

· 研究论文 ·

20-(S)-喜树碱 7-C-取代衍生物的合成及 杀松材线虫活性研究

张绍勇¹, 陈安良^{1,2}, 张旭¹, 张立钦^{*1,2}

(1. 浙江农林大学 林业与生物技术学院 浙江 临安 311300;
2. 亚热带森林培育国家重点实验室培育基地 浙江 临安 311300)

摘要: 为研究喜树碱(CPT)类化合物的杀线虫活性,以喜树碱为原料,经烷基化、氧化、酯化等步骤合成了13个7-C-取代的20-(S)-喜树碱衍生物,其中化合物**14**未见文献报道,所有衍生物的结构经红外光谱(FT-IR)、核磁共振氢谱(¹H NMR)和液-质联用(LC-MS)等分析手段进行了表征。采用浸渍法测定了化合物对松材线虫 *Bursaphelenchus xylophilus* 的毒杀活性。结果表明:与母体化合物喜树碱相比,7-C-取代的20-(S)-喜树碱衍生物具有更强的杀线虫活性,其中化合物7-苄基喜树碱、7-甲酰基喜树碱、7-苯甲酰氧甲基喜树碱在24 h的致死中浓度(LC₅₀值)分别为2.28、2.21和1.37 mg/L,明显高于母体化合物喜树碱的LC₅₀值12.18 mg/L。

关键词: 喜树碱; 喜树碱衍生物; 松材线虫; 杀线虫活性

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2011.02.05

中图分类号: S482.51 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2011)02-0127-06

Nematocidal activity against pine wood nematode (*Bursaphelenchus xylophilus*) of 7-C-substituted 20-(S)-camptothecins

ZHANG Shao-yong¹, CHEN An-liang^{1,2}, ZHANG Xu¹, ZHANG Li-qin^{*1,2}

(1. School of Forestry and Biotechnology Zhejiang Agriculture and Forestry University Lin'an 311300 Zhejiang Province China;
2. The Nurturing Station for the State Key Laboratory of Subtropical Silviculture Lin'an 311300 Zhejiang Province China)

Abstract: In an attempt to find the nematocidal activity against *Bursaphelenchus xylophilus* of 20-(S)-camptothecin derivatives, a series of 7-C-substituted 20-(S)-camptothecin derivatives were synthesized via a simple modification, and their structures were identified by FT-IR, LC-MS and ¹H NMR, among these compounds **14** is a novel compound. The nematocidal activity was tested by the immersion method and the results showed that these compounds exhibited more potent nematocidal activity than 20-(S)-camptothecin especially the compounds **6**, **9** and **12** which LC₅₀ values were 2.28, 2.21 and 1.37 mg/L respectively after 24 h.

Key words: camptothecin; camptothecin derivative; *Bursaphelenchus xylophilus*; nematocidal activity

收稿日期: 2010-09-06; 修回日期: 2010-10-30.

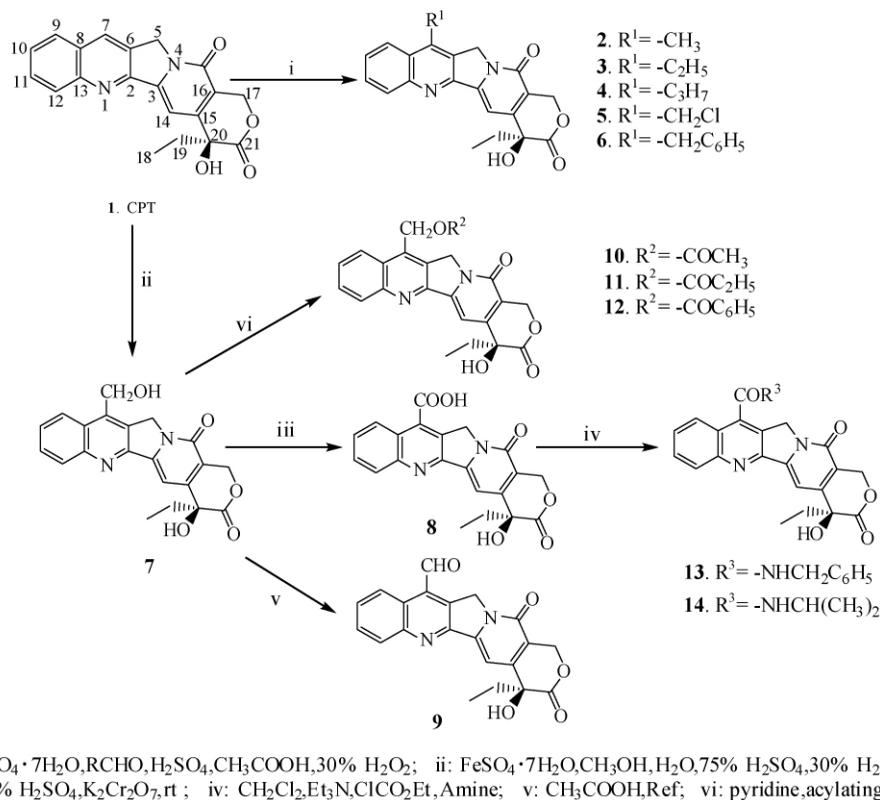
作者简介: 张绍勇(1985-), 男, 山东人, 硕士研究生, E-mail: 1zhangshaoyong@163.com; * 通讯作者(Author for correspondence): 张立钦(1962-), 男, 浙江人, 博士, 教授, 主要从事森林病虫害防治研究, 电话: 0571-63740281, E-mail: zhangliqin@zafu.edu.cn

基金项目: 浙江省重大招标项目(2008C02007-4); 浙江省新苗人才计划项目(091401)。

对植物源杀线虫剂的研究始于 20 世纪 80 年代,至今已报道具有杀线活性的植物有 40 多科近 100 种^[1],其中拮抗松材线虫的植物主要有松科^[2]、豆科^[3-5]、菊科、大戟科和胡椒科等^[6]。喜树 *Camptotheca acuminata* Decaisne 为珙桐科乔木,是我国特有树种,为一种古老、优良的杀虫植物^[1]。20-(S)-喜树碱作为喜树体内的一种生物碱^[7],具有杀虫、抑菌、抗肿瘤等多种生物活性^[8]。Borkovec 等^[9-10]研究发现,喜树碱是一种潜在的不育剂,对家蝇具有较强的不育效果;周石涓等^[11]研究发现,喜树碱以 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量作用于松毛虫雄蛾,与雌蛾交尾后其不育率达 80.88%;马建义等^[12-13]的研究结果表明:喜树碱对稻飞虱 *Nilaparvata lugens*、二

化螟 *Chilo suppressalis* 和甘蓝蚜虫 *Brevicoryne brassicae* 具有较高的杀虫活性。0.2% 的喜树碱乳油对甘蓝蚜虫、稻飞虱和二化螟的 LC_{50} 和 LC_{90} 值分别为 0.1 ~ 0.6 mg/L 和 0.4 ~ 5.0 mg/L;此外,张立钦等^[14]的研究结果表明,喜树碱对黄瓜白粉病、黄瓜霜霉病及水稻纹枯病具有较高的抑制活性。

喜树碱为 A、B、C、D、E 5 个环相连的平面共轭结构,其水溶性不高,可能对其生物活性有一定的影响。为了寻求水溶性好、并具有高活性的新化合物,笔者对 20-(S)-喜树碱进行了结构修饰,经过烷基化、氧化、酯化等步骤合成了 13 个 7-C-取代的 20-(S)-喜树碱衍生物,其中化合物 14 是未见文献报道的新化合物。合成路线见 Scheme 1。



Scheme 1

采用浸渍法测定了所有衍生物对松材线虫的毒杀活性,这是首次报道喜树碱衍生物在杀线虫方面的应用。

1 材料与方法

1.1 仪器和药剂

X-4 数字显微熔点测定仪(温度未经校正); NIC-5DX 型红外光谱仪(KBr 压片法); Bruker AM-400 核磁共振波谱仪(以氘代氯仿为溶剂,以四甲基

硅烷为内标); Esquire6000 液-质联用仪。

20-(S)-喜树碱(CPT)(四川省江源天然产物有限公司)经高效液相色谱仪分析其纯度为 97%;其他试剂均为分析纯。

1.2 喜树碱衍生物的合成

化合物 2 ~ 6 的合成通法:在文献[15-18]方法的基础上加以改进。以化合物 2 的合成例。在 100 mL 圆底烧瓶中,先加入 20-(S)-喜树碱(CPT) 100 mg,然后依次加入 200 mg $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、

5.7 mL 去离子水和 0.2 mL 乙醇, 冰水浴冷却下搅拌, 逐滴加入浓硫酸至 20-(S)-喜树碱全部溶解, 再缓慢滴加 0.5 mL 质量分数为 30% 的双氧水, 室温搅拌反应 3 h, 反应全程用硅胶薄层层析法(氯仿-乙酸乙酯 = 5:1, 体积比) 监测。反应结束后, 将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用氯仿(100 mL × 3) 萃取, 合并萃取液, 用质量分数为 5% 的碳酸氢钠水溶液洗至中性, 干燥, 减压浓缩, 残余物进行减压硅胶柱层析, 以乙酸乙酯-氯仿(1:4, 体积比) 混合溶液洗脱, 得黄色固体 7-甲基喜树碱 21.1 mg, 收率 21.1% (文献值^[15] 17%)。

采用类似的合成方法, 将合成化合物 2 时的烷基化试剂乙醇换为相应的醛, 分别得到化合物 3 ~ 6: 7-乙基/7-丙基/7-氯甲基/7-苄基喜树碱, 收率分别为 55.8% (文献值^[16] 40%)、53.1% (文献值^[17] 35%)、52.4% (文献值^[18] 37%) 和 43.0% (文献值^[18] 33%)。

中间体 7-羟甲基喜树碱(7) 的合成: 参照文献[17]方法进行, 得黄色粉末状产物 872.2 mg, 收率 87.2% (文献值^[17] 82%)。

化合物 7-羧基喜树碱(8) 的合成: 参照文献[18]的方法。在 50 mL 圆底烧瓶中, 先加入 100 mg 已溶于 10 mL 质量分数为 75% 硫酸的化合物 7, 冰水浴冷却下搅拌, 逐滴加入 0.15 g 已溶于质量分数为 75% 硫酸的重铬酸钾, 室温搅拌 3 h 后停止反应。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用质量分数为 5% 的碳酸氢钠水溶液洗至中性, 析出固体, 抽滤, 得土黄色粗产物, 干燥, 硅胶柱层析(甲醇-氯仿 = 1:19, 体积比) 分离, 得到黄色固体产物 67.2 mg, 收率 67.2% (文献值^[18] 56%)。

化合物 9 ~ 12 的合成: 参照文献[17]的方法进行, 分别得 7-甲酰基/7-乙酰氧甲基/7-丙酰氧甲基/7-苯甲酰氧甲基喜树碱(9 ~ 12), 收率分别为 55.4% (文献值^[17] 45%)、76.5% (文献值^[17] 71%)、81.4% (文献值^[17] 75%) 和 55.2% (文献值^[17] 51%)。

化合物 13 的合成: 参照文献[18]的方法进行, 得黄色粉末状产物 7-苄基羧基喜树碱 41.0 mg, 收率 67.5% (文献值^[18] 65%)。

化合物 14 的合成: 参照文献[18]的方法进行。在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 60 mg 化合物 8 溶于 14 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺中, 冰浴搅拌下逐滴加入 0.1 mL 氯甲酸乙酯, 30 min 后加入 0.1 mL 异丙胺类化合物, 室温搅拌 3.5 h, 反应结束后, 浓缩反应液至干, 硅胶柱层析(丙酮-甲醇 = 1:4, 体积比) 分离得

黄色粉末状产物 7-异丙基羧基喜树碱 48.2 mg, 收率 78.7%。

1.3 杀线虫活性测定

1.3.1 松材线虫的分离与鉴定 从病死马尾松(浙江省有害生物检验检疫局提供) 树干上钻取木屑, 采用贝尔曼漏斗法^[19] 分离松材线虫 *Bursaphelenchus xylophilus*, 作为线虫虫源。采用番茄灰葡萄孢 *Botrytis cinerea* 进行室内培养。将番茄灰葡萄孢接种于 PDA 平板中央, 25 °C 下培养至菌丝长满平板, 接种松材线虫, 继续在 25 °C 下恒温培养 7 d, 将载有线虫的培养基挑出, 放入漏斗中, 用无菌水将线虫洗出, 离心、消毒、浓缩, 配制成每 mL 含 2 500 条左右的线虫悬液, 备用。

1.3.2 杀线虫活性测定 采用浸渍法^[20-21]。将 10 mg 喜树碱及其衍生物 2 ~ 14 分别溶解于 100 mL 丙酮中, 配制成质量浓度为 100 mg/L 的药液, 取其 1 mL 再用丙酮分别稀释成 1、5、10、20 和 50 mg/L 的供试药液。各取 10 μL 供试药液置于 96 孔培养板中, 加入 90 μL 松材线虫悬浮液。以溶剂为空白对照。每个浓度为一处理, 每处理重复 3 次。将培养板置于 25 °C 恒温箱中, 于处理后 24 h 检查松材线虫的存活和死亡数, 计算死亡率和校正死亡率。用几率值分析法计算各化合物的毒力回归方程、LC₅₀ 值、95% 置信限和相关系数。

1.3.3 线虫死活判定方法 凡运动者或虫体呈“S”形、卷曲形、波浪形、螺旋形者均判为活虫; 凡不运动且虫体呈“J”形或“C”形, 或者虫体僵直、体壁无折光性者均判为死虫^[22]。

2 结果与分析

2.1 喜树碱衍生物的光谱数据分析

采用红外光谱 (FT-IR)、核磁共振氢谱 (¹H NMR)、液-质联用 (LC-MS) 等分析手段对所有合成的目标化合物的结构进行了表征, 尽管化合物 2 ~ 13 为已知物, 但文献中报道的部分化合物的结构鉴定数据并不完整, 故表 1 中列出了所有目标物的熔点(文献值)、IR、LC-MS 和元素分析数据; 表 2 列出了文献报道中表征不全的部分化合物的氢谱数据。

2.2 喜树碱衍生物对松材线虫的毒杀活性

毒力测定结果见表 3。与母体化合物相比, 不同结构的化合物所表现出的杀线虫活性有显著差异, 除化合物 7-甲基喜树碱(2) 外, 其他衍生物均具有较强的杀线虫活性, 其中化合物 7-苯甲酰氧甲基

喜树碱(12)的活性最强,其 LC_{50} 值为1.37 mg/L,而化合物7-丙基喜树碱(4)和7-乙酰氧甲基喜树碱(10)与母体化合物的活性相当。

在50 mg/L下,化合物3、5、6、7、9和13 24 h对

松材线虫的毒杀活性均在90%以上,其他化合物的活性也在80%以上(化合物2除外),其杀线虫效果高于已报道的各种植物源杀线虫物质的作用效果^[6,23]。

表1 20-(S)-喜树碱衍生物的红外光谱、质谱及元素分析数据

Table 1 IR, MS and elemental analysis data of 20-(S)-camptothecin derivatives

化合物 Compounds	熔点(文献值) m. p. (Ref.) / °C	红外光谱 IR(KBr) ν/cm^{-1}	质谱 m/z	元素分析 Elemental analysis(Calcd.) /%		
				C	H	N
2	280 ~ 281(281 ^[15])	3 430, 1 751, 1 650, 1 603	362	69.42(69.60)	4.92(5.00)	7.76(7.73)
3	260 ~ 261(258 ~ 161 ^[16])	1 750, 1 650, 1 595	376	70.37(70.20)	5.35(5.36)	7.39(7.44)
4	260 ~ 261(261 ^[18])	1 745, 1 650, 1 600	390	70.90(70.75)	5.65(5.68)	7.12(7.18)
5	261 ~ 262(259 ~ 261 ^[18])	1 770, 1 665, 1 605	396	63.32(63.56)	4.60(4.32)	7.27(7.06)
6	263 ~ 265(265 ~ 266 ^[18])	3 360, 1 735, 1 650, 1 590	438	73.81(73.96)	5.02(5.06)	6.44(6.39)
7	275 ~ 277(274 ~ 276 ^[17])	1 770, 1 665, 1 605	378	66.02(66.66)	4.61(4.79)	7.57(7.40)
8	280 ~ 281(280 ^[18])	1 760, 1 650, 1 595	392	64.38(64.28)	4.02(4.11)	7.44(7.14)
9	259 ~ 261(256 ~ 260 ^[17])	1 750, 1 690, 1 655, 1 600	376	64.25(64.02)	4.19(4.28)	7.02(7.08)
10	278 ~ 279(277 ~ 279 ^[17])	1 770, 1 650, 1 595	420	65.36(65.71)	4.73(4.79)	6.43(6.66)
11	279 ~ 280(278 ~ 280 ^[17])	1 740, 1 655, 1 595	434	66.37(66.35)	5.07(5.10)	6.33(6.45)
12	298 ~ 299(298 ^[17])	1 770, 1 730, 1 675, 1 610	482	69.35(69.70)	4.81(4.60)	5.81(5.81)
13	268 ~ 269(267 ~ 270 ^[18])	1 740, 1 655, 1 590	481	69.65(69.84)	4.90(4.81)	8.77(8.73)
14	283 ~ 285	1 745, 1 650, 1 594	433	66.78(66.50)	5.22(5.35)	9.48(9.69)

表2 20-(S)-喜树碱衍生物的¹H NMR数据

Table 2 ¹H NMR data of 20-(S)-camptothecin derivatives

化合物 Compounds	¹ H NMR(CDCl ₃) δ
2	0.91(t, $J=8$ Hz, 3H, C ₁₈ -CH ₃), 1.87(q, $J=8$ Hz, 2H, C ₁₉ -CH ₂), 2.79(s, 3H, C ₇ -CH ₃), 5.26(s, 2H, C ₅ -CH ₂), 5.41(s, 2H, C ₁₇ -CH ₂), 6.43(s, 1H, C ₂₀ -OH), 7.33(s, 1H, C ₁₄ -CH), 7.57-8.32(m, 4H, C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ -CH)
5	0.89(t, $J=7$ Hz, 3H, C ₁₈ -CH ₃), 1.88(q, $J=7$ Hz, 2H, C ₁₉ -CH ₂), 4.27(s, 2H, C ₇ -CH ₂ Cl), 5.40(s, 2H, C ₅ -CH ₂), 5.80(s, 2H, C ₁₇ -CH ₂), 6.50(s, 1H, C ₂₀ -OH), 7.33(s, 1H, C ₁₄ -CH), 7.60-8.21(m, 4H, C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ -CH)
6	1.03(t, $J=8$ Hz, 3H, C ₁₈ -CH ₃), 1.89(q, $J=8$ Hz, 2H, C ₁₉ -CH ₂), 4.58(s, 2H, C ₇ -CH ₂ , C ₆ H ₅), 5.14(s, 2H, C ₅ -CH ₂), 5.26(d, 1H, $J=16$ Hz, C ₁₇ -CH), 5.73(d, 1H, $J=16$ Hz, C ₁₇ -CH), 7.00-7.34(m, 5H, C ₇ -CH ₂ , C ₆ H ₅), 7.68(s, 1H, C ₁₄ -CH), 7.55-8.23(m, 4H, C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ -CH)
8	0.91(t, 3H, $J=7$ Hz, C ₁₈ -CH ₃), 1.90(q, 2H, $J=7$ Hz, C ₁₉ -CH ₂), 5.31(s, 2H, C ₅ -CH ₂), 5.41(s, 2H, C ₁₇ -H ₂), 6.50(s, 1H, C ₂₀ -OH), 7.30(s, 1H, C ₁₄ -CH), 7.65-8.84(m, 4H, C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ -CH)
11	1.05(t, 3H, $J=7$ Hz, C ₁₈ -CH ₃), 1.18(t, $J=7$ Hz, 3H, C ₇ -CH ₂ OCO CH ₂ CH ₃), 1.91(q, $J=7$ Hz, 2H, C ₁₉ -CH ₂), 2.47(q, $J=7$ Hz, 2H, C ₇ -CH ₂ OCO CH ₂ CH ₃), 5.28(d, $J=17$ Hz, 1H, C ₁₇ -H), 5.70(d, $J=17$ Hz, 1H, C ₁₇ -CH), 5.44(s, 2H, C ₅ -CH ₂), 5.71(s, 2H, C ₇ -CH ₂), 7.63(s, 1H, C ₁₄ -CH), 7.70-8.30(m, 4H, C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ -CH)
12	1.09(t, 3H, $J=8$ Hz, C ₁₈ -CH ₃), 1.93(q, 2H, $J=8$ Hz, C ₁₉ -CH ₂), 5.55(4H, brs), 5.92(s, 2H, C ₁₇ -CH ₂), 7.47(s, 1H, C ₁₄ -CH), 7.54-8.30(9H, m, C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ -CH; C ₇ -CH ₂ OCO C ₆ H ₅)
14	0.89(t, 3H, $J=7$ Hz, C ₁₈ -CH ₃), 1.88(g, $J=7$ Hz, 2H, C ₁₉ -CH ₂), 1.33(d, 6H, C ₇ -CH(CH ₃) ₂), 5.01(d, 1H, $J=17$ Hz, C ₁₇ -CH), 5.40(d, $J=17$ Hz, 1H, C ₁₇ -CH), 5.43(s, 2H, C ₅ -CH ₂), 6.53(s, 1H, C ₂₀ -OH), 7.37(s, 1H, C ₁₄ -CH), 7.75-8.28(m, 4H, C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ -CH)

表 3 20-(S)-喜树碱衍生物对松材线虫的活性

Table 3 The activity of 20-(S)-camptothecin derivatives against *B. xylophilus*

化合物 Compounds	毒力回归方程 Regression equation	相关系数 R Correlation coefficient	LC ₅₀ / (mg/L)	95% 置信限/(mg/L) 95% Confidence limits	杀线虫活性(24 h 50 mg/L) /% Nematocidal activity
1	$Y = 3.95 + 0.97x$	0.97	12.18	10.28 ~ 13.45	73.84
2	$Y = 4.30 + 0.53x$	0.98	21.71	20.67 ~ 23.34	57.82
3	$Y = 3.73 + 1.69x$	0.97	5.59	4.83 ~ 6.17	96.11
4	$Y = 3.42 + 1.45x$	0.96	12.16	11.58 ~ 12.87	80.04
5	$Y = 4.40 + 1.14x$	0.92	3.79	2.42 ~ 4.57	92.21
6	$Y = 4.61 + 1.08x$	0.88	2.28	1.60 ~ 3.26	97.00
7	$Y = 2.45 + 2.51x$	0.96	10.39	9.58 ~ 11.58	94.10
8	$Y = 4.62 + 0.66x$	0.96	3.82	3.41 ~ 4.57	81.99
9	$Y = 4.71 + 0.85x$	0.92	2.21	2.06 ~ 2.75	92.44
10	$Y = 3.43 + 1.45x$	0.98	12.07	11.22 ~ 13.38	82.58
11	$Y = 4.50 + 0.90x$	0.96	3.59	2.55 ~ 4.07	86.32
12	$Y = 4.88 + 0.86x$	0.96	1.37	0.96 ~ 1.97	88.21
13	$Y = 4.35 + 1.14x$	0.96	3.70	3.29 ~ 4.43	93.42
14	$Y = 4.36 + 1.50x$	0.98	2.68	2.04 ~ 3.51	96.83

3 讨论

以喜树碱为起始原料, 经过简单的合成路线合成了 13 个 7-C-取代的喜树碱衍生物, 并测试了其对于松材线虫的毒杀效果。与母体化合物相比, 不同结构的衍生物其杀线虫活性有显著差异, 这可能与分子的水溶性有关。喜树碱分子以 A、B、C、D、E 5 个环相连, 缺少可旋转单键, 分子呈刚性, 若减少分子的负电性则有利于喜树碱分子水溶性的提高^[24]。从所合成的化合物的结构来看, 7 位引入烷基、酰氧基和氨基羰基的化合物都在一定程度上减少了分子的电负性, 其活性均有不同程度的提高。增加侧链的长度, 化合物的活性并没有呈现有规律的变化, 如化合物 7-乙基喜树碱的活性高于 7-甲基喜树碱和 7-丙基喜树碱; 引入甲基、氯甲基和苄基, 化合物的活性差异很大。酰氧基、氨基羰基、羧基和甲酰基取代的衍生物对松材线虫的活性都较高, 这可能是由于这些取代基不但增加了化合物的溶解性, 而且稳定了 E 环的羟基内酯环。因此一般水溶性较强或脂水分布系数适中的衍生物比母体的活性要高^[25]。本研究结果表明, 亲水性基团的增加能有效地提高化合物的杀线虫活性, 这与喜树碱衍生物在抗癌活性方面的研究结论一致^[18, 26]。

参考文献:

- [1] XU Han-hong (徐汉虹). Insecticidal Plant and Botanical Insecticide(杀虫植物与植物性杀虫剂) [M]. Beijing(北京): China Agricultural Press(中国农业出版社) 2001: 84 - 85.
- [2] SUGA T, OHTA S, MUNESADA K, et al. Endogenous pine wood nematocidal substances in pines: *Pinus massoniana*, *P. strobus* and *P. palustris* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(6): 1395 - 1401.
- [3] MATSUDA K, KIMMURA M, KOMAI K, et al. Nematocidal activities of (-)-N-methylcytisine and (-)-anagryne from *Sophora flavescens* against pine wood nematodes [J]. *Agric Biol Chem*, 1989, 53(8): 2287 - 2288.
- [4] ZHAO B G. Nematocidal activity of quinolizidine alkaloids and the functional group pairs in their molecular structure [J]. *J Chem Educ*, 1999, 25: 2205 - 2214.
- [5] MATSUDA K, YAMADA K, KIMMURA M, et al. Nematocidal activity of matrine and its derivatives against pine wood nematodes [J]. *J Agric Food Chem*, 1991, 39: 189 - 191.
- [6] DONG Jin-yan(董锦艳), LI Ru(李钊), ZHANG Ke-qin(张克勤). 松材线虫生物防治研究进展 [J]. *Plant Protection(植物保护)*, 2005, 31(5): 9 - 15.
- [7] WALL M E, WANI M C, COOK C E, et al. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *camptotheca acuminata* [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88(16): 3888 - 3890.
- [8] LIU Y Q, YANG L, ZHAO Y L, et al. Synthesis of novel derivatives of camptothecin as potential insecticides [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2010, 98(2): 219 - 223.
- [9] DEMILOE A B, BORKOVEC A B. Camptothecin, a potent chemosterilant against the house fly [J]. *J Econ Entomol*, 1974, 67: 457 - 458.
- [10] BORKOVEC A B. Control and management of insect populations by chemosterilants [J]. *Environ Health Perspect*, 1976, 14: 103 - 107.
- [11] ZHOU Shi-juan(周石涓), HAN Ming-de(韩明德), NI Le-xiang(倪乐湘). 性诱剂与植物不育剂: 喜树碱结合应用防治松毛虫

- 的效果初报[J]. *Scientia Silvae Sinicae*(林业科学), 1980, 16(3): 234-235.
- [12] TONG Sen-miao(童森淼), WANG Pin-wei(王品维), ZHANG Li-qin(张立钦). 喜树碱对稻飞虱、二化螟和蚜虫的杀虫作用评价[J]. *Acta Agriculture Zhejiangensis*(浙江农业学报), 2009, 21(3): 288-292.
- [13] MA J Y, TONG S M, WANG P W, *et al.* Insecticidal activity of camptothecin against *Nilaparvata lugens*, *Brevicoryne brassicae* and *Chilo suppressalis*[J]. *J Econ Entomol* 2010, 103(2): 492-496.
- [14] ZHANG Li-qin(张立钦), SUN Yi-zhao(孙逸钊), WANG Pin-wei(王品维). 喜树碱对黄瓜白粉病和霜霉病及水稻纹枯病的抑菌活性[J]. *J Zhejiang For College*(浙江林学院学报) 2008, 25(6): 681-684.
- [15] SOON K A, NAM S C, BYEONG S J, *et al.* Practical (S)-7-(2-Isopropylamino) synthesis of ethylcamptothecin hydrochloride, potent Topoisomerase I inhibitor[J]. *J Heterocyclic Chem* 2000, 37: 1141.
- [16] MA Jin-e(马金娥), TIAN Zhi-juan(田志娟), LI Bin(李斌), *et al.* 7-乙基喜树碱的合成[J]. *Fine Chem*(精细化工) 2004, 21(5): 392-394.
- [17] SABRINA D, TATIANA D, ANNA F, *et al.* Novel 7-substituted camptothecins with potent antitumor activity [J]. *J Med Chem*, 2000, 43: 3963-3969.
- [18] SAWSDA S, NOKATA K, FURUTA T, *et al.* Chemical modification of an antitumor alkaloid camptothecin: synthesis and antitumor activity of 7-C-substituted camptothecins [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(10): 2574-2580.
- [19] CHAWLA M L, PRASAD S K. Techniques in nematology. II. Comparative efficiency of sampling tools and nematode extraction methods [J]. *Indian J Nematolog*, 1975, 4: 115-123.
- [20] NAGASE A, KUWAHARA Y, TOMINAGA Y, *et al.* Nematicidal activity of alkylamine against the pine wood nematode, *Bursaphelenchus lignicolus* [J]. *Agric Biol Chem*, 1982, 46: 167-172.
- [21] TUKASA K, KATSUMI T, NARIHIKO F. The nematocidal activity and the structure-activity relationships of stilbenes [J]. *Nat Prod Res* 2007, 21(7): 606-615.
- [22] LONG Ding-xin(龙鼎新), WU Yi-jun(伍一军), LI Wei(李薇). 8种化学药剂单独及两两联合染毒对松材线虫杀灭作用试验[J]. *J Zhejiang For Sci Tech*(浙江林业科技), 2006, 26(5): 39-42.
- [23] ZHAO Bo-guang(赵博光), ZHAO Zhen-wei(赵贞伟), WANG Hua-guang(王华光). 苦苣草生物碱对松材线虫的抑制作用 [J]. *J Nanjing For Univ: Nat Sci Ed*(南京林业大学学报: 自然科学版) 2006, 30(6): 129-131.
- [24] DALLAVALLE S, FERRARI A, BIADOTTI B, *et al.* Novel 7-oxyiminomethyl derivatives of camptothecin with potent *in vitro* and *in vivo* antitumor activity [J]. *J Med Chem* 2001, 44(3): 3264-3274.
- [25] LI Ying(李颖), TANG Qiang(唐强), DONG Lin(董林). 喜树碱及其类似物结构修饰与构效关系研究进展 [J]. *Chem Res Appl*(化学研究与应用) 2003, 15(6): 744-747.
- [26] STEWART L, REDINBO M R, QIU X, *et al.* A model for the mechanisms of human topoisomerase [J]. *Science*, 1998, 279: 1534-1541.

(责任编辑: 金淑惠)