2-取代-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮类化合物的合成及除草活性研究

许 寒^{*,a,d} 战明哲^b 刘 斌^c 杨华铮^{*,c}^(a)南开大学农药国家工程研究中心 天津 300071)^(b)郑州大学化学与分子工程学院 郑州 450001)^(c)南开大学元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)^(d)天津化学化工协同创新中心 天津 300071)

摘要 设计合成了一系列文献中未报道的2-取代-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮类化合物, 其结构经过¹H NMR和元素分析确证, 化合物**4e**进行了X射线衍射晶体结构分析. 利用油菜平皿法和稗草小杯法对化合物进行了生物活性的测定. 初步生物活性测试结果表明, 化合物**4**具有较好的除草活性. 定量构效关系表明, 化合物**4**结构中吡嗪环2-位取代基的变化, 影响了化合物的抑制活性. 当作用对象为油菜时, 化合物的活性可能主要与取代基R的立体参数B4和疏水性有关; 当作用对象为稗草时, 化合物的活性可能主要与取代基R的疏水性有关. 部分化合物**4**的抑制活性与对照药品**5b**, **5k**基本相当, 但没有表现出**5b**, **5k**所具有的白化效果. 化合物**4**与**5**这两类结构类似的化合物很可能在生物体内拥有不同的作用机制.

关键词 苯基吡嗪酮; 除草活性; 定量结构与活性关系

Synthesis and Herbicidal Activity of 2-Substituted-6-methyl-4-phenyl-3(2H)-pyridazinone

Xu, Han^{*,a,d} Zhan, Mingzhe^b Liu, Bin^c Yang, Huazheng^{*,c}^(a) National Pesticidal Engineering Centre (Tianjin), Nankai University, Tianjin 300071)^(b) College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)^(c) State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)^(d) Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300071)

Abstract A series of novel 2-substituted-6-methyl-4-phenyl-3(2H)-pyridazinone derivatives were synthesized. All target compounds were structurally confirmed by ¹H NMR and elemental analysis. An X-ray crystallographic structure determination was carried out in compound **4e**. Herbicidal activities were evaluated through *Brassica napus* and *Echinochloa crusgalli* (L.) Beauv tests. Bioassay results showed that most of compounds exhibited better herbicidal activities. Quantitative structure-activity relationship studies showed that when the test grass was rape, their herbicidal activity was mainly related with substituent's sterimol parameter B4 and hydrophobic parameter π ; when the test grass was barnyard grass, their herbicidal activity was mainly related with the hydrophobic parameter π of the substituents at the 2-position of pyridazinone ring. Some compounds **4** showed inhibitive activity equal to **5b** and **5k**, but showed no bleaching activity. The action mode in plants may be different in compounds **4** and **5**.

Keywords phenylpyridazinone; herbicidal activity; quantitative structure-activity relationship

八氢番茄红素脱氢酶(phytoene desaturase, PDS)是类胡萝卜素合成的关键生物酶之一, 在该酶抑制剂的存在下, 抑制了类胡萝卜素的合成, 使叶绿体失去保护,

直接的结果就是光褪色、叶绿素被降解并破坏光合作用的膜, 导致植株白化死亡. 它在植物体内的重要作用使之成为近年来除草剂领域又一新型除草剂靶标酶, 该酶

* E-mail: xuhan@nankai.edu.cn

Received October 28, 2013; revised December 16, 2013; published online January 2, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21002054), the Research Fund for the Doctoral Programme of Higher Education (No. 20100031120016) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities.

国家自然科学基金(No. 21002054)、高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20100031120016)和中央高校基本科研业务费资助项目.

抑制剂得到迅速发展,多种 PDS 抑制剂商品化(图 1)^[1-8]. 到目前为止,达草灭(norflurazon)、吡氟草胺(diflufenican)、氟啶草酮(fluridone)、氟咯草酮(flurochloridone)和呋草酮(flurtamone)这些 PDS 抑制剂都已成功上市. 这些 PDS 抑制剂的结构多样,但几乎所有化合物中都有 3-三氟甲基苯基^[9-18]. 在此基础上,我们设计合成了一系列哒嗪类化合物^[19-22],并发现化合物 5 具有较好的白化作用和除草效果^[23]. 同时我们又注意到商品化的 Difunon 和呋草酮(flurtamone)是典型的苯基咪唑酮类 PDS 抑制剂,但 Difunon 苯环上并没有 3-三氟甲基取代基^[11]. 为了更加全面的研究该类化合物的结构与除草活性之间的关系,进而获得高活性的化合物,我们设计了新型哒嗪酮化合物 4, 并采用下列路线(图 2)进行合成.

图 1 一些商品化白化除草剂的结构

Figure 1 Structures of some commercial bleaching herbicides

其结构均经过 ¹H NMR, X-ray 和元素分析确证. 初步生物活性测试结果表明,化合物 4 与 5 对油菜及稗草有类似的抑制效果,但化合物 4 却没有表现出类似化合物 5 的白化效果,说明苯环间位上三氟甲基的存在使化合物 5 具有较好的白化作用,4 与 5 两类结构类似的化合物很可能在生物体内拥有不同的作用机制. 这一结果为我们今后研究除草剂的作用机制,研究结构与活性的关系提供了基础.

1 结果与讨论

1.1 合成

1.1.1 反应方面

化合物 1 与苯基溴化镁格氏试剂在干燥的四氢呋喃

图 2 目标化合物的合成与结构

Figure 2 Synthesis and structures of the title compounds

中以物质的量比 1 : 4 反应, 得到脱氢产物 2 和未脱氢的产物 3, 二者物质的量比为 3 : 1. 为了充分利用产物, 我们试图将产物 3 转化为产物 2, 文献^[24]中报道可以通过先溴代后消除的方法将 3 转化为 2, 两步总收率为 85%. 实验中, 我们发现在无水碳酸钾和二甲基亚砷的存在下, 未脱氢的产物 3 能够经过一步反应且较高产率 (89%) 的转化成脱氢产物 2. 我们也尝试采用其他试剂如 KOH/DMSO, K₂CO₃/DMF, K₂CO₃/MeCN, K₂CO₃/丙酮来代替 K₂CO₃/DMSO, 却都没有得到相应的脱氢产物.

1.1.2 结构方面

由于反应中间体 2 哒嗪酮上的酮羰基具有形成烯醇的能力, 因此中间体 2 可能以 2A 或 2B 两种异构体形式存在(图 3), 与相应的卤代物反应后可能形成两种结构 4A 或 4B. R 取代基位置的确定, 有利于我们研究取代基对化合物生物活性的影响, 进而研究其构效关系; 此外,

结构类似的化合物 **5e** 具有较好的白化效果^[23], 而 **4e** 却没有表现出白化现象, 因此我们选择了化合物 **4e** 进行了结构解析(图 4), 并与 **5e** 的单晶结构^[23,25]进行比较, 来研究化合物单晶结构和生物活性之间的关系。

图3 化合物 **4** 可能的互变异构体
Figure 3 The possible tautomeric forms of **4**

单晶结果显示, 化合物 **4e** 以 **4A** 式异构体存在^[26]. 在 **4e** 的晶体结构(图 4)中, 吡嗪环平面和苯环平面的二面角是 $37.4(3)^\circ$, C(1)-C(6)-C(7)-C(8)之间的扭转角为 $38.5(3)^\circ$ (表 1), 吡嗪酮羰基的氧原子可以与周围的 H(12B), H(1)形成两个分子内的非经典氢键, 两个氢键的键长相差不大(表 2). 在化合物 **5e**^[23]中, 吡嗪环平面与苯环平面的二面角增大为 $44.3(1)^\circ$, C(5)-C(4)-C(8)-C(9)之间的扭转角为 $45.7(3)^\circ$, 二面角的增大使得吡嗪酮羰基上的氧原子与 CH_2CN 上的氢原子之间的距离减小, 由于分子内非经典氢键的作用形成一个五元环, 二面角的增大也拉大了氧原子与 H(9)之间的距离, 使得 C(9)—H(9)···O(1)之间的氢键键长较长(表 2). 两个化合

图4 化合物 **4e** 和 **5e** 的晶体结构
Figure 4 Molecule structures of compounds **4e** and **5e**

物单晶结构的差异有可能导致活性的变化。

1.2 生物活性与构效关系研究

对以上化合物我们采用了油菜平皿法和稗草小杯法进行初步活性测试, 并以文献^[23]中报道的活性最高的化合物 **5b**, **5k** 做对照, 结果见表 3。

表1 化合物 **4e** 的键长、键角和二面角的参数

Table 1 Selected bond lengths, bond angles and torsional angles for compound **4e**

Bond length/Å	N(1)—N(2)	1.362(2)	N(1)—C(12)	1.457(3)	C(6)—C(7)	1.477(3)
	N(1)—C(8)	1.380(3)	C(12)—C(13)	1.457(3)	N(2)—C(9)	1.298(3)
	C(7)—C(8)	1.451(3)	O(1)—C(8)	1.226(2)		
Bond angle/(°)	N(2)—N(1)—C(12)	114.2(2)	C(8)—N(1)—C(12)	117.8(2)	N(1)—C(8)—C(7)	114.3(2)
	N(2)—N(1)—C(8)	128.0(2)	O(1)—C(8)—N(1)	119.4(2)	O(1)—C(8)—C(7)	126.3(2)
	C(5)—C(6)—C(7)—C(10)	−37.4(3)	C(10)—C(7)—C(8)—O(1)	178.3(2)	N(2)—N(1)—C(8)—C(7)	3.6(3)
Torsional angle/(°)	C(5)—C(6)—C(7)—C(8)	143.7(2)	C(6)—C(7)—C(8)—O(1)	−2.8(3)	C(12)—N(1)—C(8)—C(7)	−177.5(2)
	C(1)—C(6)—C(7)—C(10)	140.3(2)	N(2)—N(1)—C(8)—O(1)	−177.1(2)	C(2)—C(1)—C(6)—C(7)	−177.1(2)
	C(1)—C(6)—C(7)—C(8)	−38.5(3)	C(12)—N(1)—C(8)—O(1)	1.8(3)	C(6)—C(7)—C(8)—N(1)	176.5(2)

表2 化合物 **4e** 和 **5e** 中氢键的几何参数^a

Table 2 Hydrogen-bonding geometry of compounds **4e** and **5e**

Compd.	D—H···A	D—H/Å	H···A/Å	D···A/Å	D—H···A/(°)
4e	C(12)—H(12B)···O(1)	0.970	2.502	2.671	89.2
4e	C(1)—H(1)···O(1)	0.930	2.495	2.951	110.4
5e	C(6)—H(6)···O(1) ⁱ	0.970	2.299	2.737	106.5
5e	C(9)—H(9)···O(1)	0.930	2.613	2.983	104.4

^a Symmetry code: (i) x, y, z.

表3 化合物 4, 5 在 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 剂量下对油菜和稗草的生物活性^aTable 3 Biological activities (%) of compounds 4 and 5 against *Brassica napus* and *Echinochloa crusgalli* (L.) Beauv at 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$

化合物	油菜平皿法	稗草小杯法	白化活性	化合物	油菜平皿法	稗草小杯法	白化活性
4a	55	30	—	4k	42	69	—
4b	40	24	—	4l	37	63	—
4c	27	25	—	4m	53	80	—
4d	46	24	—	4n	49	87	—
4e	39	27	—	5b	65	47	++++
4f	48	57	—	5k	60	82	++++
4g	51	25	—	5m	53	39	++
4h	66	65	—	5n	59	64	+++
4i	47	49	—	diflufenican	9	20	++++
4j	46	44	—				

^a 0~40% bleaching result, +: 40%~54%, ++: 55%~69%, +++: 70%~84%, ++++: 85%~100%.

在生长抑制方面, 黑暗条件下测试对象为油菜时, 化合物 4a~4n 表现了明显的抑制活性. 化合物 4a, 4g, 4h, 4m 的抑制率大于 50%. 比较 4i~4n 的活性, 我们发现 R 为烷基时, 取代基的长度变化对油菜的抑制率影响不大; 光照条件下测试对象为稗草时, 化合物 4m 和 4n 表现了较高的抑制活性, 抑制率分别为 80%和 87%, 活性好于对照药品 5b, 与 5k 活性相差不多, 与 R 取代基相同的化合物 5m, 5n 相比, 抑制活性有了较大提高. 比较 4i~4h 发现, 与油菜平皿法不同, 取代基的长度变化对稗草的抑制率产生了影响, 其活性顺序为: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3 \approx \text{C}_5\text{H}_{11-n} > \text{C}_4\text{H}_9-n \approx \text{C}_3\text{H}_7-n > \text{C}_2\text{H}_5 \approx \text{CH}_3$. 在白化作用方面, 化合物 5b, 5k 在光照条件下表现出明显的白化作用, 而化合物 4 没有表现出相应的白化效果, 说明化合物 5 中苯环间位三氟甲基取代基的存在可能对白化作用有较明显的贡献, 4 与 5 两类结构类似的化合物很可能在生物体内拥有不同的作用机制.

为了深入研究化合物的构效关系, 基于 HANCH 方法, 利用取代基的疏水性参数(π), 取代基的 sterimol 立体参数(B4)作为变量, 化合物 4a~4n 在 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对稗草或油菜的抑制率转换为 $\log\{\text{抑制率}/[(100-\text{抑制率})\times\text{分子量}]\}$ 作为因变量对它们的构效关系进行分析(表 4). 所有参数值取自文献[27]和利用 SYBYL6.9 (Tripos Inc.)软件分析计算.

作用对象为油菜时, 抑制活性与取代基 R 的疏水性参数(π)和立体参数(B4)关系式为:

$$X = 0.056(\pm 0.037)B4 - 0.041(\pm 0.018)\pi^2 + 0.115(\pm 0.037)\pi - 2.687(\pm 0.149) \quad (1)$$

$$n = 14, R = 0.746, S = 0.1265, F = 4.187$$

式(1)显示化合物对油菜的抑制活性与取代基立体参数 B4 正相关, B4 较大的基团有利于活性的提高, 分析式(1)可见, 在 $\pi = 1.402$ 时, 方程有极大值, 即取代基的疏水参数 π 为 1.402 时, 活性最高.

作用对象为稗草时, 抑制活性与取代基 R 的疏水性参数(π)的关系式为:

$$Y = 0.291(\pm 0.045)\pi - 2.677(\pm 0.071) \quad (2)$$

$$n = 14, R = 0.883, S = 0.2191, F = 42.373$$

从式(2)可以看出, 化合物对稗草的抑制活性主要与取代基的疏水参数 π 正相关, 说明增大取代基 R 的疏水性, 会使化合物的活性提高.

表4 化合物 4 的物理化学参数^a

Table 4 The physicochemical parameters of compounds 4

Compd.	X	Y	B4	π
4a	-2.35	-2.80	5.00	0.24
4b	-2.59	-2.91	4.29	0.51
4c	-2.85	-2.90	3.15	-1.63
4d	-2.51	-2.94	5.00	-1.001
4e	-2.55	-2.78	4.12	-0.57
4f	-2.39	-2.23	3.78	1.10
4g	-2.33	-2.83	4.49	0.70
4h	-2.15	-2.17	6.02	2.01
4i	-2.35	-2.32	2.04	0.56
4j	-2.40	-2.44	2.97	1.02
4k	-2.50	-2.01	3.49	1.55
4l	-2.62	-2.15	4.42	2.13
4m	-2.36	-1.81	4.94	2.98
4n	-2.43	-1.58	4.42	2.80

^a 表中 X 和 Y 稗草分别代表作用对象为油菜和稗草时的 $\log\{\text{抑制率}/[(100-\text{抑制率})\times\text{分子量}]\}$.

2 结论

总之, 通过以上的定量构效关系研究发现, 哒嗪环 2-位取代基的变化, 影响了化合物的抑制活性. 当作用对象为油菜时, 化合物的活性可能主要与取代基 R 的立体参数 B4 和疏水性有关, 同时取代基 R 具有最适宜的疏水性为 1.402; 当作用对象为稗草时, 化合物的活性可能主要与取代基 R 的疏水性有关, 取代基疏水性越大, 活性越高. 同时, 苯环间位三氟甲基取代基的存在可能对白化作用有较明显的贡献. 这将为以后研究

除草剂作用机制, 研究结构与活性的关系及设计新型更高活性的化合物提供实验依据。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AC-P500 (300 MHz)和Oxford AS400 (400 MHz)型核磁共振仪, CDCl_3 作溶剂, TMS 作内标; Yanaco MT-3CHN 元素分析仪; X-4 型数字显示显微熔点仪; Shimadzu-IR435 红外光谱仪, 溴化钾压片。

所用试剂均为分析纯, 溶剂经过常规处理后使用。

3.2 6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(2)的合成

参考文献[28, 29]方法, 将 10 mmol 6-甲基-3(2H)-吡嗪酮(1)溶于 20 mL 干燥的四氢呋喃中, 逐滴加入到含 40 mmol 苯基溴化镁的 50 mL 干燥的四氢呋喃溶液中, 混合物回流 5 h 后用 20 mL 饱和氯化铵溶液水解。有机相用 30 mL 水洗涤 3 次, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩后得到粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 展开剂为石油醚/乙酸乙酯(体积比 1 : 1), 得到 1.20 g 白色固体 2 和 0.37 g 白色固体 3。化合物 2 收率 64.53%, m.p. 164~166 °C; 化合物 3 收率 19.87%, m.p. 105~107 °C。

0.5 mmol 6-甲基-4-苯基-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮(3), 0.6 mmol 碳酸钾粉末与 10 mL 二甲基亚砜的混合物在室温下搅拌 2 h。反应物用 5%稀盐酸中和, 20 mL 乙醚提取 5 次, 有机相用 30 mL 饱和食盐水洗涤 3 次, 无水硫酸镁干燥后减压浓缩得到 0.08 g 白色固体 2, 收率 89%。

3.3 2-乙氧羰基甲基-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4a)的合成

20 mL 干燥的四氢呋喃中加入 1.5 mmol 80% NaH 和 1 mmol 6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(2), 室温搅拌 0.5 h 后加入 1 mmol 溴乙酸乙酯, 混合物在室温搅拌 2 h 反应完全, 浓缩后经硅胶柱层析分离, 展开剂为石油醚/乙酸乙酯(体积比 3 : 1), 得到浅黄色粘稠液体 4a, 收率 81.5%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.22~4.27 (m, 2H, CH_2), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.23 (s, 1H, pyridazinone), 7.41~7.49 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 66.16, H 5.92, N 10.29; found C 65.90, H 6.07, N 10.13。

所合成的目标化合物 4b~4n 采用相同路线合成。

2-(1-乙氧羰基)-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4b): 浅黄色粘稠液体, 收率 67.2%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.44~4.51 (m, 2H, CH_2), 7.11 (s, 1H, pyridazinone), 7.36~7.69 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65.11, H 5.46, N 10.85; found C 65.29, H 5.41, N 10.86。

2-(甲基磺酰基)-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4c): 浅黄色粘稠液体, 收率 53.0%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.78 (s, 3H, CH_3), 3.66 (s, 3H, CH_3), 7.49 (s, 1H, pyridazinone), 7.50~7.62 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 54.53, H 4.58, N 10.63; found C 54.72, H 4.32, N 10.93。

2-(2-甲氧基乙氧基甲基)-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4d): 浅黄色粘稠液体, 收率 37.0%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.37 (s, 3H, CH_3), 3.56 (t, $J=4.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.87 (t, $J=4.6$ Hz, 2H, CH_2), 5.58 (s, 2H, CH_2), 7.19 (s, 1H, pyridazinone), 7.42~7.75 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65.68, H 6.61, N 10.21; found C 65.46, H 6.48, N 10.00。

2-氰甲基-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4e): 白色固体, 收率 75.6%。m.p. 122~123 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.40 (s, 3H, CH_3), 5.05 (s, 2H, CH_2), 7.24 (s, 1H, pyridazinone), 7.44~7.78 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C 69.32, H 4.92, N 18.66; found C 69.15, H 4.80, N 18.47。

2-烯丙基-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4f): 浅黄色粘稠液体, 收率 81.9%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.37 (s, 3H, CH_3), 4.80 (d, $J=3.0$ Hz, 2H, CH_2), 5.23~5.31 (m, 2H, CH_2), 6.00~6.10 (m, 1H, CH), 7.19 (s, 1H, pyridazinone), 7.40~7.78 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C 74.31, H 6.24, N 12.38; found C 74.10, H 6.30, N 12.30。

6-甲基-2-(2-炔丙基)-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4g): 白色固体, 收率 31.8%。m.p. 136~138 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.34 (s, 1H, CH), 2.40 (s, 3H, CH_3), 4.96 (s, 2H, CH_2), 7.21 (s, 1H, pyridazinone), 7.42~7.80 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C 74.98, H 5.35, N 12.49; found C 74.80, H 5.48, N 12.55。

2-苄基-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4h): 浅黄色粘稠液体, 收率 76.1%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.37 (s, 3H, CH_3), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.17 (s, 1H, pyridazinone), 7.27~7.77 (m, 10H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C 78.24, H 5.84, N 10.14; found C 78.38, H 5.70, N 10.26。

2,6-二甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4i): 白色固体, 收率 92.5%。m.p. 58~59 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, CH_3), 7.19 (s, 1H, pyridazinone), 7.40~7.78 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C 71.98, H 6.04, N 13.99; found C 72.10, H 5.90, N 13.89。

2-乙基-6-甲基-4-苯基-3(2H)-吡嗪酮(4j): 浅黄色粘稠液体, 收率 84.1%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.41

(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.22~4.27 (m, 2H, CH₂), 7.18 (s, 1H, pyridazinone), 7.41~7.78 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for C₁₃H₁₄N₂O: C 72.87, H 6.59, N 13.07; found C 72.70, H 6.64, N 12.94.

6-甲基-2-正丙基-4-苯基-3(2H)哒嗪酮(**4k**): 浅黄色粘稠液体, 收率 92.1%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.81~1.89 (m, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 4.15 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 7.18 (s, 1H, pyridazinone), 7.41~7.78 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₂O: C 73.66, H 7.06, N 12.27; found C 73.46, H 7.17, N 12.28.

2-正丁基-6-甲基-4-苯基-3(2H)哒嗪酮(**4l**): 浅黄色粘稠液体, 收率 72.2%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.31~1.41 (m, 2H, CH₂), 1.70~1.80 (m, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 4.13 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂), 7.11 (s, 1H, pyridazinone), 7.32~7.73 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for C₁₅H₁₈N₂O: C 74.35, H 7.49, N 11.56; found C 74.34, H 7.38, N 11.32.

6-甲基-2-正戊基-4-苯基-3(2H)哒嗪酮(**4m**): 浅黄色粘稠液体, 收率 72.9%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.90 (t, $J=6.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.34~1.38 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.79~1.87 (m, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 4.17 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 7.18 (s, 1H, pyridazinone), 7.40~7.79 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for C₁₆H₂₀N₂O: C 74.97, H 7.86, N 10.93; found C 74.73, H 7.68, N 10.68.

6-甲基-2-(3-甲基丁基)-4-苯基-3(2H)哒嗪酮(**4n**): 浅黄色粘稠液体, 收率 83.3%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.98 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, 2CH₃), 1.66~1.78 (m, 3H, CH₂CH), 4.22 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂), 7.18 (s, 1H, pyridazinone), 7.41~7.79 (m, 5H, PhH). Anal. calcd for C₁₆H₂₀N₂O: C 74.97, H 7.86, N 10.93; found C 74.82, H 7.90, N 11.10.

3.4 目标化合物的除草活性测试

平皿法: 试验靶标为油菜(*Brassica napus*), 通过黑暗条件下化合物对油菜胚根的生长抑制来检测化合物的除草活性。

小杯法: 试验靶标为稗草(*Echinochloa crusgalli*), 通过光照条件下化合物对稗草地上部分的生长抑制来检测化合物的除草活性。

3.5 化合物晶体结构分析

选取大小为 0.40 mm×0.24 mm×0.16 mm 的无色晶体, 在 294(2) K 下进行结构测试。采用石墨单色器的 Mo K α 辐射($\lambda=0.071073$ nm)作为衍射光源, 以 ω -2 θ 扫描方式, 在 $1.96^\circ \leq \theta \leq 26.43^\circ$ 范围内收集衍射点 6095 个, 其中 2314 ($R_{\text{int}}=0.0432$) 个独立衍射点用于结构的求解

和修正。该化合物晶体属单斜晶系, $P2_1/n$ 空间群, 晶胞参数 $a=1.1723(9)$ nm, $b=0.7317(6)$ nm, $c=1.4076(11)$ nm, $\beta=110.254(13)^\circ$, $V=1.1328(15)$ nm³, $Z=4$, $D_c=1.321$ g/cm³, $F(000)=472$, $\mu=5.75$ cm⁻¹。

晶体结构由直接法和差值 Fourier 合成解出 (SHELXS-97), 用理论加氢法确定和修正氢原子, 并进行全矩阵最小二乘法修正, 最后的一致性因子 $R_1=0.0455$, $wR_2=0.1119$ [$I>2\sigma(I)$], $R_1=0.1008$, $wR_2=0.1395$ (所有数据), 最后一轮差值 Fourier 图上最大和最小的残余峰分别为 $\Delta\rho_{\text{max}}=165$ e/nm³ 和 $\Delta\rho_{\text{min}}=-199$ e/nm³。

References

- [1] Sandmann, G.; Böger, P. *Herbicide Activity: Toxicology, Biochemistry and Molecular Biology*, Amsterdam, Netherlands, IOS Press, 1997, pp. 1~10.
- [2] Siefermann-Harms, D. *Physiol. Plant.* **1987**, 69, 561.
- [3] Tracewell, C. A.; Vrettos, J. S.; Bautista, J. A.; Vrettos, J. S.; Bautista, J. A.; Frank, H. A.; Brudvig, G. W. *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, 385, 61.
- [4] Demmig-Adams, B.; Gilmore, A. M.; Adams, W. W. *FASEB J.* **1996**, 10, 403.
- [5] Simkin, A. J.; Breitenbach, J.; Kuntz, M.; Sandmann, G. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 4676.
- [6] Neudert, U.; Martinez-Ferez, I.; Fraser, P. D.; Sandmann, G. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, 1392, 51.
- [7] Schnurr, G.; Böger, P.; Sandmann, G. I. *J. Pestic. Sci.* **1998**, 23, 113.
- [8] Sandmann, G. *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, 385, 4.
- [9] Ogawa, H.; Yamada, I.; Arai, K.; Hirase, K.; Moriyasu, K.; Schneider, C.; Sandmann, G.; Boger, P.; Wakabayashi, K. *Pestic. Manage. Sci.* **2001**, 57, 33.
- [10] Josse, E. M.; Simkin, A. J.; Gaffé, J.; Laboure, A. M.; Kuntz, M.; Carol, P. *Plant Physiol.* **2000**, 123, 1427.
- [11] Sandmann, G.; Böger, P. In *QSAR in the Development of Agricultural Chemicals*, Eds.: Draber, W.; Fujita, T., CRC Press, Boca Raton, **1992**, p. 357.
- [12] Kawamura, S.; Hamada, T.; Sato, R.; Sanemitsu, Y.; Sandmann, G.; Babezinski, P. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 2279.
- [13] Babezinski, P.; Heinemann, U.; Sandmann, G.; Kawamura, S.; Hamada, T.; Sato, R.; Sanemitsu, Y. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 2497.
- [14] Kawamura, S.; Sato, J.; Hamada, T.; Sakaki, M.; Sanemitsu, Y. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, 41, 288.
- [15] Babezinski, P.; Sandmann, G.; Schmidt, R. R.; Shikawa, K.; Yasui, K. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1995**, 52, 33.
- [16] Laber, B.; Usunow, G.; Wiecko, E.; Franke, W.; Köhn, A. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1999**, 63, 173.
- [17] Burdge, E. L. *Pestic. Manage. Sci.* **2000**, 56, 245.
- [18] Ohki, S.; Miller, R.; Wakabayashi, K.; Pfeleiderer, W.; Böger, P. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 3049.
- [19] Xu, H.; Hu, X. H.; Zou, X. M.; Liu, B.; Zhu, Y. Q.; Wang, Y.; Hu, F. Z.; Yang, H. Z. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 6567.
- [20] Xu, H.; Zhu, Y. Q.; Zou, X. M.; Liu, B.; Wang, Y.; Hu, F. Z.; Yang, H. Z. *Pest. Manage. Sci.* **2012**, 68, 276.
- [21] Xu, H.; Hu, X. H.; Zhu, Y. Q.; Zou, X. M.; Liu, B.; Hu, F. Z.; Yang, H. Z. *Sci. China, Ser. B: Chem.* **2010**, 53, 157.

- [22] Zhu, Y. Q.; Hu, X. H.; Xu, H.; Wang, Y.; Zou, X. M.; Yang, H. Z. *ARKIVOC* **2008**, 7, 30.
- [23] Xu, H.; Zou, X. M.; Zhu, Y. Q.; Liu, B.; Tao, H. L.; Hu, X. H.; Song, H. B.; Hu, F. Z.; Wang, Y.; Yang, H. Z. *Pest. Manage. Sci.* **2006**, 62, 522.
- [24] Atkinson, C. M.; Rodway, R. E. *J. Chem. Soc.* **1959**, 6.
- [25] CCDC 279152. [Online]. (2004). The Cambridge Crystallographic Data Centre. Available: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif (contains the supplementary crystallographic data for this paper).
- [26] CCDC 990858. [Online]. (2014). The Cambridge Crystallographic Data Centre. Available: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif (contains the supplementary crystallographic data for this paper).
- [27] Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D. *Exploring QSAR, ACS Professional Reference Book*, American Chemical Society, Washington, D.C., **1995**.
- [28] Baddar, F. G.; Nosseir, M. H.; Doss, N. L.; Messiha, N. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1091.
- [29] Xu, H.; Hu, X.-H.; Zhu, Y.-Q.; Zou, X.-M.; Hu, F.-F.; Yang, H.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1876 (in Chinese). (许寒, 胡绪红, 刘斌, 朱有全, 邹小毛, 胡方中, 杨华铮, 有机化学, **2010**, 30, 1876.)

(Cheng, F.)