

3-酰基-4-羟基喹啉-2-酮类化合物的合成及 除草活性研究^①

李娜¹ 付琳琳¹ 王世本¹ 刘洋^{1,2} 雷康^{1,2} 徐效华²

(1. 聊城大学 药学院, 山东 聊城 252059; 2. 南开大学 化学学院、元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071)

摘要 为了发现具有良好除草活性的新型先导化合物, 在前期工作的基础上, 利用电子等排原理, 设计合成了一系列 3-酰基-4-羟基喹啉-2-酮衍生物. 其结构经¹H NMR, ¹³C NMR 及高分辨质谱确证. 利用平皿小杯法初步评价了其对于双子叶植物油菜和单子叶植物稗草的抑制活性, 结果显示部分化合物对油菜表现出良好的抑制活性. 其中, 化合物 II-13 在 10 μg/mL 浓度下对油菜的抑制率达到 84.1%. 温室盆栽活性结果显示, 化合物 II-13 在 100 g/hm² 施药量情况下, 对油菜和莧菜的茎叶处理呈现出很好的防除效果, 抑制率达到 90% 以上. 研究表明, 化合物 II-13 可以作为开发新型选择性除草剂的前导化合物继续优化.

关键词 3-酰基-4-羟基喹啉-2-酮; 合成; 除草活性; 先导化合物

中图分类号 S482

文献标识码 A

对羟基苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)是一个非常重要的除草剂作用靶标. 以 HPPD 为作用靶标的除草剂具有高效、低毒、作物安全性高以及对环境友好等一系列优点, 并且该类除草剂还能够防除一些对其它靶标酶(如乙酰辅酶 A 羧化酶和乙酰乳酸合成酶)产生抗性的杂草^[1]. 目前, 已商品化的 13 个 HPPD 抑制类除草剂按结构特点可以分为三酮类, 吡唑类及异噁唑类^[2-4]. 研究表明, 多数 HPPD 抑制类除草剂的结构具有以下特点^[5,6](图 1): (1) 本身或水解后的产物包含一个 β, β'-二羰基甲烷结构单元, 其中一个羰基必须与取代苯环直接相连; (2) 上述结构必须能够烯醇化.

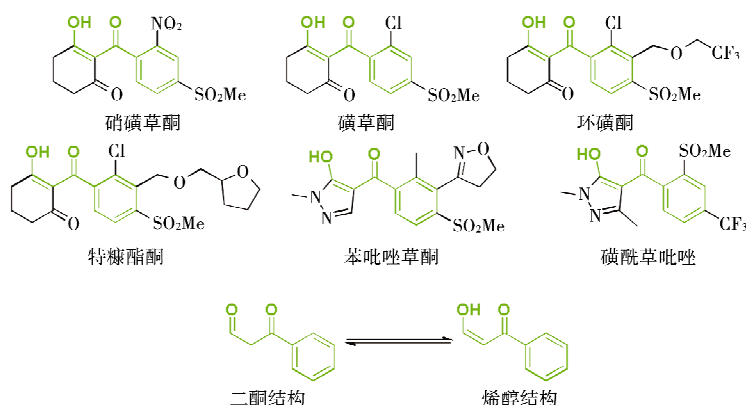


图 1 HPPD 抑制类除草剂及其共有结构特点

① 收稿日期: 2018-02-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(31701827); 聊城大学博士启动基金项目(318051647)资助

通讯作者: 雷康, 男, 汉族, 博士, 讲师, 研究方向: 农药学, E-mail: chenke7758@163.com.

在前期工作中^[7-9],本课题组基于商品化的 HPPD 抑制类除草剂在结构上的特点,筛选出了具有一定除草活性的 3-苯甲酰基-4-羟基香豆素类化合物 I (图 2). 其中,部分化合物对双子叶植物油菜具有很好的防除效果. 因此,本文拟以 3-苯甲酰基-4-羟基香豆素为先导结构,利用电子等排原理,将香豆素内酯环中的氧原子替换为氮甲基,设计合成含喹啉结构的三酮类化合物 II (图 2). 随后对化合物 II 的苯甲酰部分进行结构改造,研究其除草活性及构效关系. 期望通过研究,寻找一种新型的,具有良好除草活性的先导结构.

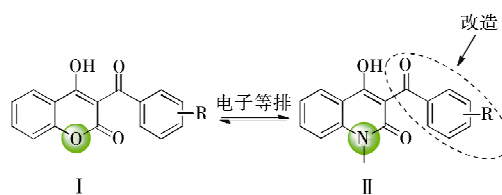


图 2 先导化合物 I 和目标化合物 II 的结构

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

目标化合物按照图 3 所示的路线合成. 首先,以 2-氨基苯甲酸(化合物 1)为原料,在酸性条件下,与乙酸酐反应,经过关环得到中间体 1-甲基-4-羟基喹啉-2-酮(化合物 2)^[10]. 化合物 2 与各种酰氯在碱性条件下进行酯缩合反应得到中间体 3^[11]. 最后,中间体 3 经过 Fries 重排反应得到目标化合物 II^[12]. 所合成的 13 个目标化合物的结构经¹HNMR,¹³CNMR 及高分辨质谱确证.

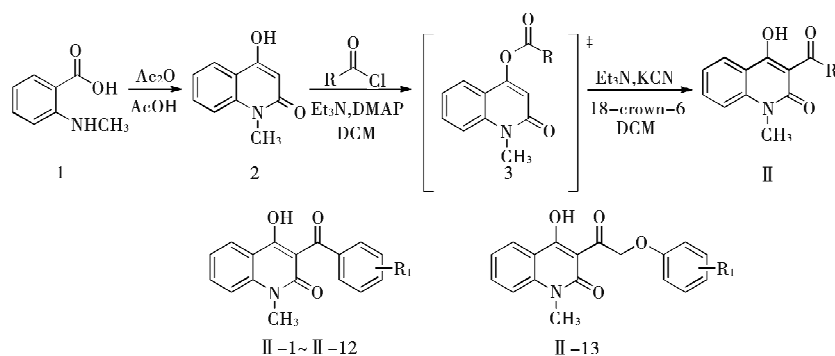


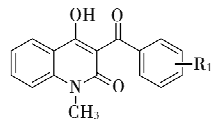
图 3 目标化合物的合成路线 II-1~II-13

1.2 目标化合物的除草活性研究

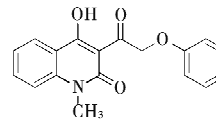
利用油菜平皿法和稗草小杯法对目标化合物的除草活性进行了初步测试,其结果列于表 1. 通过测试数据可以看出,在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度下,大部分目标化合物对油菜和稗草具有一定的抑制效果,并且对油菜的抑制效果普遍较好. 其中,化合物 II-13 对油菜的抑制效果尤其显著. 在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度下,化合物 II-13 对油菜的抑制率达到 84.1%,与商品化的除草剂-硝磺草酮的抑制效果相当. 然而,在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度下,化合物 II-13 对稗草没有抑制活性. 这说明目标化合物对双子叶植物的抑制效果要好于对单子叶植物的抑制效果. 值得注意的是,硝磺草酮使稗草出现白化现象,而目标化合物均没有使稗草出现白化现象. 这说明目标化合物虽然是三酮类化合物,但与硝磺草酮具有不同的作用模式.

通过分析目标化合物 II-1~II-3 的除草活性数据发现,在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度下,化合物 II-2 对油菜和稗草的抑制率高于化合物 II-1 和 II-3. 这说明当苯环的 2 位上被一个氯原子取代后,有利于提高目标化合物的除草活性. 当目标化合物苯甲酰苯环的不同位置上引入两个氯原子,化合物 II-5 的除草活性高于化合物 II-4, II-6 和 II-7. 这说明在苯环的 2 位和 4 位同时引入取代基更有利于提高除草活性. 如果保持苯环 2 位氯原子不变,在苯环 4 位上引入氟原子、溴原子、甲磺基、甲氧基和硝基,化合物 II-8~II-12 的除草活性均低于化合物 II-5. 因此,2,4 位氯取代为最佳构型. 令我们意外的是,当在苯环和羰基之间引入 $-\text{OCH}_2-$,目标化合物对油菜的抑制活性得到了很大的提高. 例如,在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度下,化合物 II-13 对油菜的抑制率为 84.1%,而化合物 II-5 对油菜的抑制率为 10.6%. 这说明在喹啉酮的 3 位引入苯氧乙酰基比引入苯甲酰基更有利于提高化合物的除草活性. 这些初步的构效关系结果为今后化合物的改造提供了一些有用的信息.

表 1 化合物 II-1~II-13 平皿小杯法的除草活性(抑制率=%)



II-1~II-12



II-13

化合物	R ₁	油菜		稗草	
		10 μg/mL	100 μg/mL	10 μg/mL	100 μg/mL
II-1	H	0	20.2	0	0
II-2	2-Cl	0	24.1	0	26.5
II-3	2-Br	0	13.2	5.2	20.6
II-4	2,3-diCl	0	29.7	0	15.6
II-5	2,4-diCl	10.6	45.3	0	24.7
II-6	2,5-diCl	6.3	37.4	0	23.6
II-7	3,4-diCl	0	20.4	0	0
II-8	2-Cl-4-F	8.7	26.1	0	14.2
II-9	2-Cl-4-Br	5.4	35.1	0	0
II-10	2-Cl-4-SO ₂ Me	0	16.8	0	0
II-11	2-Cl-4-OMe	0	28.2	0	14.4
II-12	2-Cl-4-NO ₂	4.7	36.7	0	28.2
II-13	2,4-diCl	84.1	95.4	0	10.0
硝磺草酮		80.3	89.7	85.6**	90.5**

注: ** 白化现象.

随后,我们选取了化合物 II-13 进行了温室盆栽实验,其除草活性数据列于表 2. 在 100 g/hm² 的剂量下,化合物 II-13 对油菜、苋菜、稗草和马塘具有一定抑制活性,并且对油菜和苋菜的抑制活性高于对稗草和马塘的抑制活性. 在 100 g/hm² 的剂量下,化合物 II-13 经茎叶处理后,对油菜和苋菜的抑制率分别为 94.1% 和 90.6%,而对稗草和马塘的抑制率分别为 19.2% 和 29.0%. 随着化合物 II-13 使用剂量的降低,其对杂草的抑制活性也随之降低. 当化合物的剂量降低至 25 g/hm² 后,化合物对油菜和苋菜的抑制活性出现了明显的下降,且经土壤处理的结果比茎叶处理的结果下降的较多. 这可能是化合物在土壤中降解过快造成的. 此外,相比化合物 II-13,商品化的除草剂硝磺草酮对四种杂草表现了极好的抑制效果,甚至在 25 g/hm² 的剂量下,对杂草的抑制率仍然为 100%. 基于以上结果可以看出,化合物 II-13 可以作为一个选择性的除草剂先导化合物进行进一步的优化.

表 2 化合物 II-13 温室盆栽法的除草活性

化合物	剂量/g·hm ²	土壤处理/%				茎叶处理/%			
		油菜	苋菜	稗草	马塘	油菜	苋菜	稗草	马塘
II-13	25	0	0	/	/	0	0	/	/
	50	30.4	28.6	0	/	46.2	47.4	0	0
	100	90.7	83.6	11.0	0	94.1	90.6	19.2	29.0
硝磺草酮	25	100	100	100	100	100	100	100	100

注: /; 未测试.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

本实验所用试剂均为分析纯,并在实验前对所有试剂进行了无水处理;所有的溶剂都按标准方法提前干燥,使用之前蒸馏;硅胶(100-200 目)从青岛海洋化工厂购得;Bruker 400 型核磁共振仪,TMS 为内标,氘代氯仿作溶剂;Ionspec 7.0T 傅立叶变换离子回旋共振质谱仪,离子源为电喷雾电离源(ESI).

2.2 实验方法

2.2.1 中间体 2 的合成. 将化合物 1(9.1 g, 60 mmol)加入到盛有 30 mL 醋酸酐和 30 mL 冰醋酸的三口瓶中,氮气保护下回流 5 h. TLC 跟踪反应,待反应结束后,把反应液倒入 200 mL 冰水中,过滤. 将收集到的固体加入到少量的热氢氧化钠溶液中,过滤,滤液用 6 N 盐酸调 PH=4,有固体析出. 抽滤,滤饼经过水洗,干燥得黄色固体 2(7.5 g, 产率 71%).

2.2.2 目标化合物 II 的合成. 将苯甲酰氯(1.4 g, 10 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中,缓慢加入到化合物 2(0.88 g, 5 mmol),然后加入 4-二甲氨基吡啶(61 mg, 0.5 mmol)和三乙胺(760 mg, 7.5 mmol),室温搅拌 2 h, TLC 跟踪反应,待反应结束后,将反应体系加入冰水中. 用乙酸乙酯萃取,收集有机相,分别用 1 N 盐酸洗、饱和碳酸钠溶液洗、饱和氯化钠洗,用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂后得到的中间体 3. 用 20 mL 二氯甲烷溶解中间体 3,然后加入氰化钾(162 mg, 2.5 mmol)和 18-冠-6(132 mg, 0.5 mmol),滴加三乙胺(505 mg, 5 mmol),反应体系在室温下搅拌 72 h. TLC 跟踪反应,待反应结束后,将反应体系加入饱和的硫酸亚铁中,搅拌 10 min. 用二氯甲烷萃取,收集有机相,分别用水洗,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残余物经过柱分离(二氯甲烷:甲醇=15:1)得到淡黄色固体 II-1(432 mg, 产率 31%). 其余中间体 II-2~II-13 的合成方法与化合物 II-1 的合成方法相同.

1-甲基-3-苯甲酰基-4-羟基喹啉-2-酮(II-1):淡黄色固体,产率 31%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.46 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.35-7.24 (m, 2H), 3.59 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 201.9, 173.1, 160.9, 142.2, 140.0, 134.9, 133.8, 131.5, 129.0, 127.8, 127.7, 126.0, 122.2, 115.4, 114.4, 105.8, 29.3;HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 280.089 5, found 280.094 7.

1-甲基-3-(2-氯苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-2):白色固体,产率 32%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.94 (s, 1H), 8.43-8.11 (m, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 3H), 3.54 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.6, 172.9, 159.4, 141.4, 139.7, 134.3, 129.2, 128.5, 128.1, 125.7, 125.4, 125.2, 121.1, 114.1, 113.4, 105.6, 28.1;HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 314.058 4, found 314.059 1.

1-甲基-3-(2-溴苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-3):淡黄色固体,产率 31%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.95 (s, 1H), 8.43-8.14 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 3.54 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 201.3, 174.1, 160.5, 142.8, 142.5, 135.4, 132.3, 130.3, 127.3, 126.3, 126.3, 122.2, 117.8, 115.2, 114.4, 106.3, 29.2;HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 358.007 9, found 358.008 6.

1-甲基-3-(2-氯-3-氯苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-4):淡黄色固体,产率 30%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.79 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 10.1, 5.8$ Hz, 3H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.5, 174.1, 160.4, 142.8, 142.5, 135.6, 133.0, 130.7, 127.7, 126.3, 124.3, 122.3, 115.1, 114.5, 106.3, 29.2;HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 348.019 4, found 348.020 2.

1-甲基-3-(2-氯-4-氯苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-5):淡黄色固体,产率 33%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.77 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.6, 173.9, 160.5, 142.5, 139.3, 135.6, 130.6, 129.2, 127.5, 127.2, 126.3, 122.3, 115.1, 114.5, 106.5, 29.2;HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 348.019 4, found 348.020 2.

1-甲基-3-(2-氯-5-氯苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-6):淡黄色固体,产率 27%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.69 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.55 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.9, 174.0, 160.4, 142.5, 142.0, 135.6, 132.8, 130.3, 130.1, 127.9, 126.5, 126.3, 122.3, 115.0,

114.5, 106.4, 29.2; HRMS: calcd for $C_{17}H_{11}Cl_2NO_3[M+H]^+$ 348.0194, found 348.0201.

1-甲基-3-(3-氯-4-氯苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-7): 淡黄色固体, 产率 38%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.18 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 15.5, 7.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 199.2, 173.4, 160.8, 142.2, 139.7, 135.6, 135.3, 132.2, 129.7, 129.6, 127.0, 126.2, 122.4, 115.2, 114.5, 105.4, 29.3; HRMS: calcd for $C_{17}H_{11}Cl_2NO_3[M+H]^+$ 348.0194, found 348.0202.

1-甲基-3-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-8): 淡黄色固体, 产率 29%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.81 (s, 1H), 8.41-8.14 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 11.6, 4.1$ Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 199.7, 173.9, 163.9, 161.4, 160.5, 142.4, 137.1 (d), 135.5, 131.0 (d), 128.1 (d), 126.3, 122.3, 117.0, 116.8, 115.1, 114.5, 114.3, 114.1, 106.6, 29.1; HRMS: calcd for $C_{17}H_{11}ClFNO_3[M+H]^+$ 332.0490, found 332.0496.

1-甲基-3-(2-氯-4-溴苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-9): 淡黄色固体, 产率 26%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.77 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 199.6, 174.0, 160.5, 142.5, 139.7, 135.6, 132.0, 130.6, 130.1, 127.7, 126.3, 123.4, 122.3, 115.1, 114.5, 106.5, 29.2; HRMS: calcd for $C_{17}H_{11}BrClNO_3[M+H]^+$ 391.9689, found 391.9696.

1-甲基-3-(2-氯-4-甲砒基苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-10): 淡黄色固体, 产率 28%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.60 (s, 1H), 8.34-8.27 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 4.4$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 198.8, 174.3, 160.5, 145.9, 142.6, 141.7, 135.9, 130.8, 128.4, 127.2, 126.4, 126.0, 122.6, 115.0, 114.6, 106.2, 44.6, 29.2; HRMS: calcd for $C_{18}H_{14}ClNO_5S[M+H]^+$ 392.0359, found 392.0366.

1-甲基-3-(2-氯-4-甲氧基苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-11): 淡黄色固体, 产率 33%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.90 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 1H), 7.28 (dt, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 3H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 200.2, 173.5, 160.9, 160.7, 142.3, 135.2, 133.1, 131.3, 128.4, 126.2, 122.1, 115.3, 114.8, 114.4, 112.7, 106.9, 55.5, 29.2; HRMS: calcd for $C_{18}H_{14}BClNO_4[M+H]^+$ 344.0690, found 344.0697.

1-甲基-3-(2-氯-4-硝基苯甲酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-12): 淡黄色固体, 产率 21%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.53 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 8.24 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.1, 5.8$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 198.5, 174.3, 160.4, 148.0, 146.6, 142.6, 136.0, 130.7, 126.9, 126.4, 124.6, 122.6, 122.2, 114.9, 114.6, 106.2, 29.1; HRMS: calcd for $C_{17}H_{11}ClN_2O_5[M+H]^+$ 359.0435, found 359.0442.

1-甲基-3-(2-氯-4-氯苯氧乙酰基)-4-羟基喹啉-2-酮(II-13): 淡黄色固体, 产率 27%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.69 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 193.5, 173.7, 152.3, 141.6, 136.1, 130.3, 128.1, 127.6, 127.0, 124.0, 123.9, 118.1, 117.2, 114.7, 112.2, 71.0, 31.4; HRMS: calcd for $C_{18}H_{13}Cl_2NO_4[M+H]^+$ 378.0300, found 378.0307.

2.3 除草活性测定^[13-15]

油菜平皿法: 直径 6 cm 的培养皿中铺好一张直径 5.6 cm 的滤纸, 加入 2 mL 一定浓度的供试化合物

溶液,播种浸种 4-6 h 的油菜种子 15 粒,在 $28\pm 1^\circ\text{C}$ 下黑暗培养 66 h 后测定胚根长度.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.

稗草小杯法:在 50 mL 的烧杯底部铺满一层大小一致的玻璃球,然后放一张与杯底大小一致的滤纸,加入配置好的待测化合物溶液,并设置一个只加蒸馏水的空白对照.播种出芽一致的稗草种子 10 粒,在 $28\pm 1^\circ\text{C}$ 的光室内培养 60 h,测定稗草幼苗地上长度.通过光照条件下化合物对稗草幼苗株高的生长抑制来检测化合物的除草活性.

土壤处理:在直径 8 cm 的塑料小杯中放入一定量的土,加入一定量的水,播种后覆盖一定厚度的土壤,于花房中培养,幼苗出土前以塑料覆盖.每天加一定量的清水以保持正常生长.土壤处理(出苗前),12 d 后调查结果,测定地上部鲜重,以鲜重抑制百分数来表示药效.

茎叶处理:在直径 8 cm 的塑料小杯中放入一定量的土,加入一定量的水,播种后覆盖一定厚度的土壤,于花房中培养,幼苗出土前以塑料覆盖.每天加一定量的清水以保持正常生长.当幼苗长到一定时期进行茎叶喷雾处理,21 d 后调查结果,测定地上部鲜重,以鲜重抑制百分数来表示药效.

3 结论

以 2-氨基苯甲酸为原料,经三步反应合成了 13 个含喹啉结构的三酮类化合物,其结构经 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ 及高分辨质谱确证.平皿小杯活性测试结果显示,该类化合物对双子叶植物具有较好的抑制活性.其中,化合物 II-13 在 $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下对油菜的抑制率达到 84.1%.初步的构效关系研究表明,在喹啉的 3 位上引入苯氧乙酰基,且在苯环的 2, 4 位引入氯原子有利于提高化合物的除草活性.这些初步的构效关系结果为今后化合物的改造提供了一些有用的信息.此外,温室盆栽活性测试结果显示,在 $100\ \text{g}/\text{hm}^2$ 施药量情况下,化合物 II-13 对油菜和苋菜的土壤处理和茎叶处理均呈现出很好的防除效果,抑制率达到 90% 以上.因此,化合物 II-13 可以作为新型选择性除草剂先导化合物进行进一步的优化.

参 考 文 献

- [1] Ahrens H, Lange G, Müller T, et al. 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors in combination with safeners: solutions for modern and sustainable agriculture[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52(36): 9388-9398.
- [2] Beaudegnies R, Edmunds A J F, Fraser T E M, et al. Herbicidal 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors—a review of the triketone chemistry story from a Syngenta perspective[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(12): 4134-4152.
- [3] Mitchell G, Bartlett D W, Fraser T E M, et al. Mesotrione: a new selective herbicide for use in maize[J]. *Pest Manag Sci*, 2001, 57(2): 120-128.
- [4] Lee D L, Prisbylla M P, Cromartie T II, et al. The discovery and structural requirements of inhibitors of p-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase[J]. *Weed Sci*, 1997, 45: 601-609.
- [5] Lin Y L, Wu C S, Lin S W, Yang D Y. SAR studies of 2-o-substituted-benzoyl- and 2-alkanoyl-cyclohexane-1, 3-diones as inhibitors of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(9): 843-845.
- [6] Lee D L, Knudsen C G, Michaely W J, et al. The structure-activity relationships of the triketone class of HPPD herbicides[J]. *Pestic Sci*, 1998, 54(4): 377-384.
- [7] 刘斌, 谢龙观, 徐效华, 等. 3-苯甲酰基-4-羟基香豆素衍生物的合成、晶体结构及其除草活性研究[J]. *有机化学*, 2011, 31(12): 2067-2073.
- [8] Lei K, Sun D W, Hua X W, et al. Synthesis, fungicidal activity and structure-activity relationships of 3-benzoyl-4-hydroxycoumarin derivatives[J]. *Pest Manag Sci*, 2016, 72(7): 1381-1389.
- [9] Lei K, Hua X W, Tao Y Y, et al. Discovery of (2-benzoyl-ethen-1-ol)-containing 1, 2-benzothiazine derivatives as novel 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) inhibiting-based herbicide lead compounds[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(2): 92-103.
- [10] Pirrung M C, Blume F. Rhodium-mediated dipolar cycloaddition of diazoquinolinediones[J]. *J Org Chem*, 1999, 64(10): 3642-3649.
- [11] Yang S M, Wang C Y, Lin C K, et al. Diversity-oriented synthesis of furo[3, 2-c]coumarins and benzofuranyl chromenones through chemoselective Acylation/Wittig reaction[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(6): 1668-1672.
- [12] Thomas K, Barbara S. Synthesis and reactions of 3-aryl derivatives of 4-hydroxy-2-quinolones and 4-hydroxycoumarin[J]. *J Heterocycl. Chem*, 1996, 33(3): 663-670.
- [13] Ogawa H, Yamada I, Arai K, et al. Mode of bleaching phytotoxicity of herbicidal diphenylpyrrolidinones[J]. *Pest Manag Sci*, 2001, 57(1): 33-40.

- [14] Wang B L, Duggleby R G, Li Z M, et al. Synthesis, crystal structure and herbicidal activity of mimics of intermediates of the KARI reaction[J]. *Pest Manag Sci*, 2005, 61(4): 407-412.
- [15] Zhang M, Xu X H, Cui Y, et al. Synthesis and herbicidal potential of substituted aurones[J]. *Pest Manag Sci*, 2012, 68(11): 1512-1522.

Synthesis and Herbicidal Activity of 3-Acyl-4-Hydroxyquinolin-2-ones

LI Na¹ FU Lin-lin¹ WANG Shi-ben¹ LIU Yang^{1,2} LEI Kang^{1,2} XU Xiao-hua²

(1, School of Pharmacy, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2, State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, School of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract To discover new herbicidal lead compounds, a series of 3-acyl-4-hydroxyquinolin-2-one derivatives was synthesized. The structures of all target compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS spectral data and their herbicidal activities were firstly evaluated. The bioassay results indicated that some of 3-acyl-4-hydroxyquinolin-2-one derivatives displayed good herbicidal activity to *Brassica campestris*, and especially compound II-13 had good herbicidal activities against *Brassica campestris in vitro* with 84.1% inhibition at a dose of 10 μg/mL. Compound II-13 was identified as the most potent candidate with 94.1% and 90.6% post-emergence inhibition against *Brassica campestris* and *Amaranthus retroflexus* at a dose of 100 g/hm², respectively, which is comparable with the commercial herbicide mesotrione. Furthermore, the structure-activity relationships (SARs) was studied and provided some useful information for improving herbicidal activity. The present work indicated that 3-acyl-4-hydroxyquinolin-2-one motif could be a potential lead structure for further development of novel herbicides.

Key words 3-acyl-4-hydroxyquinolin-2-ones; synthesis; herbicidal activity; lead compounds

(上接第 52 页)

Research progress of Chemical constituents of saponins in *Panax Notoginseng*

ZHANG Jing-jing LIU Gui-qin WANG Qing-peng LI Lan-jie

(Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Saponins as the main effective constituent of Sanqi, are widely used in the treatment of stroke hemiplegia, cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral hemorrhage sequelae, and retinal vein occlusion etc. The investigation on notoginseng has become an active and hot topic in traditional Chinese drugs. A great deal of effort has been devoted to this field, and many remarkable results were achieved. Herein, combining with authors' researches and referring to the works from literatures, the research progress of chemical constituents of saponins in *Panax notoginseng* are systematically reviewed in this article based on the structure and source. Their pharmaceutical activities in hemostasis, promoting blood circulation, anti-inflammatory, antitumor, immunity enhancement effects were also presented with the aim of providing new reference for further study of saponins in sanqi in the future.

Key words Sanqi; chemical constituent; saponins; notoginsenoside; ginsenoside