

19-24

第28卷 第6期
2000年12月西北农业大学学报
Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalisVol. 28 No. 6
Dec. 2000

[文章编号] 1000-2782(2000)06-0019-06

鬼臼毒素类似物结构与杀虫
活性关系初探

II. 构效关系分析及理想结构推测*

田 暄¹, 高 蓉², 张 兴²

(1 兰州大学 应用有机化学国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2 西北农林科技大学 无公害农药研究服务中心, 陕西 杨陵 西农校区 712100)

[摘 要] 以鬼臼毒素为原料合成了一系列衍生物。用质谱和核磁共振鉴定这些化合物的结构和构型, 测定了其对5龄菜青虫(*Pieris rapae*)、3龄小菜蛾(*Plutella xylostella*)和3龄粘虫(*Mythimna separata*)的生物活性。结果表明, 具反式内酯环的鬼臼衍生物活性显著高于具顺式内酯环的衍生物, 4位取代基对杀虫活性影响较大; 推测出了较为理想的鬼臼毒素类似物杀虫活性物质的结构通式。

[关键词] 鬼臼毒素类似物; 构效关系; 植物性杀虫剂

[中图分类号] S482.39 [文献标识码] A

TQ453.301

张兴等^[1]曾从砂地柏中分离得到了对菜青虫有拒食毒杀活性的脱氧鬼臼毒素, 并对鬼臼毒素类似物的结构与活性之间的关系做了初步研究。发现内酯环和4'位的甲氧基对杀虫活性的贡献较大。本研究在此基础上进一步研究该类化合物的结构—杀虫活性的关系。

1 鬼臼毒素类似物的结构鉴定

所用仪器: X₄-型显微熔点仪; VGZAB 质谱仪; J-20C 型自动记录旋光光谱仪; AM-400 核磁共振仪。测定结果见表1和表2。

由表1可见, 合成的鬼臼毒素衍生物的质谱数据与计算值相符。

鬼臼毒素类似物 C-2 位的立体构型主要采用核磁共振的方法来确定。确定的方法有两种。第一种是将 C-2 位氢的偶合简化为 AB 系统, 即 C-2 与 C-3 的偶合。环己烷氢的偶合规律是: H_a—H_a 偶合(反式偶合)的 J_{2,3} 为 8~10 Hz; 而 H_a—H_e 偶合(顺式偶合)的 J_{2,3} 为 1~5 Hz。根据这一规律, 具反式内酯环的鬼臼类化合物的 J_{2,3} 为 8~10 Hz; 具顺式内酯环的 J_{2,3} 为 1~5 Hz。第二种方法: 鬼臼毒素反式内酯环上 C-2 位取代氢与 C-1 位芳基取代基相距较远, 受到的效应较小, 使得 C-2 位氢的化学位移移向高场而与 C-3 氢的化学位移接近; 鬼臼毒素类化合物顺式内酯环上 C-2 位氢与 C-1 位芳环取代

* [收稿日期] 1999-11-17

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(39979506)

[作者简介] 田 暄(1946—), 男, 兰州大学化学系副教授。

基相距较近均在 α 位,场效应较强,使得 C-2 氢的化学位移移向低场而与 C-3 氢的化学位移相差较大。

表 2 列出了化合物的 ^1H NMR 数据及其归属。从表 2 的 ^1H NMR 数据可以看出,鬼臼毒素和苦鬼臼、脱氧鬼臼和脱氧苦鬼臼、乙酰化鬼臼和乙酰化苦鬼臼都符合上面的 2 个规律,因而可以确定其构型。

鬼臼酯酮的 $J_{2,3}=15.5\text{ Hz}$,苦鬼臼酯酮 2,3 位氢合为 1 个峰而无法计算其偶合常数,试验中的现象与文献[2]中的现象一致,因此,这两种化合物的构型得以确定。

表 1 鬼臼毒素衍生物的物理性质及质谱数据

化合物名称	熔点/ °C	比旋光度/ (°)	质 谱	
			分子离子峰 (离子源)	主 要 峰
鬼臼毒素	114	-133	414(FAB)	415 (M^++1), 396 [$M^+-18(H_2O)$], 398 (M^+-31, OCH_3)
苦鬼臼	218~220	+9	414(FAB)	397 ($M^+-H_2O+1, A+1$)
表鬼臼	157~158	-74	414(FAB)	397 ($M^+-H_2O+1, A+1$)
乙酰鬼臼酯	210~211	-143	456(FAB)	397 ($M^+-CH_3CO_2$) 351 [397-46, (-OCH ₂ O-)]
乙酰苦鬼臼	218~219	-143	456(FAB)	397 [$M^+-59(CH_3CO_2)$],
丁酰鬼臼酯	57~71	-20	484(FAB)	441 [$M^+-42(C_3H_6)+1$], 396 [$M^+-88(C_3H_7COOH)$]
脱氧鬼臼	166~168	-116	398(FAB)	367 [$M^+-31(OCH_3)$]
脱氧苦鬼臼	171~174	+33	398(EI)	—
鬼臼酯酮	186~188	-125	412(FAB)	413 (M^++1)
苦鬼臼酯酮	165~169	+17	412(FAB)	413 (M^++1)
鬼臼酰肼	196~198	-206	446(FAB)	414 [$M^+-32(N_2H_4)$]
苦鬼臼酰肼	165~169	-106	446(FAB)	447 (M^++1), 429 [$M^+-(H_2O)+1$]
氯代表鬼臼	190~191	-27	432(FAB)	434(同位素峰), 397 [$M^+-35(Cl)$]

表 2 鬼臼衍生物 ^1H NMR 的数据

化合物名称	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-8	H-11'
鬼臼毒素	—	2.82, dd $J_{2,3}=14.2\text{ Hz}$	2.75, m	4.77, t	7.12, s	6.51, s	4.60, s
苦鬼臼毒素	4.11, d	3.24, dd $J_{2,3}=4.6\text{ Hz}$	2.74, dd	—	7.05, s	6.38, s	4.52, m
乙酰化鬼臼	4.61, d	2.92, d $J_{2,3}=14.4\text{ Hz}$	2.63, m	—	6.75, s	6.54, s	4.38, m
乙酰化苦鬼臼	—	3.29, d $J_{2,3}=4.5\text{ Hz}$	2.98, d	—	6.75, s	6.55, s	—
脱氧鬼臼	4.56, d	2.82, dd $J_{1,2}=13.6\text{ Hz}$	3.08—3.13, m	3.92, t	6.73, s	6.49, s	4.38, t
脱氧苦鬼臼	4.37, d	3.01, d $J_{2,3}=4.2\text{ Hz}$	2.86, d	2.50, d 3.34, d	6.67, s	6.59, s	4.47, t
鬼臼酯酮	4.85, d	3.27, dd $J_{2,3}=15.5\text{ Hz}$	3.48—3.57, m	—	7.27, s	6.71, s	4.57, t
苦鬼臼酯酮	4.70, s	3.32	—	—	7.27, ss	6.69, s	4.76, d
鬼臼酰肼	4.80, d	3.25, dd	2.78—2.87, m	4.87, s	6.68, s	6.55, s	4.40—4.43, m

续表 2

化合物名称	H-11"	H-2',H-6'	OCH ₂ O	4'-OMe	3',5'OMe	其他
鬼臼毒素	4.08,m	6.37,d	3.97,d	3.61,s	3.75,s	—
苦鬼臼毒素		6.45,d	3.94,d	3.65,s	3.62,s	—
乙酰化鬼臼	4.20,m	6.38,s	5.98,d	3.82,s	3.76,s	2.16,s OOCCH ₃
乙酰化苦鬼臼		6.39,s	5.95,d	3.85,s	3.75,s	2.00,s
脱氧鬼臼		6.39,s	5.92,s	3.64,s	3.67,s	
脱氧苦鬼臼		6.34,s	5.93,d	3.63,s	3.77,s	
鬼臼酯酮	4.35,t	6.38,s	6.10,d	3.82,s	3.75,s	—
苦鬼臼酯酮	4.36,dd	6.24,s	6.05,d	3.80,s	3.75,s	1.79OH
鬼臼酰胺		6.29,s	5.95,d	3.77		1.59NH 5.42NH

2 实验部分

2.1 鬼臼毒素衍生物的合成

苦鬼臼、表鬼臼、鬼臼酯、脱氧鬼臼毒素的制备分别按照参考文献[3~6]的方法。其余样品均由兰州大学化学系有机分析组提供。

2.2 鬼臼毒素类似物的生物活性测定

菜青虫、小菜蛾的生物活性测定采用文献[7]和[8]的方法进行。粘虫的生物活性测定方法为:在直径9 cm的养虫盒底部铺一层滤纸,加水保湿,每盒中放入5头饥饿12 h的3龄粘虫,以丙酮将样品稀释成一定浓度的溶液,将新鲜小麦叶剪成1 cm×2 cm的叶片,于药液内浸1~2 s,晾干后放入盒内,每样品设6个重复(即用试虫30头),记录48 h试虫的取食情况,按下列公式计算48 h拒食率。

$$\text{拒食率} = \frac{\text{对照平均取食量} - \text{处理平均取食量}}{\text{对照平均取食量}} \times 100\%$$

3 结果与分析

鬼臼毒素及其衍生物的化学结构和结构通式见图1和表3。

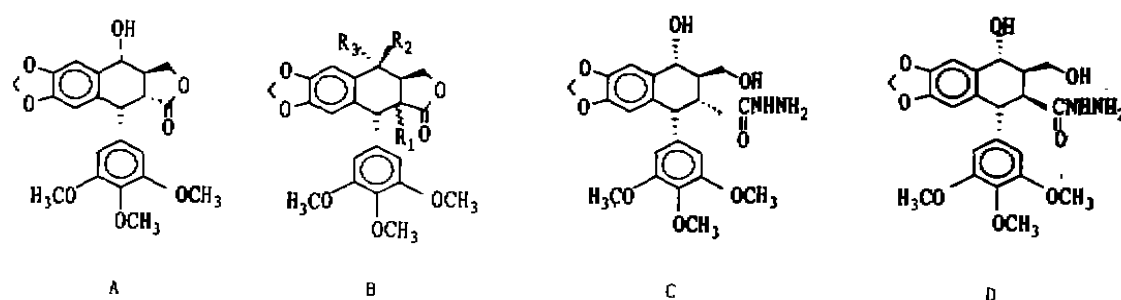


图1 鬼臼毒素及其类似物的化学结构及通式

A. 鬼臼毒素的结构式; B. 几种鬼臼毒素类似物的结构通式; C. 鬼臼酰胺的结构式; D. 苦鬼臼酰胺的结构式

表 3 几种鬼臼毒素类似物的结构式

化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃
鬼臼毒素	β H	H	OH	乙酰化苦鬼白	α H	H	OOCCH ₃
苦鬼白	α H	H	OH	鬼臼酯酮	β H		=O
脱氧鬼白	β H	H	H	苦鬼白酯酮	α H		=O
脱氧苦鬼白	α H	H	H	丁酰化鬼白	β H	H	OCCC ₃ H ₇
乙酰化鬼白	β H	H	OOCCH ₃	氯代表鬼白	β H	Cl	H

注: β 和 α 分别表示立体构型为 β 型和 α 型。

3.1 具顺式内酯环和反式内酯环鬼臼类化合物的活性

具顺式内酯环和反式内酯环鬼臼类化合物活性见表 4。

表 4 具顺式内酯环和反式内酯环鬼臼类化合物活性

化合物名称	菜青虫					小菜蛾		粘 虫
	48 h 拒食率/%	发育指数/%	发育抑制率/%	校正死亡率/%	MID 值	48 h 拒食率/%	最终死亡率/%	48 h 拒食率/%
鬼臼毒素	96.4a	20.0	77.8	100.0	0.44	56.3	73.3	56.0
苦鬼白	50.2d	77.5	13.9	25.0	1.84	49.0	40.0	37.7
脱氧鬼白	97.3a	0	100.0	100.0	0	76.3	4.9	76.3
脱氧苦鬼白	99.2a	2.5	97.2	100.0	0.11	74.6	26.3	64.7
乙酰化鬼白	96.0a	0	100.0	100.0	0	42.3	26.7	74.8
乙酰化苦鬼白	79.4c	33.3	90.8	100.0	0.37	25.7	26.7	43.7
鬼臼酯酮	97.3a	42.5	52.3	75.0	1.02	51.3	6.7	38.9
苦鬼白酯酮	93.9a	60.0	33.3	50.0	1.34	45.2	33.3	36.1
鬼臼酰肼	80.7b	32.3	63.9	87.5	1.08	39.6	36.5	30.5
苦鬼白酰肼	70.7c	87.5	2.8	12.3	3.10	37.5	45.7	20.3

注: (1)测定时 $t=(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$, R. H. = 65%~80%; (2)每处理用试虫为菜青虫 10 头, 小菜蛾 3 个重复, 每重复 10 头; 粘虫 6 个重复, 每重复 5 头; (3)各样品质量浓度均为 4 g/L; (4)拒食率后的相同字母表示方差分析(DMRT)中于 5% 水平上无显著差异, 下表同。

从表 4 可见, 对菜青虫 48 h 拒食率而言, 5 对差向异构体中有 3 对(鬼臼和苦鬼白、乙酰化鬼白和乙酰化苦鬼白、鬼臼酰肼和苦鬼白酰肼)有显著差异, 即反式内酯环的拒食活性高于顺式内酯环。另外的 2 对(脱氧鬼白和脱氧苦鬼白、鬼臼酯酮和苦鬼白酯酮)虽然拒食率无明显差异, 但其对菜青虫的生长发育抑制活性也表明反式内酯环的活性要高于顺式内酯环。因此可以说, 具反式内酯环的化合物对菜青虫的活性要高于具顺式内酯环的化合物。

3.2 4 位取代基不同的鬼臼毒素类似物的活性

4 位取代基不同的鬼臼毒素类似物的活性见表 5。

表 5 4 位取代基不同的鬼臼毒素类似物的活性

化合物名称	菜青虫					小菜蛾		粘 虫
	48 h 拒食率/%	发育指数/%	发育抑制率/%	校正死亡率/%	MID 值	48 h 拒食率/%	最终死亡率/%	48 h 拒食率/%
鬼臼毒素	96.4a	20.0	77.8	100.0	0.44	56.3	73.3	56.0
氯代表鬼白	95.2a	60.0	33.3	50.0	1.34	25.4	20.0	26.3
丁酰化鬼白	98.6a	42.5	52.8	75.0	1.20	47.6	47.7	69.3
脱氧鬼白	97.3a	0	100.0	100.0	0	76.3	4.9	76.3
乙酰化鬼白	96.0a	0	100.0	100.0	0	42.3	26.7	74.8
鬼臼酯酮	97.3a	42.5	52.3	75.0	1.20	51.3	6.7	38.9

表5说明,在保证反式内酯环的情况下,4位取代基的改变对菜青虫48h拒食率影响不大。乙酰鬼臼酯在该质量浓度下对菜青虫表现较强的拒食和毒杀活性,丁酰鬼臼酯则表现出拒食和抑制生长发育的作用,似乎表现出随碳链增长,对菜青虫活性降低的规律,但还有待于合成出更多的鬼臼酯类化合物来作验证。

以鬼臼毒素为原料,加氢氢解得到的脱氧鬼臼活性大为提高,其作用速度快,毒力高。而将4位羟基氧化得到的鬼臼酯酮活性却较低。这说明4位羟基对活性的影响很大,加氢氢解产物活性增高,氧化产物活性降低。

4 讨 论

从本研究结果可以看出,鬼臼毒素类似物的结构与活性具有一定的规律性。本研究结果表明,反式内酯环和4'位甲氧基对活性贡献较大。从表4可以看出,具反式内酯环的鬼臼毒素类似物杀虫活性高于具顺式内酯环化合物;表5说明在保证反式内酯环的情况下,4位是很重要的修饰位点。根据相加模型原理,综合各单因子变化的高活性物质结构特点,现初步推测具杀虫活性的鬼臼毒素类似物较为理想的结构见图2。

目前,还没有足够的证据证明R取代基的电负性和立体结构对杀虫活性的影响,今后应合成更多的4位取代基变化的鬼臼毒素类似物来寻找高效的鬼臼毒素类化合物。

从植物中提取出具杀虫活性的物质,以其为模板进而研究构效关系,为化学合成新型杀虫剂提供“模板”是新农药创制的一条重要途径。从鬼臼毒素类物质的构效关系分析,发现了该系列化合物结构中对菜青虫活性贡献较大的部位,因而使得该系列化合物的研究有了一定的目标性,但这仅为初步的研究结果,还有待于进一步从多条途径进行深入探讨。

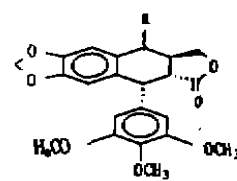


图2 具杀虫活性的鬼臼类似物的结构通式

[参考文献]

- [1] 张 兴,高 蓉,田 喧,等.砂地柏果实中杀虫活性成分结构鉴定[J].西北农业大学学报,1999,27(4):16-18.
- [2] Ayres D C, Harris J A, Jenkins P N, et al. Ligands and related phenols, part. Application of nuclear magnetic double resonance to the aryltetrahydronaphthalene class[J]. Chem Soc, 1972, 33(2): 1343-1352.
- [3] Gensler W J, Gatsonis C D. The podophyllotoxin-pictropodophyllin equilibrium[J]. Org Chem, 1966, 31(10): 3224-3227.
- [4] Jonathan L H, Anthony W S. Components of podophyllin. V. The constitution of podophyllotoxin[J]. Amer Chem Soc, 1951, 13(3): 2909-2916.
- [5] Ron K L, Iris H H, Kuo-Hsiung L. Antitumor agents LXII. Synthesis and biological evaluation of podophyllotoxin esters and related derivatives[J]. Pharm Sci, 1983, 72(10): 1158-1161.
- [6] Anthony W S, Mary M T, Jonathan L H. Components of podophyllin isomorphism in the podophyllotoxin series[J]. Org Chem, 1956, 21(3): 292-294.
- [7] 张 兴.缓效型杀虫剂室内生物测定的药效计算和评价[J].北京农业科学,1989,(3):6-10.
- [8] 余向阳,张 兴.砂地柏果实提取物的杀虫活性初探[J].西北农业大学学报,1999,27(2):96-99.

Study on the relationship between structure and insecticidal activity of podophyllotoxin analogues

I. Analysis of structure-activity relationship and prediction of optimal structure

TIAN Xuan¹, GAO Rong², ZHANG Xing²

(1 National Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Gansu, Lanzhou 730000, China;

2 Research and Development Center of Biorational Pesticide, Northwest Science and Technology University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: Some derivatives of podophyllotoxin were synthesised and characterized. Their bioactivity against *Pieris rapae*, *Plutella xylostella* and *Mythimna separata* were detected. The result showed that the relationship between structure of podophyllotoxin analogues and their insecticidal activity was very obvious. The derivatives with trans-lactone ring were more active than those of cis-lactone ring. The substituent of C-4 might influence its bioactivity greatly. A common structure which was considered to be of highly insecticidal activity was inferred.

Key words: podophyllotoxin analogues; structure-activity relationship; botanical insecticide