

新型 2-(芳氨基乙基氨基)苯甲醇的合成及其杀菌活性

唐子龙^{a,b*} 谭经照^a 蔡兰琼^a 李新兴^a 刘万强^b

(湖南科技大学^a理论有机化学与功能分子教育部重点实验室;^b化学化工学院 湖南 湘潭 411201)

摘要 2-氨基苯甲醇及其衍生物是一类很重要的具有双官能团的化合物,在有机化学和药物合成中具有广泛的用途。本文主要提供了一种简单、有效合成 2-(芳氨基乙基氨基)苯甲醇类化合物的方法,同时测定了目标化合物的杀菌活性。溴乙酰芳胺与 2-氨基苯甲醇经 *N*-烷基化反应生成 2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰芳胺类化合物 **3**,然后经 LiAlH_4 还原生成了一系列结构新颖的 2-(芳氨基乙基氨基)苯甲醇类化合物 **5a**~**5i**,产率为 76%~95%。用 IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和元素分析等对产物结构进行了表征。目标化合物的杀菌活性结果表明,在测试浓度下,大部分显示中等至良好的活性,化合物 **5e** 对辣椒疫霉病菌的抑制活性达 73.0%。

关键词 (芳氨基乙基氨基)苯甲醇;烷基化;合成;杀菌活性

中图分类号:O622

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2017)03-0345-09

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.20176.03.160236

2-氨基苯甲醇及其衍生物是一类很重要的具有双官能团的化合物,在有机化学和药物合成中具有广泛的用途。一是可以作为多齿配体和过渡金属形成多核结构的金属有机配合物,有些配合物具有很强的抗铁磁性^[1-3],有些具有杀菌活性^[4],有些具有抗氧化活性^[5]。二是可以用来合成具有生物活性的喹啉类化合物^[6-10]、喹啉类化合物^[11-12]、3,1-苯并噁嗪类化合物^[13-15]、3,1-苯并噻嗪类化合物^[16]、稠合的吡啶啉缩醛胺类化合物^[17]等。2-氨基苯甲醇还可以用来合成手性试剂,用于不对称合成^[18]。另一方面,2-氨基苯甲醇还可以诱导叙利亚地鼠胚胎(SHE)细胞的形态变换,并且产生剂量依赖性^[19]。因此,2-氨基苯甲醇及其衍生物的合成受到广泛关注。Yoshida 等^[20-21]利用苯炔、胺基硅烷和醛或酮的三组分反应合成这类化合物,这种方法产率高、步骤少。格氏试剂与邻氨基苯酮或邻氨基苯甲酸酯的反应也是合成该类化合物的常用方法^[13-15]。当前,国内生产 2-氨基苯甲醇的方法主要是化学还原法,但是该方法工艺繁琐,废水量大。汪宏杰等^[22]利用负载型 Ni 为催化剂,2-硝基苯甲醇为原料,采用液相催化加氢制备 2-氨基苯甲醇,获得了很好的结果。这里,我们合成了一类新型 *N*-(芳氨基乙基)取代 2-氨基苯甲醇类化合物 **5**(Scheme 1),因为它是合成 1-氨基取代-3,1-苯并噁嗪类化合物^[13-14]的重要中间体,化合物 **5**中之所以引入芳氨基,是因为很多事实表明,氨基的引入可以提高化合物的生物活性^[23-24]。同时,化合物 **5**还可作为三齿配体,和过渡金属反应可以形成多核结构的金属有机配合物。本文主要研究了化合物 **5**的合成方法和抑菌活性。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

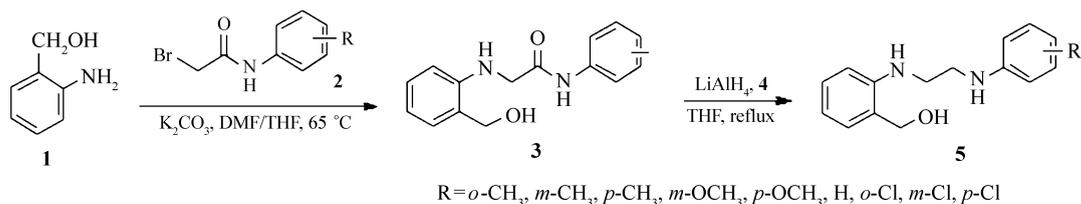
Bruker Avance II-500 M 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);Niclet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);WRS-1A 型数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司);PE 2400 II 型元素分析仪(美国 PE 公司);Waters UPLC/XEVOQ-TOF 型液相色谱质谱联用仪(美国 Waters 公司)。

所用试剂均为分析纯,采用常规法进行干燥,分别购自北京百灵威公司、萨恩化学技术(上海)有限

2016-06-06 收稿,2016-08-25 修回,2016-09-18 接受

国家自然科学基金(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

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



Scheme 1 Synthesis of 2-[2-(arylamino)ethylamino]benzyl alcohol 5

公司及上海晶纯生化科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 *N*-芳基-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3)的合成 在100 mL的圆底烧瓶中加入2-氨基苯甲醇(0.59 g, 4.8 mmol), 2-溴乙酰胺(0.86 g, 4.0 mmol)和碳酸钾(0.77 g, 5.6 mmol), 然后加入30 mL的溶剂($V(\text{DMF}):V(\text{THF}) = 1:2$), 在65 °C下反应12 h(TLC检测)。反应完毕后, 减压脱溶, 向残留物中加入饱和氯化钠溶液(20 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL × 3), 有机相依次用水(20 mL × 2)、氯化钠的饱和溶液(20 mL × 2)洗涤, 然后有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂得粗产品, 经柱层析快速分离得到白色固体3f, 产率70%。

N-(2-甲基)-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3a): 白色固体, 产率82%, mp 116.2 ~ 118.9 °C。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃), δ: 8.53(s, 1H), 7.92(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 ~ 7.22(m, 1H), 7.11(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.03(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.67(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.98(s, 2H), 1.97(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 125 MHz), δ: 168.72, 146.22, 135.29, 131.55, 130.40, 129.94, 129.26, 126.83, 125.18, 125.03, 122.23, 118.86, 115.51, 64.77, 48.92, 17.14; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3309, 3257, 3044, 1670, 1585, 1541, 1504, 1458, 1264, 1011, 748。

N-(3-甲基)-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3b): 白色固体, 产率66%, mp 115.8 ~ 116.7 °C。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz), δ: 8.45(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.28(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.79(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 4.79(s, 2H), 3.94(s, 2H), 2.31(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 125 MHz), δ: 169.03, 146.53, 138.94, 137.14, 130.03, 129.31, 128.81, 125.38, 125.07, 120.61, 118.84, 117.09, 111.59, 64.78, 49.23, 21.43; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3399, 3358, 3065, 1672, 1606, 1567, 1517, 1454, 1006, 781, 672。

N-(4-甲基)-2-[(3-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3c): 白色固体, 产率72%, mp 116.8 ~ 118.4 °C。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz), δ: 8.51(s, 1H), 7.34(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20(t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08(t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.77(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.58(dd, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 4.72(s, 2H), 3.86(s, 2H), 2.28(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 125 MHz), δ: 169.60, 146.40, 134.60, 134.39, 129.79, 129.48(2C), 129.41, 125.19, 120.31(2C), 118.59, 111.30, 64.27, 48.87, 20.90; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3398, 3321, 3229, 3036, 1677, 1609, 1552, 1525, 1313, 992, 818, 738。

N-(3-甲氧基苯基)-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3d): 淡黄色固体, 产率78%, mp 120.9 ~ 122.8 °C。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz), δ: 8.48(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.14(7.07(m, 2H), 7.03(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.87(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.57(dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.53(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.69(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 125 MHz), δ: 169.36, 160.11, 146.44, 138.42, 129.96, 129.68, 129.36, 125.12, 118.83, 112.22, 111.51, 110.32, 105.85, 64.62, 55.34, 49.17; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3391, 3336, 3006, 1672, 1601, 1560, 1516, 1455, 1430, 1050, 1006, 780, 749。

N-(4-甲氧基苯基)-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3e): 淡黄色固体, 产率80%, mp 107.2 ~ 107.5 °C。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz), δ: 8.58(bd, 1H), 7.35(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 7.08(s,

1H), 6.78 (dt, $J = 14.8, 6.2$ Hz, 3H), 6.61 (6.50 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 169.48, 156.62, 146.41, 130.27, 129.78, 129.40, 125.17, 122.08, 118.56, 114.10 (3C), 111.26, 64.31, 55.46, 48.78; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3399, 3298, 3098, 1669, 1609, 1507, 1453, 1300, 1236, 1000, 825, 743。

N-苯基-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3f): 白色固体, 产率 70%, mp 117.4 ~ 119.5 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8.59 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.32 ~ 7.24 (m, 2H), 7.23 ~ 7.16 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.86 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 169.61, 146.39, 137.18, 129.87, 129.41, 129.00 (2C), 125.18, 124.70, 120.20 (2C), 118.72, 111.37, 64.41, 48.98; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3342, 3265, 3044, 1678, 1608, 1563, 1513, 1498, 1444, 1313, 1254, 1003, 751。

N-(2-氯苯基)-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3g): 白色固体, 产率 80%, mp 131.2 ~ 132.9 °C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.24 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.01 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 169.35, 146.29, 134.29, 130.06, 129.38, 129.22, 127.90, 125.50, 124.97, 123.26, 121.42, 119.06, 111.50, 65.05, 49.07; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3306, 3259, 3044, 1678, 1608, 1586, 1536, 1508, 1474, 1443, 1292, 1246, 1056, 1010, 751。

N-(3-氯苯基)-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3h): 白色固体, 产率 83%, mp 126.9 ~ 127.8 °C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22 ~ 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 169.43, 146.35, 138.36, 134.60, 130.05, 129.99, 129.43, 125.12, 124.62, 120.02, 119.04, 117.96, 111.49, 64.72, 49.17; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3408, 3366, 3080, 1676, 1618, 1604, 1591, 1552, 1513, 1476, 1453, 1423, 1310, 1274, 1253, 994, 782, 749。

N-(4-氯苯基)-2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺(3i): 白色固体, 产率 64%, mp 102.0 ~ 103.9 °C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.58 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.96 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 169.60, 146.41, 135.86, 130.00, 129.50, 129.04 (2C), 126.26, 125.22, 121.39 (2C), 118.94, 111.44, 64.61, 49.10; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3396, 3202, 3015, 1681, 1661, 1608, 1589, 1524, 1491, 1459, 1400, 1305, 1255, 1091, 989, 842, 744。

1.2.2 2-(芳氨基乙基氨基)苯甲醇类化合物(5)的合成 向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰胺 3 (2 mmol), 30 mL 无水 THF 作溶剂, 通入 N_2 气, 在冰浴条件下, 分批加入 LiAlH_4 (0.35 g, 9.2 mmol), 加热回流 24 h。待反应完后冷却, 缓慢加入 1 mL 蒸馏水, 随后加入 1 mL 15% 的 NaOH 溶液和 1.5 mL 蒸馏水, 搅拌 2 ~ 3 min, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液用乙酸乙酯 (10 mL \times 2) 萃取, 有机相依次用水 (15 mL \times 2)、氯化钠的饱和溶液 (15 mL \times 2) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压脱溶后所得粗产物经柱层析快速分离 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯), 得到化合物 5。

2-[2-(2-甲苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5a): 柱层析展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯}) = 5:1$, 淡黄色固体, 0.487 g, 产率 95%, mp 77.6 ~ 77.9 °C。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.21 ~ 7.24 (m, 1H), 7.04 ~ 7.08 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 16.2, 7.9$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 147.43, 145.91, 130.24, 129.74, 129.29, 127.16, 124.72, 122.45, 117.34, 116.99, 110.83, 109.86, 64.80, 42.97, 42.72, 17.55; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3394, 3044, 2855, 1604, 1584, 1509, 1465, 1443, 1311, 1262, 1134, 1048, 994, 751; 元素分析 (按 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 计算)/%: C 74.97, H 7.86, N 10.93, 实测值: C 74.83, H 7.84, N 10.89。

2-[2-(3-甲苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5b): 柱层析展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯}) = 5:1$, 淡黄

色固体, 0.467 g, 产率 91%, mp 55.1 ~ 58.3 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.24 ~ 7.26 (m, 1H), 7.00 ~ 7.09 (m, 2H), 6.69 (dd, *J* = 16.2, 7.9 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 148.09, 147.39, 139.15, 129.71, 129.32, 129.22, 124.68, 118.68, 116.95, 113.85, 110.84, 110.26, 64.75, 43.02, 42.95, 21.68; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3387, 3347, 3044, 2923, 2856, 1606, 1587, 1497, 1467, 1322, 1000, 750; 元素分析(按C₁₆H₂₀N₂O计算)/%: C 74.97, H 7.86, N 10.93, 实测值: C 74.80, H 7.83, N 10.90。

2-[2-(4-甲基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5c): 柱层析展开剂: *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 4:1, 淡黄色固体, 0.487 g, 产率 95%, mp 69.1 ~ 72.5 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 18.1, 7.8 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 147.44, 145.78, 129.88 (2C), 129.73, 129.36, 127.12, 124.77, 116.99, 113.40 (2C), 110.93, 64.73, 43.48, 42.93, 20.50; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3401, 3273, 3152, 3024, 2921, 2854, 1609, 1589, 1516, 1489, 1452, 1311, 1291, 996, 809, 737; 元素分析(按C₁₆H₂₀N₂O计算)/%: C 74.97, H 7.86, N 10.93, 实测值: C 74.81, H 7.83, N 10.88。

2-[2-(3-甲氧基苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5d): 柱层析展开剂: *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 1:2, 棕黄色油状物, 0.447 g, 产率 82%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 ~ 7.09 (m, 2H), 6.70 (dd, *J* = 16.7, 7.9 Hz, 2H), 6.27 (dd, *J* = 15.4, 8.1 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 160.93, 149.55, 147.46, 130.17, 129.81, 129.41, 124.76, 117.06, 110.91, 106.26, 102.89, 99.07, 64.88, 55.22, 43.10, 42.95; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3397, 3044, 2929, 2861, 1606, 1515, 1462, 1310, 1265, 1209, 1162, 1046, 991, 827, 750, 688; HRMS (ESI) 计算值C₁₆H₂₀N₂O₂的[M + H]⁺: 273.1603, 实测值: 273.1597。

2-[2-(4-甲氧基苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5e): 柱层析展开剂: *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 1:2, 褐色油状物, 0.501 g, 产率 92%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 152.39, 147.40, 142.12, 129.69, 129.31, 124.70, 116.93, 114.92 (2C), 114.57 (2C), 110.87, 64.72, 55.84, 44.11, 42.91; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3401, 3276, 3006, 2832, 1607, 1586, 1512, 1461, 1311, 1285, 1238, 1035, 994, 825, 746, 733。

2-[2-(苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5f): 柱层析展开剂: *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 3:1, 淡黄色固体, 0.393 g, 产率 81%, mp 70.2 ~ 71.6 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 ~ 6.76 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.42 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 148.05, 147.37, 129.70, 129.36 (2C), 129.33, 124.73, 117.75, 116.98, 113.09 (2C), 110.86, 64.69, 43.01, 42.85; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3395, 3047, 2921, 2864, 1603, 1507, 1463, 1317, 1258, 1219, 1183, 994, 750, 692, 506; 元素分析(按C₁₅H₁₈N₂O计算)/%: C 74.35, H 7.49, N 11.56, 实测值: C 74.15, H 7.46, N 11.52。

2-[2-(2-氯苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5g): 柱层析展开剂: *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 6:1, 淡黄色固体, 0.421 g, 产率 76%, mp 62.9 ~ 64.5 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 ~ 7.11 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.37 ~ 6.74 (m, 3H), 6.64 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.48 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 147.23, 143.83, 129.68, 129.26 (2C), 127.80, 124.81, 119.46, 117.51, 117.02, 111.29, 110.73, 64.83, 42.64, 42.55; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3396, 3074, 2972, 1598, 1513, 1459, 1320, 1291, 1087, 1048, 1033, 745; 元素分析(按C₁₅H₁₇ClN₂O计算)/%: C 65.10, H 6.19, N 10.12, 实测值: C 65.25, H 6.17, N 10.08。

2-[2-(3-氯苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5h): 柱层析展开剂: *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 5:1, 淡黄色油状物, 0.432 g, 产率 78%, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 7.5, 3.5 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.1 Hz,

1H), 4.65 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 149.19, 147.26, 135.06, 130.24, 129.73, 129.35, 124.73, 117.45, 117.11, 112.54, 111.37, 110.83, 64.79, 42.83, 42.67; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3403, 3047, 2924, 2858, 1597, 1509, 1464, 1318, 1258, 990, 787, 754, 683。

2-[2-(4-氯苯基氨基)乙基氨基]苯甲醇(5i): 柱层析展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯}) = 5:1$, 淡黄色油状物, 0.448 g, 产率 81%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.15 ~ 7.18 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.56 ~ 6.65 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.22 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 147.21, 146.73, 129.71, 129.43, 129.19 (2C), 124.96, 122.23, 117.27, 114.31 (2C), 111.08, 64.28, 43.20, 42.72; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3417, 3039, 2922, 1600, 1496, 1459, 1311, 1260, 1177, 1090, 991, 815, 750, 615, 506; HRMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 277.1108, 实测值: 277.1175。

1.3 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、小麦赤霉病菌和稻瘟病菌的离体抑制活性。具体操作方法见参考文献[27]。对稻瘟病菌, 测试化合物的质量浓度为 50 mg/L, 对其余病菌, 化合物的质量浓度为 25 mg/L。结果见表 4。

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

注: 式中“4”为接入菌饼的直径, 单位为 mm。

2 结果与讨论

2.1 合成方法

根据合成路线 1, 对于目标化合物 5 的合成, 能否实现 2-氨基苯甲醇的 N -烷基化反应生成化合物 3 非常重要。我们首先尝试在碳酸钾的作用下, 四氢呋喃为溶剂, 溴乙酰苯胺与 2-氨基苯甲醇在 65 °C 下反应, 幸运的是反应发生了, 且只分离到化合物 3f ($\text{R} = \text{H}$), 产率为 36%。化合物 3f 的结构用 IR、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 等进行了确定。在 IR 谱中, 在 3265 cm^{-1} 处呈现出一个单峰, 应为仲胺基团 ($-\text{NH}-$) 的吸收峰; 同时也排除了 N 原子双烷基化的可能, 因为其产物如果为叔胺, 由于无 N—H 键则应无 N—H 吸收峰。如果反应发生在 O 原子上, 则产物分子中含有一个 NH_2 基团, 即化合物为伯胺, 那么其红外光谱应呈现出一个双峰。在 ^1H NMR 中, 在 4.72 处有一个单峰, 被认为是与羟基相连的亚甲基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$) 质子的化学位移; 在 3.86 处有一个单峰, 被认为是与 N 原子相连的亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 质子的化学位移。根据 ChemBioBrow (Ultra 12.0 版) 模拟计算得到处在苯环和氧原子之间的亚甲基质子的化学位移应为 4.61, 与 N 原子相连的亚甲基质子的化学位移应为 3.82, 这与实验结果非常吻合。相反, 如果烷基化反应发生在 O 原子上, 则根据 ChemBioBrow (Ultra 12.0 版) 模拟计算得到处在苯环和 O 原子之间的亚甲基质子的化学位移应为 4.80, 处在羰基和 N 原子之间的亚甲基质子的化学位移应为 4.31。显然这与前面的实验结果相差较大。通过上述分析, 充分说明烷基化反应主要发生在 N 原子上, 生成产物 3 的结构正如图 1 所示。此外, 我们已利用化合物 3f 与 4-硝基苯甲醛反应, 确实生成了相应的环化反应产物: 3,1-苯并噁嗪类化合物^[25]。

为了提高反应产率, 我们以 DMF 和 THF 混合作溶剂 (体积比 1:2), 反应物的量之比为 $n(2):n(1):n(\text{K}_2\text{CO}_3) = 1.0:1.2:1.4$, 65 °C 下反应 12 h, 发现化合物 3f 的产率可提高到 70% (表 1)。在此条件下进一步合成了化合物 3a ~ 3i, 产率为 64% ~ 83%。

接着利用 LiAlH_4 为还原剂, 对所合成的取代乙酰芳胺类化合物 3 进行还原来合成 2-(芳氨基乙基氨基)苯甲醇类化合物 5a ~ 5i。对于化合物 5a 的合成, 当 $n(\text{LiAlH}_4):n(3a) = 3.0:1$ 时, 化合物 5a 的产率仅为 48% (表 2), 但是当 $n(\text{LiAlH}_4):n(3a) = 4.6:1$ 时, 化合物 5a 的产率提高到 95%, 再继续增加 LiAlH_4 的用量, 化合物 5a 的产率反而降低, 这可能是由于 LiAlH_4 的用量增大, 副产物随之增多之故。同

时 LiAlH_4 的用量过多不仅带来浪费,而且对后处理也不利。由此可知, $n(\text{LiAlH}_4):n(\mathbf{3a}) = 4.6:1$ 较为合适。在此优化条件下,进一步合成了化合物 $\mathbf{5b} \sim \mathbf{5i}$, 收率为 76% ~ 95% (表 1)。从表中可知,苯环上的 R 为供电子基团的产率比为吸电子基团的高。化合物 $\mathbf{5}$ 与化合物 $\mathbf{3}$ 在 IR 和 ^{13}C NMR 谱中显著不同的是前者均未呈现出羰基的特征峰,表明羰基已被还原。

表 1 化合物 $\mathbf{3}$ 和 $\mathbf{5}^a$ 的合成结果Table 1 Results of the preparation of compounds $\mathbf{3}$ and $\mathbf{5}$

| No. | R | Product $\mathbf{3}$ | Yield ^b /% | Product $\mathbf{5}$ |
|-----|----------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | <i>o</i> -CH ₃ | $\mathbf{3a}$ (82) | | $\mathbf{5a}$ (95) |
| 2 | <i>m</i> -CH ₃ | $\mathbf{3b}$ (66) | | $\mathbf{5b}$ (91) |
| 3 | <i>p</i> -CH ₃ | $\mathbf{3c}$ (72) | | $\mathbf{5c}$ (95) |
| 4 | <i>m</i> -OCH ₃ | $\mathbf{3d}$ (78) | | $\mathbf{5d}$ (82) |
| 5 | <i>p</i> -OCH ₃ | $\mathbf{3e}$ (80) | | $\mathbf{5e}$ (92) |
| 6 | H | $\mathbf{3f}$ (70) | | $\mathbf{5f}$ (81) |
| 7 | <i>o</i> -Cl | $\mathbf{3g}$ (80) | | $\mathbf{5g}$ (76) |
| 8 | <i>m</i> -Cl | $\mathbf{3h}$ (83) | | $\mathbf{5h}$ (78) |
| 9 | <i>p</i> -Cl | $\mathbf{3i}$ (64) | | $\mathbf{5i}$ (81) |

a. Conditions for synthesis of compound $\mathbf{5}$: $n(\text{LiAlH}_4):n(\text{acetyl aryl amine } \mathbf{3}) = 4.6:1$. Solvent: THF. Time: 24 h. Temperature: 65 °C;

b. isolated yield.

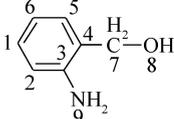
表 2 LiAlH_4 用量对化合物 $\mathbf{5a}$ 生成产率的影响Table 2 The effect of the amount of LiAlH_4 on the yield of compound $\mathbf{5a}$

| $n(\text{LiAlH}_4):n(\mathbf{3a})$ | 3.0:1 | 3.8:1 | 4.6:1 | 5.4:1 |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Yield/% | 48 | 60 | 95 | 86 |

此外,为了从 N 原子和 O 原子上的电荷分布来说明 N、O 原子的亲核性大小,我们采用 Gaussian 98W 量子化学软件,用 B3LYP 方法在 6-311 ++G(d,p) 基组水平下优化了 2-氨基苯甲醇的结构并进行了 Mulliken 电荷分析^[26],结果如表 3 所示。从表 3 可知,N 原子上的电何为 -0.672549 au,O 原子上的电荷为 -0.536454 au,表明 N 原子上的电子云密度比 O 原子大,从而说明 N 原子的亲核性比 O 原子大,这与上述实验结果是一致的。

表 3 2-氨基苯甲醇的 Mulliken 电荷分析结果

Table 3 The Mulliken charge of 2-aminobenzyl alcohol

| Compound's structure | Atom | Mullikencharges/au | Mullikenpopulations |
|---|------|--------------------|---------------------|
|  | C(1) | -0.090 53 | 6.090 53 |
| | C(2) | -0.111 386 | 6.111 39 |
| | C(3) | 0.241 724 | 5.758 28 |
| | C(4) | 0.104 488 | 5.895 51 |
| | C(5) | -0.133 237 | 6.133 24 |
| | C(6) | -0.093 193 | 6.093 19 |
| | C(7) | -0.026 636 | 6.026 64 |
| | O(8) | -0.536 454 | 8.536 45 |
| | N(9) | -0.672 549 | 7.672 55 |

2.2 目标化合物的波谱特征

化合物 $\mathbf{5a} \sim \mathbf{5i}$ 的结构用 IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、元素分析和 HRMS 等进行了表征,均呈现出了相应的特征峰(见实验部分),这可用化合物 $\mathbf{5c}$ 为例子以说明。在化合物 $\mathbf{5c}$ 的 IR 谱中,3273 cm^{-1} 处有一尖的吸收峰,表明化合物中含有一NH;在 3152 cm^{-1} 处有一宽的吸收峰,表明化合物中含有一OH;在 3024 cm^{-1} 处有吸收峰,表明化合物中含有=C—H;在 1609 和 1589 cm^{-1} 处的吸收峰,表明化合物中含有 C=C 键。在 ^1H NMR 谱中,甲基质子的化学位移为 2.24,单峰;处在两个 N 原子之间的两个亚甲基(—CH₂CH₂—)质子的化学位移为 3.41,为单峰(见辅助材料谱图部分),这说明两个亚甲基为化学等

价,不发生相互偶合,但是原因尚不清楚;与羟基相连的亚甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)质子的化学位移为 4.64,单峰;而芳环上氢原子的质子的化学位移在 6.57 ~ 7.23 之间,为多重峰。在其 ^{13}C NMR中,甲基碳的化学位移为 20.50,处在两个 N 原子之间的两个亚甲基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)碳的化学位移为 42.93 和 43.48,与醇羟基相连的亚甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)碳的化学位移为 64.73,苯环碳原子的化学位移为 110.93 ~ 147.44。上述分析说明化合物 5c 的结构与预期相吻合。

2.3 抑菌活性

采用离体法^[27]测定了目标化合物 5a ~ 5i 对油菜菌核病菌 (*Sclerotonia sclerotiorum*)、辣椒疫霉病菌 (*Phytophthora capsici*)、黄瓜灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*)、水稻纹枯病菌 (*Rhizoctoria solani*)、小麦赤霉病菌 (*Gibberella zeae*) 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 mg/L,对于其余病菌,测试化合物的浓度为 25 mg/L。测试结果见表 4,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,化合物 5e 对辣椒疫霉病菌的抑制活性达 73.0%;化合物 5g 对纹枯病菌的抑制活性为 72.1%,对灰霉病菌的抑制活性为 71.9%;化合物 5i 对菌核病菌的抑制活性为 68.1%。此外,化合物的活性与结构之间没有明显关系,但是对于菌核病菌和灰霉病菌来说,化合物分子中苯环上的 R 为吸电子基团的抑制活性高于 R 为供电子基团或 H 原子的活性。

表 4 化合物 5a ~ 5i 的抑菌活性(抑制率/%)^{*}

Table 4 Fungicidal activity (inhibitory rate/%) of products 5a ~ 5i

| No. | R | Compound | <i>S. sclerotiorum</i> | <i>P. capsici</i> | <i>B. cinerea</i> | <i>R. solani</i> | <i>G. zeae</i> | <i>M. oryzae</i> |
|-----|----------------------------|----------|------------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------------|------------------|
| 1 | <i>o</i> -CH ₃ | 5a | 23.3 | 22.2 | 19.2 | 33.3 | 17.1 | 41.2 |
| 2 | <i>m</i> -CH ₃ | 5b | 27.9 | 22.2 | 15.4 | 43.1 | 11.0 | 29.4 |
| 3 | <i>p</i> -CH ₃ | 5c | 44.2 | 11.1 | 19.2 | 31.4 | 14.6 | 47.1 |
| 4 | <i>m</i> -OCH ₃ | 5d | 20.9 | 11.1 | 34.6 | 19.6 | 31.7 | 47.1 |
| 5 | <i>p</i> -OCH ₃ | 5e | 44.2 | 73.0 | 30.8 | 17.6 | 34.1 | 47.1 |
| 6 | H | 5f | 20.9 | 22.2 | 15.4 | 35.3 | 11.0 | 41.2 |
| 7 | <i>o</i> -Cl | 5g | 43.2 | 50.0 | 71.9 | 72.1 | 36.1 | 33.3 |
| 8 | <i>m</i> -Cl | 5h | 49.4 | 44.4 | 50.0 | 54.7 | 38.9 | 38.9 |
| 9 | <i>p</i> -Cl | 5i | 68.1 | 11.1 | 38.5 | 11.8 | 12.2 | 52.9 |

^{*} Inhibitory activity grade: A. inhibitory rate $\geq 90\%$; B. $70\% \leq$ inhibitory rate $< 90\%$; C. $50\% \leq$ inhibitory rate $< 70\%$; D. inhibitory rate $< 50\%$.

3 结论

本文提供了一种由 2-氨基苯甲醇合成 2-(芳氨基乙基氨基)苯甲醇类化合物的简单有效方法。通过溴乙酰芳胺与 2-氨基苯甲醇的 *N*-烷基化反应生成 2-[(2-羟甲基苯基)氨基]乙酰芳胺类化合物,然后用 LiAlH_4 还原生成了一系列结构新颖的 2-(芳氨基乙基氨基)苯甲醇类化合物 5a ~ 5i,其中 *N*-烷基化反应是关键。对目标化合物的杀菌活性进行了测试,大部分显示中等至良好的活性。

辅助材料(Supporting Information)[化合物 3 和 5 的¹H NMR 和¹³C NMR 图谱]可以免费从本刊网站(<http://yyhx.ciac.jl.cn/>)下载。

参 考 文 献

- [1] Koikawa M, Yamashita H, Tokii T. Synthesis, Structure, and Characterization of Dicopper(II) Complex with a New Amidate Ligand[J]. *Inorg Chem Commun*, 2003, 6(2):157-161.
- [2] Lu J W, Huang Y H, Lo S I, et al. New μ -Oxo-bridged Tetranuclear Cu(II) Complex with Schiff-base Ligand: Synthesis, Crystal Structure and Magnetic Properties[J]. *Inorg Chem Commun*, 2007, 10(10):1210-1213.
- [3] Chygorin E N, Nesterova O V, Rusanoya J A, et al. Novel Heterometallic Schiff Base Complexes Featuring Unusual Tetranuclear $\{\text{Co}_2^{\text{III}}\text{Fe}_2^{\text{III}}(\mu\text{-O})_6\}$ and Octanuclear $\{\text{Co}_4^{\text{III}}\text{Fe}_4^{\text{III}}(\mu\text{-O})_{14}\}$ Cores: Direct Synthesis, Crystal Structures, and Magnetic Properties[J]. *Inorg Chem*, 2012, 51(1):386-396.
- [4] Salehi M, Hasanzadeh M. Characterization, Crystal Structures, Electrochemical and Antibacterial Studies of Four New

- Binuclear Cobalt(III) Complexes Derived From *O*-Aminobenzyl Alcohol[J]. *Inorg Chim Acta*, 2015, **426**:6-14.
- [5] Demir S, Güder A, Yazıcılar T K, *et al.* Syntheses, Crystallographic, Mass-Spectroscopic Determination and Antioxidant Studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes of a New Imidazol Based Schiff Base[J]. *Spectrochim Acta Part A: Mol Biomol Spectrosc*, 2015, **150**:821-828.
- [6] Chan S C, Kim B T, Choi H J, *et al.* Ruthenium-catalyzed Oxidative Coupling and Cyclization Between 2-Aminobenzyl Alcohol and Secondary Alcohols Leading to Quinolines[J]. *Tetrahedron*, 2003, **59**(40):7997-8002.
- [7] Motokura K, Mizugaki T, Ebitani K, *et al.* Multifunctional Catalysis of a Ruthenium-Grafted Hydrotalcite: One-Pot Synthesis of Quinolines from 2-Aminobenzyl Alcohol and Various Carbonyl Compounds via Aerobic Oxidation and Aldol Reaction[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**(31):6029-6032.
- [8] Taguchi K, Sakuguchi S, Ishii Y. Synthesis of Quinolines from Amino Alcohol and Ketones Catalyzed by [IrCl(cod)]₂, or IrCl₃, under Solvent-free Conditions[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**(27):4539-4542.
- [9] Martínez R, Ramón D J, Yus M. Transition-metal-free Indirect Friedlander Synthesis of Quinolines from Alcohols[J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(24):9778-9780.
- [10] Fan J, Wan C, Sun G, *et al.* Cascade synthesis of 3-Quinolincarboxylic Ester via Benzylolation/Propargylation-Cyclization[J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(21):8608-8611.
- [11] Chen Z, Chen J, Liu M, *et al.* Unexpected Copper-Catalyzed Cascade Synthesis of Quinazoline Derivatives[J]. *J Org Chem*, 2013, **78**(22):11342-11348.
- [12] Chen M, Zhang M, Xiong B, *et al.* A Novel Ruthenium-Catalyzed Dehydrogenative Synthesis of 2-Arylquinazolines from 2-Aminoaryl Methanols and Benzotrioles[J]. *Org Lett*, 2014, **16**(22):6028-6031.
- [13] Zhang P, Terefenko E A, Fensome A, *et al.* Potent Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonists: Synthesis and SAR Study of 6-Aryl Benzoxazines[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, **12**(5):787-790.
- [14] Butler J D, Solano D M, Robins L I, *et al.* A Facile Synthesis of New 5*H*-Indazolo[3,2-*b*]benzo[*d*]-1,3-oxazines via One-pot Intramolecular Bis-heterocyclizations[J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(1):234-240.
- [15] Zhou H B, Lee J H, Mayne C G, *et al.* Imaging Progesterone Receptor in Breast Tumors: Synthesis and Receptor Binding Affinity of Fluoroalkyl-Substituted Analogues of Tanaproget[J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(8):3349-3360.
- [16] Matysiak J. Synthesis, Antiproliferative and Antifungal Activities of Some 2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-4*H*-3,1-benzothiazines[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, **14**(8):2613-2619.
- [17] Robertson F J, Kenimer B D, Wu J. Direct Annulation and Alkylation of Indoles with 2-Aminobenzyl Alcohols Catalyzed by TFA[J]. *Tetrahedron*, 2011, **67**(24):4327-4332.
- [18] Fonseca M H, Eibler E, Zabel M, *et al.* Synthesis of Novel Nitrogen-Containing Ligands for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes[J]. *Tetrahedron: Asymm*, 2003, **14**(14):1989-1994.
- [19] Mikalsen S O. Morphological Transformation of Syrian Hamster Embryo Cells by Aminobenzyl Alcohols and Nitrobenzyl Alcohols is Correlated with Intercellular Communication[J]. *Cancer Lett*, 1990, **52**(3):203-208.
- [20] Yoshida H, Morishita T, Fukushima H, *et al.* Three-component Coupling of Arynes, Aminosilanes, and Aldehydes[J]. *Org Lett*, 2007, **9**(17):3367-3370.
- [21] Morishita T, Fukushima H, Yoshida H, *et al.* Three-component Coupling Using Arynes and Aminosilanes for Ortho-Selective Double Functionalization of Aromatic Skeletons[J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(14):5452-5457.
- [22] SUN Guanghui, LIU Ying, DAI Chuang, *et al.* Liquid-phase Catalytic Hydrogenation of 2-Amino-benzyl Alcohol[J]. *He'nan Chem Ind*, 2011, **28**(8):35-37 (in Chinese).
孙光辉, 刘莹, 代闯, 等. 液相催化加氢制备 2-氨基苯甲醇[J]. 河南化工, 2011, **28**(8):35-37.
- [23] Santos R D M, Barros P R, Bortoluzzi J H, *et al.* Synthesis and Evaluation of the Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activity of 4-Aminoquinoline Derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, **23**(15):4390-4396.
- [24] Zhao D, Xie H, Bai C, *et al.* Design, Synthesis and Biological Evaluation of *N,N*-3-Phenyl-3-benzylaminopropanamide Derivatives as Novel Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, **24**(8):1589-1597.
- [25] TANG Zilong, WANG Lian, LUO Xizi, *et al.* The Application of Fungicidal Compounds 1-Acyl-2-aryl-2,4-dihydro-3,1-benzoxazines: CN 104910094A[P], 2015-09-16 (in Chinese).
唐子龙, 王恋, 骆茜梓, 等. 具有杀菌活性的 1-酰胺基-2-芳基-2,4-二氢-3,1-苯并噁嗪类化合物及其用途: 中国 104910094A[P], 2015-09-16.
- [26] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, *et al.* Gaussian 09, Revision A.02; Gauss Inc. Wallingford CT, 2009.
- [27] 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**(9):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**(9):993-998.

Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 2-(Arylaminoethylamino) benzyl Alcohols

TANG Zilong^{a,b*}, TAN Jingzhao^a, CAI Lanqiong^a, LI Xinxing^a, LIU Wanqiang^b

(^aKey Laboratory of Theoretical Organic Chemistry and Functional Molecule, Ministry of Education;

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

Abstract 2-Aminobenzyl alcohol and its derivatives are a kind of important bifunctional compounds, and has found wide application in organic chemistry and drug synthesis. An efficient and simple method for synthesis of 2-(arylaminoethylamino) benzyl alcohols was described and the fungicidal activities of the target compounds were evaluated in this paper. *N*-alkylation of 2-aminobenzyl alcohol with bromoacetyl aryl amines produced 2-[(2-hydroxymethylphenyl) amino] acetyl aryl amines **3a** ~ **3i**, which were reduced by LiAlH₄ giving a series of novel 2-(arylaminoethylamino) benzyl alcohols **5a** ~ **5i** in 76% ~ 95% yields. All the structures of the target compounds were characterized by the infrared spectroscopy (IR), proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H NMR), ¹³C NMR and elemental analysis. Most of compounds show moderate to good fungicidal activities under the testing concentration. Compound **5e** shows 73% activity of against *Phytophthora capsici*.

Keywords (arylaminoethylamino) benzyl alcohol; alkylation; synthesis; fungicidal activity

《应用化学》2017年征订启事

《应用化学》创刊于1983年,是经国家科委批准向国内、国外公开发行的学术性期刊。由中国科学院主管,中国化学会和中国科学院长春应用化学研究所主办,科学出版社出版。为中国科技核心期刊。

《应用化学》设有综合评述、研究论文、研究简报、研究快报栏目。出版周期短,报道新成果快。

《应用化学》期刊被14家国内外重要检索机构、文摘收录。

《应用化学》面向科研单位、大专院校和化学化工领域的科研技术人员。

本刊承揽各类化学、化工材料、分析测试仪器及各类化学产品介绍和相关领域科技信息等广告业务。

《应用化学》投稿全部采用网上投稿方式(<http://yyhx.ciac.jl.cn> 点击“网上投稿”或“投稿注册”,按照提示步骤操作)。

- 中国科学院主管,中国化学会和中国科学院长春应用化学研究所主办。
- 多次获国家、省、部级奖励,发行量大,广告宣传效果好。
- 国内外公开发行,月刊,每月10日出版。
- 国内统一刊号 CN 22-1128/06; 国际标准刊号 ISSN 1000-0518。
- 全国各地邮局订阅,国内邮发代号 8-184; 每册定价 30.00 元,全年定价 360 元
- 广告经营许可证号:吉工商广字 206 号
- 中国国际图书贸易总公司办理国外订阅(国外发行代号 M809)
- 如未能在邮局订阅,可与编辑部联系订阅。

《应用化学》编辑部地址:吉林省长春市人民大街 5625 号 邮编:130022

电话:0431-85262016,85262330 传真:0431-85685653 E-mail: yyhx@ciac.ac.cn 网址: <http://yyhx.ciac.jl.cn>

Received 2016-06-06; Revised 2016-08-25; Accepted 2016-09-18

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 Hu'nan Provincial Education Department (No. 13K089), the Open Project of Key Laboratory of Theoretical Organic Chemistry and Functional 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