

新型杀虫活性物质松油烯-4-醇衍生物的合成^{*}

蔡崇林, 冯俊涛, 陈安良, 李广泽, 张 兴

(西北农林科技大学 无公害农药研究服务中心, 陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 基于松油烯-4-醇的研究成果, 合成了其酰胺、硫酯、酯、醚等 11 种衍生物。检索结果表明, 其中 1-(1-甲基-1-羟基)乙基-4-甲基-3-环己烯基甲酸甲酯、1-(1-甲基-1-羟基)乙基-4-甲基-3-环己烯基甲酸乙硫酯、N,N-二甲基-[1-(1-甲基-1-羟基)乙基-4-甲基-3-环己烯基]甲酰胺、4-甲基-4-乙硫基环己基甲酸甲酯、4-甲基-4-乙硫基环己基甲酸乙硫酯和 N,N-2-甲基-(4-甲基-4-乙硫基环己基)甲酰胺等 6 种化合物为新化合物。

[关键词] 松油烯-4-醇; 衍生物; 化学合成

[中图分类号] O 622 3; S 482 3⁺ 9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2004)07-0041-04

近年来, 关于单萜类及其衍生物, 特别是其酰胺、硫酯、酯、醚等衍生物杀虫活性的研究报道较多^[1], 如 Fujiwara^[2]对 3, 7-二甲基-2 辛烯酸的酰胺类衍生物进行了研究, 发现了对家蝇具有很高活性的衍生物并申请了专利; Nomura^[3]合成了几类单环萜基甲酸硫酯化合物(RCO SR', R 为单环萜基, R' 为 Et, Pr, i-Pr, Bu, CH₂CO Me, CH₂CH₂CO Me, CH₂CH₂CO₂Et), 发现其中一些化合物对某些螨类和家蝇等的活性超过了敌敌畏和避蚊胺; 印度科学家对百甲基(H₂C=C(CH₃)CH=CH((CH(CH₃)₂)=C-)酯、醚类衍生物进行了合成, 并研究了其杀虫活性及构效关系^[4]。

魏红梅^[5]研究证明, 松油烯-4-醇是杀虫植物砂地柏精油中的主要杀虫活性成分, 对蚊子、家蝇、小菜蛾、粘虫、玉米象等多种卫生害虫和农业害虫均有较强的熏蒸毒杀活性^[6, 7]。本文报道了基于松油烯-4-醇结构而设计的新型单萜基甲酸酯、硫酯、酰胺和醚的类似物, 以期对松油烯-4-醇构效关系的进一步研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

熔点用 X-6 型显微熔点仪测定(温度计未经校正), MS 谱用 ZAB-MS 质谱仪测定, ¹H-NMR 用 Bruker AM-200 超导核磁共振仪测定。IR 光谱用 Nicolet AVATAR 360FT-IR 测定, ¹HNMR 用

DRX 200 型核磁共振器测定, MS 用 HPS988A 型质谱仪测定, 熔点用 X4 型微量熔点测定仪测定。

对氰基苯酚购于江苏化工有限公司; 其他试剂购于西安市化学玻璃试剂厂, 均为分析纯; 薄层层析用 GF₂₅₄(青岛海洋化工厂), 试剂使用前未进行任何处理。

1.2 化合物的合成

首先, 由异戊二烯和丙烯酸反应得化合物 1, 然后与甲醇反应得其甲酯 2。化合物 1 经 PCl₅ 酰化再与乙硫醇和 N,N-二甲基甲酰胺反应得化合物 4 和 5。化合物 2, 4, 5 在低温下经 LDA 烯醇化再与丙酮反应得化合物 6, 7, 8。在吡啶存在下, 无须特别的催化剂, 硫醇能以超过 60% 的产率通过化合物 2, 4, 5 的双键亲电加成反应得到化合物 9, 10, 11。通过对《化学文摘》2001~1960 年分子式索引检索, 结果表明化合物 6~11 为新化合物。这 11 种化合物的合成路线见图 1。

2 结果与讨论

2.1 化合物合成

产物 1 4-甲基-3-环己烯甲酸 将 73 g (1 mol) 丙烯酸和 78 g (1 mol) 异戊二烯加入体积约为 600 mL 的铁罐中, 密封。放入 100 ℃ 水中加热 24 h (根据饱和蒸汽压数据, 100 ℃ 时罐内压力 < 4 kg/cm²), 冷却, 所得粘稠物放入 800 mL, 1.5 mol/L 的 NaOH 水溶液中, 加热搅拌 5 min, 抽滤, 滤

* [收稿日期] 2003-06-12

[基金项目] 国家 863 计划项目(2001AA 246016); 国家“十五”科技攻关项目(2002BA 516A 04)

[作者简介] 蔡崇林(1969-), 男, 陕西长安人, 在读博士, 主要从事无公害农药研究。

[通讯作者] 张 兴(1951-), 男, 陕西周至人, 教授, 博士生导师, 主要从事植物化学保护和农药学研究。

液用 3 mol/L HCl 酸化, 得微黄色固体, 用石油醚-二氯甲烷(体积比为 5 : 1)重结晶, 得白色结晶, mp 97~98 °C, IR (CHCl₃) 3 100 cm⁻¹ (= C-H, α CH), 1 700 cm⁻¹ (COOH, α C=O), ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.7

(s, 3H, = -CH₃), 1.8~2.4 (m, 6H, -CH₂-), 2.4~2.7 (m, 1H, -CH(COOH)), 5.5 (broad, 1H, =CH-).

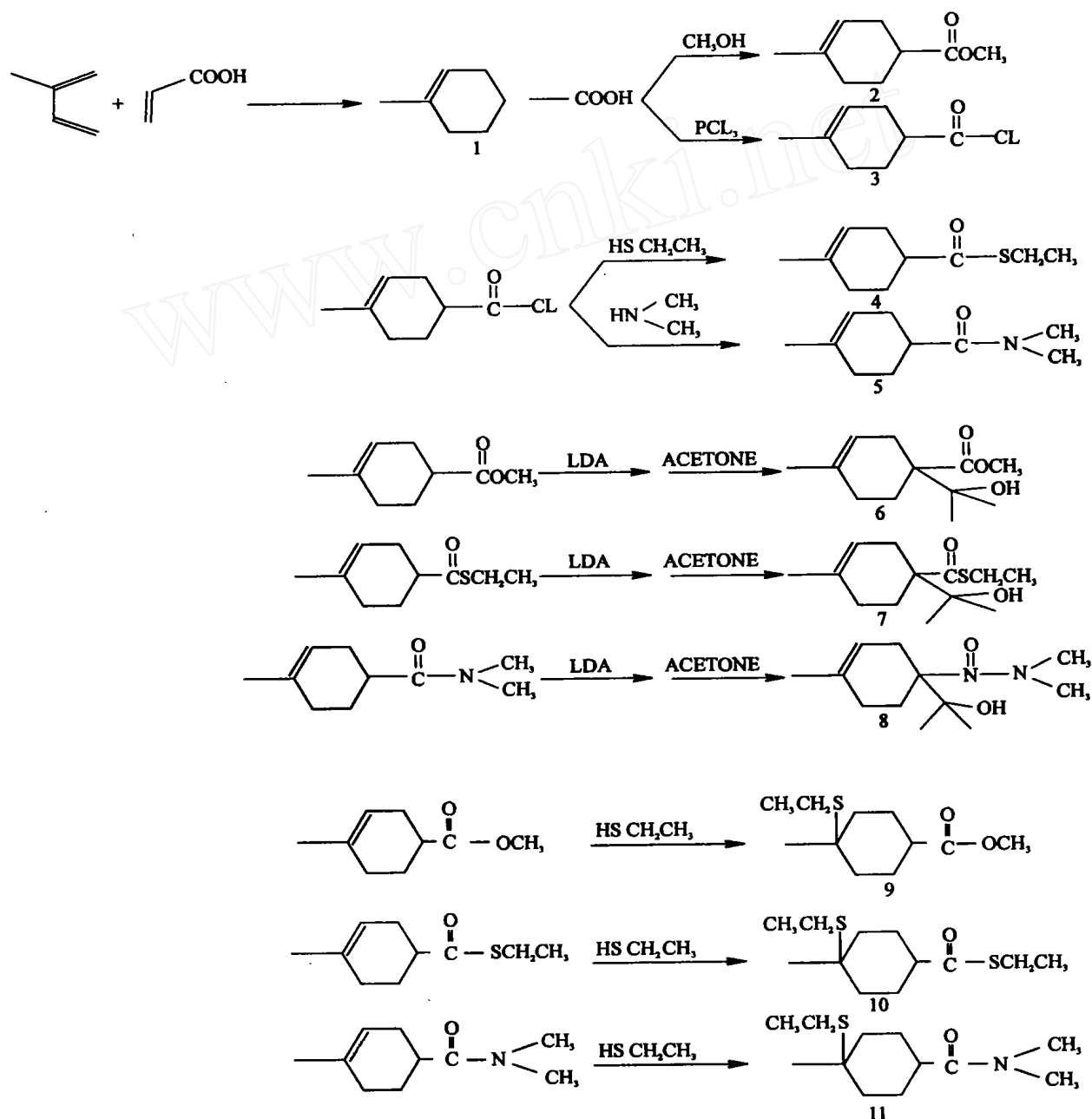


图 1 11 种衍生物合成路线

Fig. 1 The synthetic pathways of compounds 1- 11

产物 2 4-甲基-3-环己烯甲酸甲酯 将 5 g 产物 1, 3.1 mL CH₃OH, 2 mL CH₂Cl₂, 0.089 mL 浓硫酸混合物加热回流 5 h, 加入 6.0 g NaHCO₃ 搅拌, 蒸去 CH₃OH 和 CH₂Cl₂, 加入乙醚 25 mL, 用少量 0.5 mol/L 的 NaOH 水溶液和水依次洗涤 3 次, MgSO₄ 干燥, 薄层色谱(石油醚和二氯甲烷的体积

比为 8 : 1) 显示只有 1 个点。蒸去溶剂得无色芳香液体 4.9 g (产率 90%), ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.7 (s, 3H, = -CH₃), 1.9~2.3 (m, 6H, -CH₂-), 2.4~2.5 (m, 1H, -CH(COOCH₃)), 3.7 (s, 3H, -OCH₃), 5.3 (broad, 1H, =CH-).

产物 3 4-甲基-3-环己烯甲酰氯 10 g 产物 1

(0.071 mol) 中加入 5 mL PCl_3 (0.067 mol), 搅拌 30 min 后, 放置过夜。用水泵在 90 °C 减压蒸馏, 蒸出过量的 PCl_3 , 然后再用油泵减压蒸馏 (1.335 79 Pa 55~60 °C), 得无色液体 9 g (产率 80%), 薄层色谱 (乙醚和正己烷体积比为 2:5) 显示只有 1 个点。

产物 4 4-甲基-3-环己烯甲酸乙硫酯 将 0.945 mL (0.012 66 mol) 的硫醇溶于 10 mL 吡啶, 加入 2 g (0.012 66 mol) 产物 3, 在避光条件下搅拌 30 min, 再加热回流 30 min, 冷却, 倾入 50 mL 冰水混合物中, 用 4 × 10 mL 乙醚依次提取, 再用 0.5 mol/L HCl , 0.1 mol/L NaOH , 各洗涤 3 次。用 MgSO_4 干燥, 蒸去乙醚得无色芳香液体 1.95 g (产率 85%), 薄层色谱 (石油醚和二氯甲烷体积比为 8:1) 显示只有 1 个点。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.1~1.3 (t, 3H, - $\text{SCH}_2\text{-CH}_3$), 1.63 (s, 3H, =C- CH_3), 1.9~2.2 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2.6~2.8 (m, 1H, - $\text{CHCO-SCH}_2\text{CH}_3$), 2.9~3.0 (q, 2H, - $\text{S-CH}_2\text{-}$), 5.4 (broad, 1H, =CH-), MS m/z : 184 (M^+), 123 ($\text{M}^+ - \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 95 (基峰 $\text{M}^+ - \text{SCH}_2\text{CH}_3 - \text{CO}$)。

产物 5 4-甲基-3-环己烯甲酰胺 1.8 mL 质量分数 33% 的二甲胺水溶液 (0.012 66 mol 二甲胺) 加入 6 mL mol/L NaOH , 滴加 2 g (0.006 3 mol) 产物 3, 搅拌 30 min, 用 1 mol/L HCl 酸化, 加入碎冰降温, 用 3 mL 乙酸乙酯依次提取 5 次, 依次用 1 mol/L HCl 和 1 mol/L NaOH 饱和食盐水各洗涤 3 次。用 MgSO_4 干燥, 蒸去溶剂得无色油状物 1.9 g (产率 84%), 薄层色谱 (二氯甲烷和甲醇体积比为 10:1) 显示为 1 个点。 $^1\text{H NMR}$ 1.8 (s, 3H, =C- CH_3), 2.0~2.3 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2.5~2.8 (m, 1H, $\text{CHCON}(\text{CH}_3)_2$), 3.1~3.2 (d, 6H, $\text{N-}(\text{CH}_3)_2$), 5.6 (broad, 1H, =CH-), MS m/z : 167 (M^+), 95 ($\text{M}^+ - \text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 72 (基峰 $[\text{CON}(\text{CH}_3)_2]^+$)。

产物 6 1-(1-甲基-1-羟基)乙基-4-甲基-3-环己烯基甲酸甲酯 二异丙胺 2.02 g (20 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 降温至 -40 °C, 在氮气保护下加入 10 mL 2 mol/L 的 BuLi (20 mmol), 搅拌 20 min, 再降温至 -40 °C, 加入 3.08 g (20 mmol) 产物 2 后加入 1.16 g 丙酮 (20 mmol), 在 -40 °C 反应 2 h, 混合物倾入 50 g 水中, 用 1 mol/L HCl 中和, 用 4 × 10 mL 乙醚依次提取, 蒸去溶剂, 硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷和甲醇体积比为 20:1) 得无色油状物 2.5 g (产率 60%)。 $^1\text{H NMR}$: 1.3 (s, 6H, $\text{HO-C}(\text{CH}_3)_2$), 1.7 (s, 3H, =C- CH_3), 2.0~2.2 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2.5~2.8 (m, 1H, $\text{CHCON}(\text{CH}_3)_2$), 3.1~3.2 (d, 6H, $\text{N-}(\text{CH}_3)_2$), 5.6 (broad, 1H, =CH-), MS m/z : 225 (M^+), 207 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 166 ($\text{M}^+ - \text{HOC}(\text{CH}_3)_2$), 72 (基峰 $[\text{CON}(\text{CH}_3)_2]^+$)。

(CH_3)₂), 1.7 (s, 3H, =C- CH_3), 2.0~2.2 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2.96 (s, 0.8H, -OH), 3.8 (s, 3H, - OCH_3), 5.4 (broad, 1H, =C-H)。 MS m/z : 212 (M^+), 194 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 135 (基峰 $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{COOCH}_3$)。

产物 7 1-(1-甲基-1-羟基)乙基-4-甲基-3-环己烯基甲酸乙硫酯 化合物 7 的制备参见产物 6。产物 7 为微黄色油状物 (产率 64%)。 $^1\text{H NMR}$: 1.1~1.3 (m, 9H, - $\text{S-CH}_2\text{-CH}_3 + \text{HOC}(\text{CH}_3)_2$), 1.6 (s, 3H, =C- CH_3), 2.7~3.0 (q, 2H, - $\text{S-CH}_2\text{-}$), 5.3 (broad, 1H, =C-H)。 MS m/z : 243 ($(\text{M} + \text{H})^+$), 225 ($(\text{M} + \text{H})^+ - \text{H}_2\text{O}$), 163 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 59 (基峰 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{OH}^+$)。

产物 8 N,N -二甲基-[1-(1-甲基-1-羟基)乙基-4-甲基-3-环己烯基]甲酰胺 化合物 8 的制备参见产物 6。但滴加丙酮时的反应温度为 -60~-78 °C, 反应时间为 3 h。反应完毕后, 混合物用 5 × 10 mL 乙酸乙酯依次提取, 蒸去溶剂, 用柱色谱分离 (二氯甲烷和甲醇的体积比为 4:1) 得微黄色油状物, 产率 63%。 $^1\text{H NMR}$: 1.2 (s, 6H, $\text{HO-C}(\text{CH}_3)_2$), 1.6 (s, 3H, =C- CH_3), 1.7~2.1 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2.9~3.0 (d, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.7 (s, 0.4H, -OH), 5.3 (broad, 1H, =C-H)。 MS m/z : 225 (M^+), 207 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 166 ($\text{M}^+ - \text{HOC}(\text{CH}_3)_2$), 72 (基峰 $[\text{CON}(\text{CH}_3)_2]^+$)。

产物 9 4-甲基-4-乙硫基环己基甲酸甲酯 1.54 g 产物 2 (10 mmol) 和 0.62 g 乙硫醇 (10 mmol) 加入 10 mL 吡啶中, 在 30 °C 时搅拌反应 1 h, 再升温至 50~60 °C 搅拌反应 5 h, 蒸出吡啶, 硅胶柱色谱分离 (石油醚和二氯甲烷体积比为 10:1), 得无色液体 1.3 g (产率 61%)。 $^1\text{H NMR}$: 1.204~1.287 (t, 3H, - SCH_2CH_3), 1.334 (s, 3H, - CH_3), 1.545~2.018 (m, 8H, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2.175~2.270 (m, 1H, CHCOOCH_3), 2.392~2.579 (q, 2H, - $\text{S-CH}_2\text{-}$), 3.675 (s, 3H, OCH_3); MS m/z : 216 (M^+), 155 ($\text{M}^+ - \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 123 ($\text{M}^+ - \text{HSCH}_2\text{CH}_3 - \text{OCH}_3$), 95 (基峰 $\text{M}^+ - \text{HSCH}_2\text{CH}_3 - \text{COOCH}_3$)。

产物 10 4-甲基-4-乙硫基环己基甲酸乙硫酯 化合物 10 的制备参见产物 9。硅胶柱色谱分离时的洗脱剂为石油醚和二氯甲烷混合液 (体积比为 15:1)。产物为无色液体, 产率为 67%。 $^1\text{H NMR}$ 0.9~1.6 (m, 9H, - CH_3), 1.7~2.2 (m, 8H, - $\text{CH}_2\text{-}$), 2.4~3.2 (m, 5H, - $\text{S-CH}_2\text{-} + \text{CHCO-}$), MS m/z : 246 (M^+), 185 ($\text{M}^+ - \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 123 ($\text{M} =$

- HSCH₂CH₃ - SCH₂CH₃), 95 (基峰 M⁺ - HSCH₂CH₃ - CO SCH₂CH₃)。

产物 11 N,N-2-甲基-(4-甲基-4-乙硫基环己基)甲酰胺 化合物 11 的制备参见产物 9。硅胶柱色谱分离时的洗脱剂为二氯甲烷和甲醇混合液(体积比为 20 : 1), 产物为微黄色液体, 产率为 64%。¹HNMR: 1.2~1.3 (t, 3H, -S-CH₂CH₃), 1.4 (s, 3H, -CH₃), 1.8~2.3 (m, 8H, -CH₂-), 2.6~2.9 (S-CH₂- + -CHCO-), 2.9~3.1 (d, 6H, N(CH₃)₂); MS m/z 229 (M⁺), 200 (M⁺ -

CH₂CH₃), 168 (M⁺ - SCH₂CH₃), 95 (M⁺ - HSCH₂CH₃ - CON(CH₃)₂) 72 (基峰 [CON(CH₃)₂]⁺)。

2.2 生物活性

在新农药的研究和开发过程中, 从天然产物中寻找活性化合物并对其衍生物进行合成是当前农药开发的热点。对合成的目标化合物生物活性进行初步测试结果表明, 这些化合物对家蝇均表现出一定程度的熏杀活性, 触杀活性较松油烯-4-醇明显增强。

[参考文献]

- [1] Paruch Natural and synthetic insect antifeedants[J]. Part I World Chem, 2001, 55(1-2): 93-118
- [2] Fujiwara Preparation of terpenoid amides as insect repellents and pesticides[P]. Japan: 05271170, 1996
- [3] Nomura Synthesis and insecticidal activity of monoterpene thioesters[J]. Nippon Nogeikagaku Kaishi, 1997, 71(11): 1153-1163
- [4] Kumbhar Synthesis of thymyl ethers and esters using polymer-supported thymol anion[J]. Org Prep Proceed, 2000, 32(6): 100-103
- [5] 魏红梅 几种植物精油的熏蒸杀虫作用及其活性成分研究[D]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学, 2000
- [6] 张兴, 冯俊涛, 陈安良, 等 砂地柏杀虫作用研究概况[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2002, 30(4): 130-134
- [7] 陈根强 砂地柏精油主成分松油烯-4-醇杀虫作用研究[D]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学, 2001
- [8] Krapcho Specific introduction of an isopropylidene group in the synthesis of the monoterpene terpinolene and the sesquiterpene(+)-α-curcumene[J]. J Org Chem, 1974, 39(9): 1322-1323

Synthesis of new analogous insecticidal compound terpinen-4-ol

CAI Chong-lin, FENG Jun-tao, CHEN An-lang, LI Guang-ze, ZHANG Xing

(Biorational Pesticides Research and Development Center, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: Terpinen-4-ol is one of the major insecticidal compounds extracted from essential oil of *Sabina vulgaris* Ant. A series of amide, thioester, ester, ether analogues of Terpinen-4-ol, 10 compounds were synthesized for insecticidal activity screening 6 compounds of them, 1-(1-methyl-1-hydroxyl) ethyl-4-methyl-3-cyclohexocarboxylic esters, 1-(1-methyl-1-hydroxyl) ethyl-4-methyl-3-cyclohexocarboxylic thioester, N,N-dimethyl-1-(1-methyl-1-hydroxyl) ethyl-4-methyl-3-cyclohexocarboxylic amide, 4-methyl-4-ethylsulfide cyclohexyl methyl formate, 4-methyl-4-ethylsulfide cyclohexyl ethyl thioester formic acid, N,N-dimethyl-(4-methyl-4-ethylsulfide cyclohexyl)-formamide, are new synthesized compounds

Key words: terpinen-4-ol; analogues; chemical synthesis