

· 研究论文 ·

双呋喃二氢沉香呋喃醚类衍生物的合成及其杀虫活性

石新卫^a, 张继文^{* a b}, 郑绍军^a, 李圣坤^b, 吴文君^{a b}

(西北农林科技大学 ^a 农药研究所, ^b 理学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要: 以苦皮藤 *Celastrus angulatus* Max 提取物水解产物中的 1 β , 2 β , 4 α , 6 α , 8 β , 9 α , 12-七羟基- β -二氢沉香呋喃为起始原料, 与甲磺酰氯 (M_sCl) 反应后, 得到一结构新颖的双呋喃二氢沉香呋喃甲磺酸酯 (II), 并设计合成了 8 个新的双呋喃二氢沉香呋喃醚类衍生物 **21~28**, 其结构经核磁共振谱、质谱等方法鉴定。初步的杀虫活性测定结果表明: 化合物 **21~28** 对粘虫 *Mythimna separata* 3 龄幼虫具有较强的胃毒活性, 其中烯丙基醚和正基醚衍生物 (**25** 和 **26**) 在 20 mg/mL 的浓度下对粘虫 3 龄幼虫的校正死亡率分别为 66.7% 和 50.0%。

关键词: β -二氢沉香呋喃; 结构修饰; 醚类衍生物; 杀虫活性

中图分类号: S482.39

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)03-0282-05

Synthesis and Insecticidal Activity of the Ether Analogues of Dihydroagarofuran

SHI Xin-wei^a, ZHANG Ji-wen^{* a b}, ZHENG Shao-jun^a, LI Sheng-kun^b, WU Wen-jun^{a b}
(a. Institute of Pesticide, b. College of Science, Northwest A & F University, Yangling 712100 Shaanxi Province, China)

Abstract 4 α , 6 α -bihydroxy-8 α , 9 α -epoxy-1 β -methylsulfonyl-2 β , 12-ether was obtained by methylation from 1 β , 2 β , 4 α , 6 α , 8 β , 9 α , 12-heptahydroxy- β -dihydroagarofuran, a hydrolysis product of crude extract from *Celastrus angulatus* Max. and eight new β -dihydroagarofuran ether analogues were synthesized using 4 α , 6 α -bihydroxy-8 α , 9 α -epoxy-1 β -methylsulfonyl-2 β , 12-ether- β -dihydroagarofuran as starting material. The structures of these compounds were confirmed by NMR and MS spectral data. The preliminary bioassay results showed that compound **21~28** exhibited stomach toxicity against the third instar larvae of *Mythimna separata* and the mortality from derivative of allyl and n-butyl ether reached 66.7% and 50.0%, respectively at the concentration of 20 mg/mL.

Key words β -dihydroagarofuran; structure modification; ether analogue; insecticidal activity

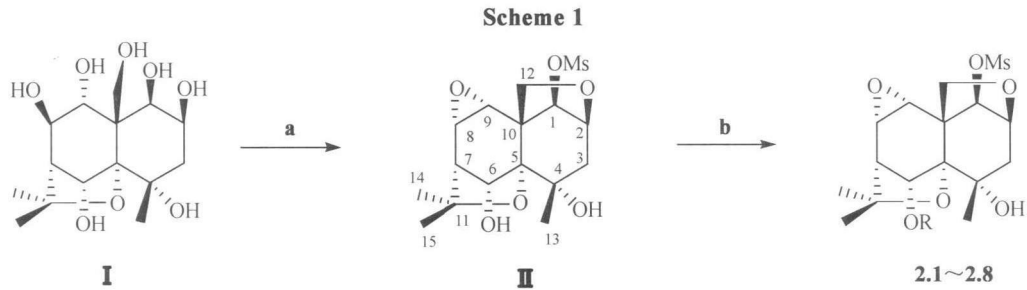
苦皮藤素 (celangulin) 是杀虫植物苦皮藤 *Celastrus angulatus* Max 中的主要杀虫活性成分, 是一类具有 β -二氢沉香呋喃倍半萜核心骨架的多元醇酯类化合物^[1-5]。为了进一步研究该类化合物的构效关系, 笔者以苦皮藤提取物水解产物中的 1 β , 2 β , 4 α , 6 α , 8 β , 9 α , 12-七羟基- β -二氢沉香呋喃

为起始原料, 与甲磺酰氯 (M_sCl) 反应后得到一结构新颖的双呋喃二氢沉香呋喃甲磺酸酯, 并以其为基础设计合成了 8 个新的醚类衍生物。初步的活性测定结果表明, 目标化合物对粘虫具有较强的胃毒作用, 其中毒症状与天然苦皮藤素类化合物非常相似。化合物的合成路线如下^[6]:

收稿日期: 2008-04-17; 修回日期: 2008-06-05.

作者简介: 石新卫 (1979-), 男, 陕西宝鸡人, 在读硕士, shixinwe@nwsiaf.edu.cn^{*} 通讯作者 (Author for correspondence); 张继文 (1976-), 男, 山东滕州人, 讲师, 主要从事天然产物化学研究. 联系电话: 029-87092191; E-mail: nwzjw@163.com

基金项目: 博士点基金 (20060712004) 资助; 国家自然科学基金 (30800729) 项目资助.



a) $\text{Mg}/\text{Pyr.}$, 0°C , 2 h 49.7%. b) 1) NaNH/THF , r t, 30 min 2) RX , r t 2 h

1 材料与方法

1.1 试虫及仪器、药剂

粘虫 *Mythimna separata* 3龄幼虫, 由西北农林科技大学农药研究所饲养室提供。

X4型显微熔点测定仪(温度未校正); Bruker Daltonics APEX II 49e (ESI) 高分辨质谱仪; LCQ Advantage MAX 质谱仪; Bruker AM-400 和 JEOL-500 核磁共振仪 (CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); Nicolet FT-R-20SX 红外光谱仪 (KBr 压片法)。

苦皮藤提取物水解产物 (1 β , 2 β , 4 α , 6 α , 8 β , 9 α , 12-七羟基- β -二氢沉香呋喃) 由西北农林科技大学农药研究所提供, 纯度 $\geq 98\%$; 其他试剂均为市售分析纯; 硅胶为青岛海洋化工厂产品, 薄层显色用质量分数为 7% 的硫酸乙醇溶液。

1.2 合成实验

1.2.1 化合物 II 的制备^[6] 称取 1 β , 2 β , 4 α , 6 α , 8 β , 9 α , 12-七羟基- β -二氢沉香呋喃 (I) 3.34 g (10 mmol) 于 50 mL 干燥的圆底烧瓶中, 搅拌下加 20 mL 无水吡啶使其溶解, 氮气保护, 用注射器缓缓加入重蒸甲磺酰氯 3.09 mL (约 40 mmol), 保持冰水浴下搅拌反应 2 h, 硅胶薄层层析监测至原料点消失。加入 1 mL 甲醇淬灭反应。产物在质量分数为 10% 的硫酸铜-乙酸乙酯 (体积比 1:1) 中分配, 有机相依次用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 脱溶后得到灰色固体 4.10 g。硅胶柱层析 ($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 1:4$) 分离得到 1.87 g 无色化合物 II, 熔点 $206\sim 208^\circ\text{C}$, 收率 49.7%。

1.2.2 醚类衍生物的合成 将 100 mg (约 0.25 mmol) 化合物 II 溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入 50 mg 氢氧化钠 (含量约 50%, 约 1 mmol), 搅拌 30 min, 缓慢滴加 5 mL (约含 0.30 mmol) 碘甲烷的四氢呋喃溶液, 约 20 min 滴毕。室温下反应 2 h, 硅胶薄层层析监测至原料点消失, 加入 5 mL 饱和氯化铵淬灭

反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 脱溶后得到灰白色固体 123 mg。经硅胶柱层析 ($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 1:1$) 分离得到 67.1 mg 无色晶体化合物 2.1, 熔点 $204\sim 206^\circ\text{C}$, 收率 64.8%。

同法合成了化合物 2.2~2.8

1.3 杀虫活性测定

采用载毒叶片法^[7]测定其对粘虫的胃毒活性。将供试样品用丙酮配成 20 mg/mL 的溶液, 用微量点滴器将 1 μL 丙酮药液涂到 0.5 cm \times 0.5 cm 的新鲜小麦叶片上制成载毒叶片, 对照组点滴等量丙酮。将饥饿 8 h 的 3 龄试虫置于直径为 5 cm 的培养皿中, 每皿一头虫, 每处理 30 头, 重复 3 次, 以湿纱布覆盖后置于 25°C 养虫室中, 48 h 后检查试虫死亡率, 观察试虫中毒症状。

2 结果与分析

2.1 化合物 II 的结构鉴定

化合物 II 的理化数据见表 1。

化合物 II 在 ESI-MS 谱中显示 m/z 377.1243 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{S}$, 计算值 377.1279 399.1055 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{SNa}$, 计算值 399.1090。可以确定其分子式为 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$ 与化合物 I 相比较在较高场 48.4, 48.9 多出两个碳, 形成了一个环氧乙烷结构片段 (其他波谱数据见表 2 和表 3)。IR 显示 3472 和 3432 cm^{-1} 有强吸收, 暗示化合物 II 含有羟基。各个位置的立体化学结构是根据起始原料 1 β , 2 β , 4 α , 6 α , 8 β , 9 α , 12-七羟基- β -二氢沉香呋喃 (化合物 I) 的立体结构来确定的。

2.2 目标产物醚类衍生物的结构鉴定

利用 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, DEPT, ESI-MS 等波谱技术并对照原料化合物 II 的谱图对合成的醚类化合物 2.1~2.8 进行了结构表征, 结果见表 2 和表 3。

表 1 二氢沉香呋喃衍生物的实验数据

Table 1 Experimental data for compounds II and 2 1~ 2 8

化合物 Compounds	分子式 Formula	ESM S [M + Na] ⁺	[α] _D ²⁰ / ^o (c /m g • mL ⁻¹)	收率 Yield (%)	熔点 m. p. / ^o C	R
II	C ₁₆ H ₂₄ O ₈ S	399 1	+ 25 (7. 8)	49. 7	206~ 208	H
2 1	C ₁₇ H ₂₆ O ₈ S	413 0	+ 10 (2. 0)	64. 8	204~ 206	CH ₃
2 2	C ₁₈ H ₂₈ O ₈ S	427 1	+ 17 (2. 2)	80. 5	204~ 206	CH ₂ CH ₃
2 3	C ₁₉ H ₃₀ O ₈ S	441 1	+ 21 (2. 4)	61. 4	180~ 182	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2 4	C ₁₉ H ₃₀ O ₈ S	441 1	+ 19 (2. 3)	39. 3	174~ 176	CH(CH ₃) ₂
2 5	C ₁₉ H ₂₈ O ₈ S	439 1	+ 13 (2. 3)	36. 5	176~ 178	CH ₂ CH=CH ₂
2 6	C ₂₀ H ₃₂ O ₈ S	455 0	+ 22 (2. 3)	67. 2	180~ 182	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2 7	C ₂₁ H ₃₄ O ₈ S	469 1	+ 19 (2. 3)	54. 6	130~ 132	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2 8	C ₂₃ H ₃₀ O ₈ S	489 1	+ 18 (2. 6)	86. 4	212~ 214	Bn

表 2 化合物II和 2 1~ 2 8的 ¹³C NMR数据 (δ , CDC l)Table 2 ¹³C NMR data of compounds II and 2 1~ 2 8 (δ , CDC l)

编号 (N α)	II	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5	2 6	2 7	2 8
1	85. 2	87. 5	87. 5	87. 5	86. 0	86. 8	87. 8	88. 8	87. 1
2	79. 4	79. 6	79. 6	79. 6	79. 6	79. 6	79. 6	79. 6	79. 6
3	44. 4	45. 7	45. 7	45. 6	46. 0	45. 9	45. 6	45. 6	45. 9
4	71. 9	70. 7	70. 9	70. 7	71. 7	70. 9	70. 9	70. 9	70. 8
5	89. 8	90. 2	90. 1	90. 2	90. 1	90. 3	90. 2	90. 2	90. 4
6	79. 4	85. 0	84. 9	84. 9	84. 8	79. 6	84. 9	84. 9	85. 0
7	56. 1	56. 5	56. 4	56. 4	56. 6	56. 4	56. 4	56. 4	56. 5
8	48. 9	49. 6	49. 5	49. 5	49. 5	49. 5	49. 5	49. 5	49. 5
9	48. 4	45. 8	44. 5	44. 4	45. 6	44. 5	44. 4	44. 4	44. 5
10	55. 5	56. 4	56. 4	56. 4	56. 6	56. 5	56. 4	56. 4	56. 4
11	79. 7	86. 0	85. 9	86. 0	85. 4	85. 9	86. 0	86. 0	85. 9
12	70. 5	70. 9	70. 7	70. 9	70. 7	70. 7	70. 7	70. 7	70. 7
13	24. 6	25. 5	25. 5	25. 6	25. 6	25. 3	25. 6	25. 6	25. 5
14	26. 6	25. 8	25. 8	25. 8	25. 8	25. 8	25. 8	25. 8	25. 8
15	30. 7	29. 8	29. 8	29. 7	29. 8	29. 8	29. 8	29. 7	29. 9
16	38. 2	38. 1	38. 1	38. 2	38. 1	38. 2	38. 0	38. 1	38. 2
1'		58. 2	65. 1	69. 6	71. 7	70. 4	69. 6	69. 9	71. 6
2'			15. 2	25. 6	23. 0	133. 3	31. 7	29. 3	136. 7(2C)
3'				11. 6	21. 3	118. 4	19. 6	28. 5	128. 8(2C)
4'							13. 9	22. 5	127. 8(2C)
5'								14. 1	

2 3 杀虫活性

供试化合物对粘虫 3龄幼虫的胃毒活性见表 4。结果表明,合成的 8个双呋喃二氢沉香呋喃醚类衍生物 2 1~ 2 8在 20 mg/mL的浓度下均有一定的杀虫活性(死亡率 15. 1% ~ 66. 7%),其中以烯丙基醚(2 5)和正丁基醚(2 6)活性较好,分别为 66. 7%和 50. 0%。

3 讨论

在由原料 I 合成中间体化合物 II 时,甲基磺

酰氯与羟基作用生成 1位、8位和 12位三取代的甲磺酸酯,在溶剂吡啶作用下,2位羟基氧上的孤对电子进攻 12位碳,9位羟基氧上孤对电子进攻 8位碳,甲磺酸根作为离去基团离去,形成中间体化合物 II,II再经氢化铝锂还原,得到前文中的关键中间体 S^[6],从而进一步确证了化合物 II 的结构。反应历程见 Scheme 2。

醚类衍生物 2 1~ 2 8与分离得到的苦皮藤素类化合物相比,形成了一个新的双呋喃二氢沉香呋喃分子骨架,脂溶性减小,与前文^[6]所得化合物相比,整体生物活性有所下降。因此在今后衍

生物合成中应保持 6 位取代基的大小 (烯丙基或正丁基), 设法增加分子整体亲脂性, 从而使其易于通过细胞膜与靶标作用, 提高其杀虫活性。

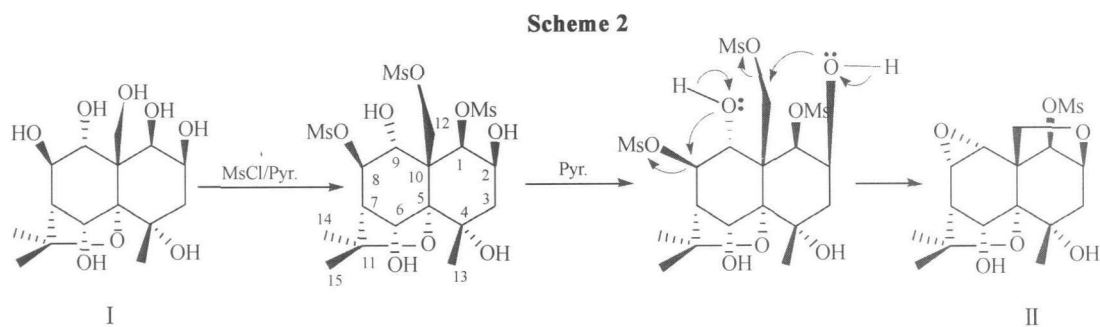


表 3 化合物 II 和 2.1~2.8 的 ^1H NMR 数据 (δ , CDCl_3)

Table 3 ^1H NMR data of compounds II and 2.1~2.8 (δ CDCl_3)

No	II	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
1	5.21 (s, 1H)	5.18 (s, 1H)	5.17 (s, 1H)	5.17 (s, 1H)	5.17 (s, 1H)	5.17 (s, 1H)	5.18 (s, 1H)	5.18 (s, 1H)	5.17 (s, 1H)
2	4.53 (d, 1H, J = 5.2 Hz)	4.51 (d, 1H, J = 5.6 Hz)	4.50 (d, 1H, J = 5.2 Hz)	4.51 (d, 1H, J = 5.7 Hz)	4.50 (d, 1H, J = 5.7 Hz)	4.50 (d, 1H, J = 5.2 Hz)	4.51 (d, 1H, J = 5.7 Hz)	4.50 (d, 1H, J = 5.2 Hz)	4.50 (d, 1H, J = 3 Hz)
3	1.65~1.69 2.13~2.18 (m, 2H)	1.68~1.71 2.08~2.12 (m, 2H)	1.68~1.72 2.08~2.12 (m, 2H)	1.67~1.72 2.08~2.12 (m, 2H)	1.63~1.76 2.08~2.12 (m, 2H)	1.68~1.71 2.10~2.14 (m, 2H)	1.68~1.72 2.09~2.18 (m, 2H)	1.68~1.72 2.08~2.12 (m, 2H)	1.65~1.72 2.10~2.17 (m, 2H)
6	4.18 (s, 1H)	3.75 (s, 1H)	3.96 (s, 1H)	3.72 (s, 1H)	3.82 (s, 1H)	3.82 (s, 1H)	3.72 (s, 1H)	3.72 (s, 1H)	3.84 (s, 1H)
7	2.62 (d, 1H, J = 5.6 Hz)	2.63 (d, 1H, J = 5.6 Hz)	2.62 (d, 1H, J = 5.2 Hz)	2.63 (d, 1H, J = 5.7 Hz)	2.55 (d, 1H, J = 5.7 Hz)	2.64 (d, 1H, J = 5.2 Hz)	2.62 (d, 1H, J = 5.7 Hz)	2.62 (d, 1H, J = 5.2 Hz)	2.59 (d, 1H, J = 3 Hz)
8	3.57~3.59 (1H, m)	3.52~3.53 (1H, m)	3.52~3.53 (1H, m)	3.52~3.53 (1H, m)	3.52~3.53 (1H, m)	3.52~3.53 (1H, m)	3.51~3.53 (1H, m)	3.51~3.53 (1H, m)	3.46~3.47 (1H, m)
9	2.79 (1H, d, J = 3.6 Hz)	2.83 (1H, d, J = 4.0 Hz)	2.83 (1H, d, J = 4.0 Hz)	2.83 (1H, d, J = 4.0 Hz)	2.83 (1H, d, J = 4.0 Hz)	2.83 (1H, d, J = 4.0 Hz)	2.82 (1H, d, J = 4.0 Hz)	2.81 (1H, d, J = 3.5 Hz)	2.80 (1H, d, J = 4.0 Hz)
12	3.93, 4.12 (2H, ABq, J = 9.6 Hz)	3.94, 4.12 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)	3.93, 4.11 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)	3.93, 4.11 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)	3.94, 4.10 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)	3.93, 4.10 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)	3.93, 4.10 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)	3.93, 4.11 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)	3.91, 4.04 (2H, ABq, J = 9.2 Hz)
13	1.75 (3H, s)	1.67 (3H, s)	1.68 (3H, s)	1.68 (3H, s)	1.67 (3H, s)	1.68 (3H, s)	1.68 (3H, s)	1.68 (3H, s)	1.67 (3H, s)
14	1.72 (3H, s)	1.64 (3H, s)	1.63 (3H, s)	1.63 (3H, s)	1.63 (3H, s)	1.64 (3H, s)	1.64 (3H, s)	1.64 (3H, s)	1.65 (3H, s)
15	1.56 (3H, s)	1.52 (3H, s)	1.53 (3H, s)	1.52 (3H, s)	1.51 (3H, s)	1.53 (3H, s)	1.52 (3H, s)	1.52 (3H, s)	1.54 (3H, s)
16	3.16 (3H, s)	3.15 (3H, s)	3.15 (3H, s)	3.15 (3H, s)	3.15 (3H, s)	3.15 (3H, s)	3.15 (3H, s)	3.13 (3H, s)	3.14 (3H, s)
4-OH	3.26 (s)	2.94	2.97	2.94	2.97	3.00	2.94	2.95	3.00
6-OH	4.10 (s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)
1'		3.63 (3H, s)	3.39~3.42 3.64~3.67 (2H, m)	3.30~3.34 3.62~3.68 (2H, m)	3.67~3.71 (1H, m)	3.52~3.53 4.13~4.15 (2H, m)	3.31~3.34 3.54~3.60 (2H, m)	3.29~3.34 3.53~3.59 (2H, m)	4.49~4.68 (2H, m)
2'			1.24~1.27 (3H, m)	1.55~1.75 (2H, m)	1.23~1.25 (6H, m)	5.91~5.94 (H, m)	1.52~1.72 (2H, m)	1.49~1.72 (2H, m)	7.26~7.37 (5H, m)
3'				1.17~1.28 (3H, m)		5.24, 5.36 (2H, m)	1.25~1.40 (2H, m)	1.49~1.72 (2H, m)	
4'							0.90~0.93 (3H, m)	1.25~1.33 (2H, m)	
5'								0.88~0.90 (3H, m)	

表 4 供试化合物在 20 mg/mL 浓度下对粘虫 3 龄幼虫的胃毒活性

Table 4 Insecticidal activity of the compounds against the 3rd instar *Mythimna separata* at the concentration of 20 mg/mL

化合物 Compounds	取食量 Feeding rate (%)	48 h 校正死亡率 48 h Corrected mortality (%)
II	100	0
2 1	75 0	15. 1
2 2	50 0	33. 3
2 3	37 5	25. 0
2 4	37 5	25. 0
2 5	29 1	66. 7
2 6	29 1	50. 0
2 7	37 5	16. 7
2 8	54 2	20. 8
对照(丙酮) Acetone	100	0

生物测定结果表明,合成的化合物 2 1~ 2 8 对粘虫表现出较强的胃毒活性,中毒症状与苦皮藤素相似:取食载毒叶片约 2 h 后,试虫被击倒,不能正常爬行,继而虫体扭曲,痉挛,最后上吐下泻,大量丧失体液而死亡。但对白纹伊蚊 *Eedes albopictus* 在 300 mg/L 浓度下没有明显的毒杀活性,说明该化合物对昆虫的毒杀作用具有一定的选择性。这类双呋喃二氢沉香呋喃醚类衍生物与苦皮藤素类化合物是否具有相同的作用机理和靶标,有待进一步研究证实。

致谢: 贵州大学宋宝安教授和兰州大学田暄教授分别协助测定化合物的核磁数据和旋光数据, 中国农业大学王明安教授协助确定化合物结构, 在此一并致谢。

参考文献:

- [1] WU Wen-jun (吴文君), WANG Ming-an (王明安), ZHU Jing-bo (朱靖博), et al. 杀虫植物苦皮藤毒杀成分的研究 [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2002, 22(9): 631-637.
- [2] WU Wen-jun (吴文君), WANG Ming-an (王明安), ZHU Jing-bo (朱靖博), et al. Five New Insecticidal Sesquiterpenoids from *Celastrus angulatus* [J]. *J Nat Prod*,

2001, 64(3): 364-367.

- [3] WU Wen-jun (吴文君), WANG Ming-an (王明安), ZHU Jing-bo (朱靖博), et al. Insecticidal Sesquiterpene Polyol Esters from *Celastrus angulatus* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(8): 1183-1187.
- [4] WU Wen-jun (吴文君), TU Y Q, LIU H X, et al. Celangulin II, III and IV: New Insecticidal Sesquiterpenoids from *Celastrus angulatus* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(9): 1294-1298.
- [5] ZHANG Ji-wen (张继文), WU Wen-jun (吴文君), TIAN Xuan (田暄). 苦皮藤素类似物的合成与结构鉴定 [J]. *Chin J Pestic Sci (农药学报)*, 2004, 6(3): 21-25.
- [6] SHAO Yan-lian (邵严亮), ZHANG Ji-wen (张继文), WU Wen-jun (吴文君). 二氢沉香呋喃醚类衍生物的合成及其杀虫活性 [J]. *Chin J Pestic Sci (农药学报)*, 2007, 9(1): 14-18.
- [7] WU Wen-jun (吴文君). *Introduction to Experiment of Chemical Plant Protection (植物化学保护实验技术导论)* [M]. Xi'an (西安): Shaanxi Sci Tech Press (陕西科技出版社), 1987: 85-87.

(Ed JIN S H)