

姜黄素缩二 (2,4-二硝基苯肼) 的合成及杀螨活性*

邹怀波 丁伟** 周刚

(西南大学重庆市昆虫学及害虫控制工程重点实验室, 重庆 400716)

摘 要: 根据天然活性物质姜黄素分子结构含有两个 C=O 的特点, 采用常规方法, 经结构修饰合成了姜黄素缩二 (2,4-二硝基苯肼) (CDPH), 其结构经¹H NMR、IR 和元素分析确证。初步的杀螨活性测定表明它具有一定的杀螨效果。

关键词: 姜黄素缩二 (2,4-二硝基苯肼); 结构修饰; 杀螨活性

Synthesis and Acaricidal Activity of Curcuminbis (2,4 -dinitrophenyl-hydrazine)

ZOU Huai-bo DING Wei* ZHOU Gang

(Key Laboratory of Entomology and Pest Control Engineering of Chongqing, Southwest University, Chongqing 400716, China)

Abstract: Based on the character of curcumin molecule structure, curcuminbis (2,4 -dinitrophenyl-hydrazine) was designed and synthesized. Its structure was confirmed by ¹H NMR, IR and elemental analysis, and the bioassay result indicated that the title compound has relatively activity.

Key words: curcuminbis (2,4-dinitrophenyl-hydrazine); structure modification; acaricidal activity

生物源农药研究与开发的途径之一是化学修饰先导化合物, 以期获得活性更高的化合物^[1]。以阿维菌素为原料, 经结构修饰半合成, 先后开发出依维菌素、埃玛菌素及埃伯利菌素是最成功的事例^[2]。

中药植物姜黄 *Curcuma longa* L., 姜黄科 Zingiberaceae 姜黄属 *Curcuma*, 是一种多年生草本植物, 在医药上具有多种药理作用。近些年来的研究发现, 姜黄提取物在防除农业病虫害和储粮驱虫方面, 对多种害虫和病菌具有明显的驱避、拒食、熏蒸、生长抑制和杀菌等生物活性^[3~11]。张永强等^[12]研究表明, 姜黄中所含有的姜黄素 I (1) 对朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 具有较好的触杀效果。为了提高姜黄素对有害螨类的毒力, 更有效地开发利用姜黄这一宝贵的植物资源, 笔者以天然姜黄素为模板, 以 Scheme 1 的合成路线为依据, 对姜黄素进行结构修饰, 取得了初步成果, 现报告如下。

* 基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目 (2004-6599)。

作者简介: 邹怀波 (1978~), 男, 湖北黄冈人, 硕士研究生, 主要从事天然活性化合物的结构修饰及合成研究 (E-mail: huaibozou@yahoo.com.cn)。

** 通讯作者。

1 材料与方法

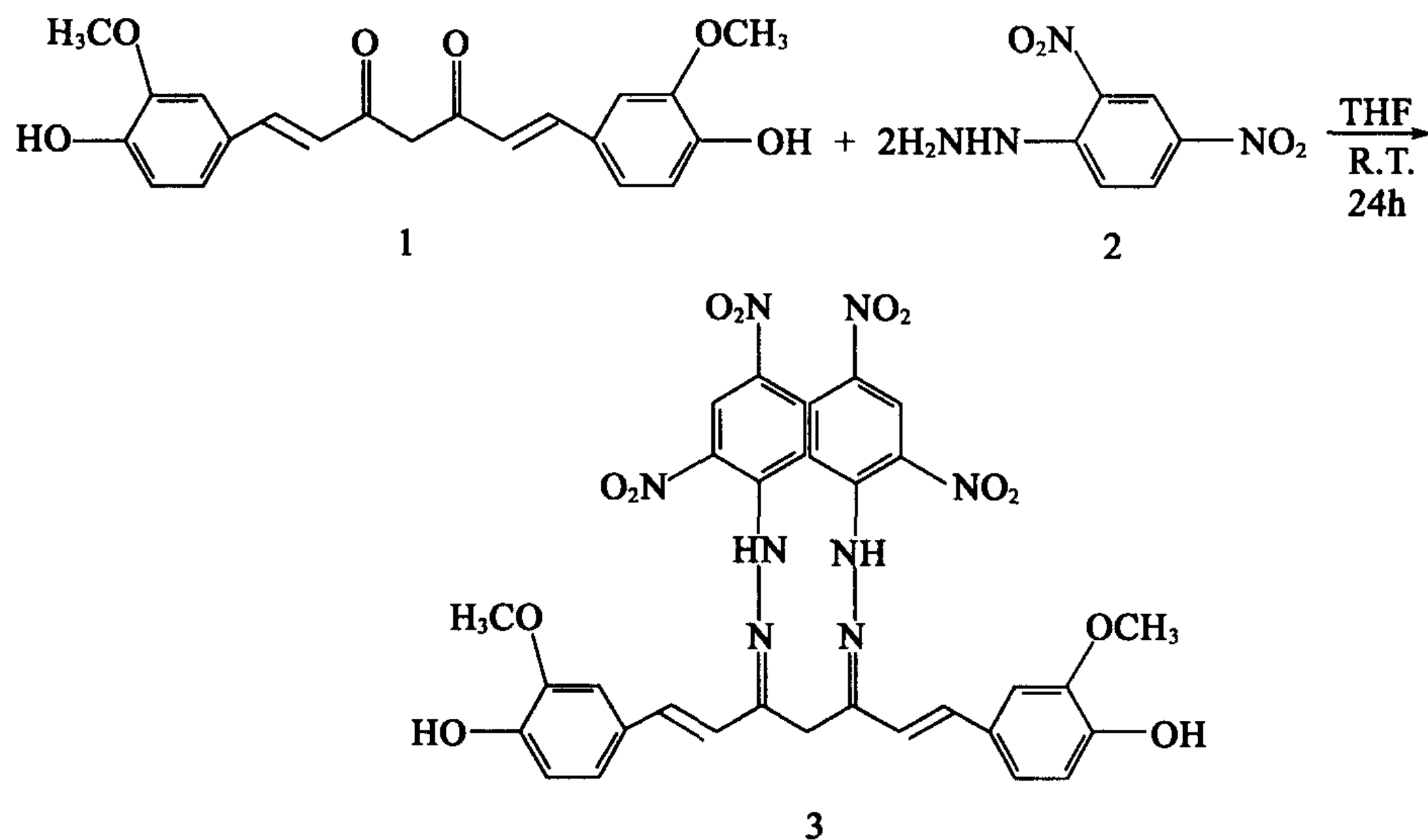
1.1 材料及仪器

PE-GX 型红外光谱仪 (KBr 压片法); BRUKER-AV-300 型核磁共振仪 (DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标); FlashEA-1112 系列全自动元素分析仪; X-6 型精密显微熔点测定仪 (温度计未经校正); 恒温磁力加热搅拌器 (江苏金坛市富华仪器有限公司)。

姜黄素 (上海试剂三厂, AR); 2,4-二硝基苯肼 (中国医药集团上海化学试剂公司, AR); 其他试剂也均为市售 AR 级。硅胶 (100 ~ 200 目) 为青岛海洋化工厂产品, 使用前 110℃ 下活化 0.5h。

1.2 姜黄素缩二(2,4-二硝基苯肼)的合成

取 107mg (约 0.54mmol) 2,4-二硝基苯肼投入盛有 8ml 四氢呋喃 (THF) 的三颈瓶中, 45℃ 下磁力搅拌至完全溶解, 然后冷却至室温, 缓慢滴加 2ml 溶有 100mg (约 0.27mmol) 姜黄素的四氢呋喃溶液, 约 1h 滴完, 随后于室温下搅拌反应 24h。TLC ($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:2$) 监测反应进程, 反应完毕, 旋转减压脱溶, 混合物经硅胶柱层析分离, 以 $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:2, 1:1$ 进行梯度淋洗, 收集浅黄色馏分, 得标题化合物浅黄色粉末 78mg, 收率 39.8%, m.p. 204 ~ 207℃。



Scheme 1

根据此方法所合成的标题化合物其 IR、 ^1H NMR 和元素分析值见表 1 及表 2。

2 结果与分析

2.1 化合物的结构表征

2.1.1 红外光谱 测定了姜黄素 (1)、2,4-二硝基苯肼 (2) 和姜黄素缩二(2,4-二硝基苯肼) (3) 三个化合物在 $4000 \sim 400\text{cm}^{-1}$ 范围内的红外光谱, 表 1 给出了化合物的红外特征吸收。由表 1 数据可见, 姜黄素缩二(2,4-二硝基苯肼) 在 3182cm^{-1} 处出现的吸收峰, 归属于 ν_{NH} 的吸收, 与 2,4-二硝基苯肼的 ν_{NH_2} 相比, 发生明显红移, 说明化合物存在有分子内氢键。标题化合物在 1661cm^{-1} 处出现吸收, 为开链 α, β -不饱和 $\text{C}=\text{N}$ 双键的特征吸收

峰^[13~14], 1 620 cm^{-1} 则为 C=C 双键的特征吸收, 而 C=O 双键的特征吸收峰没有出现, 说明亚胺氮基的形式存在于标题化合物中。

表 1 标题化合物的红外光谱数据 (cm^{-1})Table 1 IR spectral data of the title compounds (cm^{-1})

Compound	ν_{NH_2} (ν_{NH})	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{OH}	δ_{NH_2}	ν_{asNO_2}	ν_{sNO_2}
1		1 628	1 599		3 402			
2	3 325, 3 452					1 637	1 370	1 321
3	3 182		1 620	1 661	3 339		1 360	1 305

2.1.2 核磁及元素分析 化合物 3 的 ^1H NMR 和元素分析数据见表 2, 由表可知, 只有一NH 出现而—NH₂并未出现, 同时结合 IR 数据表明, 脞基 (—NH—N=C—) 已存在于标题化合物中, 可确证化合物 3 即为标题化合物。

表 2 标题化合物 ^1H NMR 和元素分析数据Table 2 ^1H NMR and Elemental analysis of the title compound

Formula	M.W.	Elemental analysis, Found (Calcd., %)			^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS) δ
		C	H	N	
$\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_{12}$	728.63	54.39 (54.77)	3.87 (4.16)	15.38 (15.16)	2.00 (s, 2H, CH ₂), 3.93 (s, 6H, OCH ₃), 6.90~7.09 (m, 6H, ArH), 7.21~7.24 (dd, 4H, HC=CH), 7.32~8.86 (m, 6H, N-ArH), 10.04 (s, 2H, ArOH), 10.41 (s, 2H, NH)

2.2 杀螨活性

以室内人工饲养多年的朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 为试虫, 参照 FAO 推荐的测定螨类抗药性的标准方法——玻片浸渍法^[15]并加以改进。挑在玻片双面胶带上的供试螨, 在温度 (26±1)℃、(60~80)%RH 的环境下放置 4h。用双目解剖镜检查, 剔除死亡和不活泼的个体, 记载活螨数。将带螨的一端浸入事先用水配成浓度为 3mg/ml 的药液中, 5s 后取出, 迅速用吸水纸吸干螨体及其周围多余的药液。同样饲养条件下培养 3 天, 每 24h 检查一次结果。用毛笔轻触其身体, 以螨足不动者为死亡。以清水作对照, 试验重复 3 次, 计算死亡率。结果见表 3。

表 3 标题化合物杀螨活性

Table 3 Acaricidal activity of the title compound

Exposure time/h	24	48	72
Mortality(%)	67.6	91.3	99.3

结果表明, 姜黄素缩二 (2,4-二硝基苯肼), 在上述试验浓度下, 24h、48h 和 72h, 对朱砂叶螨的毒杀活性 (死亡率) 分别为 67.6%、91.3% 和 99.3%。

3 讨论

3.1 化合物的合成

起始原料姜黄素分子含有两个羰基,由于2,4-二硝基苯肼的亲核性较之肼等亲核试剂弱,故其与羰基的亲核取代反应比较缓慢,还可能存在空间位阻效应,使得随后进行的在同一分子中与 β -羰基的亲核取代更慢,这些可能是导致反应产率较低的主要原因。

另外,姜黄素分子中 $C=O$ 双键在 1628cm^{-1} 处出现吸收,这是由于 β -二酮类化合物以一元烯醇式存在,发生了分子内的氢键缔合及共轭效应而使羰基双键性质减弱从而向低波数方向移动所致。^[14]

3.2 杀螨活性

由表3可知,新合成的化合物3在 3mg/ml 浓度下,对朱砂叶螨具有较好的防效,这表明以姜黄素作为模板化合物是切实可行的,具有进一步结构修饰与开发的前景,但有关该类化合物的系统构效关系,尚不能作出结论,有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 吴文君,刘惠霞,朱靖博等.天然产物杀虫剂—原理·方法·实践.西安:陕西科学技术出版社,1998.
- [2] 张继文,姬志勤,吴文君.苦皮藤素V的结构修饰及生物活性.西北农林科技大学学报,2004,32(10):99~101.
- [3] Helen C F, Robert H, Ghulam J. Isolation, purification, and characterization of insect repellents from *Curcuma longa* L. *Agric Food Chem*, 1982, 30, 290~292.
- [4] Jilani G, Su H C. Laboratory studies on several plant materials as insect repellents for protection of stored grains. *J Econ Entomol*, 1983, 76: 154~157.
- [5] Jilani G, Saxena R C, Rueda B P, et al. Repellent and growth-inhibiting effects of turmeric oil, sweetflag oil, neem oil, and "Margosan-O" on red flour beetle (Coleoptera: tenebrionidae). *J Econ Entomol*, 1988, 81(4): 1226~1230.
- [6] Jilani G, Saxena R C. Repellent and feeding deterrent effects of turmeric oil, sweetflag Oil, neem oil, and a neem-based insecticide against lesser grain borer (Coleoptera: Bostrychidae). *J Econ Entomol*, 1990, 83(2): 629~634.
- [7] Chander H, Kulkarni S G, Berry S K. Effectiveness of turmeric powder and mustard oil as protectants in stored milled rice against the rice weevil *Sitophilus oryzae*. *Internat Pest Control*, 1991, 33: 94~97.
- [8] Murugan K, Jeyabalan D. Effect of certain plant extracts against the mosquito, *Anopheles stephensi* Liston. *Curr Sci*, 1998, 76: 631~633.
- [9] Chowdhury H, Walia S, Saxena V S. Isolation, characterization and insect growth inhibitory activity of major turmeric constituents and their derivatives against *Schistocerca gregaria* (Forsk) and *Dysdercus koenigii* (Walk). *Pest Manag Sci*, 2000, 56: 1086~1092.
- [10] 丁伟,张永强,陈仕江等.14种中药植物杀虫活性的初步研究.西南农业大学学报,2003,25(5):417~420.
- [11] Lee H S, Choi K J, Chao K Y, et al. Fungicidal activity of ar-turmerone identified in *Curcuma longa* rhizome against six phytopathogenic fungi. *Agric Chem Biotechnol*, 2003, 46(1): 25~28.
- [12] 张永强,丁伟,赵志模等.姜黄 *Curcuma longa* 对朱砂叶螨生物活性研究.植物保护学报,2004,31(4):390~394.
- [13] 陈德恒.有机结构分析.北京:科学出版社,1985.
- [14] 陈耀祖.有机分析.北京:高等教育出版社,1981.
- [15] Plant production and protection 21, recommended methods for measurement of resistance to pesticides. Israel: FAO, 1980. 49~54.