

网络出版时间:2013-06-20 16:22

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20130620.1622.034.html>

去甲斑蝥素酰胺类衍生物的合成及 杀虫活性

孙文博,刘中一,张雅林

(西北农林科技大学 植保资源与病虫害防治教育部重点实验室,陕西 杨凌 712100)

[摘要] **【目的】**寻找新的具有高杀虫活性的斑蝥素类化合物,为新型高效、低毒、低残留农药的研发提供参考。**【方法】**以去甲斑蝥素为先导化合物,保留其六元环与氧桥部分,用脂肪胺或芳香胺通过酰化反应取代其结构中的酸酐部分,设计合成了 20 种去甲斑蝥素酰胺类衍生物,采用核磁共振、高分辨质谱及红外光谱等方法对其结构进行测定,并采用浸叶法初步测定了合成衍生物对小菜蛾 3 龄幼虫的杀虫活性。**【结果】**合成的 20 种化合物中,NC-1、NC-3、NC-4、NC-9、NC-10、NC-13、NC-16、NC-17、NC-18、NC-19、NC-20 等 11 种化合物尚未见文献报道。在 500 mg/L 质量浓度下,除 NC-3、NC-11、NC-17 未表现出杀虫活性外,其余 17 种化合物对小菜蛾均表现出一定的杀虫活性,其中化合物 NC-8 与 NC-10 的致死率达 100%;进一步测定表明,在 100 mg/L 质量浓度下,NC-8 的致死率为 34.59%,优于母体化合物去甲斑蝥素。**【结论】**当引入基团为脂肪族时,杀虫活性随着脂肪链的延长而减弱;当引入基团为芳香环时,苯环上不同取代位点引入电负性不同的取代基会对杀虫活性产生较大影响。

[关键词] 斑蝥素;去甲斑蝥素;酰胺类衍生物;结构修饰;杀虫活性

[中图分类号] O629.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2013)07-0079-06

Synthesis and insecticidal activity of amides derivatives of norcantharidin

SUN Wen-bo, LIU Zhong-yi, ZHANG Ya-lin

(Key Laboratory of Plant Protection Resource & Pest Management of Ministry Education,
Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: **【Objective】** This study is trying to find new cantharidin-related compounds with highly insecticidal activity, in order to provide reference for developing the new pesticide which is highly active, less-toxic and less-persistent. **【Method】** Twenty amides derivatives are synthesized with norcantharidin as the lead compound via the replacement of anhydride ring of norcantharidin with the fatty amine or aromatic amine by acylation reaction. The structures of all the newly synthesized compounds were confirmed by ^1H NMR, HRMS and IR. The insecticidal activity of the 20 derivatives on the *Plutella xylostella* had been determined. **【Result】** Among the twenty derivatives synthesized in this paper, the compounds NC-1, NC-3, NC-4, NC-9, NC-10, NC-13, NC-16, NC-17, NC-18, NC-19 and NC-20 are novel. All the compounds exhibit some insecticidal activity at concentration 500 mg/L except the NC-3, NC-11 and NC-17, among them, the mortality ration of the NC-8 and NC-10 against *P. xylostella* are 100%. The further bioassay demonstrated

* [收稿日期] 2012-09-27

[基金项目] 国家公益性行业(农业)科研专项(200903052);陕西省“13115”科技创新工程重大科技专项(2007ZDKG-14)

[作者简介] 孙文博(1987—),男(回族),陕西西安人,硕士,主要从事有机合成和天然产物化学研究。

E-mail: wbsun06@yahoo.com.cn

[通信作者] 张雅林(1959—),男,陕西商州人,教授,博士生导师,主要从事系统昆虫学和植保资源利用研究。

E-mail: yalinzh@yahoo.com.cn

the insecticidal activity of compound NC-8 with the mortality ration 34.59% at concentration 100 mg/L, was higher than the corresponding parent compound norcantharidin.【Conclusion】The insecticidal activity reduced with increasing of aliphatic substituent's steric hindrance and influenced by the substituents with different electronegativity on the benzene ring.

Key words: cantharidin; norcantharidin; amides derivatives; structure modification; insecticidal activity

随着化学农药的大量使用,病、虫、杂草的抗性越来越突出,目前使用较为广泛的氨基甲酸酯、拟除虫菊酯和新烟碱类杀虫剂均出现了较严重的抗性问题^[1-2]。抗性成为农药发展的一大障碍,而从天然产物中寻找结构新颖的杀虫活性物质,开发高效、低毒、低残留的农药是解决杀虫剂抗性的重要途径之一。

斑蝥素(Cantharidin)是一种广泛存在于芫菁科(Meloidae)昆虫体内的倍半萜类化合物(图 1)。很久以来,斑蝥素主要作为抗癌药物加以利用和开发,但随着人们对生物源农药需求的不断增加,斑蝥素的杀虫活性逐渐受到重视。自 1974 年 Carrel 等^[3]发现芫菁在遇到惊扰后,反应性渗血中的斑蝥素能够使蚂蚁产生明显的忌避作用以来, Frenzel 等^[4]于 1992 年报道了斑蝥素对双翅目的蠓科(Ceratopogonidae)、花蝇科(Anthomyiidae)等昆虫具有诱集作用;此后,研究人员还发现斑蝥素对鞘翅目、双翅目、膜翅目、鳞翅目、半翅目的某些昆虫和某些螨类均具有良好的毒杀活性^[5-6]。与此同时,研究人员还就斑蝥素对现有杀虫剂的增效作用进行了初步探索,并已开发出 0.01%斑蝥素水剂、0.1%斑蝥素水剂、1.5%斑蝥素水剂以及 1.0%斑蝥素乳油等多种剂型^[7-11]。

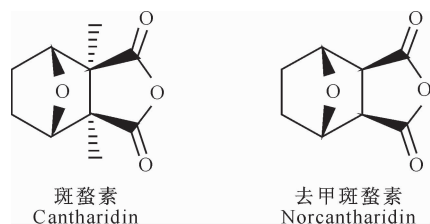


图 1 斑蝥素与去甲斑蝥素的结构

Fig. 1 The structures of cantharidin and norcantharidin

然而,斑蝥素的资源问题却限制了其在农业上的大规模应用。1953 年, Storck 等^[12]经过 11 步反应,首次在实验室合成了斑蝥素;1980 年, Dauben 等^[13]在 15×10^7 kPa 压力下通过 Diels-Alder 反应一步合成了斑蝥素,但反应条件苛刻、产率低,不适合斑蝥素的规模化生产。目前,斑蝥素的生物合成

途径尚未明确^[14],芫菁的大规模饲养也不能实现^[15],仅依靠从芫菁体内提取斑蝥素难以满足农业应用的需要,况且随着斑蝥素在医药领域需求的不断增大,野生芫菁被肆意捕捉,其生态也遭到了严重破坏。因此,选择与斑蝥素结构同源,但易于合成的替代物,并对其进行适当的化学修饰,以筛选高活性化合物成为解决该问题的一个重要途径。为此,本研究选择去甲斑蝥素(Norcantharidin,图 1)为先导化合物,保留其六元环与氧桥部分,用脂肪胺或芳香胺通过酰化反应取代其结构中的酸酐部分,设计合成了 20 种去甲斑蝥素酰胺类化合物,并初步测定了合成化合物的杀虫活性,以期高杀虫活性的斑蝥素类化合物的合成及应用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料 斑蝥素,由西北农林科技大学植保资源与病虫害防治教育部重点实验室提取分离,纯度大于 98%。其余均为市售分析纯试剂。

小菜蛾(*Plutella xylostella*),由西北农林科技大学昆虫博物馆资源昆虫实验室提供,为在室内自然条件下用 2 片子叶期的小白菜苗饲养多年,且未接触过任何杀虫剂的敏感品系。试验时,挑取健康且生长发育状态一致的 3 龄初期幼虫供试。

1.1.2 仪器 WRS-2 型微机熔点仪,上海精密科学仪器有限公司;micrOTOF-Q II 四级杆飞行时间质谱仪,德国 Bruker 公司,ESI 源;Bruker AD-VANCE DRX-500 核磁共振仪,瑞士 Bruker Bio-Spin 公司,以四甲基硅烷(TMS)为内标,以 DMSO- d_6 为溶剂;Nicolet Avatar 330 傅立叶变换红外光谱仪,美国 Nicolet 公司;98-3 电磁搅拌器,郑州凯鹏实验仪器有限公司;ZPQ-280 智能气候培养箱,黑龙江东拓仪器制造有限公司。

1.2 去甲斑蝥素 4 的合成

以顺丁烯二酸酐为原料,参照张云等^[16]的方法合成得到白色固体,产率为 84%,m. p. 107~110 °C(文献^[16]的产率 92.3%,m. p. 108~110 °C)。

1.3 目标化合物的合成

参考 Hill 等^[17]的方法,但略有不同。将 1.0 g (5.95 mmol) 去甲斑蝥素 4 搅拌溶解在 10 mL 四氢呋喃中,加入 1 当量的伯胺试剂,室温搅拌反应 16 h

后,抽滤,滤饼用少量丙酮洗涤,之后用体积比 1 : 1 的乙酸乙酯-正己烷混合溶剂对其进行重结晶,得到固体,即为目标化合物。其合成路线如图 2 所示。

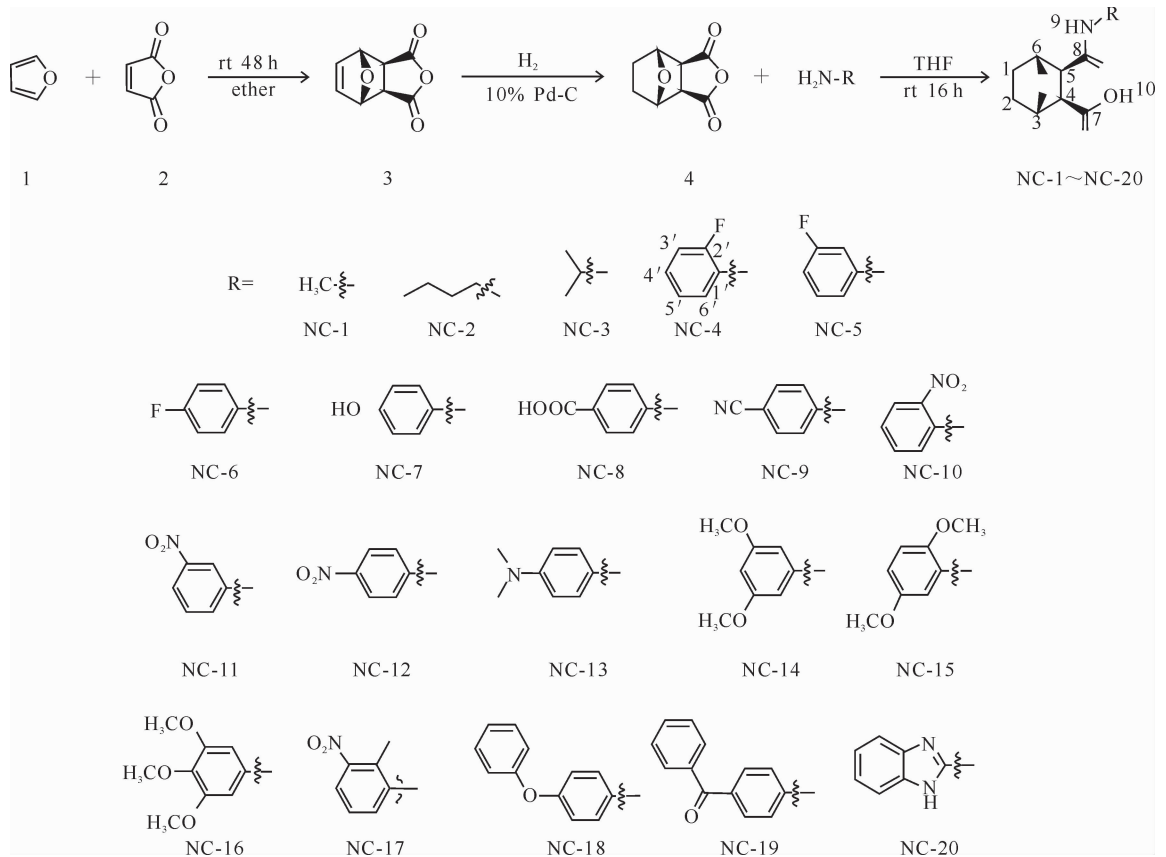


图 2 去甲斑蝥素酰胺类化合物 NC-1~NC-20 的合成路线

Fig. 2 Synthetic routes of amides derivatives of norcantharidin NC-1~NC-20

1.4 合成化合物杀虫活性测定

杀虫活性测定参考中华人民共和国农业行业标准 NY/T 1154.14—2008 进行。待测化合物的溶剂统一为 V(水):V(丙酮):V(DMSO)=20:19:1 的混合溶剂,含质量分数为 0.5% 的吐温-80,制成一定质量浓度的药液供试。采用浸叶法,测试各化合物对小菜蛾(*P. xylostella*)3 龄初期幼虫的胃毒活性,以去甲斑蝥素和斑蝥素为对照药剂,配制方法与目标化合物相同,每处理重复 4 次。处理 48 h 后检查试虫死亡情况,计算致死率^[18]。

2 结果与分析

2.1 去甲斑蝥素酰胺类化合物的合成

除 NC-2、NC-5、NC-6、NC-7、NC-8、NC-11、NC-12、NC-14、NC-15 为已知化合物外,其余 11 种,即 NC-1、NC-3、NC-4、NC-9、NC-10、NC-13、NC-16、

NC-17、NC-18、NC-19、NC-20 均为未见报道的新化合物,目标化合物的理化及高分辨质谱数据见表 1,核磁共振氢谱及红外光谱数据见表 2。

2.2 去甲斑蝥素酰胺类化合物的杀虫活性

测定 20 种合成化合物对小菜蛾 3 龄初期幼虫的杀虫活性,结果(表 3)表明:当合成化合物的质量浓度为 500 mg/L 时,除 NC-3、NC-11、NC-17 未表现出杀虫活性外,其余 17 种化合物对小菜蛾均表现出一定的杀虫活性,其中化合物 NC-8 与 NC-10 的致死率达 100%。进一步对 NC-8 和 NC-10 在 100 mg/L 质量浓度下的杀虫活性进行测定,结果(表 3)表明,NC-8 的致死率为 34.59%,NC-10 的致死率为 21.62%,与母体化合物去甲斑蝥素在 100 mg/L 下的致死率 24% 相比,NC-8 的杀虫活性略优,但大部分化合物的杀虫活性均不及对照药剂斑蝥素与去甲斑蝥素。

表 1 化合物 NC-1~NC-20 的理化和高分辨质谱数据
Table 1 Physical and HRMS data of NC-1—NC-20 compounds

化合物 Compound	物态(室温) State(r. t.)	产率/% Yield	熔点/℃ m. p.	分子式 Formula	高分辨质谱数据 HRMS	
					计算值 Calculated value	实测值 Found value
NC-1	白色固体 White solid	84	144~146	C ₉ H ₁₂ NO ₄ ([M-1] ⁻)	198.076 6	198.075 3
NC-2	白色固体 White solid	71	98~100(96~98) ^[17]	C ₁₂ H ₂₀ NO ₄ ([M+1] ⁺)	242.137 8	242.139 3
NC-3	白色固体 White solid	74	136~137	C ₁₁ H ₁₈ NO ₄ ([M+1] ⁺)	228.123 6	228.123 3
NC-4	白色固体 White solid	66	114~115	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ Na ([M+Na] ⁺)	302.080 5	302.080 7
NC-5	白色固体 White solid	86	163~164	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ Na ([M+Na] ⁺)	302.080 5	302.081 1
NC-6	白色固体 White solid	71	157~159	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ Na ([M+Na] ⁺)	302.080 5	302.081 3
NC-7	白色固体 White solid	63	151~152(154~156) ^[17]	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ Na ([M+Na] ⁺)	300.084 8	300.085 1
NC-8	白色固体 White solid	44	269~270(271~273) ^[17]	C ₁₅ H ₁₅ NO ₆ Na ([M+Na] ⁺)	328.079 7	328.079 6
NC-9	黄色固体 Yellow solid	92	153~154	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ Na ([M+Na] ⁺)	309.085 1	309.085 6
NC-10	黄色固体 Yellow solid	20	160~161	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ Na ([M+Na] ⁺)	329.075 0	329.075 4
NC-11	白色固体 White solid	53	178~179	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ Na ([M+Na] ⁺)	329.075 0	329.077 1
NC-12	白色固体 White solid	49	155~156 (154) ^[17]	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ Na ([M+Na] ⁺)	329.075 0	329.076 3
NC-13	白色固体 White solid	37	209~210	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ Na ([M+Na] ⁺)	327.132 1	327.132 5
NC-14	白色固体 White solid	24	183~184	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆ Na ([M+Na] ⁺)	344.111 0	344.111 5
NC-15	白色固体 White solid	31	150~151	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆ Na ([M+Na] ⁺)	344.111 0	344.111 9
NC-16	白色固体 White solid	18	197~198	C ₁₇ H ₂₁ NO ₇ Na ([M+Na] ⁺)	374.121 6	374.121 3
NC-17	白色固体 White solid	51	164~166	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₆ Na ([M+Na] ⁺)	343.090 6	343.091 1
NC-18	白色固体 White solid	55	184~186	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ Na ([M+Na] ⁺)	376.116 1	376.116 2
NC-19	白色固体 White solid	49	164~165	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ Na ([M+Na] ⁺)	388.116 1	388.116 5
NC-20	白色固体 White solid	45	251~253	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ Na ([M+Na] ⁺)	324.096 0	324.096 3

注:括号中的熔点数据为已知化合物的文献值。
Note: Values in bracket are melting point of known compounds presented in the literature.

表 2 化合物 NC-1~NC-20 的核磁共振氢谱和红外光谱数据
Table 2 ¹H NMR and IR data of NC-1—NC-20 compounds

化合物 Compound	¹ H NMR(500 MHz,DMSO- <i>d</i> ₆ /TMSO)	IR(KBr), ν /cm ⁻¹
NC-1	1.45~1.70(m,4H,H-1,2),2.57(s,3H,H-1'),2.90(dd, <i>J</i> =11.03,10.09 Hz,2H,H-4,5),4.60(d, <i>J</i> =4.73 Hz,1H,H-6),4.79(d, <i>J</i> =4.41 Hz,1H,H-3)	3 392,1 649,1 587,1 410,1 049
NC-2	0.88(t, <i>J</i> =7.25 Hz,3H,H-4'),1.23~1.32(m,2H,H-3'),1.32~1.40(m,2H,H-2'),1.42~1.63(m,4H,H-1,2),2.81~2.87(m,2H,H-1'),2.99(dd, <i>J</i> =6.31,6.31 Hz,2H,H-4,5),4.48(d, <i>J</i> =4.41 Hz,1H,H-6),4.74(d, <i>J</i> =4.10 Hz,1H,H-3),7.33(t, <i>J</i> =5.20 Hz,1H,H-9),11.89(br,s,1H,H-10)	3 303,1 693,1 646,1 432,1 252,
NC-3	1.02(dd, <i>J</i> =6.31,2.52 Hz,6H,H-2',3'),1.41~1.62(m,4H,H-1,2),2.78(dd, <i>J</i> =10.09,10.09 Hz,2H,H-4,5),3.76(dq, <i>J</i> =13.52,6.74 Hz,1H,H-1'),4.47(d, <i>J</i> =4.73 Hz,1H,H-6),4.72(d, <i>J</i> =4.10 Hz,1H,H-3),7.16(d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-9)	3 310,1 696,1 648,1 389,1 243
NC-4	1.53~1.68(m,4H,H-1,2),3.04(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.21(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.61~4.77(m,1H,H-6),4.78~4.93 (m,1H,H-3),7.06~7.19(m,2H,H-3',5'),7.20~7.28(m,1H,H-4')	3 299,1 701,1 660,1 617,1 191
NC-5	1.41~1.71(m,4H,H-1,2),2.97(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.07(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),4.66(d, <i>J</i> =4.41 Hz,1H,H-6),4.80(d, <i>J</i> =3.78 Hz,1H,H-3),6.85(td, <i>J</i> =8.43,2.36 Hz,1H,H-4'),7.22(d, <i>J</i> =8.20 Hz,1H,H-6'),7.29~7.36(m,1H,H-5'),7.57(d, <i>J</i> =11.66 Hz,1H,H-2'),9.95(s,1H,H-9)12.01(s,1H,H-10)	3 276,1 719,1 683,1 612,1 204
NC-6	1.45~1.69(m,4H,H-1,2),2.96(d, <i>J</i> =10.09 Hz,1H,H-4),3.05(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.65(d, <i>J</i> =4.10 Hz,1H,H-6),4.79(d, <i>J</i> =3.78 Hz,1H,H-3),7.13(t, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-2',6'),7.55(dd, <i>J</i> =8.83,5.04 Hz,2H,H-3',5'),9.73(s,1H,H-8),11.98(br,s,1H,H-7)	3 327,1 726,1 698,1 616,1 215
NC-7	1.42~1.74(m,4H,H-1,2),2.93(d, <i>J</i> =10.09 Hz,1H,H-4),3.02(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),4.62(d, <i>J</i> =3.78 Hz,1H,H-6),4.79(d, <i>J</i> =2.52 Hz,1H,H-3),6.68(d, <i>J</i> =8.20 Hz,2H,H-3',5'),7.30(d, <i>J</i> =8.51 Hz,2H,H-2',6'),9.13(br,s,1H,H-7'),9.36(s,1H,H-9),11.89 (br,s,1H,H-10)	3 414,1 732,1 655,1 617,1 192
NC-8	1.52~1.64(m,4H,H-1,2),2.98(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.11(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.68(d, <i>J</i> =4.41 Hz,1H,H-6),4.80(d, <i>J</i> =3.78 Hz,1H,H-3),7.66(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-2',6'),7.89(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-3',5'),10.05(s,1H,H-9),12.35(br,s,2H,H-10)	3 284,1 706,1 599,1 176,
NC-9	1.46~1.70(m,4H,H-1,2),3.00(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.09(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.69(d, <i>J</i> =2.52 Hz,1H,H-6),4.80(br,s,1H,H-3),7.74(s,2H,H-3',5'),7.77~7.79(m,2H,H-2',6'),10.20(s,1H,H-9),12.05(s,1H,H-10)	3 343,2 224,1 683,1 592,1 178

续表 2 Contiued table 2

化合物 Compound	¹ H NMR(500 MHz,DMSO- <i>d</i> ₆ /TMSO)	IR(KBr), <i>v</i> /cm ⁻¹
NC-10	1.46~1.72(m,4H,H-1,2),2.98(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-4),3.12(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.63~4.85(m,2H,H-3,6),7.60(t, <i>J</i> =8.20 Hz,1H,H-4'),7.82(d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-5'),7.90(d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-6'),8.65(br,s,1H,H-3'),10.28(br,s,1H,H-9),12.02~12.09(m,1H,H-10)	3 316,1 714,1 662,1 538,1 623,1 176
NC-11	1.45~1.70(m,4H,H-1,2),3.01(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-4),3.09(d, <i>J</i> =10.01 Hz,1H,H-5),4.67(br,s,1H,H-6),4.79(br,s,1H,H-3),7.19~7.30(m,2H,H-4',6'),7.39(d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-5'),7.96(br,s,1H,H-2'),9.91(br,s,1H,H-9)12.01(s,1H,H-10)	3 298,1 704,1 601,1 527,1 247
NC-12	1.48~1.70(m,4H,H-1,2),3.02(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.12(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),4.71(br,s,1H,H-6),4.81(br,s,1H,H-3),7.80(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-2',6'),8.22(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-3',5'),10.40(s,1H,H-9),12.09(br,s,1H,H-10)	3 312,1 710,1 678,1 599,1 343,1 172
NC-13	1.43~1.72(m,4H,H-1,2),2.84(s,6H,H-7',8'),2.92(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-4),3.02(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),4.62(d, <i>J</i> =4.10 Hz,1H,H-6),4.79(d, <i>J</i> =3.47 Hz,1H,H-3),6.68(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-3',5'),7.34(d, <i>J</i> =8.51 Hz,2H,H-2',6'),9.31(s,1H,H-9),11.79(br,s,1H,H-10)	3 302,1 722,1 671,1 602,1 321,1 167
NC-14	1.47~1.68(m,4H,H-1,2),2.94(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-4),3.05(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),3.71(s,6H,H-7',8'),4.63(d, <i>J</i> =3.47 Hz,1H,H-6),4.79(br,s,1H,H-3),6.20(br,s,1H,H-4'),6.80(s,2H,H-2',6'),9.67(s,1H,H-9),11.98(br,s,1H,H-10)	3 307,1 710,1 665,1 621,1 152,1 061
NC-15	1.58(br,s,4H,H-1,2),3.04(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-4),3.12(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),3.76(d, <i>J</i> =42.88 Hz,6H,H-7',8'),4.71(br,s,1H,H-6),4.89(br,s,1H,H-3),6.58(br,s,1H,H-4'),6.94(br,s,1H,H-3'),7.83(br,s,1H,H-6'),8.89(br,s,1H,H-9),12.10~12.40(m,1H,H-10)	3 417,1 720,1 617,1 222,1 161
NC-16	1.46~1.68(m,4H,H-1,2),2.94(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.05(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),3.62(s,3H,H-8'),3.74(s,6H,H-7',9'),4.57~4.65(m,1H,H-6),4.76~4.82(m,1H,H-3),6.94(s,2H,H-2',6'),9.66(s,1H,H-9),11.97~12.03(m,1H,H-10)	3 295,1 711,1 661,1 612,1 239,1 129
NC-17	1.59(br,s,4H,H-1,2),2.26(s,3H,H-7'),3.07(d, <i>J</i> =9.14 Hz,1H,H-4),3.15(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.74~4.79(m,1H,H-6),4.81~4.87(m,1H,H-3),7.42(s,1H,H-5'),7.67(d, <i>J</i> =8.20 Hz,1H,H-6'),7.80(d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-4'),9.29~9.35(m,1H,H-9),12.17~12.21(m,1H,H-10)	3 292,1 694,1 658,1 528,1 089
NC-18	1.48~1.69(m,4H,H-1,2),3.04(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.21(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.62~4.69(m,1H,H-6),4.77~4.82(m,1H,H-3),6.98(t, <i>J</i> =8.35 Hz,4H,H-3',5',7',12'),7.11(s,1H,H-10'),7.38(t, <i>J</i> =7.88 Hz,2H,H-9',11'),7.56(d, <i>J</i> =8.51 Hz,2H,H-2',6'),9.72(s,1H,H-9),11.99(br,s,1H,H-10)	3 300,1 719,1 676,1 611,1 174,1 025
NC-19	1.48~1.70(m,4H,H-1,2),3.00(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.13(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),4.66~4.72(m,1H,H-6),4.78~4.86(m,1H,H-3),7.54~7.60(m,2H,H-10',12'),7.64~7.69(m,1H,H-11'),7.70~7.73(m,2H,H-9',13'),7.74(s,4H,H-2',3',5',6'),10.15(s,1H,H-9),12.05(s,1H,H-10)	3 305,1 718,1 684,1 656,1 597,1 175
NC-20	1.42~1.70(m,4H,H-1,2),3.02(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.22(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),4.67(d, <i>J</i> =4.10 Hz,1H,H-6),4.80(d, <i>J</i> =3.15 Hz,1H,H-3),7.28(dd, <i>J</i> =5.36,2.84 Hz,2H,H-6',9'),7.61(br,s,2H,H-7',8'),10.15(s,1H,H-9),12.05(s,1H,H-10)	3 339,1 703,1 669,1 627,1 601,1 170

表 3 化合物 NC-1~NC-20 对小菜蛾的杀虫活性

Table 3 Insecticidal activity of compounds NC-1—NC-20 against <i>P. xylostella</i>					
化合物 Compound	质量浓度/(mg·L ⁻¹) Mass concentration	致死率/% Mortality	化合物 Compound	质量浓度/(mg·L ⁻¹) Mass concentration	致死率/% Mortality
NC-1	500	76.72	NC-12	500	1.73
NC-2	500	4.31	NC-13	500	55.56
NC-3	500	0.00	NC-14	500	25.00
NC-4	500	58.62	NC-15	500	17.24
NC-5	500	9.49	NC-16	500	22.42
NC-6	500	37.93	NC-17	500	0.00
NC-7	500	61.21	NC-18	500	4.31
NC-8	500	100	NC-19	500	6.90
	100	34.59	NC-20	500	10.53
NC-9	500	6.90	去甲斑蝥素	500	100
NC-10	500	100	Norcantharidin	100	24
	100	21.62	斑蝥素	500	100
NC-11	500	0.00	Cantharidin	100	100

3 结论与讨论

本研究合成的 20 种目标化合物均是由去甲斑蝥素与伯胺试剂发生酰化反应而得到的。由于酰化

反应属于亲核取代反应,当取代基空间位阻过大、取代苯环上有电负性较大的基团或电负性基团位于邻位时,产率降低;与文献[10]的方法相比,在对产物进行后处理时发现,当目标化合物极性与去甲斑蝥

素相比有较明显差异时,随着反应的不断进行,产物逐渐从溶剂中析出,在最后纯化产物时仅需用少量丙酮洗涤即可达到纯化的目的。

构效关系初步研究发现:当引入基团为脂肪族时,杀虫活性随着脂肪链的延长而减弱,其中 R 为甲基(NC-1)时对小菜蛾的杀虫活性最好;当引入基团为芳香环时,苯环上不同取代位点引入电负性不同的取代基会对杀虫活性产生较大影响;值得注意的是,Ar 为 $2\text{-C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ (NC-10) 时致死率为 100%,而 Ar 分别为 $3\text{-C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ (NC-11) 和 $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ (NC-12) 时却无杀虫活性或杀虫活性极低。综上所述,此类化合物与脂肪族基团空间位阻大小及苯环取代基团的电负性有关,有关其更深入的构效关系尚有待进一步研究。

志谢:西北农林科技大学大型仪器共享处的张宏利副教授与兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室的田瑄教授,在化合物波谱数据的测定与分析过程中提供了帮助,谨表谢忱。

[参考文献]

- [1] Voss G, Ramos G. Chemistry of crop protection: Progress and prospects in science and regulation [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2003: 3-5.
- [2] Nauen R, Denholm I. Resistance of insect pests to neonicotinoid insecticides: Current status and future prospects [J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2005, 58(4): 200-215.
- [3] Carrel J E, Eisner T. Cantharidin: Potent feeding deterrent to insects [J]. Science, 1974, 183(4126): 755-757.
- [4] Frenzel M, Dettner K, Wirth D, et al. Cantharidin analogues and their attractancy for ceretopogonid flies (Diptera: Ceratopogonidae) [J]. Experientia, 1992, 48(1): 106-111.
- [5] 李晓飞, 陈祥盛, 侯晓晖. 斑蝥素对 6 种害虫的毒杀作用 [J]. 贵州农业科学, 2008, 36(3): 65-66.
Li X F, Chen X S, Hou X H. The toxicity effect of cantharidin on six pests [J]. Guizhou Agricultural Sciences, 2008, 36(3): 65-66. (in Chinese)
- [6] 刘瑞瑞, 马 燕, 马志卿, 等. 斑蝥素对 11 种害虫的杀虫活性 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2010, 38(11): 181-185.
Liu R R, Ma Y, Ma Z Q, et al. Bioactivity of cantharidin against eleven pests [J]. Journal of Northwest A&F University: Natural Science Edition, 2010, 38(11): 181-185. (in Chinese)
- [7] 王梅英, 赵丽萍. 0.01% 斑蝥素水剂的气相色谱分析 [J]. 农药, 2008, 47(6): 436-437.
Wang M Y, Zhao L P. Determination of cantharidin 0.01% aqueous solutions by gas chromatograph [J]. Agrochemicals, 2008, 47(6): 436-437. (in Chinese)
- [8] 魏列新, 梁巧兰, 沈慧敏, 等. 1.5% 斑蝥素 AS 对粘虫的生物活

性 [J]. 农药, 2007, 46(4): 272-273.

Wei L X, Liang Q L, Shen H M, et al. Bioactivity of 1.5% cantharidin aqueous solution on armyworm [J]. Agrochemicals, 2007, 46(4): 272-273. (in Chinese)

- [9] 冯建雄, 张雅林. 1.0% 斑蝥素乳油对重要非靶标生物的安全性评价 [J]. 西北农业学报, 2007, 16(5): 275-278.
Feng J X, Zhang Y L. Safety evaluation of 1.0% cantharidin EC to non-target organisms [J]. Acta Agriculturae Boreali-Occidentalis Sinica, 2007, 16(5): 275-278. (in Chinese)
- [10] 郑胜礼, 张雅林, 安粉霞, 等. 斑蝥素与几种杀虫剂混配的增效作用 [J]. 植物保护学报, 2007, 34(1): 83-86.
Zheng S L, Zhang Y L, An F X, et al. The synergism of cantharidin mixture with some insecticides [J]. Acta Phytophylacica Sinica, 2007, 34(1): 83-86. (in Chinese)
- [11] 刁绍东, 王 菁, 顾明洁, 等. 天然源农药 0.1% 斑蝥素水溶剂的应用技术 [J]. 农药, 2003, 42(8): 36-37.
Diao S D, Wang J, Gu M J, et al. Study on applied techniques of natural watery pesticide 0.1% cantharidin [J]. Agrochemicals, 2003, 42(8): 36-37. (in Chinese)
- [12] Storck G, Tamelen E E V, Friedman L J, et al. A stereospecific synthesis of cantharidin [J]. Journal of the American Chemical Society, 1953, 75(2): 384-392.
- [13] Dauben W G, Kessel C R, Takemura K H. Simple, efficient total synthesis of cantharidin via a high-pressure Diels-Alder reaction [J]. Journal of the American Chemical Society, 1980, 102(2): 6893-6894.
- [14] 殷幼平, 靳贵晓. 芫菁体内斑蝥素的合成、转移盒生物学功能 [J]. 昆虫学报, 2010, 53(11): 1305-1313.
Yin Y P, Jin G X. Biosynthesis, transfer and biological function of cantharidin in blister beetles (Coleoptera: Meloidae) [J]. Acta Entomologica Sinica, 2010, 53(11): 1305-1313. (in Chinese)
- [15] 王雪梅, 陈祥盛, 李晓飞. 芫菁科昆虫的生物学特性及人工养殖研究概况 [J]. 贵州农业科学, 2007, 35(2): 140-143.
Wang X M, Chen X S, Li X F. Biological characteristic of Meloidae and its artificial feeding [J]. Guizhou Agricultural Sciences, 2007, 35(2): 140-143. (in Chinese)
- [16] 张 云, 李春民, 赵桂森. 去甲斑蝥素合成工艺的改进 [J]. 化学试剂, 2007, 19(11): 697-698.
Zhang Y, Li C M, Zhao G S. Improved synthesis of norcantharidin [J]. Chemical Reagents, 2007, 19(11): 697-698. (in Chinese)
- [17] Hill T A, Stewart S G, Gordon C P, et al. Norcantharidin analogues: Synthesis, anticancer activity and protein phosphatase 1 and 2A inhibition [J]. Chem Med Chem, 2008, 3(12): 1878-1892.
- [18] 刘 霞, 路永贵, 闫当萍. EXCEL 在农药毒力测定中的应用 [J]. 中国农学通报, 2009, 25(19): 206-208.
Liu X, Lu Y G, Yan D P. Application of EXCEL in calculating of toxicity for pesticide bioassay [J]. Chinese Agricultural Science Bulletin, 2009, 25(19): 206-208. (in Chinese)