

苦皮藤素V的结构修饰及生物活性^{*}

张继文^{1,2}, 姬志勤¹, 吴文君¹

(1 西北农林科技大学 农药研究所, 陕西 杨凌 712100; 2 西北农林科技大学 生命科学学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 根据天然杀虫活性物质苦皮藤素V分子结构含有C₆-OH的特点, 采用常规方法合成了苦皮藤素V的酯、酮及醚衍生物, 其结构经¹H-NMR确认。采用叶碟饲虫法, 测定了合成衍生物对粘虫(*Mythimna separata*)的杀虫活性。结果表明, 苦皮藤素V、酯、醚衍生物的LD₅₀值依次为197.86, 156.43和17.86 μg/g, 酮衍生物没有杀虫活性。

[关键词] 苦皮藤素V; 衍生合成; 杀虫活性

[中图分类号] S481⁺. 9; O621.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2004)10-0099-03

生物源农药研究与开发的一条主要途径是结构修饰半合成, 即以活性成分或具有相同分子骨架, 但生物活性很低乃至无活性的成分为原料, 进行人工半合成, 以期获得更优秀的化合物^[1]。以阿维菌素为原料, 经结构修饰半合成, 先后开发出依维菌素、埃玛菌素及埃伯利诺菌素是最成功的事例。

杀虫植物苦皮藤(*Celastrus angulatus*)中的有效成分是一类二氢沉香呋喃酯类化合物, 其中苦皮藤素(Celangulin V)是最主要的杀虫活性成分。以苦皮藤素V为主要成分, 已经开发出0.2%的苦皮藤素V乳油及0.15%的苦皮藤素微乳剂^[2], 但苦皮藤素V的毒力与一般化学合成杀虫剂相比, 要低1~2个数量级, 且仅有胃毒活性。为了提高苦皮藤

素V的毒力, 更有效地开发利用苦皮藤这一宝贵的植物资源, 特进行本研究。

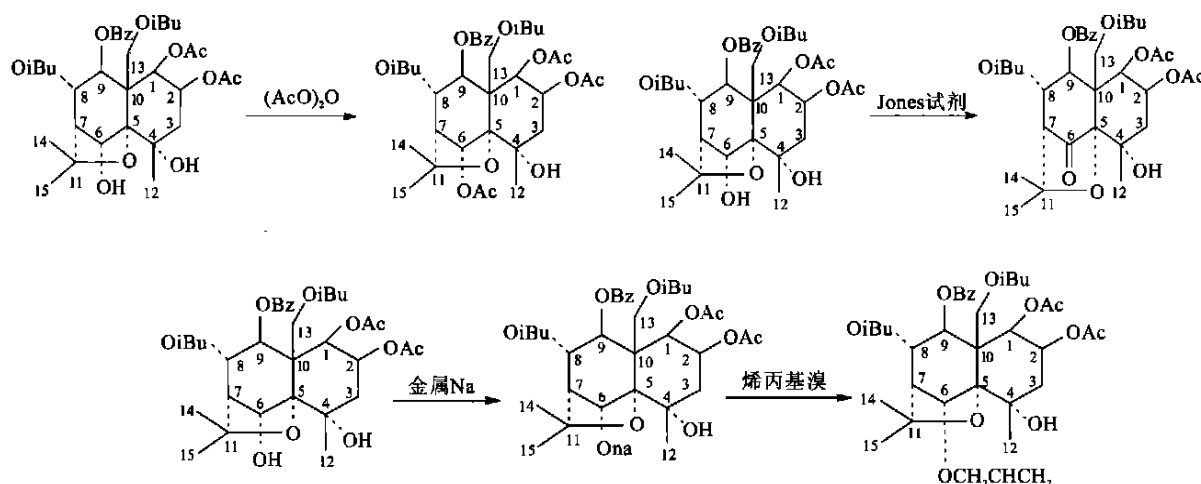
1 材料与方法

1.1 仪器及试剂

Waters 600E 高效液相色谱仪; CAMAG IV薄层自动点样仪; Bruker-AM-300和Bruker AM-400核磁共振仪(TMS为内标, CDCl₃为溶剂)。苦皮藤素V, 纯度98%以上, 由西北农林科技大学农药研究所提供; 所用溶剂均为分析纯, 市售。

1.2 衍生物制备

以苦皮藤素V为原料, 制备了苦皮藤素V的酯类、醚类和酮类简单衍生物, 其反应式如下:



* [收稿日期] 2003-11-21

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(30130130)

[作者简介] 张继文(1976-), 男, 山东滕州人, 助教, 在读硕士, 主要从事有机合成研究。

[通讯作者] 吴文君(1945-), 男, 四川洪雅人, 教授, 博士生导师, 主要从事农药化学和农药毒理学研究。

1 2 1 苦皮藤素 V-乙酯的合成 将 66 2 mg (0 1 mmol) 苦皮藤素 V 加入 10 mL 反应瓶, 加入 5 mL 无水吡啶溶解, 边搅拌边加入 2 0 mL 重蒸乙酸酐, 加热回流 8 h。将反应物移入 50 mL 烧杯中, 加入 3 g 层析硅胶(80~ 100 μm) 吸附, 通风橱中挥去溶剂后过一层析柱(20 mm $\times$ 180 mm, 装 5 g 40~ 80 μm 硅胶), 以乙酸乙酯淋柱, 收集 100 mL, 除去溶剂得粗产物 60 mg。将粗产物以半制备高效液相色谱纯化。色谱条件: 20 mm $\times$ 250 mm YW G C₁₈, 10 μm ; 流动相为 V 甲醇 V 水= 60 40, 流速 6 mL /m in, 检测波长 229 nm。产物为白色无定形粉末, 36 mg。

1 2 2 苦皮藤素 V-酮的合成 将 86 mg (0 13 mmol) 苦皮藤素 V 加入 10 mL 反应瓶, 加入 5 mL 丙酮溶解, 边搅拌边滴加 2 0 mL 新配制的 Jones 试剂(26 72 g CrO₃ 溶于 23 mL 浓硫酸, 加水稀释至 100 mL), 20 下反应 2 h。将反应物移入 50 mL 烧杯中, 加 3 g 层析硅胶(80~ 100 μm) 吸附, 通风橱中挥去溶剂后过一层析柱(20 mm $\times$ 180 mm, 装 5 g 40~ 80 μm 硅胶), 以乙酸乙酯淋柱, 收集 80 mL, 除去溶剂后得粗产物 79 mg。取 2 块 200 mm $\times$ 200 mm 硅胶 GF 板, 以自动点样器条状点样, 在展开剂(V 石油醚 V 乙酸乙酯= 8 3)中展开 2 次。刮下相应色

带, 乙酸乙酯洗脱, 除去溶剂得白色无定形粉末 42 mg。

1 2 3 苦皮藤素 V-烯丙基醚的合成 将 60 mg (0 09 mmol) 苦皮藤素 V 加入 10 mL 尖底反应瓶, 加入 50 mL 无水四氢呋喃溶解, 加入少许金属钠, 加热回流 4 h。加入 1 mL 新鲜烯丙基溴, 继续回流 4 h。用滴管将反应液移至小烧杯中, 并以少量丙酮分 3 次洗涤反应瓶及不溶物, 一并转入小烧杯, 通风橱中挥去溶剂得粗产物 40 mg。将粗产物以半制备高效液相色谱纯化(条件同 1 2 1), 得白色无定形粉末 18 mg。

1 3 杀虫活性测定

杀虫活性测定以室内人工饲养的粘虫 (*Mythimna separata*) 3 龄幼虫(平均体重 13 8 mg) 为试虫。触杀活性采用点滴法, 每头试虫点滴 1 μL 50 g/L 的丙酮溶液, 胃毒活性采用叶碟饲虫法^[3]。

2 结 果

2 1 结构鉴定结果

所制备各新化合物的结构均经¹H-NMR 确认, 详细结果见表 1。

表 1 苦皮藤素 V 及其衍生物的¹H-NMR 数据[$\delta(\text{ppm})$]
Table 1 ¹H-NMR data of celangulin V and its derivatives [$\delta(\text{ppm})$]

序号 No.	苦皮藤素 V Celangulin V	乙酰化苦皮藤素 V Acetylated derivative	羧基化苦皮藤素 V Carboxylated derivative	苦皮藤素 V 的烯丙基醚 Allyl ether derivative
1	5 49(1H, d, J = 3 3 Hz)	5 48(1H, d, J = 2 8 Hz)	5 55(1H, d, J = 3 6 Hz)	5 58(1H, d, J = 3 6 Hz)
2	5 39(1H, m)	5 36(1H, dd, J = 3 2 Hz)	5 41(1H, dd, J = 3 2 Hz)	5 46(1H, dd, J = 3 3 Hz)
3	2 03(2H, m)	1 97, 2 17(2H, m)	1 97, 2 02(2H, m)	1 89, 2 29(2H, m)
4(OH)	3 13(1H, s)	2 79(1H, s)	2 23(1H, s)	3 87(1H, s)
6	5 22(1H, s)	6 48(1H, s)		5 02(1H, s)
7	2 58(1H, d, J = 3 3 Hz)	2 49(1H, d, J = 3 2 Hz)	2 74(1H, d, J = 3 6 Hz)	2 70(1H, d, J = 2 7 Hz)
8	5 61(1H, dd, J = 3 3 Hz, 9 9 Hz)	5 79(1H, dd, J = 3 6 Hz, 10 Hz)		5 49(1H, dd, J = 2 1 Hz, 9 6 Hz)
9	6 07(1H, d, J = 9 9 Hz)	6 03(1H, d, J = 10 Hz)	6 24(1H, d, J = 10 Hz)	6 10, (1H, d, J = 9 6 Hz)
12	1 41(3H, s)	1 50(3H, s)	1 77(3H, s)	1 53(3H, s)
13	4 66, 4 87 (2H, Abq, J = 12 8 Hz)	4 65, 4 90 (2H, Abq, J = 12 8 Hz)	4 51, 5 11 (2H, Abq, J = 12 8 Hz)	4 70, 4 92 (2H, Abq, J = 12 8)
14	1 81(3H, s)	1 72(3H, s)	1 95(3H, s)	1 72(3H, s)
15	1 77(3H, s)	1 57(3H, s)	1 86(3H, s)	1 69(3H, s)
乙酰氧基 H Acetoxy H	2 15(3H, s), 1 55(3H, s)	2 18(3H, s), 2 13(3H, s), 1 55(3H, s)	2 10(3H, s), 1 55(3H, s)	2 08(3H, s), 1 55(3H, s)
苯甲酰氧基 H Benzoyloxy H	7 86(2H, m), 7 56(1H, m), 7 45(2H, m)	7 86(2H, m), 7 56(1H, m), 7 42(2H, m)	7 90(2H, m), 7 58(1H, m), 7 44(2H, m)	7 86(2H, m), 7 59(1H, m), 7 43(2H, m)
异丁酰氧基 H Isobutyroxy H	2 85(1H, m), 2 42(2H, m), 0 88(6H, m), 1 33(6H, m)	2 94(1H, m), 2 37(2H, m), 0 93(6H, m), 1 39(6H, m)	2 70(1H, m), 2 39(2H, m), 0 93(6H, m), 1 28(6H, m)	2 79(1H, m), 2 36(2H, m), 0 96(6H, m), 1 26(6H, m)
烯丙基 H Allyl H - CH ₂ a- CH _b = CH ₂ c				H ₂ a 4 00, 4 24(2H, dd, dd), H _b 5 95 (1H, m), H ₂ c 5 30, 5 36(2H, d, s)

2.2 杀虫活性测定结果

与苦皮藤素 V 相比, 各衍生物的杀虫活性有很大变化。由表 2 知, 各化合物均不表现触杀活性, 苦皮藤素 V-酮丧失胃毒活性, 苦皮藤素 V-烯丙基醚胃毒活性大大提高, 苦皮藤素 V-乙酯胃毒活性与苦皮藤素 V 相当。

表 2 苦皮藤素 V 及其衍生物的杀虫活性

Table 2 Insecticidal activities of calangulin V and its derivatives		
供试化合物 Tested compounds	触杀死亡率/% Mortality of contact poisoning	胃毒 LD ₅₀ /(μg · g ⁻¹) LD ₅₀ of stomach poisoning
苦皮藤素 V Calangulin V	0	197.86
苦皮藤素 V-乙酯 Acetylated derivative	0	156.43
苦皮藤素 V-酮 Carbonylated derivative	0	无活性 No activity
苦皮藤素 V-烯丙基醚 Allyl ether derivative	0	17.86

3 讨论

与其他二氢沉香呋喃多元醇酯一样, 虽然苦皮藤素 V 在 C-4 及 C-6 位各有一自由羟基, 但由于 C-4 位羟基空间位阻大, 一般不在这一部分发生反应。本项研究所合成的苦皮藤素 V-乙酯、苦皮藤素 V-酮及苦皮藤素 V-烯丙基醚, 其反应均发生在 C-6 位羟基, ¹H-NMR 数据证实了其结构。这些化合物均为未见文献报道的新化合物。

生测结果表明, 合成的衍生物与苦皮藤素 V 一样, 对粘虫均不表现触杀活性, 而只表现胃毒活性。与苦皮藤素 V 的杀虫活性相比, 其乙酯衍生物的杀虫活性提高了 20.9%, 烯丙基醚衍生物的杀虫活性提高了 11 倍, 而其酮的衍生物则完全丧失了杀虫活性。至于苦皮藤素 V 其他酯、酮、醚衍生物的杀虫活性是否具有类似的趋势, 尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] 吴文君, 刘惠霞, 朱靖博, 等. 天然产物杀虫剂[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1998. 275- 276.
[2] 吴文君, 刘惠霞, 姬志勤, 等. 植物杀虫剂 0.2% 苦皮藤素乳油的研究与开发[J]. 农药, 2001, 40(3): 17- 19.
[3] 吴文君. 植物化学保护实验技术导论[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1988. 85- 87.

Synthesis and bioactivities of celangulin V derivatives

ZHANG Ji-wen^{1, 2}, JI Zhi-qin¹, WU Wen-jun¹

(1 Institute of Pesticide Science, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China;
2 College of Life Sciences, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: Based on the character of celangulin V molecule structure, acetylated, carbonylated and allyl ether derivatives of celangulin V were designed and synthesized. Their structures were confirmed by ¹H-NMR. The results of bioassay showed that the LD₅₀ value of celangulin V, acetylated and allyl ether derivative against the 3rd instar *Mythimna separata* larvae was 197.86, 156.43 and 17.86 μg/g, respectively, and that carbonylated derivative had no insecticidal activity.

Key words: celangulin V; derivative synthesis; insecticidal activity