

• 专栏 •

# 5-取代苯甲酰基脲-3(2H)-吡嗪酮衍生物的合成及昆虫生长调节活性

凌云<sup>a</sup>, 朱伟文<sup>a</sup>, 石旺鹏<sup>b</sup>, 李希晨<sup>a</sup>,  
邱立红<sup>a</sup>, 孙玉凤<sup>a</sup>, 杨新玲<sup>\* a</sup>

(中国农业大学 a应用化学系, b昆虫学系, 北京 100193)

**摘要:** 吡嗪酮是一类具有良好生物活性的杂环, 为进一步发现具有昆虫生长调节活性的新型化合物, 依据前期研究成果, 在 3(2H)-吡嗪酮的 5 位上引入苯甲酰基脲活性基团, 设计合成了 17 个 5-取代苯甲酰基脲-3(2H)-吡嗪酮衍生物, 并通过两种方法制备得到了目标化合物, 结构均通过 <sup>1</sup>H NMR、IR 和元素分析确证。初步生物活性研究结果表明, 部分化合物如 **6a BPU-4** 在 200 mg/L 时对 3 龄蝗蚴 *Locusta migratoria manilensis* Linne(Meyen) 有较好的生物活性, 使蝗蚴因不能正常蜕皮变态而死亡, 表现出明显的昆虫生长调节剂 (IGRs) 类化合物的作用特征。

**关键词:** 吡嗪酮; 苯甲酰基脲; 合成; 昆虫生长调节活性

中图分类号: O 626.4 O 625.632

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)02-0141-06

## Synthesis and Insect Growth Regulating Activity of 5-Benzoylphenylurea-3(2H)-Pyridazinone

LING Yun<sup>a</sup>, ZHU Weiwen<sup>a</sup>, SHI Wang-peng<sup>b</sup>, LI Xi-chen<sup>a</sup>,  
QIU Li-hong<sup>a</sup>, SUN Yu-feng<sup>a</sup>, YANG Xin-ling<sup>\* a</sup>

(a. Department of Applied Chemistry, b. Department of Entomology, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

**Abstract** Pyridazinone is a family of heterocycle with good biological activity. In order to find new insect growth regulators benzoylphenylurea was introduced into 5-position of 3(2H)-pyridazinone ring based on the former research. Seventeen 5-benzoylphenylurea-3(2H)-pyridazinones were designed by linking sub-active group and synthesized in two methods. Their structures were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, IR and elemental analysis. In the preliminary bioassay test, some compounds such as **6a BPU-4** showed good activity against the third-instar nymphs of locusts (*Locusta migratoria manilensis* Linne) (Meyen) at the concentration of 200 mg/L. The title compounds disrupting the growth and development of treated nymphs of locusts exhibited obviously the effect as insect growth regulator (IGRs).

**Key words** pyridazinone, benzoylphenylurea, synthesis, insect growth regulating activity

近十多年来, 杂环化合物, 尤其是含氮杂环如  
吡嗪(酮)环、吡啶环、吡唑环等因良好的生物活性

和结构可修饰性而成为新农药研究开发的热点,  
且已有很多成功的先例。如以吡嗪酮环为母体进

收稿日期: 2008-04-30; 修回日期: 2008-05-25.

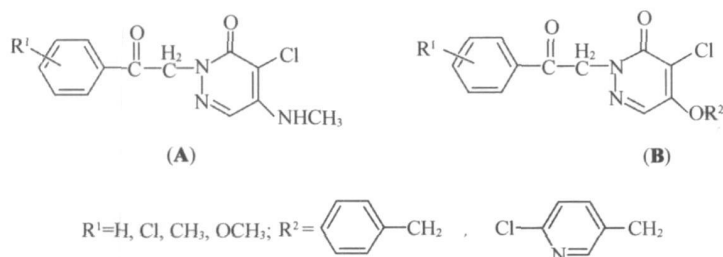
作者简介: 凌云 (1964-), 男, 重庆人, 博士, 副教授; \* 通讯作者 (Author for correspondence): 杨新玲 (1967-), 女, 河南叶县人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事新农药分子设计与创制研究. 联系电话: 010-62732223 E-mail: yangx@cau.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目 (20272080, 20672138); 国家重点基础研究发展计划 (“973”计划) 项目 (2003CB114400) 资助。

行结构修饰, 获得了诸多商品化的农药<sup>[1]</sup>如植物生长调节剂、除草剂、杀菌剂、杀虫(杀螨)剂、昆虫生长调节剂(IGRs)等<sup>[2~5]</sup>。哒嗪酮环因具有多种良好生物活性而成为一类极具开发潜力和研究价值的杂环。在已有的含哒嗪酮环的农药中, 与2位氮原子相连的大多是叔丁基和苯基。

为探讨与哒嗪酮2位氮相连的新基团, 笔者曾借鉴与现有商品化IGRs作用机制不同的抗蜕皮激素类似物PM的骨架结构, 引入苯甲酰基, 设计合成了5位为甲氨基的一系列3(2H)-哒嗪酮衍生

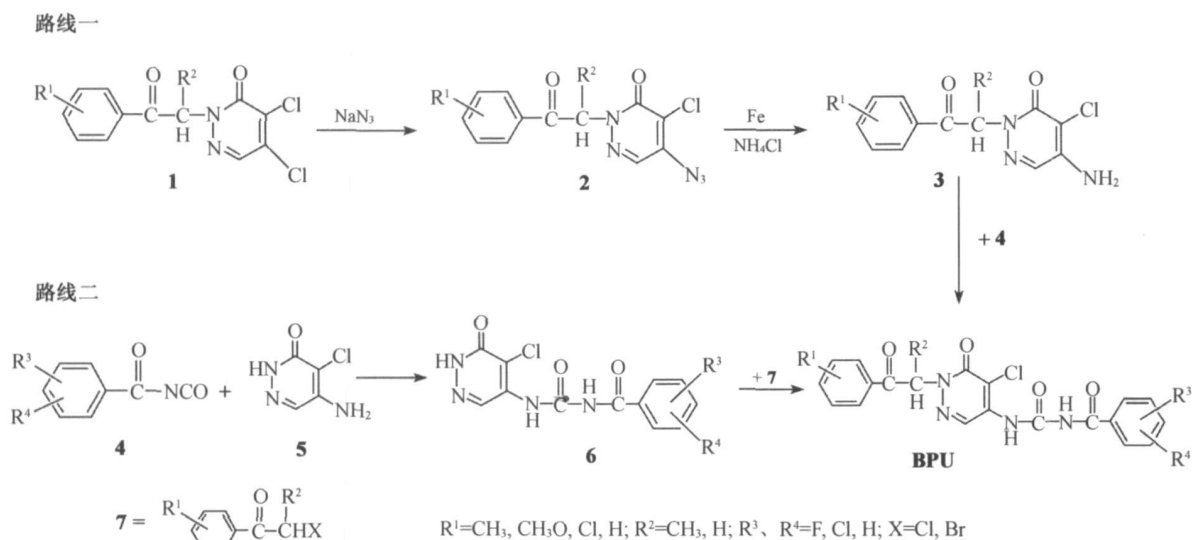
物(A), 发现它们对2龄家蝇幼虫表现出明显的生长发育抑制作用<sup>[6]</sup>。为进一步验证所设计骨架结构的合理性, 同时探索3(2H)-哒嗪酮环5位取代基的变化对生物活性的影响, 笔者又设计合成了5位为芳甲氧基取代的3(2H)-哒嗪酮衍生物(B), 并以2龄家蝇幼虫和3龄蝗蚬为试虫, 测试了其生物活性。研究发现, 5位为芳甲氧基取代时, 化合物对蝗蚬表现出较好的活性, 而对家蝇幼虫的活性则不如5位为甲氨基的化合物<sup>[7]</sup>。



前期研究工作表明, 3(2H)-哒嗪酮环5位取代基的变化对该骨架结构的生物活性有一定影响, 为进一步探索5位取代基的变化对生物活性的影响, 根据活性亚结构拼接原理, 笔者将几丁质合成抑制剂代表性化合物苯甲酰基脲的活性基团

引入到3(2H)-哒嗪酮环的5位上, 设计合成了17个未见文献报道的5-取代酰基脲-3(2H)-哒嗪酮衍生物, 并初步测试了其生物活性。

通过两种方法制备了目标化合物, 其合成路线如 Scheme 1。



Scheme 1

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

Cole-Palmer 熔点仪(温度计未经校正); Bruker Avance DPX 300 MHz 超导核磁共振仪(以

TMS 为内标,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂); ST-Carberba Co 元素分析仪(采用 Flash ZA 112 法分析); Shimadzu IR-435 型红外光谱仪(KBr 压片法)。实验所用的药品均为市售分析纯或化学纯, 试剂经无水处理。

## 1.2 路线一合成目标物

1.2.1 中间体 4-氯-5-叠氮基-2-(2-苯基-2-氧代乙基)-3(2H)-吡嗪酮的制备<sup>[8]</sup> 在 500 mL 三口瓶中加入无水甲醇 350 mL、4-5-二氯-2-(2-苯基-2'-氧代乙基)-3(2H)-吡嗪酮 (1) 20 g (0.071 mol)、叠氮钠 19.8 g (0.305 mol), 搅拌, 加热回流反应 24 h。冷却, 过滤, 干燥, 无水甲醇重结晶得白色晶体 5.0 g 收率 24%, 熔点 143~144℃。

同法制得 2 系列化合物 4-氯-5-叠氮基-2-[2-(4-甲基苯基)-2'-氧代乙基]-3(2H)-吡嗪酮白色晶体, 收率 69%, 熔点 142~144℃; 以及 4-氯-5-叠氮基-2-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-3(2H)-吡嗪酮, 白色晶体, 收率 29%, 熔点 144~146℃。

1.2.2 中间体 4-氯-5-氨基-2-(2-苯基-2-氧代乙基)-3(2H)-吡嗪酮的制备<sup>[9]</sup> 在 100 mL 三口瓶中加入乙酸乙酯 60 mL、4-氯-5-叠氮基-2-(2-苯基-2-氧代乙基)-3(2H)-吡嗪酮 4.5 g (0.016 mol)、铁粉 8.5 g (0.152 mol) 和氯化铵 8.5 g (0.159 mol)。室温搅拌反应 24 h。过滤, 干燥, 得黑色固体, 用无水甲醇回流提取 3 次, 脱溶得白色固体, 甲醇重结晶得无色晶体 2.0 g 收率 49%, 熔点 221~223℃。

同法制得 3 系列化合物 4-氯-5-氨基-2-[2-(4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-3(2H)-吡嗪酮无色晶体, 收率 65%, 熔点 257.5~258.5℃; 以及 4-氯-5-氨基-2-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-3(2H)-吡嗪酮无色晶体, 收率 65%, 熔点 236~238℃。

1.2.3 目标化合物 N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N-[4-氯-3-氧代-2-(2-苯基-2-氧代乙基)吡嗪基]脲 (BPU-1) 的合成 氮气保护下, 在带有干燥装置的 100 mL 三口瓶中加入无水乙腈 65 mL、4-氯-5-氨基-2-(2-苯基-2-氧代乙基)-3(2H)-吡嗪酮 2.0 g (0.007 mol), 加热溶解, 加入 2,6-二氟苯甲酰基异氰酸酯 1.6 g (0.007 mol), 回流反应 20 h。冷却, 过滤, 得白色固体, 甲醇重结晶得无色晶体 2.0 g 收率 77%, 产物熔点 > 219℃ (分解)。

用类似的方法制得 BPU-2、3、8

## 1.3 路线二合成目标物

1.3.1 中间体 4-氯-5-氨基-3(2H)-吡嗪酮 (5) 的制备<sup>[10]</sup> 氮气保护下, 在 500 mL 三口瓶中加入无水二甲基甲酰胺 (DMF) 150 mL、4-5-二氯-3(2H)-吡嗪酮 66 g (0.396 mol) 和叠氮钠 28 g

(0.431 mol)。室温搅拌, TLC (乙酸乙酯-石油醚 = 1:4 体积比) 监测反应至原料点消失。加入硼氢化钠 11.4 g (0.300 mol), 室温搅拌 10 h。倒入大量冰水中, 过滤, 干燥得 46 g 淡黄色固体, 收率 79%。

1.3.2 N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N-(4-氯-3-氧代-2-氢-吡嗪基)脲 (6a) 的合成 氮气保护下, 在 100 mL 三口瓶中加入无水甲苯 33 mL、化合物 5 3.2 g (0.024 mol), 滴加 2,6-二氟苯甲酰基异氰酸酯 4.8 g (0.022 mol), 回流反应 10 h。趁热过滤, 干燥得 5.2 g 淡黄色固体, 收率 72%, 以 50% 无水乙醇重结晶得无色晶体, 熔点 > 242℃ (分解)。

用类似的方法制得 6b

1.3.3 N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N-[4-氯-3-氧代-2-[1-甲基-2-(4-甲基-苯基)-2-氧代乙基]吡嗪基]脲 (BPU-4) 的合成 在带有干燥装置的 100 mL 三口瓶中加入无水 DMF 30 mL、化合物 6a 1.1 g (0.003 mol), 无水碳酸钾 0.3 g (0.002 mol) 和 2-溴-4-甲基苯丙酮 0.8 g (0.003 mol), 60℃ 搅拌反应 20 h。倒入大量冰水中, 过滤, 干燥得 0.9 g 淡黄色固体, 甲醇重结晶得无色晶体, 收率 57%, 熔点 > 208℃ (分解)。

用类似的方法制得 BPU-5~7 及 BPU-9~15

## 1.4 生物活性试验

将对照药剂灭幼脲 (tebufenocile) 和待测化合物分别用含质量分数为 2.5% 乳化剂的 DM SO 配成  $5 \times 10^4$  mg/L 的母液, 再用水稀释至目标化合物浓度为 200 mg/L。采用胃毒法, 将新鲜的小麦叶在待测溶液中浸泡 5 s, 晾干后放入饲养有 10 头 3 龄蝗蚬 *Locusta migratoria manilensis* Linne (Meyen) 的笼子中, 用纱布封口, 橡皮筋扎紧, 置于  $(30 \pm 2)$  °C 下饲养, 同时设空白对照。每隔 12 h 观察和添加新鲜小麦叶片一次, 检查死亡数并观察虫体状况, 直到对照幼虫全部发育到 5 龄时停止实验。

## 2 结果与讨论

### 2.1 目标物合成

笔者通过两条路线合成了目标化合物, 首先利用路线一制备了 BPU-1、BPU-2、BPU-3、BPU-8。但因该路线所需的关键中间体 2 的制备存在收率低, 纯化难等缺点, 给目标化合物的合成带来很

大不便。因此, 经过探索, 采用了反应条件更易控制的路线二制备了其余目标物。与路线一相比, 路线二总步骤减少一步, 并且中间体的后处理比较容易。在目标物的熔点测试中发现, 大多数化

合物在熔点附近存在分解现象。  
2 2 波谱解析  
所有目标化合物的理化及元素分析数据、核磁共振氢谱数据及红外数据分别见表 1、2。

表 1 目标化合物 6 及 BPU 的理化及元素分析数据  
Table 1 Physicochemistry and elemental analysis data of target compounds 6 and BPU

| 化合物<br>Compound | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | 分子式<br>Formula                                                                               | 熔点<br>M p/°C | 产率<br>Yield(%) | 元素分析 (计算值, %)                  |            |              |
|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|------------|--------------|
|                 |                   |                 |                |                |                                                                                              |              |                | Elemental analysis (Calc'd, %) |            |              |
|                 |                   |                 |                |                |                                                                                              |              |                | C                              | H          | N            |
| 6a              | —                 | —               | F              | F              | C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | > 242 (d)*   | 86.6           | 43.66(43.85)                   | 2.31(2.15) | 16.90(17.05) |
| 6b              | —                 | —               | Cl             | H              | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                 | 244~247      | 92.2           | 44.03(44.06)                   | 2.45(2.46) | 17.08(17.13) |
| BPU-1           | H                 | H               | F              | F              | C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>               | > 219 (d)    | 76.7           | 53.77(53.76)                   | 2.97(2.93) | 12.51(12.54) |
| BPU-2           | CH <sub>3</sub>   | H               | F              | F              | C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>               | > 228 (d)    | 60.0           | 54.71(54.73)                   | 3.37(3.28) | 12.32(12.16) |
| BPU-3           | Cl                | H               | F              | F              | C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | > 241 (d)    | 94.4           | 49.71(49.92)                   | 2.70(2.51) | 11.54(11.64) |
| BPU-4           | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | F              | F              | C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>               | > 208 (d)    | 56.6           | 55.74(55.65)                   | 3.63(3.61) | 11.73(11.80) |
| BPU-5           | H                 | CH <sub>3</sub> | F              | F              | C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>               | > 198 (d)    | 67.0           | 54.82(54.73)                   | 3.27(3.28) | 12.10(12.16) |
| BPU-6           | Cl                | CH <sub>3</sub> | F              | F              | C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 224~227      | 66.3           | 51.03(50.93)                   | 2.80(2.85) | 11.39(11.31) |
| BPU-7           | CH <sub>3</sub> O | CH <sub>3</sub> | F              | F              | C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>               | 208~211      | 22.3           | 53.79(53.83)                   | 3.53(3.49) | 11.32(11.41) |
| BPU-8           | Cl                | H               | Cl             | H              | C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | > 232 (d)    | 62.0           | 50.12(50.08)                   | 2.98(2.73) | 11.68(11.68) |
| BPU-9           | H                 | H               | Cl             | H              | C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 226~229      | 44.4           | 53.83(53.95)                   | 3.19(3.17) | 12.49(12.58) |
| BPU-10          | CH <sub>3</sub>   | H               | Cl             | H              | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | > 218 (d)    | 50.4           | 54.78(54.92)                   | 3.56(3.51) | 12.05(12.20) |
| BPU-11          | H                 | CH <sub>3</sub> | Cl             | H              | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | > 195 (d)    | 57.5           | 54.97(54.92)                   | 3.56(3.51) | 12.14(12.20) |
| BPU-12          | Cl                | CH <sub>3</sub> | Cl             | H              | C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 197~200      | 26.2           | 51.44(51.09)                   | 3.04(3.06) | 11.36(11.35) |
| BPU-13          | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | Cl             | H              | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 213~215      | 31.4           | 55.66(55.83)                   | 3.88(3.83) | 11.57(11.84) |
| BPU-14          | CH <sub>3</sub> O | H               | Cl             | H              | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | 214~217      | 66.7           | 52.96(53.07)                   | 3.41(3.39) | 11.58(11.79) |
| BPU-15          | CH <sub>3</sub> O | CH <sub>3</sub> | Cl             | H              | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | > 208 (d)    | 67.9           | 53.92(54.00)                   | 3.76(3.71) | 11.18(11.45) |

\* d 分解 (Decompose).

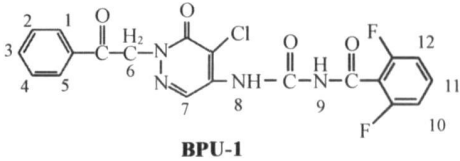
表 2 目标化合物 6 及 BPU 的 <sup>1</sup>H NMR 及 IR 数据  
Table 2 <sup>1</sup>H NMR and IR data of target compounds 6 and BPU

| 化合物<br>Compound | <sup>1</sup> H NMR, δ                                                                                                                                                                                              | IR, ν/cm <sup>-1</sup>                                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 6a              | 7.2~7.73 (m, 3H, A H), 8.84 (s 1H, NN = CH), 10.89 (bs 1H, NNHCO), 12.05 (bs 1H, CNHCO), 13.42 (s b 1H, CONHCO)                                                                                                    | 3 200 3 100 2 950, 1 730, 1 690<br>1 660 1 600 1 560, 1 440, 760          |
| 6b              | 7.46~7.68 (m, 4H, A H), 8.88 (s 1H, NN = CH), 11.16 (s b 1H, NNHCO), 11.81 (bs 1H, CNHCO), 13.41 (bs 1H, CONHCO)                                                                                                   | 3 250 3 150 2 920, 1 720, 1 640<br>1 600 1 550 1 440, 760                 |
| BPU-1           | 5.77 (s 2H, COCH <sub>2</sub> N), 7.28~8.09 (m, 8H, A H), 8.94 (s 1H, NN = CH), 10.95 (bs 1H, CNHCO), 12.10 (s b 1H, CONHCO)                                                                                       | 3 150 2 920, 1 740, 1 700, 1 630<br>1 600 1 530 1 490, 790, 760           |
| BPU-2           | 2.42 (s 3H, CH <sub>3</sub> A r), 5.72 (s 2H, COCH <sub>2</sub> N), 7.27~7.98 (m, 7H, A H), 8.93 (s 1H, NN = CH), 10.94 (s bs 1H, CNHCO), 12.09 (bs 1H, CONHCO)                                                    | 3 150 1 720 1 690, 1 650, 1 600<br>1 530 1 500 1 470, 800, 770            |
| BPU-3           | 5.76 (s 2H, COCH <sub>2</sub> N), 7.27~8.10 (m, 7H, A H), 8.93 (s 1H, NN = CH), 10.93 (bs 1H, CNHCO), 12.08 (bs 1H, CONHCO)                                                                                        | 3 150 2 950 1 740, 1 700, 1 650<br>1 600 1 540 1 470, 800, 760            |
| BPU-4           | 1.54~1.57 (d 3H, J = 6.93 Hz CH <sub>3</sub> CH), 2.37 (s 3H, CH <sub>3</sub> A r), 6.37~6.44 (q 1H, J = 6.91 Hz COCHN), 7.26~7.84 (m, 7H, A H), 8.88 (s 1H, NN = CH), 10.88 (bs 1H, CNHCO), 12.04 (bs 1H, CONHCO) | 3 150 2 920 1 740, 1 680, 1 640<br>1 600, 1 530, 1 470, 1 380, 780<br>740 |
| BPU-5           | 1.56~1.58 (d 3H, J = 6.93 Hz CH <sub>3</sub> CH), 6.40~6.47 (q 1H, J = 6.90 Hz COCHN), 7.26~7.94 (m, 7H, A H), 8.89 (s 1H, NN = CH), 10.88 (bs 1H, CNHCO), 12.04 (bs 1H, CONHCO)                                   | 3 150 2 920 1 730, 1 700, 1 640<br>1 600 1 530 1 470, 790, 760 700        |

续表 C on tinued

| 化合物<br>Compd  | <sup>1</sup> H NMR, δ                                                                                                                                                                                                                                                                  | $\bar{\nu}$ , v /cm <sup>-1</sup>                                              |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BPU-6</b>  | 1. 54~ 1. 57( d 3H, J= 6. 87 Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ), 6. 38~ 6. 44( q 1H, J= 6. 84 Hz, COCHN), 7. 26~ 7. 94( m, 7H, A H), 8. 90( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 10. 91( bs 1H, CONHCO), 12. 08( bs 1H, CONHCO)                                                  | 3 150 2 920 1 740, 1 690, 1 640<br>1 600 1 530 1 470, 785, 750                 |
| <b>BPU-7</b>  | 1. 54~ 1. 57(d 3H, J= 6. 93 Hz $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ), 3. 84( s 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{Ar}}$ ), 6. 36~ 6. 43( q 1H, J= 6. 91 Hz COCHN), 7. 05~ 7. 94( m, 7H, A H), 8. 89( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 10. 89( bs 1H, CONHCO), 12. 05( bs 1H, CONHCO)  | 3 150 2 850 1 740, 1 680, 1 640<br>1 600 1 530 1 460, 760                      |
| <b>BPU-8</b>  | 5. 76( s 2H, COCH <sub>2</sub> N), 7. 46~ 8. 10( m, 8H, A H), 8. 98( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 11. 20( bs 1H, CONHCO), 11. 85( bs 1H, CONHCO)                                                                                                                               | 3 150 2 950 1 730, 1 700, 1 650<br>1 600 1 530 1 470, 820, 760                 |
| <b>BPU-9</b>  | 5. 77( s 2H, COCH <sub>2</sub> N), 7. 47~ 8. 08( m, 9H, A H), 8. 98( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 11. 22( bs 1H, CONHCO), 11. 87( bs 1H, CONHCO)                                                                                                                               | 3 150 2 980 2 920, 1 740, 1 700<br>1 680 1 640 1 600, 1 530, 1 470<br>755      |
| <b>BPU-10</b> | 2. 42( s 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{Ar}}$ ), 5. 73( s 2H, COCH <sub>2</sub> N), 7. 40~ 7. 98( m, 8H, A H), 8. 98( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 11. 22( bs 1H, CONHCO), 11. 88( bs 1H, CONHCO)                                                                            | 3 150 2 920 1 730, 1 695, 1 640<br>1 600 1 530 1 470, 760                      |
| <b>BPU-11</b> | 1. 57~ 1. 59( d 3H, J= 6. 93 Hz $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ), 6. 41~ 6. 48( q 1H, J= 6. 91 Hz COCHN), 7. 46~ 7. 94( m, 9H, A H), 8. 94( s 1H, NN= CH), 11. 17( bs 1H, CONHCO), 11. 85( bs 1H, CONHCO)                                                                          | 3 100 2 950 1 730, 1 690, 1 640<br>1 600, 1 540, 1 470, 1 380, 760<br>700      |
| <b>BPU-12</b> | 1. 55~ 1. 57( d 3H, J= 6. 90 Hz $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ), 6. 40~ 6. 42( d 1H, J= 6. 90 Hz COCHN), 7. 46~ 7. 94( m, 8H, A H), 8. 94( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 11. 17( bs 1H, CONHCO), 11. 84( bs 1H, CONHCO)                                                    | 3 150 2 920 1 740, 1 690, 1 640<br>1 600, 1 530, 1 470, 1 380, 840<br>750      |
| <b>BPU-13</b> | 1. 55~ 1. 57( d 3H, J= 6. 93 Hz $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ), 6. 40~ 6. 42( d 1H, J= 6. 96 Hz COCHN), 7. 33~ 7. 85( m, 8H, A H), 8. 94( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 11. 17( bs 1H, CONHCO), 11. 84( bs 1H, CONHCO)                                                    | 3 150 2 950 1 740, 1 680, 1 640<br>1 600, 1 530, 1 470, 1 380, 825<br>810, 760 |
| <b>BPU-14</b> | 1. 55~ 1. 57(d 3H, J= 6. 96 Hz $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ), 3. 84( s 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OAr}}$ ), 6. 37~ 6. 44( q 1H, J= 6. 98 Hz COCHN), 7. 05~ 7. 95( m, 8H, A H), 8. 95( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 11. 18( bs 1H, CONHCO), 11. 85( bs 1H, CONHCO) | 3 150 2 920 1 740, 1 680, 1 640<br>1 600 1 530 1 470, 760                      |
| <b>BPU-15</b> | 3. 88( s 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OAr}}$ ), 5. 70( s 2H, COCH <sub>2</sub> N), 7. 10~ 8. 06( m, 8H, A H), 8. 97( s 1H, NN= $\underline{\text{CH}}$ ), 11. 20( bs 1H, CONHCO), 11. 86( bs 1H, CONHCO)                                                                           | 3 150 2 920 1 730, 1 700, 1 640<br>1 600 1 530 1 460, 830, 760                 |

2.2.1 <sup>1</sup>H NMR 谱图分析 以典型目标物 **BPU-1** 为例进行分析。 **BPU-1**的 C1、C5上的氢由于邻位碳上羰基的去屏蔽效应, 导致化学位移 (δ)向低场移动, 出现在 8. 05~ 8. 08, 由于相邻的 C2、C4上的氢的耦合裂分以及 C3上氢的远程耦合, 应该为双重峰, 但由于远程耦合不明显呈现假双峰。 C2、C4上的氢出现在 7. 27~ 7. 33, 由于受 C1、C3、C5上氢的耦合裂分, 呈现三重峰。 C3、C10、C11、C12上的氢 δ出现在 7. 58~ 7. 77, 耦合情况复杂。 C6亚甲基上的氢由于邻位羰基的去屏蔽效应向低场移动, 出现在 5. 77, 单峰。 C7上的氢为吡嗪酮环上的质子, 由于杂环的去屏蔽效应使其 δ向低场移动, 出现在 8. 94, 单峰。 N8上的氢由于杂环和羰基的双重作用向低场移动, 出现在 10. 95, 为单峰, 宽峰。 N9上的氢由于与两个羰基相连, 其化学位移比 N8上的氢相比更在较低场, 出现在 12. 10。



2.2.2 红外光谱分析 所有化合物在 3 100~ 3 300 cm<sup>-1</sup>附近都有吸收峰, 是伯胺或仲胺上的 N—H 伸缩振动吸收峰。在 2 980~ 2 920 cm<sup>-1</sup>附近的吸收峰是甲基、亚甲基的 C—H 伸缩振动的吸收峰。在 1 700~ 1 600 cm<sup>-1</sup>之间有多个吸收峰, 为吡嗪酮环上羰基、C = N 以及脲桥上的羰基伸缩振动吸收峰。1 600~ 1 500 cm<sup>-1</sup>为苯环和吡嗪酮环的 C = C 的伸缩振动。通过 600~ 900 cm<sup>-1</sup>处的吸收峰可准确判断苯环的取代类型。

2.3 昆虫生长调节活性

生物测定结果(见表 3)表明, 部分目标化合物

对蝗蝻表现出较好的生物活性。200 mg/L 的目标化合物处理 210 h 后, **BPU-1** **BPU-3** **BPU-4**和 **6a**对蝗蝻的死亡率分别为 40.0%、43.3%、60.0% 和 65.5%。蝗蝻在取食用目标物处理过的麦叶后, 虫体出现生长发育缓慢, 蜕皮不能正常进行, 最终导致死亡的现象, 说明所设计的化合物具有明显的 IGRs 类化合物的作用特征。从化合物的结构与对蝗蝻 3 龄幼虫的生物活性看, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 为氟时, 活性较好, 这与传统的苯甲酰基脲类化合物的活性规律相符合, 但其活性不如对照药剂灭幼脲。究其原因, 可能是因为新化合物的结构与苯甲酰脲的结构差别较大, 其作用机理与苯甲酰脲类化合物的作用机理可能不同, 这对进一步设计研究高活性化合物具有一定的指导意义。

表 3 目标化合物 **6**和 **BPU**对蝗蝻的杀虫活性  
Table 3 Activity of target compound **6** and **BPU** against third instar nymph locust

| 化合物<br>Compd | 死亡率 (%)<br>Mortality | 化合物<br>Compd  | 死亡率 (%)<br>Mortality |
|--------------|----------------------|---------------|----------------------|
| <b>6a</b>    | 65.5                 | <b>BPU-8</b>  | 10.0                 |
| <b>6b</b>    | 10.0                 | <b>BPU-9</b>  | 16.7                 |
| <b>BPU-1</b> | 40.0                 | <b>BPU-10</b> | 33.3                 |
| <b>BPU-2</b> | 20.0                 | <b>BPU-11</b> | 16.7                 |
| <b>BPU-3</b> | 43.3                 | <b>BPU-12</b> | 20.0                 |
| <b>BPU-4</b> | 60.0                 | <b>BPU-13</b> | 13.3                 |
| <b>BPU-5</b> | 30.0                 | <b>BPU-14</b> | 16.7                 |
| <b>BPU-6</b> | 16.7                 | <b>BPU-15</b> | 26.7                 |
| <b>BPU-7</b> | 20.0                 | 灭幼脲           | 83.3                 |
|              |                      | tebufenozide  |                      |

谨以此文敬贺陈馥衡教授八十华诞!

(Ed JIN SH)

参考文献:

[1] LI Hong-sen(李洪森), YANG Xin-ling(杨新玲). 哒嗪酮

类农药的研究进展[J]. Pesticides(农药), 2003, (Suppl): 17-19.

[2] KATO Y, SUGISAKI H, KODAMA S, et al. Nitrogen Heterocyclic Compounds and Insecticidal and Acaricidal Compositions Containing them: JP 1149755[P]. 1999-02-23.

[3] KUNZ W, NEBEL K. Preparation of N-Pyridyl Nitrogen Heterocycles as Herbicides WO 9955693[P]. 1999-11-04.

[4] TADA I TAKAO H. Preparation of Pyridazinone Derivatives as Insecticidal and Miticidal Agents EP 062424[P]. 1994-12-07.

[5] LINKER K, HUPPERT A. Preparation of Phenylpyridazinones as Herbicides WO 9952878[P]. 1999-10-21.

[6] LI Hong-sen(李洪森), LING Yun(凌云), YANG Xin-ling(杨新玲), et al. 哒嗪酮衍生物的合成和生物活性研究[J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2005, 25(2): 204-207.

[7] LING Yun(凌云), LI Hong-sen(李洪森), YANG Xin-ling(杨新玲), et al. 5-芳甲氧基-3(2H)-哒嗪酮衍生物的设计、合成与生物活性[J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2007, 27(6): 763-767.

[8] KANG Y J, CHUNG H A, KWEEON D H, et al. Functionalization of 4,5-Dihalo-pyridazin-6-ones Using 1-(1,1-Dibromo-2-oxopropyl) Derivatives[J]. Heterocyclic Chem, 1998, 35: 595-600.

[9] CHO D H, CHOI W Y, LEE S G, et al. Chemoselective Reduction of Highly-functionalized Azidopyridazinones to Corresponding Amino-pyridazines Using Fe/NH<sub>4</sub>Cl in Organic Solvent-water Two-phase Solution[J]. Tetrahedron Letters, 1996, 37(39): 7059-7060.

[10] HUANG Xian(黄宪), WANG Yan-guang(王彦广), CHEN Zhen-chu(陈振初). New Organic Synthesis Chemistry(新编有机合成化学)[M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 2003: 567.