

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.20130620.1622.028.html>

斑蝥素类化合物对小菜蛾胃毒作用的构效关系

刘中一, 孙文博, 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】**研究 25 种斑蝥素类化合物对小菜蛾胃毒活性的构效关系, 为开发高效、易得的斑蝥素类杀虫剂提供依据。**【方法】**以斑蝥素(I)为原料合成了斑蝥酸(II), 以去甲斑蝥素(III)为原料合成了去甲斑蝥酸(IV)、去甲斑蝥酰亚胺(V)、10 种 *N*-取代去甲斑蝥酰亚胺类化合物(VI)和 10 种 *N*-取代去甲斑蝥酰亚胺类化合物(VII), 其结构通过 ^1H NMR(核磁共振氢谱)和 HRMS(高分辨质谱)表征; 分别测定上述化合物对小菜蛾 3 龄幼虫的杀虫活性。**【结果】**25 种化合物中, I、II 的杀虫活性最高, LC_{50} 分别为 12.37 和 13.77 mg/L; 化合物 III、IV 的 LC_{50} 分别为 140.47 和 129.35 mg/L; V 在设定的最高质量浓度下未表现杀虫活性; 除 VI-8 外, VI 均未表现杀虫活性; VII 的活性均显著高于 VI, VII 中活性最好的是 VII-8, LC_{50} 为 134.43 mg/L。**【结论】**斑蝥素类化合物 4、5 位甲基的存在能极大地提高其杀虫活性; 开环(二羧酸)形式的斑蝥素类化合物具有较高的杀虫活性; 取代基的电负性与空间位阻效应对斑蝥素类化合物的杀虫活性有重要影响。

【关键词】 斑蝥素; 去甲斑蝥素; 衍生物; 杀虫活性; 构效关系

【中图分类号】 O629.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1671-9387(2013)07-0085-06

Structure-activity relationship of cantharidin-related compounds on stomach poisoning of *Plutella xylostella*

LIU Zhong-yi, SUN Wen-bo, 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 was to investigate the structure-activity relationship of 25 cantharidin-related compounds on stomach poisoning of *Plutella xylostella* L. to improve the study of pesticides using cantharidin. **【Method】** Cantharidic acid (II) was synthesized with cantharidin (I), while norcantharidic acid (IV), norcantharimide (V), *N*-substituted-norcantharimide analogues (VI) and *N*-substituted-norcantharimide acid analogues (VII) were synthesized with norcantharidin (III). The structures of all compounds were confirmed by ^1H NMR and HRMS. Insecticidal activities (stomach toxicities) of all compounds on *P. xylostella* L. were determined. **【Result】** Among all the compounds studied, I and II showed highest toxicities while III and IV had much lower toxicities, LC_{50} of I, II, III, and IV were 12.37, 13.77, 140.47 and 129.35 mg/L, respectively. V had no insecticidal activity. Insecticidal activities of VII were significantly higher than that of VI. The most toxic compound among VII was VII-8 with LC_{50} of 134.43 mg/L. **【Conclusion】** Toxicities of cantharidin-related compounds can be highly increased with the existence of methyl of bit-4 and 5. Ring-opened forms of cantharidin-related compounds with showed higher insecticidal

* [收稿日期] 2012-09-29

[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] 刘中一(1986—), 男, 山东青岛人, 硕士, 主要从事昆虫资源保护与利用研究。E-mail: zhy.liu@hotmail.com

[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。Tel: 029-87092190; E-mail: yalinzh@yahoo.com.cn

activities. Variation of electron cloud density and stereohindrance effect caused by substituent had important impact on the activities of cantharidin-related compounds.

Key words: cantharidin; norcantharidin; derivatives; insecticidal activity; structure-activity relationship

斑蝥素(Cantharidin)是一种广泛存在于茺菁科昆虫体内的萜类天然防御物质。据国内外研究报道,斑蝥素对鞘翅目、双翅目、膜翅目、半翅目、鳞翅目的一些昆虫,以及某些螨类均有毒杀作用^[1-3]。研究人员已从斑蝥素的制剂加工和对现有杀虫剂的增效作用等角度,探索了斑蝥素在害虫防治方面的实际应用,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^[4-8]。

由于斑蝥素的人工合成困难、生物合成途径尚未明确,目前获得斑蝥素的方式仍仅局限于从茺菁科昆虫中提取;然而,茺菁的大规模人工饲养技术尚不成熟,仅靠人工提取获得斑蝥素的高成本一直制约着以斑蝥素为有效成分的杀虫剂的产业化发展^[9-13]。在斑蝥素类似物中,去甲斑蝥素与斑蝥素的结构较为接近且易于合成,但其杀虫活性并不十分理想^[14]。因此,本研究对去甲斑蝥素进行了较有规律的化学修饰,合成了一系列 *N*-取代去甲斑蝥酰亚胺类化合物与 *N*-取代去甲斑蝥酰胺酸类化合物,并以斑蝥素和斑蝥酸为阳性对照进行了杀虫活性测定,以期了解斑蝥素类化合物杀虫活性的构效关系,为寻找易得且高效的斑蝥素类杀虫剂提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 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(TMSO)为内标,以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂),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)。

1.1.2 试剂 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%,其余试剂均为市售分析纯。

1.2 供试昆虫

小菜蛾(*Plutella xylostella* L.)系从中国科学院动物研究所引进的敏感品系,于西北农林科技大学昆虫博物馆资源昆虫实验室内((25±1)℃,

$RH=70\%\sim 80\%$,L:D=16:8)饲养,挑选大小均匀一致的 3 龄初期幼虫供试。

1.3 斑蝥素类化合物的合成

目标化合物的合成路线见图 1。

1.3.1 化合物 II 斑蝥酸的合成 向 100 mL 圆底烧瓶中加入 0.39 g(2 mmol)斑蝥素(化合物 I)和 25 mL 去离子水,回流条件下电磁搅拌,至反应液逐渐澄清后缓慢滴加 5 mL 0.9 mol/L 氢氧化钠水溶液,搅拌反应 2 h 后,停止加热,待反应液降至室温时,缓慢滴加 0.5 mol/L 盐酸溶液 9 mL,随着酸液的滴加,出现大量白色絮状物,抽滤,用甲醇重结晶。

1.3.2 化合物 III 去甲斑蝥素的合成 以顺丁烯二酸酐为原料,按张云等^[15]的方法合成。

1.3.3 化合物 IV 去甲斑蝥酸的合成 称取 1.0 g 化合物 III 加入到 15 mL 去离子水中,回流反应 8 h,停止加热,慢慢冷却至室温,析出白色固体,过滤,滤液再浓缩结晶。

1.3.4 化合物 V 去甲斑蝥酰亚胺的合成 依次将 1.0 g(5.95 mmol)化合物 III、0.22 g(3.57 mmol)尿素、1.4 mL(17.85 mmol)DMF 加入 50 mL 圆底烧瓶中,油浴加热至 135℃,待固体完全融化得清液后开启搅拌并升温至 160℃,回流反应 40 min 后,停止加热,静置至室温,抽滤,滤饼用少量去离子水洗涤,烘干。

1.3.5 *N*-取代去甲斑蝥酰亚胺类化合物 VI 的合成 参考 Hill 等^[16]的方法制备。

1.3.6 *N*-取代去甲斑蝥酰胺酸类化合物 VII 的合成 参考 Hill 等^[17]的方法制备。

1.4 斑蝥素类化合物杀虫活性的测定

参考中华人民共和国农业行业标准 NY/T 1154.14—2008 测定合成化合物对小菜蛾 3 龄幼虫的杀虫活性。所有待测化合物溶剂均为含体积分数 0.5%吐温-80 的混合溶剂,混合溶剂各组份体积比为 $V(\text{水}):V(\text{丙酮}):V(\text{DMSO})=20:19:1$ 。采用浸叶法,以混合溶剂为对照,每处理重复 4 次,每重复 30 头试虫。处理 48 h 后检查试虫死亡情况,用 Excel 以几率值分析法进行统计分析,计算毒力回归方程、相关系数 r 、 χ^2 、 LC_{50} 、 LC_{90} 及二者 95%置信区间^[18]。在 2 000 mg/L 下致试虫校正死亡率小于 50%的化合物,视其 $LC_{50}>2\ 000\text{ mg/L}$,无杀虫

活性。95%置信区间相交的化合物视为杀虫活性差异不显著^[19]。

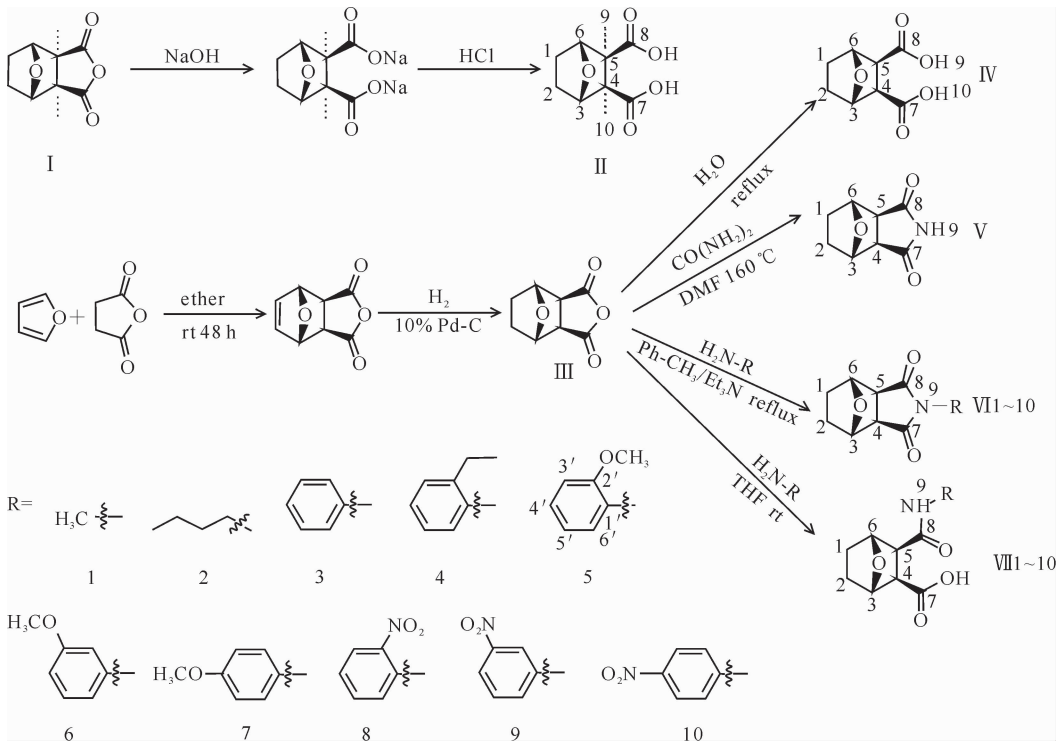


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of target compounds

2 结果与分析

2.1 斑蝥素类化合物的合成

在合成 *N*-取代去甲斑蝥酰亚胺类化合物的过程中,笔者尝试了不同的合成路线,如采用酸酐的(氨)胺解反应,但反应须在无水无氧条件下,200 °C 时才能完成,且产率低,后处理复杂。改用缚酸剂(三乙胺)时,条件温和(回流),反应完全,无副产物生成,产物易于纯化,产率高。对于第 2 条合成路线,缚酸剂(三乙胺)用量是控制反应的关键,三乙胺与去甲斑蝥素物质的量比应控制在 2 : 1 左右,用量太少,产率太低;用量太多,缚酸剂的量过高,则副产物增多。

2.2 斑蝥素类化合物的结构鉴定

目标化合物的核磁共振氢谱(¹H NMR)数据见表 1~3,理化和质谱数据见表 4。

2.3 斑蝥素类化合物对小菜蛾的杀虫活性

25 种斑蝥素类化合物(I~V, VI(1~10), VII(1~10))对小菜蛾 3 龄幼虫的杀虫活性见表 5。由表 5 可见,化合物 I、II 的杀虫活性最高,化合物 III、IV 的杀虫活性较低;去甲斑蝥酰亚胺(V)在本试验设定的最高质量浓度下未表现杀虫活性;除 VI-8 外, *N*-取代去甲斑蝥酰亚胺类化合物(VI)在本试验设定的最高质量浓度下均未表现杀虫活性; *N*-取代去甲斑蝥酰胺酸类化合物(VII)的杀虫活性变化较大,其中 VII-8 的杀虫活性最高,其 LC₅₀ 与 III、IV 的差异不显著。

表 1 化合物 II ~ V 的核磁共振氢谱数据

Table 1 ¹H NMR data of compounds II – V

化合物 Compound	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃ /TMSO)
II	1. 03(s, 6H, H-9, 10), 1. 44(d, <i>J</i> = 8. 51 Hz, 2H, H-1, 2, <i>exo</i>), 1. 76(d, <i>J</i> = 7. 88 Hz, 2H, H-1, 2, <i>endo</i>), 4. 53(brs, 2H, H-3, 6)
III	1. 66(d, <i>J</i> = 7. 57 Hz, 2H, H-1, 2, <i>exo</i>), 1. 92(d, <i>J</i> = 7. 88 Hz, 2H, H-1, 2, <i>endo</i>), 3. 21(s, 2H, H-4, 5), 5. 06(brs, 2H, H-3, 6)
IV	1. 48~1. 60(m, 4H, H-1, 2), 2. 92(s, 2H, H-4, 5), 4. 67(d, <i>J</i> = 2. 21 Hz, 2H, H-3, 6), 12. 05(brs, 2H, H-9, 10)
V	1. 60(d, <i>J</i> = 7. 57 Hz, 2H, H-1, 2, <i>exo</i>), 1. 87(d, <i>J</i> = 7. 57 Hz, 2H, H-1, 2, <i>endo</i>), 2. 93(brs, 2H, H-4, 5), 4. 92(brs, 2H, H-3, 6), 8. 33(brs, 1H, H-9)

表 2 化合物Ⅵ的核磁共振氢谱数据
Table 2 ¹H NMR data of compounds Ⅵ

化合物 Compound	¹ H NMR(500 MHz,CDCl ₃ /TMSO)
Ⅵ-1	1.58~1.64(m,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.83~1.90(m,2H,H-1,2, <i>endo</i>),2.89(s,2H,H-4,5),2.96(s,3H,H-1'),4.88(bris,2H,H-3,6)
Ⅵ-2	0.91(t, <i>J</i> =7.25 Hz,3H,H-4'),1.29(sxt, <i>J</i> =7.31 Hz,2H,H-3'),1.52(quin, <i>J</i> =7.41 Hz,2H,H-2'),1.60(d, <i>J</i> =7.25 Hz,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.86(d, <i>J</i> =7.88 Hz,2H,H-1,2, <i>endo</i>),2.86(s,2H,H-4,5),3.46(t, <i>J</i> =7.25 Hz,2H,H-1'),4.87(bris,2H,H-3,6)
Ⅵ-3	1.62~1.68(m,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.87~1.92(m,2H,H-1,2, <i>endo</i>),3.02(s,2H,H-4,5),4.95-5.02(m,2H,H-3,6),7.24~7.29(m,2H,H-3',5'),7.35~7.41(m,1H,H-4'),7.43~7.49(m,2H,H-2',6')
Ⅵ-4	1.09~1.20(m,3H,H-8'),1.63~1.72(m,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.88~1.96(m,2H,H-1,2, <i>endo</i>),2.38~2.51(m,2H,H-7'),3.04~3.13(m,2H,H-4,5),4.97~5.05(m,2H,H-3,6),6.97~7.09(m,1H,H-4'),7.27~7.33(m,1H,H-6'),7.38(quin, <i>J</i> =7.65 Hz,2H,H-3',5')
Ⅵ-5	1.65(d, <i>J</i> =7.25 Hz,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.90(d, <i>J</i> =7.88 Hz,2H,H-1,2, <i>endo</i>),3.00-3.10 (m,2H,H-4,5),3.76~3.82 (m,3H,H-7'),4.99(d, <i>J</i> =2.84 Hz,2H,H-3,6),6.97~7.05(m,2H,H-3',4'),7.06~7.17(m,1H,H-5'),7.39(t, <i>J</i> =7.72 Hz,1H,H-6')
Ⅵ-6	1.62~1.69(m,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.87~1.95(m,2H,H-1,2, <i>endo</i>),3.03(s,2H,H-4,5),3.81(s,3H,H-7'),5.00(bris,2H,H-3,6),6.78(s,1H,H-4'),6.84(d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-2'),6.94(dd, <i>J</i> =8.35,1.73 Hz,1H,H-6'),7.36 (t, <i>J</i> =8.04 Hz,1H,H-5')
Ⅵ-7	1.66 (d, <i>J</i> =7.25 Hz,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.90(d, <i>J</i> =8.20 Hz,2H,H-1,2, <i>endo</i>),3.02(s,2H,H-4,5),3.82(s,3H,H-7'),4.99 (bris,2H,2H,H-3,6),6.97(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-3',5'),7.17(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-2',6')
Ⅵ-8	1.68 (d, <i>J</i> =7.25 Hz,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.92(d, <i>J</i> =7.88 Hz,2H,H-1,2, <i>endo</i>),3.11~3.21(m,2H,H-4,5),4.96~5.06(m,2H,H-3,6),7.41(d, <i>J</i> =7.57 Hz,1H,H-4'),7.61(t, <i>J</i> =7.57 Hz,1H,H-5'),7.70~7.80 (m,1H,H-6'),8.18(d, <i>J</i> =8.20 Hz,1H,H-3')
Ⅵ-9	1.66~1.74(m,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.91~1.98(m,2H,H-1,2, <i>endo</i>),3.10(s,2H,H-4,5),4.99~5.06(m,2H,H-3,6),7.62~7.73(m,2H,H-2',4'),8.20~8.30(m,2H,H-5',6')
Ⅵ-10	1.66~1.73(m,2H,H-1,2, <i>exo</i>),1.94(d, <i>J</i> =8.20 Hz,2H,H-1,2, <i>endo</i>),3.10(s,2H,H-4,5),5.02(bris,2H,2H,H-3,6),7.57(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-2,6),8.33(d, <i>J</i> =8.51 Hz,2H,H-3',5')

表 3 化合物Ⅶ的核磁共振氢谱数据
Table 3 ¹H NMR data of compounds Ⅶ

化合物 Compound	¹ H NMR(500 MHz,DMSO- <i>d</i> ₆ /TMSO)
Ⅶ-1	1.45~1.70(m,4H,H-1,2),2.57(s,3H,H-1'),2.88~2.95 (m,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)
Ⅶ-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'),2.94~3.05(m,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(bris,1H,H-10)
Ⅶ-3	1.47~1.68(m,4H,H-1,2),2.93~3.12(m,2H,H-4,5),4.61~4.81(m,2H,H-3,6),7.03(t, <i>J</i> =7.41 Hz,1H,H-4'),7.29(t, <i>J</i> =7.72 Hz,2H,H-3',5'),7.54(d, <i>J</i> =7.88 Hz,2H,H-2',6'),9.67(s,1H,H-9),11.99(bris,1H,H-10)
Ⅶ-4	1.15(t, <i>J</i> =7.41 Hz,3H,H-8'),1.54~1.73(m,4H,H-1,2),2.58(q, <i>J</i> =7.57 Hz,2H,H-7'),3.06~3.15(m,2H,H-4,5),4.74(d, <i>J</i> =5.04 Hz,1H,H-6),4.87(d, <i>J</i> =3.47 Hz,1H,H-3),7.05~7.10 (m,1H,H-4'),7.13~7.22(m,2H,H-3',5'),7.66 (d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-6'),8.76(s,1H,H-9),12.21(bris,1H,H-10)
Ⅶ-5	152~1.72(m,4H,H-1,2),3.05~3.17(m,2H,H-4,5),3.83(s,3H,H-7'),4.71(d, <i>J</i> =5.04 Hz,1H,H-6'),4.89(d, <i>J</i> =3.47 Hz,1H,H-3'),6.86~6.93(m,1H,H-5'),7.02(d, <i>J</i> =4.10 Hz,2H,H-3',4'),8.11(d, <i>J</i> =7.88 Hz,1H,H-6'),8.87(s,1H,H-9),12.20(bris,1H,H-10)
Ⅶ-6	1.47~1.70(m,4H,H-1,2),2.95(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-4),3.07(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-5),4.64(d, <i>J</i> =4.41 Hz,1H,H-6),4.80(d, <i>J</i> =3.78 Hz,1H,H-3),6.61(dd, <i>J</i> =8.20,1.89 Hz,1H,H-4'),7.05(d, <i>J</i> =8.20 Hz,1H,H-6'),7.15~7.22(m,1H,H-5'),7.29(s,1H,H-2'),9.68(s,1H,H-9),11.99(bris,1H,H-10)
Ⅶ-7	1.46~1.69(m,4H,H-1,2),2.94(d, <i>J</i> =9.77 Hz,1H,H-4),3.03(d, <i>J</i> =9.46 Hz,1H,H-5),4.63(d, <i>J</i> =4.10 Hz,1H,1H,H-6),4.79(d, <i>J</i> =3.78 Hz,1H,1H,H-3),6.87(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-3',5'),7.44(d, <i>J</i> =8.83 Hz,2H,H-2',6'),9.51(s,1H,H-9),11.93(bris,1H,H-10)
Ⅶ-8	1.46~1.72(m,4H,H-1,2),2.98~3.12(m,2H,H-4,5),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(bris,1H,H-3'),10.28 (bris,1H,H-9),12.02~12.09(m,1H,H-10)
Ⅶ-9	1.45~1.70(m,4H,H-1,2),2.94~3.01(m,1H,H-4),3.03~3.09(m,1H,H-5),4.67(bris,1H,H-6),4.79(bris,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(bris,1H,H-2'),9.91(bris,1H,H-9)12.01 (s,1H,H-10)
Ⅶ-10	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(bris,1H,H-6),4.81 (bris,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 (bris,1H,H-10)

表 4 目标化合物的理化和质谱数据

Table 4 Physical and MS data of target compounds

化合物 Compound	物态(室温) State(r. t.)	产率/% Yield	熔点/℃ m. p.	ESI-MS <i>m/z</i>
II	白色固体 White solid	93	232~233	213.077 3 [M-1] ⁻
III	白色固体 White solid	84	116~117	191.042 3 [M+Na] ⁻
IV	白色固体 White solid	87	137~138	185.045 5 [M-1] ⁻
V	白色固体 White solid	88.5	186~188	190.047 4 [M+Na] ⁺
VI-1	白色固体 White solid	93	132~133	204.063 3 [M+Na] ⁺
VI-2	白色固体 White solid	89	80~81	246.110 1 [M+Na] ⁺
VI-3	白色固体 White solid	81	167~168	266.076 8 [M+Na] ⁺
VI-4	白色固体 White solid	78.5	122~123	294.120 8 [M+Na] ⁺
VI-5	白色固体 White solid	71	149~150	296.100 1 [M+Na] ⁺
VI-6	白色固体 White solid	79	147~148	296.101 5 [M+Na] ⁺
VI-7	白色固体 White solid	85	189~190	296.101 1 [M+Na] ⁺
VI-8	黄色固体 Yellow solid	52	179~181	311.062 3 [M+Na] ⁺
VI-9	黄色固体 Yellow solid	63	209~210	311.063 9 [M+Na] ⁺
VI-10	黄色固体 Yellow solid	70	203~204	311.067 1 [M+Na] ⁺
VII-1	白色固体 White solid	84	144~146	198.076 6 [M-1] ⁻
VII-2	白色固体 White solid	83.5	139~140	264.121 3 [M+Na] ⁺
VII-3	白色固体 White solid	76	164~165	284.091 0 [M+Na] ⁺
VII-4	白色固体 White solid	80	172~173	288.124 6 [M-1] ⁻
VII-5	白色固体 White solid	66	151~152	314.100 8 [M+Na] ⁺
VII-6	白色固体 White solid	73	165~166	314.098 3 [M+Na] ⁺
VII-7	白色固体 White solid	71	167~168	314.102 5 [M+Na] ⁺
VII-8	黄色固体 Yellow solid	47	155~156	329.075 4 [M+Na] ⁺
VII-9	黄色固体 Yellow solid	44	178~179	329.077 1 [M+Na] ⁺
VII-10	黄色固体 Yellow solid	54	156~157	329.076 3 [M+Na] ⁺

表 5 斑蝥素类化合物对小菜蛾 3 龄幼虫的杀虫活性

Table 5 Stomach toxicities of cantharidin-related compounds against 3rd-instar larvae of *P. xylostella* L.

化合物 Compound	毒力回归方程 Line fitting equation	<i>r</i>	χ^2	LC ₅₀ (95%置信区间)/ (mg·L ⁻¹) LC ₅₀ (95% CI)	LC ₉₀ (95%置信区间)/ (mg·L ⁻¹) LC ₉₀ (95% CI)
I	Y=-0.985 5+3.677 7X	0.99	2.26	12.37(10.90~14.04)	27.60(22.03~34.59)
II	Y=-0.573 1+3.886 6X	0.99	4.12	13.77(12.26~15.47)	29.43(22.69~38.17)
III	Y=-6.143 1+5.188 7X	0.97	5.26	140.47(126.10~156.48)	248.08(158.63~331.54)
IV	Y=-6.415 6+5.405 7X	0.98	4.27	129.35(118.59~141.10)	223.29(175.76~283.67)
V	—	—	—	>2 000	>2 000
VI-1	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-1	Y=-8.306 8+5.073 3X	0.99	6.17	419.69(381.77~461.38)	750.84(610.84~922.92)
VI-2	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-2	Y=-17.607 2+7.289 8X	0.98	6.21	1 262.42(1 183.29~1 346.84)	1 892.39(1 632.62~2 193.49)
VI-3	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-3	Y=-14.534 0+6.536 9X	0.98	3.40	973.29(903.40~1 048.59)	1 528.61(1 208.69~1 933.21)
VI-4	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-4	—	—	—	>2 000	>2 000
VI-5	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-5	Y=-10.356 3+5.412 8X	0.99	2.18	687.09(636.06~742.22)	1 185.18(947.50~1 482.48)
VI-6	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-6	Y=-10.845 3+5.611 4X	0.99	2.16	666.45(618.02~718.68)	1 127.61(922.98~1 377.61)
VI-7	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-7	Y=-10.583 7+5.491 0X	0.98	2.40	688.72(638.19~743.26)	1 178.80(946.35~1 468.36)
VI-8	Y=-27.809 6+10.533 3X	0.98	4.05	1 302.76(1 243.46~1364.89)	1 723.99(1 606.41~1 850.19)
VII-8	Y=-6.260 2+5.290 2X	0.99	3.57	134.43(122.21~147.87)	234.83(181.60~303.67)
VI-9	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-9	—	—	—	>2 000	>2 000
VI-10	—	—	—	>2 000	>2 000
VII-10	—	—	—	>2 000	>2 000

注:LC₅₀>2 000 mg/L 的化合物,除 LC₅₀值外,其他各项以“—”表示未得到实测数据。

Note:Items of compounds with LC₅₀ higher than 2 000 mg/L are shown as “—”.

2.4 斑蝥素类化合物杀虫活性的构效关系分析

根据表 5 中的数据并比较化合物结构,可以得出如下结论。

(1)4、5 位甲基的存在能极大地提高斑蝥素类化合物的杀虫活性。

(2)酸酐在生物体内易水解为二羧酸。将去甲斑蝥素结构中的五元环由酸酐转变为酰亚胺后,五元环不易水解打开。Ⅰ与Ⅱ、Ⅲ与Ⅳ的杀虫活性差异不显著;Ⅴ不表现杀虫活性;酰胺酸类化合物Ⅶ的杀虫活性远高于与其结构类似的酰亚胺类化合物Ⅵ。由此推断,五元环水解打开与否对斑蝥素类化合物的杀虫活性至关重要。

(3)化合物的杀虫活性随取代基空间位阻效应的增加而下降,如Ⅶ-1、Ⅶ-2、Ⅶ-3 和Ⅶ-4。

(4)除Ⅶ-9、Ⅶ-10 外,化合物Ⅶ的杀虫活性随苯环上基团电负性的增加而升高。Ⅶ-8 对小菜蛾 3 龄幼虫的胃毒活性($LC_{50}=134.43\text{ mg/L}$)与化合物Ⅲ去甲斑蝥素($LC_{50}=140.47\text{ mg/L}$)无显著差异。Ⅶ-8是惟一表现杀虫活性的酰亚胺类化合物。由此推断,苯环上基团的电负性可影响本研究中斑蝥素类化合物的杀虫活性,且亚氨基邻位基团电负性对杀虫活性的影响尤为明显。

3 讨 论

斑蝥素 4、5 位甲基的存在使其杀虫活性在众多斑蝥素类化合物中脱颖而出,但正是这 2 个甲基使斑蝥素的人工合成极其困难。通过构效关系分析发现,五元环水解打开与否对斑蝥素类化合物的杀虫活性至关重要,今后应着重研究酸酐型或开环型的斑蝥素类化合物。此外,*N*-取代去甲斑蝥酰胺酸类化合物(Ⅶ)的杀虫活性是取代基的空间位阻和电负性共同作用的结果,所以减小取代基的空间位阻效应并将高电负性基团引入合适的位点,是未来寻找高杀虫活性斑蝥素类化合物时必须考虑的问题。

志谢:西北农林科技大学大型仪器共享处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田瑄教授,在化合物波谱数据的测定与分析过程中提供帮助,谨此致谢。

[参考文献]

[1] 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: Natu-

ral Science Edition, 2010, 38(11): 181-185. (in Chinese)

[2] 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)

[3] Carrel J E, Eisner T. Cantharidin: Potent feeding deterrent to insects [J]. Science, 1974, 183(4126): 755-757.

[4] 王梅英,赵丽萍.0.01%斑蝥素水剂的气象色谱分析[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)

[5] 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)

[6] 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)

[7] 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)

[8] 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)

[9] Srork G, Tamelen E E V, Friedman L J, et al. Cantharidin: A stereospecific total synthesis [J]. Journal of the American Chemical Society, 1951, 73(9): 4501.

[10] Srork G, Tamelen E E V, Friedman L J, et al. Stereospecific synthesis of cantharidin [J]. Journal of the American Chemical Society, 1953, 75(2): 384-392.

[11] 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.

[12] 殷幼平,靳贵晓.芫菁体内斑蝥素的合成、转移和生物学功能[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)