农药学学报 2011,13(4):415-418
Chinese Journal of Pesticide Science http://www.nyxxb.com.cn

·研究简报·

姜黄素嘧啶酮衍生物的合成及杀螨活性

罗金香, 丁 伟*, 张永强, 杨振国, 李 阳

(西南大学 植物保护学院,重庆 400715)

摘 要:在明确姜黄素具有杀螨活性,且其结构中的双羰基并非是起杀螨作用的关键基团的基础上,设计、合成了4个新颖的姜黄素嘧啶酮衍生物,其结构经红外光谱、核磁共振氢谱和质谱分析确认。生物活性测定结果表明:4个目标化合物均表现出优于母体化合物姜黄素的杀螨活性,处理48 h后,活性最好的4,6-二[(*E*)-4-羟基-3-甲氧基苯丙烯基]-2-嘧啶酮(**3a**)对朱砂叶螨*Tetranychus cinnabarinus*和柑橘全爪螨*Panoychus cotri*的LC_{50}值分别为487.5和200.3 mg/L,其毒力约为姜黄素的4倍;而处理72 h后,化合物**3a**对朱砂叶螨的LC_{50}值为40.7 mg/L,其毒力约为姜黄素的14倍。

关键词:姜黄素;嘧啶酮衍生物;合成;杀螨活性

DOI:10.3969/j.issn.1008-7303.2011.04.14

中图分类号:S482.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1008-7303(2011)04-0415-04

Synthesis and acaricidal activity of curcumin pyrimidinone derivatives

LUO Jin-xiang, DING Wei*, ZHANG Yong-qiang,
YANG Zhen-guo, LI Yang

(*College of Plant Protection, Southwest University, Chongqing* 400715, *China*)

Abstract: Based on the results of previous study, four novel curcumin pyrimidinone derivatives were designed and synthesized. The structures of the new compounds were identified by IR, ^{1}H NMR and MS. The acaricidal assay results showed that all four derivatives exhibited higher acaricidal potency than the parent compound. The 48 h LC_{50} values of 4,6-bis[(*E*)-4-hydroxy-3-methoxystyryl] pyrimidin-2(1*H*)-one (**3a**) with the highest acaricidal potency were 487.5 and 200.3 mg/L to *Tetranychus cinnabarinus* and *Panoychus cotri*, respectively. The acaricidal potency of derivatives **3a** was about four fold higher than that of curcumin against *T. cinnabarinus* and *P. cotri*. Moveover the 72 h LC_{50} values of **3a** was 40.7 mg/L to *T. cinnabarinus*, which exhibited about fourteen fold higher acaricidal potency than that of curcumin.

Key words: curcumin; pyrimidinone derivatives; synthesis; acaricidal activity

植食性螨类具有个体小、世代周期短、繁殖力强、易产生抗药性等特点,是较难防治的有害生物类群之一[1]。其中朱砂叶螨*Tetranychus cinnabarinus*和柑橘全爪螨*Panoychus cotri*是危害农作物和果树

收稿日期:2010-02-16;修回日期:2011-02-16.

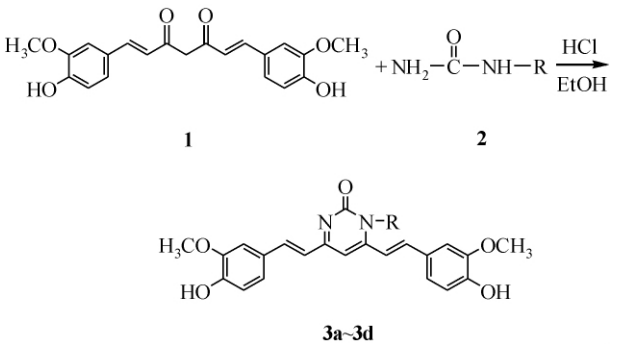
作者简介:罗金香(1978-),女,宁夏固原人,博士研究生,讲师,主要从事天然产物农药研究;* 通讯作者(Author for correspondence):丁伟(1966-),男,河南邓州人,博士,教授,博士生导师,主要从事天然产物农药研究,电话:023-68250218,E-mail:dwing818@yahoo.com.cn

基金项目:重庆市科技攻关项目(CSTC,2008AC1094);西南大学科研基金资助项目(SWU208045);中央高校基本科研业务费专项资金资助(XDJK2010C079);科技部农业科技成果转化基金(2010GB2F100388).

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的重要经济害螨,其对常用化学杀螨剂极易产生抗药性[2],噬待开发新型杀螨剂。

姜黄素(curcumin)不但具有良好的药理活性[3-6],而且对螨类有显著的控制作用[7-9],但与常规杀螨剂相比,其活性较低,尚不能用于农业生产。但若以其为先导化合物,通过结构修饰合成其衍生物则有可能筛选出活性更高的杀螨剂,相关研究目前报道甚少。本实验室前期曾设计合成了姜黄素二硝基苯肼、姜黄素苯腙等衍生物[10-13],部分衍生物显示出较好的杀螨活性,但仍不及商品化的杀螨剂。在明确姜黄素结构中双羰基并非是起杀螨作用关键基团的基础上[10-12],笔者又设计合成了新的姜黄素嘧啶衍生物,合成路线见 Scheme 1。



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

WRS-1A 数字熔点仪(上海世诺物理光学仪器有限公司),温度计未经校正;PE-GX 型红外光谱仪(KBr 压片法);BRUKER AVANCE-300 型核磁共振仪(以 $CDCl_3$ 为溶剂,TMS 为内标);esquire HCT 型液-质联用仪;DF-101 集热式恒温加热磁力搅拌器;ZF-1 型三用紫外分析仪;RXZ 型智能人工气候箱。

姜黄素(curcumin)为市售分析纯经提纯(99.6%)后使用;试剂均为市售分析纯。

1.2 目标化合物(3a~3d)的合成通法

以 4,6-二[(*E*)-4-羟基-3-甲氧基苯丙烯基]-2-嘧啶酮(3a)的合成为例。称取姜黄素(1)0.736 g(2 mmol)置于 100 mL 三口瓶中,加入 80 mL 无水乙醇,先加热至溶解,再冷却至室温后加入 1 mL 浓盐酸,室温反应 0.5 h 后升温至回流。缓慢滴加溶有 0.144 g(2.4 mmol)尿素的无水乙醇 10 mL,继续回流反应,TLC(乙酸乙酯-石油醚 = 2∶3,体积比)监测反应至结束,旋转蒸发脱溶,得红色固体。用乙酸乙酯加热萃取(25 mL × 2),有机层依次用饱和碳酸氢钠和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后脱溶,硅胶柱层析(石油醚-乙酸乙酯由 5∶1 开始梯度洗脱)分离得白色固体 0.206 g,收率 26.2%。以不同的取代脲替代上述尿素,同法制得其余 3 个目标化合物。

1.3 杀螨活性评价

供试朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabrinus* 采自重庆市北碚区田间豇豆苗上,在人工气候室内于 26 ℃ ± 1 ℃、60% ~ 80% 相对湿度(*RH*)下用盆栽豇豆苗饲养多年,为未接触任何药剂的敏感品系;柑橘全爪螨 *Panonychus citri* 采自西南大学柑橘研究所多年未施药的柑橘园区的敏感品系。试螨均选用 3 ~ 5 日龄的活泼雌成螨。取适量目标化合物加入一定量的丙酮和吐温-80,用水稀释配制成 1 000 mg/L 的药液供试。在初试的基础上选用 5 ~ 7 个系列浓度进行毒力回归分析。以清水作空白对照,姜黄素为药剂对照,试验重复 3 次。

采用玻片浸渍法进行生物活性测定[14]。将双面胶带粘贴于玻片一端,用零号毛笔将大小一致、颜色鲜艳的活泼雌成螨的背部粘在双面胶带上,每片粘约 30 头,于温度 26 ℃ ± 1 ℃、*RH* 60% ~ 80% 下放置 4 h,双目解剖镜下检查,剔除不活动、受伤和粘着不合格的螨,记录活螨数。将带螨的一端浸入药液中,5 s 后取出,迅速吸干螨体及其周围多余药液,同样饲养条件下饲养 3 d,分别于 48 h 和 72 h 检查结果,用毛笔轻触螨体,以螨足不动者为死亡。由 SPSS 软件分别求出各化合物的毒力回归方程及 LC_{50} 值。

2 结果与讨论

2.1 合成实验及结构表征

由于脲类衍生物的碱性很弱,不足以直接进攻姜黄素的双羰基碳原子而达到关环的目的,故先用盐酸与姜黄素反应,将其双羰基结构充分转化成烯醇式结构,再加入脲类衍生物进行反应,可明显提高目标物的收率。但在反应过程中仍伴随有副产物的生成,而且需采用硅胶柱层析纯化,损失较大。

化合物的理化常数和质谱(LC-MS)数据见表 1,核磁共振氢谱和红外光谱数据见表 2。从核磁数据可见:δ 7.14 ~ 7.60 为芳环氢质子的化学位移,δ 6.39 和 δ 6.88 的双峰为双键上质子的化学位移,δ 3.92 的单峰为甲氧基上质子的化学位移。红外测定结果显示:3 400 cm^{-1} 左右为酚羟基伸缩振动吸收峰,2 800 ~ 3 100 cm^{-1} 为甲基、亚甲基及芳环上

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　目标化合物的理化性质和质谱数据

Table 1　Physicochemical and MS data of the target compounds

化合物 Compd.	R	熔点 M. p. /℃	形态 Morphology	产率 Yield/%	LC-MS
3a	H	55.5 ~ 56.0	**白色固体** White solid	26.2	392 [M$^+$], 330 [M-62]$^+$
3b	CH_3	57.0 ~ 57.8	**白色固体** White solid	29.6	406 [M$^+$], 329 [M-77]$^+$
3c	C_2H_5	53.0 ~ 53.3	**白色固体** White solid	34.7	420 [M$^+$], 389 [M-31]$^+$
3d	C_6H_5	–	**浅黄色粘稠液体** Pale yellow viscous liquid	28.9	468 [M$^+$], 437 [M-31]$^+$

表 2　目标化合物 ^{1}H NMR 和 IR 数据

Table 2　^{1}H NMR and IR data of the target compounds

化合物 Compd.	^{1}H NMR, δ	IR(KBr), ν/cm^{-1}
3a	3.92(s,6H), 4.20(s,1H), 6.39(d, J = 5.3 Hz,2H), 6.88(d, J = 2.7 Hz,2H), 7.14(dd, J = 3.3 Hz,0.6 Hz,2H), 7.33(s,2H), 7.60(d, J = 5.3 Hz,2H)	3 421,3 174,2 928,2 847,1 677,1 630,1 591,1 516,1 446,1 400,1 371,1 284,1 253,1 163,1 033,975,814
3b	2.06(s,3H), 3.92(s,6H), 4.19(s,1H), 6.39(d, J = 5.3 Hz,2H), 6.88(d, J = 2.7 Hz,2H), 7.14(dd, J = 3.3 Hz,0.6 Hz,2H), 7.33(s,2H), 7.59(d, J = 5.3 Hz,2H)	3 420,3 175,2 925,2 849,1 677,1 630,1 591,1516,1 444,1 400,1 371,1 284,1 253,1 163,1 033,975,814
3c	2.07(s,5H), 3.92(s,6H), 4.19(s,1H), 6.39(d, J = 5.3 Hz,2H), 6.88(d, J = 2.7 Hz,2H), 7.14(dd, J = 2.7 Hz,0.4 Hz,2H), 7.33(s,2H), 7.59(d, J = 5.3 Hz,2H)	3 420,3 176,2 927,2 849,1 677,1 630,1 591,1 516,1 446,1 401,1 371,1 284,1 253,1 164,1 033,976,815
3d	3.91(s,6H), 4.14(s,1H), 6.38(d, J = 5.3 Hz,2H), 6.87(d, J = 2.7 Hz,2H), 7.0(t, J = 4.9 Hz,1H), 7.13(dd, J = 3.3 Hz,0.6 Hz,2H), 7.25 ~ 7.32(m,4H), 7.53 ~ 7.62(m,4H)	3 335,3 062,2 938,2 843,1 705,1 632,1 601,1 515,1 445,1 370,1 270,1 232,1 179,1 033,981,818,755,694

C—H **的伸缩振动吸收峰,** 1 680 cm^{-1} **为嘧啶酮中** C═O **的伸缩振动吸收峰,**1 440 ~ 1 630 cm^{-1} **之间为** C═C **和** C═N **的伸缩振动吸收峰,**1 250 cm^{-1} **左右为** C—O—C **不对称强吸收峰。各化合物均出现了分子离子峰和关键的碎片基团峰。**

2.2　杀螨活性

2.2.1　**对朱砂叶螨的触杀活性**　**由表** 3 **可知,目标化合物对朱砂叶螨的触杀活性比母体化合物姜黄素高,且作用时间越长,活性越高。其中处理** 48 h **后** **3a 的毒力最高,其** LC_{50}**值为** 487.5 mg/L**,是姜黄素的** 4.34 **倍; 处理** 72 h **后,3a 的** LC_{50}**值为姜黄素的** 14.19 **倍。**

2.2.2　**对柑橘全爪螨的触杀活性**　**由表** 4 **数据可以看出,目标物的毒力均高于先导化合物姜黄素,且随着处理时间的延长活性提高。其中处理** 48 h **后** **3a 的毒力最高,其** LC_{50}**值为** 200.3 mg/L**,是姜黄素的** 3.55 **倍; 处理** 72 h **后,毒力最高的化合物 3a 的** LC_{50}**值为** 27.6 mg/L**,为姜黄素的** 4.41 **倍。**

表 3　姜黄素及其衍生物对朱砂叶螨的触杀活性

Table 3　Contact activity of curcumin and its derivatives against *Tetranychus cinnabrinus*

化合物 Compd.	处理时间 Time/h	毒力回归方程 Regressive equation	LC_{50}(95% CL)/(mg/L)	χ^2	P
3a	48	Y = 0.361 3 + 1.157 7x	487.5(386.2 ~ 614.3)	1.059	0.787
	72	Y = 1.382 4 + 0.994 3x	40.7(12.1 ~ 75.9)	0.694	0.875
3b	48	Y = −0.147 7 + 0.737 3x	1 586(1 025 ~ 3 510)	0.477	0.924
	72	Y = 0.927 2 + 1.243 4x	179.6(125.6 ~ 232.4)	0.430	0.934
3c	48	Y = 0.018 8 + 0.611 1x	931.7(612.2 ~ 1857.2)	0.737	0.865
	72	Y = 0.982 2 + 0.936 5x	89.4(39.8 ~ 141.3)	0.326	0.955
3d	48	Y = −0.288 3 + 1.021 9x	1 915(1 341 ~ 3 371)	4.335	0.228
	72	Y = 0.502 8 + 0.742 5x	210.3(111.0 ~ 308.9)	2.568	0.463
姜黄素 curcumin	48	Y = −0.463 3 + 1.425 6x	2 113(1 434 ~ 4 102)	0.494	0.920
	72	Y = 0.277 8 + 1.164 7x	577.4 (437.8 ~ 734.2)	1.060	0.787

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 4 姜黄素及其衍生物对柑橘全爪螨的触杀活性

Table 4 Contact activity of curcumin and its derivatives against *Panonychus citri*

化合物 Compd.	处理时间 Time/h	毒力回归方程 Regressive equation	LC_{50}(95% CL) /(mg/L)	χ^2	P
3a	48	$Y=1.548\ 7+2.217\ 8x$	200.3(156.8~243.2)	0.525	0.913
	72	$Y=1.800\ 8+1.154\ 6x$	27.6(2.8~64.7)	0.298	0.960
3b	48	$Y=0.478\ 8+2.104\ 4x$	592.2(498.8~707.5)	0.868	0.833
	72	$Y=1.651\ 9+1.588\ 0x$	91.2(49.0~131.3)	0.194	0.979
3c	48	$Y=0.748\ 2+1.928\ 2x$	409.2(336.5~492.2)	0.259	0.968
	72	$Y=1.833\ 8+1.418\ 8x$	51.0(16.3~88.5)	0.210	0.976
3d	48	$Y=0.357\ 2+2.183\ 3x$	686.1(582.2~818.3)	0.301	0.960
	72	$Y=1.206\ 5+1.690\ 5x$	193.4(140.1~245.2)	0.126	0.989
姜黄素 curcumin	48	$Y=0.215\ 0+1.454\ 9x$	711.6(556.9~947.3)	0.310	0.958
	72	$Y=1.416\ 0+1.547\ 3x$	121.6(71.4~1 692)	0.797	0.850

从结构上看,取代基 R 为甲基、乙基及苯基的杀螨活性均不及 R 为氢原子的,有关构效关系有待进一步研究。

本研究中所测定的姜黄素对朱砂叶螨和柑橘全爪螨的 LC_{50} 值较前期实验室报道[13,15]的高,这可能是由于姜黄素经提纯后,其含量增加的缘故;此外,供试雌成螨的发育阶段不同、配制药液时乳化剂及溶剂的种类、含量等不同也会影响毒力测定结果。

参考文献:

[1] WANG Yan(王燕),WU Zhen-yu(吴振宇),DU Yan-li(杜艳丽),*et al*. 牵牛子种子提取物对朱砂叶螨触杀活性的测定[J]. *Scientia Agricultura Sinica*(中国农业科学),2009,42(8):2793-2800.

[2] LIU Su-qi(刘素琪),GU Ya-jing(顾雅静),WANG Hai-xiang(王海香),*et al*. 大戟狼毒不同部位提取物对朱砂叶螨的触杀活性[J]. *Scientia Silvae Sinicae*(林业科学),2010,46(3):111-115.

[3] TANG H D, MURPHY C J, ZHANG B, *et al*. Curcumin polymers as anticancer conjugates [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(27): 7139-7149.

[4] SAW C L L, HUANG Y, KONG A N. Synergistic anti-inflammatory effects of low doses of curcumin in combination with polyunsaturated fatty acids: Docosahexaenoic acid or eicosapentaenoic acid [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(3): 421-430.

[5] LIN L, LEE H L. Structure-activity relationships of curcumin and its analogs with different biological activities [J]. *Stud Nat Prod Chem*, 2006, 33(13): 785-812.

[6] MISHRA S, KARMODIYAB K, SUROLIA N, *et al*. Synthesis and exploration of novel curcumin analogues as anti-malarial agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(6): 2894-2902.

[7] DING Wei(丁伟),ZHANG Yong-qiang(张永强),CHEN Shi-jiang(陈仕江),*et al*. 14 种中药植物杀虫活性的初步研究[J]. *J Southwest Agric Univ*: *Nal Sci*(西南农业大学学报: 自然科学版),2003,25(3):417-420.

[8] ZHANG Yong-qiang(张永强),DING Wei(丁伟),ZHAO Zhi-mo(赵志模),*et al*. 姜黄对朱砂叶螨的生物活性[J]. *Acta Phytophylacica Sinica*(植物保护学报),2004,31(4):390-394.

[9] ZOU Huai-bo(邹怀波),DING Wei(丁伟),ZHANG Yong-qiang(张永强),*et al*. 姜黄提取物杀虫杀菌活性研究进展[J]. *Guangxi Agric Sci*(广西农业科学),2006,37(1):56-58.

[10] ZOU Huai-bo(邹怀波),DING Wei(丁伟),ZHOU Gang(周刚). 姜黄素二硝基苯肼衍生物的合成及活性评价[J]. *J Southwest Agric Univ*: *Nat Sci*(西南农业大学学报: 自然科学版),2006,28(1):58-60,65.

[11] FENG Xiao-gui(冯小桂), DING Wei(丁伟), ZHANG Yong-qiang(张永强). 姜黄素苯腙衍生物的合成及杀螨活性评价[J]. *J Southwest China Normal Univ*: *Nat Sci*(西南师范大学学报: 自然科学版),2007,32(3):56-59.

[12] LUO Jin-xiang(罗金香), DING Wei(丁伟), ZHANG Yong-qiang(张永强),*et al*. 姜黄素双肟酯衍生物的合成与生物活性研究[J]. *J Southwest Univ*: *Nat Sci Ed*(西南大学学报: 自然科学版),2008,30(8):52-56.

[13] ZHOU Gang(周刚),DING Wei(丁伟),ZHAO Yan-guo(赵言国),*et al*. 姜黄素烷基化衍生物的合成及对朱砂叶螨的活性评价[J]. *J Southwest Univ*: *Nat Sci Ed*(西南大学学报: 自然科学版),2009,31(4):111-114.

[14] FAO. Plant Production and Protection 21. Recommended Methods for Measurement of Resistance to Pesticides. Italy: Rome, 1980: 4954.

[15] ZHANG Yong-qiang(张永强), DING Wei(丁伟), ZHAO Zhi-mo(赵志模). 姜黄素类化合物对朱砂叶螨的生物活性[J]. *Acta Entomologica Sinica*(昆虫学报),2007,50(12):1304-1308.

(责任编辑: 金淑惠)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net