz,1H),6.99(d, J =8.5 Hz,1H),6.94(d, J =8.0 Hz,1H),6.87(d, J =7.0 Hz,2H),6.57(s,1H,OCHN),4.34(d, J =17.5 Hz,1H),4.30(d, J =17.0 Hz,1H);¹³C NMR(125 MHz,CDCl₃), δ :152.28,150.65,137.12,134.88,134.10,130.22,128.83(2C),128.28,128.04(2C),126.52,122.09,120.99,119.88,119.78,117.72,117.00,86.83,46.25;IR(KBr), σ/cm^{-1} :3017,2964,1592,1487,1445,1398,1284,1225,1108,949,761;C₂₀H₁₅Cl₂NO元素分析值(计算值)/%:C 67.10(67.43),H 4.21(4.24),N 3.91(3.93)。

3-(3-氯苯基)-2-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6f**):白色固体,产率53%,mp 118.6~120.5℃。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃), δ :7.48(dd, J =8.5 Hz,5.5 Hz,2H),7.14~7.22(m,3H),6.98~7.06(m,4H),6.92~6.97(m,1H),6.84~6.92(m,2H),6.59(s,1H,OCHN),4.28~4.36(m,2H,CH₂);¹³C NMR(125 MHz,CDCl₃), δ :163.53,161.56,152.34,150.73,134.87,134.32,130.24,128.44,128.38,128.29,126.54,122.07,120.95,119.93,117.80,117.02,115.68,115.51,86.94,46.23;IR(KBr), σ/cm^{-1} :3021,2984,1591,1505,1455,1390,1338,1219,1096,945,753;MS(ESI):340[M+H]⁺;C₂₀H₁₅ClFNO元素分析值(计算值)/%:C 70.35(70.69),H 4.43(4.45),N 4.09(4.12)。

3-(2-甲氧基苯基)-2-(3-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6h**):白色固体,产率58%,mp 128.3~129.7℃。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃), δ :8.57(s,1H),8.14~8.16(m,1H),7.98(d, J =8.0 Hz,1H),7.51(t, J =8.0 Hz,1H),7.18~7.22(m,1H),7.03~7.11(m,3H),6.88~6.95(m,3H),6.81(dt, J =7.5 Hz,1.0 Hz,1H),6.52(s,1H,OCHN),4.27(d, J =17.5 Hz,1H),4.22(d, J =17.5 Hz,1H),3.94(s,3H,OCH₃);¹³C NMR(125 MHz,CDCl₃), δ :152.94,152.39,148.54,141.82,138.04,133.15,129.46,128.21,126.44,124.78,122.99,122.45,122.27,121.05,120.91,120.59,116.89,111.43,87.68,55.59,45.59;IR(KBr), σ/cm^{-1} :3006,2974,1584,1500,1435,1341,1242,1147,1028,952,732;C₂₁H₁₈N₂O₄元素分析值(计算值)/%:C 69.25(69.60),H 5.04(5.01),N 7.68(7.73)。

3-(2-甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪(**6i**):黄色固体,产率67%,mp 139.9~142.7℃。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃), δ :8.20(d, J =9.0 Hz,2H),7.85(d, J =8.5 Hz,2H),7.18(7.23(m,1H),7.05(7.11(m,2H),7.01(d, J =8.0 Hz,1H),6.88(6.94(m,3H),6.81(dt, J =7.5 Hz,1.0 Hz,1H),6.54(s,1H,OCHN),4.26(d, J =17.5 Hz,1H),4.20(d, J =17.5 Hz,1H),3.94(s,3H,

OCH₃) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) , δ: 152. 82, 152. 48, 147. 68, 146. 82, 138. 04, 128. 27 (2C) , 128. 15, 126. 57, 124. 81, 123. 79 (2C) , 122. 13, 121. 17, 121. 00, 120. 65, 116. 90, 111. 39, 87. 88, 55. 63, 45. 67; IR (KBr) , σ/cm⁻¹: 3076, 2946, 1608, 1499, 1457, 1346, 1242, 1097, 955, 762, 741; C₂₁H₁₈N₂O₄ 元素分析值 (计算值)/% : C 69. 27 (69. 60) , H 4. 99 (5. 01) , N 7. 76 (7. 73) 。

3-(2-甲氧基苯基)-2-(4-氯苯基)-3, 4-二氢-2*H*-1, 3-苯并噁嗪 (**6j**) : 白色固体, 产率 63% , mp 140. 1 ~ 141. 2 °C 。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) , δ: 7. 58 (d, *J* = 8. 5 Hz, 2H) , 7. 31 (d, *J* = 8. 5 Hz, 2H) , 7. 18 (t, *J* = 7. 5 Hz, 1H) , 7. 11 (d, *J* = 7. 5 Hz, 1H) , 7. 05 (t, *J* = 7. 5 Hz, 1H) , 6. 98 (d, *J* = 8. 5 Hz, 1H) , 6. 92 (6. 86 (m, 3H) , 6. 81 (t, *J* = 7. 5 Hz, 1H) , 6. 48 (s, 1H, OCHN) , 4. 27 (d, *J* = 17. 0 Hz, 1H) , 4. 21 (d, *J* = 17. 5 Hz, 1H) , 3. 92 (s, 3H, OCH₃) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) , δ: 152. 84, 152. 76, 138. 39, 138. 01, 133. 68, 130. 86, 128. 56 (2C) , 128. 38 (2C) , 127. 93, 126. 38, 124. 39, 122. 10, 120. 90, 120. 67, 116. 71, 111. 35, 88. 10, 55. 50, 45. 47; IR (KBr) , σ/cm⁻¹: 3010, 2954, 1595, 1500, 1435, 1341, 1243, 1158, 1037, 806, 754; C₂₁H₁₈ClNO₂ 元素分析值 (计算值)/% : C 71. 34 (71. 69) , H 5. 13 (5. 16) , N 3. 96 (3. 98) 。

1.3 杀菌活性测试

采用离体法测试了目标化合物对油菜菌核病菌、小麦赤霉病菌、辣椒疫霉病菌、烟草赤星病菌和黄瓜灰霉病菌的抑制活性, 活性测试由南开大学化学学院生物测试室测定。将供试药剂溶解在丙酮内, 然后用 200 mg/L sorporl-144 乳化剂稀释成 500 mg/L 药液。在无菌的操作条件下, 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 的灭菌马铃薯葡萄糖琼脂 (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 ± 1) °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 1 次, 取其平均值。测试药品浓度为 25 mg/L。

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

式中, “4” 为接入菌饼的直径, 单位为 mm。

采用盆栽法 (活体) 测试了目标化合物对小麦白粉病菌的防治活性。选用幼苗长至 2 叶 ~ 3 叶期的感病品种小麦苗, 用喷雾法将 500 mg/L 化合物药液喷洒于小麦苗上, 自然晾干, 将发病小麦叶片上 24 h 内产生的白粉病菌新鲜孢子均匀抖落接种于小麦苗上, 每处理不少于 3 盆, 每盆 10 株, 保护性试验在药剂处理后 24 h 接种, 然后置适宜条件下培养。根据空白对照发病情况分级调查, 计算防治效果, 每处理重复 4 次。

$$\text{防治效果}(\%) = \frac{\text{空白对照病斑直径} - \text{处理病斑直径}}{\text{空白对照病斑直径}} \times 100$$

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

根据合成路线 Scheme 1 所示, 反应原料 2-(芳胺甲基)苯酚(**4**)的制备采用“一锅法”经水杨醛和芳胺反应生成相应席夫碱, 接着用 NaBH₄ 还原^[7]。目标化合物 **6** 由化合物 **4** 与芳醛经 *N* 杂缩醛反应合成。首先以 2-((3-氯苯基氨基)甲基)苯酚(**4c**)与 4-硝基苯甲醛的反应为模型。当以对甲苯磺酸 (20% 摩尔分数, 下同) 为催化剂时, 反应根本不发生 (表 1, No. 1)。但是, 反应在 FeCl₃ · 6H₂O (20%) 的催化作用下生成了目标化合物^[33], 产率为 49% (No. 2)。不过, 这仍然不令人满意。然后, 采用 SnCl₄ (20%) 和 TMSCl (20%) 为催化剂, 发现产率可分别提高到 54% 和 62% (No. 3, 4)^[8, 30-32]。由此可知, TMSCl 的催化活性比 FeCl₃ 和 SnCl₄ 更好, 原因是由于 Si 原子的亲氧性比 Fe 和 Sn 原子更强^[34-35], 更易于与醛分子中的羰基氧原子结合, 从而增强了对羰基的活化作用, 提高了取代苯甲醛的反应活性。进一步的研究表明, TMSCl 的用量对反应产率具有影响, 当 TMSCl 的用量为 20% 时, 反应产率达到最高 (62%) (No. 4 vs 5 ~ 8)。此外, 研究表明最佳反应时间为 5 h, 反应产率最高为 62% (No. 4)。继续延长反应时间, 产率

反而降低 (No. 4 *vs* 9 (11)), 可能是由于生成的 1,3-苯并噁嗪在较长的反应时间内分解所导致的。由此可知, 生成 2,3-二芳基-1,3-苯并噁嗪类化合物的较优反应条件是: 邻(芳胺甲基)苯酚与取代苯甲醛的摩尔比为 1 4. 3, 溶剂为三氯甲烷和环己烷的混合溶剂(体积比 1 4), 反应温度为 85 ℃, 反应时间为 5 h。

表 1 合成条件对化合物 6a 产率的影响^a
Table 1 Influence of synthetic conditions on the yield of compound 6a

No.	Reaciton conditions ^b	Yield/% ^c	No.	Reaciton conditions ^b	Yield/% ^c
1	<i>p</i> -TsOH(20%) , 5 h, 85 ℃	0	7	TMSCl(25%) , 5 h, 85 ℃	60
2	FeCl ₃ ·6H ₂ O(20%) , 5 h, 85 ℃	49	8	TMSCl(30%) , 5 h, 85 ℃	57
3	SnCl ₄ (20%) , 5 h, 85 ℃	54	9	TMSCl(20%) , 2 h, 85 ℃	32
4	TMSCl(20%) , 5 h, 85 ℃	62	10	TMSCl(20%) , 3 h, 85 ℃	48
5	TMSCl(10%) , 5 h, 85 ℃	40	11	TMSCl(20%) , 4 h, 85 ℃	50
6	TMSCl(15%) , 5 h, 85 ℃	46	12	TMSCl(20%) , 6 h, 85 ℃	59

a. compd 6a; R¹=3-Cl, R²=4-NO₂; *b.* *n*(4c)/*n*(4-nitrobenzaldehyde)=1 4. 3; Solvent: *V*(CHCl₃) ∶*V*(C₆H₁₂)=1 4; *c.* isolated yield.

在上述较优反应条件下进一步合成了目标化合物 6b~6j, 产率为 50%~74%, 结果见表 2。从表 2 可知, 邻(芳胺甲基)苯酚中与氮原子相连的苯环含有供电子基团的产率要比含有吸电子基团的高 (No. 3 *vs* 1, 2 *vs* 4), 因为供电子基团增加了氮原子的电子密度, 从而增强了其亲核性。其次, 芳醛的苯环上取代基电负性的大小对产率也有较大的影响, 电负性越大的产率越高 (No. 1 *vs* 6, 5; 9 *vs* 10), 其原因是随着取代基的电负性降低, 醛羰基碳的亲电性降低, 即反应活性降低, 因而产率降低。此外, 目标化合物分子中与氮原子连接的苯环 3-位有取代基的产率比 2-位有取代基的高 (No. 2 *vs* 7; 3 *vs* 9), 这可能是由于后一种情况存在较大的空间位阻所导致的。

表 2 化合物 6a~6j 的合成结果^a
Table 2 Results of the preparation of compound 6a~6j

No.	Compd.	R ¹	R ²	Yield/% ^b
1	6a	3-Cl	4-NO ₂	62
2	6b	3-CH ₃ O	2-NO ₂	74
3	6c	3-CH ₃ O	4-NO ₂	70
4	6d	3-Cl	2-NO ₂	62
5	6e	3-Cl	4-Cl	50
6	6f	3-Cl	4-F	53
7	6g	2-CH ₃ O	2-NO ₂	71
8	6h	2-CH ₃ O	3-NO ₂	58
9	6i	2-CH ₃ O	4-NO ₂	67
10	6j	2-CH ₃ O	4-Cl	63

a. ratio of reactants; *n*(2-arylaminomethylphenol 4) ∶*n*(substituted benzaldehyde 5)=1 4. 3, loading of catalyst: TMSCl 20% (baed on compound 4), solvent: *V*(CHCl₃) ∶*V*(C₆H₁₂)=1 4, reaction time: 5 h, temperature: 85 ℃; *b.* isolated yield.

2.2 波谱分析

目标化合物的结构均用 IR、¹H NMR、¹³C NMR、元素分析等进行了分析与表征, 部分化合物用 MS (ESI)进行了表征, 均呈现出相应的特征峰(具体结果见实验部分)。现以化合物 6g 为例予以说明。在 IR 谱中, 3021 cm⁻¹ 处的吸收峰, 是由苯环的 C—H 的伸缩振动造成的, 1594 cm⁻¹ 处的吸收峰, 为 C=C 伸缩振动峰, 1340 cm⁻¹ 处的吸收峰表示—NO₂ 的存在, 1244 cm⁻¹ 处的吸收峰则由 C—O—C 的伸缩振动造成的。在¹H NMR 中, CH₃O 基质子的化学位移在 δ 3. 82, 为单峰; 苯并噁嗪中 OCHN 基团氢的化学位移在 δ 6. 98, 之所以移向低场, 是由于 N、O 原子的电负性大所引起的屏蔽效应导致的; NCH₂ 基质质子的化学位移为 δ 3. 99 和 4. 22, 为两个双重峰, *J*=17 Hz, 主要是由于噁嗪环的形成, 使得 CH₂ 的两个 H 原子成为化学不等价, 相互之间产生偶合分裂^[7]。从¹³C NMR 谱可知, —OCH₃ 碳化学位移为 δ 55. 75, 噁嗪环的—CH₂N、—OCHN 基团的碳化学位移分别为 δ 47. 17 和 85. 45。质谱(ESI)分析表明, 化

合物的分子离子峰 363[M+H]⁺与预期相符。由此可知,化合物 **6g** 具有预期的结构。

2.3 杀菌活性

采用离体法测定了目标化合物 **6a** ~ **6j** 对油菜菌核病菌 (*Sclerotonia sclerotiorum*)、小麦赤霉病菌 (*Gibberella zeae*)、辣椒疫霉病菌 (*Phytophythora capsici*)、烟草赤星病菌 (*Alternaria alterna*) 和黄瓜灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*) 的抑制活性,化合物的浓度为 25 mg/L,具体操作见实验部分。对小麦白粉病菌 (*Blumeria graminis*) 的防治效果则采用活体法,测试化合物的浓度为 500 mg/L。目标化合物对 6 种植物病菌的抑菌活性结果见表 3。总的来说,大多数化合物显示出中等或良好的抑菌活性。被测化合物对菌核病菌的抑制活性最高,化合物 **6e** 的抑制活性为 79.0%,化合物 **6a** 和 **6d** 均为 74.8%,而且 R² 基团对该菌种的抑制活性有一定的影响,呈现 4-Cl>4-NO₂>4-F 的趋势(No. 5 vs 1 vs 6; No. 10 vs 9)。其次,当苯环 4-位的 R² 基团为硝基或氯原子时,与 N 原子相连苯环上的 R¹ 为吸电子基团时对油菜菌核病菌、烟草赤星病菌、黄瓜灰霉病菌的杀菌活性均要高于供电子基团的活性,且与 R¹ 基团在苯环上的位置无关(No. 1 vs 3, 9; No. 5 vs 10)。化合物 **6e** 对灰霉病菌的抑制活性为 77.9%,化合物 **6e** 和 **6h** 对白粉病菌的防治效果为 70%。此外,化合物 **6e** 对菌核病菌、灰霉病菌和白粉病菌的抑制活性均达到了 70% 以上,表明该化合物具有广谱的杀菌活性。

表 3 化合 6a ~ 6j 的杀菌活性(抑制率%) ^a									
Table 3 Fungicidal activity (inhibition rate/%) of compound 6a ~ 6j									
No.	Compd.	R ¹	R ²	<i>S. sclerotiorum</i>	<i>G. zeae</i>	<i>P. capsici</i>	<i>P. capsici</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>B. graminis</i> ^b
1	6a	3-Cl	4-NO ₂	74.8	10.3	20.6	46.0	30.9	0
2	6b	3-CH ₃ O	2-NO ₂	44.9	10.3	20.6	11.5	0	0
3	6c	3-CH ₃ O	4-NO ₂	0	10.3	20.6	23.0	0	0
4	6d	3-Cl	2-NO ₂	74.8	30.9	30.9	34.5	43.2	0
5	6e	3-Cl	4-Cl	79.0	41.1	20.7	32.9	77.9	70.0
6	6f	3-Cl	4-F	37.4	30.9	39.2	46.0	61.9	0
7	6g	2-CH ₃ O	2-NO ₂	0	10.3	0	23.0	10.3	0
8	6h	2-CH ₃ O	3-NO ₂	0	15.0	0	10.1	33.6	70.0
9	6i	2-CH ₃ O	4-NO ₂	0	10.3	34.5	0	0	0
10	6j	2-CH ₃ O	4-Cl	39.5	22.4	6.9	15.2	33.6	0

a. activity grade: A, inhibitory rate ≥ 90%; B, 70% ≤ inhibitory rate < 90%; C, 50% ≤ inhibitory rate < 70%; D, < 50%; b. in vivo.

3 结 论

以取代苯甲醛与邻(芳胺甲基)苯酚为原料,在 TMSCl 的催化作用下合成了一系列新型 2,3-二芳基-1,3-苯并噁嗪类化合物,产率为 50% ~ 74%,并且结果表明,TMSCl 比 FeCl₃ 和 SnCl₄ 的催化活性更好。初步测定了所合成化合物的杀菌活性,部分化合物表现出良好的杀菌活性,化合物 **6e** 对菌核病菌的抑制活性为 79.0%,化合物 **6a** 和 **6d** 均为 74.8%。化合物 **6e** 对灰霉病菌的抑制活性为 77.9%,化合物 **6e** 和 **6h** 对白粉病菌的防治效果为 70%。化合物 **6e** 对菌核病菌、灰霉病菌和白粉病菌的抑制活性均达到了 70% 以上,表明该化合物具有广谱的杀菌活性。

参 考 文 献

[1] Benameur L, Bouaziz Z, Nebois P, et al. Synthesis of Furonaphth[1,3]oxazine and Furo[1,3]oxazinoquinoline Derivatives as Precursors for an o-Quinonemethide Structure and Potential Antitumor Agents[J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, **44**: 605-608.

[2] Wang S, Li Y, You Q, et al. Novel Hexacyclic Camptothecin Derivatives. Part 1: Synthesis and Cytotoxicity of Camptothecins with an a-Ring Fused 1,3-Oxazine Ring[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, **18**: 4095-4097.

[3] Chen S, Li X, Wan S, et al. Synthesis of Novel Benzoxazinone Compounds as Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors[J]. *Synth Commun*, 2012, **42**: 2937-2946.

[4] Urbanski T, Radzikowski C Z, Ledochowski Z. Biological Activity of Benzoxazine-1,3 Derivatives, Particularly Against Experimental Sarcoma[J]. *Nature*, 1956, **178**: 1351-1352.

[5] Ihmaid S K, Al-Rawi J M A, Bradley C J, et al. Synthesis, DNA-PK Inhibition, Anti-platelet Activity Studies of 2-

- (*N*-Substituted-3-aminopyridine)-substituted-1,3-benzoxazines and DNA-PK and PI3K Inhibition, Homology Modelling Studies of 2-Morpholino-(7,8-di and 8-substituted)-1,3-benzoxazines[J]. *Eur J Med Chem*,2012,**57**:85-101.
- [6] Ujjinamatada R K, Appala R S, Agasimundin Y S. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Benzofuranyl-1,3-benzoxazines and 1,3-Benzoxazin-2-ones [J]. *J Heterocycl Chem*,2006,**43**:437-441.
- [7] Tang Z, Chen W, Zhu Z, *et al.* Synthesis of 2,3-Diaryl-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazines and Their Fungicidal Activities [J]. *J Heterocycl Chem*,2011,**48**:255-260.
- [8] Nemecek P, Mocak J, Lehotay J, *et al.* Prediction of Anti-tuberculosis Activity of 3-Phenyl-2*H*-1,3-benzoxazine-2,4(3*H*)-dione Derivatives[J]. *Chem Papers*,2013,**67**:305-312.
- [9] Waisser K, Petrlikova E, Perina M, *et al.* A Note to the Biological Activity of Benzoxazin Derivatives Containing the Thioxo Group[J]. *Eur J Med Chem*,2010,**45**:2715-2719.
- [10] Pasternak A, Goble S D, Struthers M, *et al.* Discovery of a Potent and Orally Bioavailable CCR2 and CCR5 Dual Antagonist [J]. *ACS Med Chem Lett*,2010,**1**:14-18.
- [11] Garg V, Kumar A, Chaudhary A, *et al.* Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of 1,3-Benzoxazine Derivatives as Potential Anticancer Agents[J]. *Med Chem Res*,2013,**22**:5256-5266.
- [12] Coburn C A, Meinke P T, Chang W, *et al.* Discovery of MK-8742; An HCV NS5a Inhibitor with Broad Genotype Activity [J]. *ChemMedChem*,2013,**8**:1930-1940.
- [13] Baqar M, Agag T, Huang R, *et al.* Mechanistic Pathways for the Polymerization of Methylol-Functional Benzoxazine Monomers[J]. *Macromolecules*,2012,**45**:8119-8125.
- [14] Kawaguchi A W, Sudo A, Endo T. Polymerization-Depolymerization System Based on Reversible Addition-Dissociation Reaction of 1,3-Benzoxazine with Thiol[J]. *ACS Macro Lett*,2013,**2**:1-4.
- [15] Li W, Wei T, Gao Y, *et al.* Preparation of Novel Benzoxazine Monomers Containing Ferrocene Moiety and Properties of Polybenzoxazines[J]. *Polymer*,2012,**53**:1236-1244.
- [16] Tomasulo M, Sortino S, White A, *et al.* Fast and Stable Photochromic Oxazines[J]. *J Org Chem*,2005,**70**:8180-8189.
- [17] Deniz E, Tomasulo M, Sortino S, *et al.* Substituent Effects on the Photochromic of Bichromophoric Oxazines[J]. *J Phys Chem C*,2009,**113**:8491-8497.
- [18] Voiciuk V, Redeckas K, Martynaitis V, *et al.* Improving the Photochromic Properties of Indolo[2,1-*b*][1,3]benzoxazines with Phenyl Substituents[J]. *J Photochem Photobio A:Chem*,2014,**278**:60-68.
- [19] Burke W J. 3,4-Dihydro-1,3,2*H*-benzoxazines. Reacting of *p*-Substituted Phenols with *N,N*-Dimethylolamines[J]. *J Am Chem Soc*,1949,**71**:609-612.
- [20] Burke W J, Murdock K C, Grace E. Condensation of Hydroxyaromatic Compounds with Formaldehyde and Primary Aromatic Amines[J]. *J Am Chem Soc*,1954,**76**:1677-1679.
- [21] Mathew B P, Nath M. One-Pot Three-Component Synthesis of Dihydrobenzo- and Naphtho[*e*]-1,3-oxazines in Water[J]. *J Heterocycl Chem*,2009,**46**:1003-1006.
- [22] TANG Zilong, Xia Zanwen, Ma Hongwei, *et al.* Synthesis of 3,6(8)-Disubstituted 2,4-Dihydro-1,3-benzoxazines via Mannich Reaction and Their Fungicidal Activities [J]. *Chinese J Appl Chem*,2013,**30**:993-998 (in Chinese).
唐子龙,夏赞稳,马红伟,等. Mannich 反应合成 3,6(8)-二取代-1,3-苯并噁嗪及其杀菌活性 [J]. *应用化学*,2013,**30**:993-998.
- [23] Colin J L, Loubinoux B. A New Route to 3,4-Dihydro-2*H*-1,3-benzoxazines[J]. *Tetrahedron Lett*,1982,**23**:4245-4246.
- [24] McDonagh A F, Smith H E. Ring-chain Tautomerism of Derivatives of *o*-Hydroxybenzylamine with Aldehydes and Ketones [J]. *J Org Chem*,1968,**33**:1-8.
- [25] Neuvonen K, Pihlaja K. Studies on the Benzoxazine Series. Part 1. Preparation and ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Structural Study of Some Substituted 3,4-Dihydro-2*H*-1,3-benzoxazines[J]. *J Chem Soc Perkin Trans II*,1988:461-467.
- [26] Szatmari I, Martinek T A, Lazar L, *et al.* Synthesis of 2,4-Diaryl-3,4-dihydro-2*H*-naphth[2,1-*e*][1,3]oxazines and Study of the Effects of the Substituents on Their Ring-chain Tautomerism[J]. *Eur J Org Chem*,2004:2231-2238.
- [27] Mangion I K, Chen C, Li H, *et al.* Enantioselective Synthesis of an HCV NS5a Antagonist[J]. *Org Lett*,2014,**16**:2310-2313.
- [28] Richers M T, Breugst M, Platonova A Y, *et al.* Redox-Neutral α -Oxygenation of Amines: Reaction Development and Elucidation of the Mechanism[J]. *J Am Chem Soc*,2014,**136**:6123-6135.
- [29] Tang Z, Chen W, Zhu Z, *et al.* SnCl₄-Catalyzed Aza-Acetalization of Aromatic Aldehydes: Synthesis of Aryl Substituted 3,4-Dihydro-2*H*-1,3-benzoxazines[J]. *Synth Commun*,2012,**42**:1372-1383.
- [30] Tang Z, Zhu Z, Xia Z, *et al.* Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 2,3-Disubstituted-1,3-benzoxazines [J]. *Molecules*,2012,**17**:8174-8185.
- [31] Tang Z, Zhu Z, Yan L, *et al.* Efficient Synthesis of 2,3-Disubstituted-1,3-benzoxazines by TMSCl-mediated Aza-acetalizations of Aromatic Aldehyde[J]. *J Heterocycl Chem*,2013,**50**:1116-1120.

- [32] TANG Zilong, CHANG Shuhong, YAN Lin, *et al.* Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 3-(1,3,4-Thiadiazolyl)-1,3-benzoxazines[J]. *Chinese J Org Chem*, 2012, **32**:1241-1246 (in Chinese).
唐子龙, 常书红, 颜林, 等. 新型 3-(1,3,4-噻二唑基)-1,3-苯并噁嗪类化合物的合成和杀菌活性[J]. 有机化学, 2012, **32**:1241-1246
- [33] TANG Zilong, Xia Zanwen, Lu Liangqiu. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Catalyzed Synthesis of 2,3-Disubstituted-1,3-benzoxazines and Their Fungicidal Activity[J]. *J Huazhong Normal Univ(Nat Sci)*, 2014, **48**(3):360-365 (in Chinese).
唐子龙, 夏赞稳, 陆良秋. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化合成 2,3-二取代-1,3-苯并噁嗪及其杀菌活性[J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2014, **48**(3):360-365.
- [34] CHEN Jie. Oxophilic Element and Element's Oxophilicity[J]. *Chem Edu*, 2000, (5):40-41 (in Chinese).
陈杰. 亲氧元素与元素亲氧性[J]. 化学教育, 2000, (5):40-41.

Synthesis and Fungicidal Activities of 2,3-Diaryl-1,3-benzoxazines

TANG Zilong^{a,b,*}, XIA Zanwen^b, WANG Hongqing^c, WANG Lian^b, JIAO Yinchun^{a,b}, CHEN Jinwen^b

(^aKey Laboratory of Theoretical Organic Chemistry and Function
Molecules, Ministry of Education, Xiangtan, Hu'nan 411201, China;

^bSchool of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of
Science and Technology, Xiangtan, Hu'nan 411201, China;

^cSchool of Chemistry and Chemical Engineering,
University of South China, Hengyang, Hu'nan 421001, China)

Abstract A series of 2,3-disubstituted-1,3-benzoxazines was synthesized by trimethyl chlorosilane-catalyzed aza-acetalization of 2-arylaminoethyl phenols with aromatic aldehydes. The structures of the prepared compounds were characterized by FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and elemental analysis. Fungicidal activities of these compounds were also evaluated. Most of them exhibit good activities. Compound **6e** shows 79% and 77.9% activity against *S. Sclerotiorum* and *B. Cinerea*, respectively. Compounds **6a** and **6d** exhibit 74.8% activity against *S. Sclerotiorum*.

Keywords diaryl-benzoxazine; fungicidal activity

Received 2014-05-28; Revised 2014-07-21; Accepted 2014-09-19

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 201372070), the Subproject of National Key Technology R & D Program (No. 2011BAE06B01), the Scientific Research Fund of Hunan Provincial Education Department (No. 13K089), the Open Project of Key Laboratory of Theoretical Organic Chemistry and Function Molecules of Ministry of Education(No. LKF1302)

Corresponding author: TANG Zilong, professor; Tel: 0731-58291379; Fax: 0731-58290509; E-mail: zltang67@aliyun.com; Research interests: organic synthesis, pesticidal chemistry, pharmaceutical chemistry