

姜黄素烷基化衍生物的合成 及对朱砂叶螨的活性评价^①

周 刚, 丁 伟, 赵言国, 张永强

西南大学 植物保护学院, 重庆 400715

摘要: 姜黄素具有多种生物活性, 结构修饰有利于提高其生物利用度及选择活性. 实验以姜黄素与二溴乙烷反应, 在其二酮结构的中间亚甲基位引入官能团, 合成了 3 种化合物, 其收率最高为 53.00%, 最低收率为 5.50%. 经室内毒力测定结果显示, 3 种化合物对朱砂叶螨均有一定的触杀效果, 其中 CM01 在浓度为 1.89 mg/mL 时, 其 24 h、48 h 对朱砂叶螨的校正死亡率分别为 60.45%、80.45%, 对应 LC_{50} 为 1.279 0 mg/mL、0.392 2 mg/mL; 而姜黄素在浓度为 5.0 mg/mL 时, 24 h、48 h 对朱砂叶螨的死亡率分别为 20.40%、50.8%, LC_{50} 依次为 24.570 1 mg/mL 和 2.637 7 mg/mL. CM01 对朱砂叶螨的杀螨活性较姜黄素有明显提高.

关键词: 姜黄素; 烷基化衍生物; 合成; 朱砂叶螨

中图分类号: S482

文献标识码: A

姜黄素(Curcumin), 化学名为[1, 7-二(3-甲氧基-4-羟基苯基)-1, 6-庚二烯-3, 5-二酮], 分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 是从姜黄属中药姜黄、郁金、莪术等的块茎中提取出来的一种酚性色素^[1], 不仅常用于色素和多种食物的调味添加剂, 而且还具有多方面的药理作用^[2], 尤其是作为一种具有良好应用前景的抗癌药物, 日益引起人们的重视, 成为研究的热点^[3-5]. 为此, 美国国立肿瘤所已将姜黄素列为第三代癌症化学预防药, 于 2000 年列入美国药典^[6].

此外, 姜黄素在防治农业病虫害和储粮驱虫方面有一定的应用前景^[7-11], 张永强等^[12]研究表明, 姜黄中所含有的姜黄素对朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 具有较好的触杀效果; 邹怀波等^[13]关于姜黄素二硝基苯胍衍生物的合成及活性评价也表明姜黄素衍生物对朱砂叶螨有较好触杀作用, 且效果优于姜黄素; 冯小桂等^[14]关于姜黄素苯脲衍生物的合成及杀螨活性评价显示, 其衍生物对柑橘全爪螨、朱砂叶螨、腐食酪螨的触杀活性也优于姜黄素. 因此, 对姜黄素进行不同的结构衍生, 有望进一步开发新的杀螨活性农药. 结合姜黄素模板结构的特点, 在其二酮结构中间亚甲基位(α 位)进行取代, 消除 α -H 而合成对应衍生物. 本实验即在醇钠条件下与二溴乙烷反应, 生成 3 种相应的 α 位烷基取代衍生物, 经室内毒力测定结果显示, 对朱砂叶螨均具有一定的触杀效果.

1 实验部分

1.1 衍生物合成

1.1.1 仪器与试剂

PE-Spectrum GX 型红外光谱仪(溴化钾压片或液膜法), BRUKER-AV300 型核磁共振仪, FlashEA-

① 收稿日期: 2008-10-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30671392).

作者简介: 周 刚(1977-), 男, 贵州六盘水人, 讲师, 硕士, 主要从事农药合成研究.

通讯作者: 丁 伟, 教授, 博士生导师.

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, 图 1), 1, 2-二溴乙烷(中国医药集团上海化学试剂公司, AR), 乙醇钠(上海试剂三厂, AR), 柱层析硅胶 G(试剂级, 100~200 目, 青岛海洋化工厂), 薄层层析硅胶 G(青岛海洋化工厂), 其他试剂均为分析纯。

1.1.2 姜黄素α 衍生物的制备

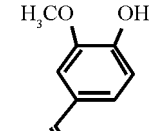
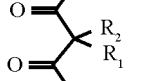
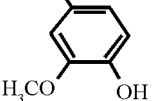
称取 1.840 g(约 0.005 mol)姜黄素放入干燥的三颈瓶中, 加入 50 mL 无水乙醇, 加热溶解, 待溶解完全, 滴加 20 mL 含 0.340 g(约 0.005 mol)乙醇钠的乙醇溶液催化, 滴加完毕, 溶液为血红色, 室温搅拌 0.5 h 后, 缓慢滴加 0.43 mL(约 0.01 mol)1, 2-二溴乙烷, 搅拌条件下升温至 60℃恒温反应 48 h。完毕, 减压蒸馏除去溶剂, 得棕褐色粘稠状固体, 以乙酸乙酯:石油醚=1:0.4(v/v)经普通硅胶柱层析洗脱, 收集各馏分, 旋转蒸干后的粗产物以乙酸乙酯重结晶, 得到产物。

1.2 结构表征

1.2.1 姜黄素衍生物的物理常数及元素分析

元素分析测定值与计算值数据见表 1, 其 C、H、O 元素比例与目标合成产物相吻合。

表 1 元素分析及一些物理常数

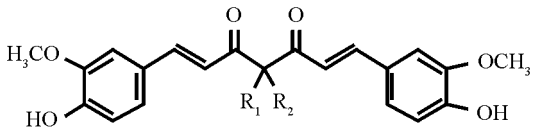
化 合 物	外观	熔点/℃	元素分析实测值(计算值)/%		
			C	H	O
 $R_1 = \text{H}$ $R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (A)	红棕色	193.0~195.3	58.093 (58.120)	4.841 (4.880)	20.170 (20.200)
 $R_1 = R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (B)	棕色	216.3~218.2	51.553 (51.570)	4.481 (4.500)	16.485 (16.490)
 $R_1, R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (C)	黄色	182.5~185.1	69.980 (70.040)	5.611 (5.620)	24.280 (24.340)

1.2.2 姜黄素衍生物的光谱数据

A [1, 7-二-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-4-(2-溴乙基)-1, 6-庚二烯-3, 5-二酮], 1.25 g(产率 53.0%). IR (KBr) 3 508, 3 410, 2 929, 2 842, 1 628, 1 598, 1 506, 1 450, 1 275, 1 229, 1 180, 958, 850, 780, 690 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.60(d, $J=16$ Hz, 2H), 7.16(dd, $J=8.0$ Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.02(d, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.91(d, $J=16$ Hz, 2H), 6.79(d, $J=8$ Hz, 2H), 3.94(s, 6H), 3.51(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.21(t, 2H), 2.10(m, $J=7.5$ Hz, 1H). MS, m/z : 474(M^+).

B [1, 7-二-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-4, 4-二(2-溴乙基)-1, 6-庚二烯-3, 5-二酮], 0.89 g(产率 30.50%); IR(KBr) 3 500, 3 420, 2 929, 2 842, 1 650, 1 580, 1 525, 1 430, 1 275, 1 220, 1 160, 1 020, 850, 780, 690 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.62(d, $J=16.0$ Hz, 2H), 7.15(dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 2H), 6.98(d, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.85(t, $J=2.8$ Hz, 4H), 6.79(d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.83(s, 6H), 3.40(t, $J=2.0$ Hz, 4H), 2.10(t, $J=2.0$ Hz, 4H). MS, m/z : 582(M^+).

C [1, 7-二-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-4-(环乙基)-1, 6-庚二烯-3, 5-二酮], 0.11 g(产率 5.50%). IR (KBr) 3 530, 3 411, 2 940, 2 842, 1 630, 1 560, 1 545, 1 450, 1 275, 1 226, 1 100, 1 020, 850, 790 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.62(d, $J=16.0$ Hz, 2H), 7.15(dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 2H), 6.98(d, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.79(d,



A $R_1 = \text{H}$ $R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; B $R_1 = R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$;
C $R_1, R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

图 1 姜黄素衍生物

$J=2.0\text{ Hz}$, 2H), $3.8(\text{s}, 6\text{H})$, $0.8(\text{t}, J=7.5\text{ Hz}, 4\text{H})$. MS, m/z : $395(\text{M}^+)$.

2 材料与方法

2.1 供试螨

朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabrinus* (雌成螨), 最初采自重庆市北碚区田间的豇豆苗上, 在人工气候室内(26 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 、 $60\%\sim80\%\text{RH}$ 条件下用盆栽豇豆苗饲养了多年, 未接触任何农药所获得的敏感品系.

2.2 供试药剂

姜黄素(上海制药三厂), 姜黄素烷基化衍生物(本实验室精制)A(CM01)、B、C.

2.3 实验方法

分别取适量产物加入一定量丙酮和吐温, 用水稀释制成 1.89 mg/mL 作为供试药液, 作毒力回归分析时, 在初试的基础上选用 $5\sim7$ 个浓度, 参照 Food and Agriculture Organization (联合国粮食及农业组织) 推荐的测定螨类抗药性的标准方法-玻片浸渍法 (FAO, 1980)^[15] 并加以改进, 挑在玻片双面胶带上的供试螨, 在室温下, $60\%\sim80\%\text{RH}$ 的环境下放置 4 h . 用双目解剖镜检查剔除死亡和不活泼的个体, 记载活螨数. 分别将带螨的一端浸入不同浓度的产物溶液中, 5 s 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, 每 24 h 检查 1 次结果. 用 0 号毛笔轻触其身体, 以螨螯肢不动者为死亡. 每个浓度处理 100 头成螨, 并以清水作对照, 每个药物浓度试验重复 3 次, 计算死亡率. 结果进行方差分析, 并用 Duncan 新复极差法比较各处理间的效果差异, 毒力回归式由机率值分析法^[16] 计算.

3 结果分析

研究姜黄素衍生物对朱砂叶螨的触杀作用, 实验结果显示, 3 种物质对朱砂叶螨均有触杀作用, 其中以 A 衍生物 CM01 活性最好. 文中将以 CM01 为代表, 分析 α -衍生物对朱砂叶螨的作用, CM01 对朱砂叶螨的毒力回归直线如表 2.

表 2 衍生物对朱砂叶螨的毒力回归直线

处理药物	处理时间 /h	毒力回归方程	相关系数 /r	LC ₅₀ ±SE /(mg·mL ⁻¹)
A (CM01)	24	$y=0.3925+1.4830x$	0.9875	1.2790 ± 0.1197
	48	$y=1.6692+1.2843x$	0.9940	0.3922 ± 0.0562
B	24	$y=0.7402+1.2624x$	0.9839	2.3675 ± 0.4009
	48	$y=0.0320+1.6210x$	0.9829	1.1601 ± 0.0947
C	24	$y=0.0150+1.5274x$	0.9916	1.8325 ± 0.2161
	48	$y=0.6457+1.4155x$	0.9872	1.1913 ± 0.1112
姜黄素	24	$y=2.7551+0.5113x$	0.9526	24.5701 ± 3.1922
	48	$y=2.7238+0.6653x$	0.9633	2.6377 ± 1.1471

由表 2 可知, 24 h CM01 的 LC_{50} 为 1.2790 mg/mL , 48 h 的 LC_{50} 为 0.3922 mg/mL , 表明 CM01 对朱砂叶螨有很好的毒杀活性. 而其模板化合物姜黄素 24 h 与 48 h 的 LC_{50} 则依次为 24.5701 mg/mL 和 2.6377 mg/mL .

4 讨 论

产品收率均不高, 分离纯化较困难, 主要原因是姜黄素中二酮结构中间的活性亚甲基烃化受碱、溶剂及单烃化或双烃化反应控制等因素的影响.

从测定结果来看, 处理时间为 24 h 、 48 h 时, 衍生物 CM01 在 1.89 mg/mL 下, 对朱砂叶螨的毒杀活性(校正死亡率)分别为 60.45% 和 80.45% , LC_{50} 对应为 1.2790 mg/mL 和 0.3922 mg/mL , 其杀螨活性明显高于姜黄素, 说明其烷基化姜黄素衍生物 CM01 在农业病虫害防治方面具一定的研究价值, 有待进一步开发和应用.

参考文献:

[1] 于冬青, 邓华聪. 姜黄素的药理作用研究进展[J]. 山东医药, 2005, 45(2): 72-73.
©1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

- [2] 丁 伟, 张永强, 陈仕江, 等. 14 种中药植物杀虫活性作了初步研究 [J]. 西南农业大学学报(自然科学版), 2003, 25(5): 417-420.
- [3] 张永强, 丁 伟, 赵志模, 等. 姜黄 *Curcuma longa* 对朱砂叶螨生物活性研究 [J]. 植物保护学报, 2004, 31(4): 390-394.
- [4] Lechtenberg M, Quandt B, Nahrstedt A. Quantitative Determination of Curcuminoids in Curcumin Rhizomes and Rapid Differentiation of Curcumin Domestica Val. and *Curcuma xanthorrhiza roxb.* by Capillary Electrophoresis [J]. Phytochemical Analysis, 2004(15): 1-7.
- [5] 王 旗, 王 菱. 姜黄素的代谢研究 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1097-1101.
- [6] 施文荣, 刘 艳. 姜黄素抗肿瘤作用研究概况 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(3): 164-167.
- [7] Moon S S, Cho S C, Lee J Y. Tsakoarylon, a Cytotoxic Diarylheptanoid From Amomum Tsao-ko Fruits [J]. Bulletin Korean Chemistry Society, 2005, 26(3): 447-450.
- [8] Almeida L P, Cherubino A P F, Alves R J, et al. Separation and Determination of the Physico-Chemical Characteristics of Curcumin, Demethoxycurcumin and Bisdemethoxycurcumin [J]. Food Research International, 2005(38): 1039-1044.
- [9] Balasubramanyam M, Koteswari A A, Kulilar R S, et al. Curcumin Induced Inhibition of Cellular Reactive Oxygen Species Generation: Novel Therapeutic Implications [J]. J Biosci, 2003, 28(6): 715.
- [10] Ghoneim A I, Abdel-Naim A B, Khalifa A E, et al. Protective Effects of Curcumin Against Ischaemia/Reperfusion Injury in Rat Forebrain [J]. Pharmacol Res, 2002, 46(3): 273.
- [11] 周 刚, 丁 伟, 张永强. 川黄柏提取物对朱砂叶螨生物活性研究 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2007, 32(1): 107-110.
- [12] 张永强, 丁 伟, 赵志模, 等. 姜黄对朱砂叶螨的生物活性 [J]. 植物保护学报, 2004, 31(4): 390-394.
- [13] 邹怀波, 丁 伟, 周 刚. 姜黄素缩二(2,4-二硝基苯基)的合成及杀螨活性 [J]. 西南农业大学学报(自然科学版), 2006, 28(1): 58-60, 65.
- [14] 冯小桂, 丁 伟, 张永强. 姜黄素苯胺衍生物的合成及杀螨活性评价 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2007, 32(3): 56-59.
- [15] FAO. Tentative Method for Spider Mites and Their Eggs *Tetranychus* spp. and *Panonychus ulmi* (Koch) [J]. FAO Plant Prot Bull, 1980, 22(5/6): 103-107.
- [16] Finney D J. Probit Analysis [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1971.

Synthesis of Three Alkylation Derivatives of Curcumin and Their Acaricidal Activity Evaluation

ZHOU Gang, DING Wei, ZHAO Yan-guo, ZHANG Yong-qiang

School of Plant Protection, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: Curcumin has been reported to possess many bioactivities, and structure modification may help improve its bioavailability and selectivity. In the present study, 3 alkylation derivatives were synthesized in laboratory with the reaction between curcumin and bromoethane in the middle of its methylene-introduction of alkyl, their yields being in the range of 5.50%—53.00%. Bioassay in laboratory showed that all the four compounds had certain acaricidal activity. In treatments with the derivative CM01 at the concentration of 1.89 mg/mL for 24 h and 48 h, the corrected mortality against *Tetranychus cinnabarinus* was 60.45% and 80.45% and the LC_{50} was 1.279 0 mg/mL and 0.392 2 mg/mL, respectively. In contrast, treatments with curcumin at the concentration of 5.0 mg/mL for 24 and 48 h, the corrected mortality against *T. cinnabarinus* was 20.40% and 50.8% and the LC_{50} was 24.570 1 mg/mL and 2.637 7 mg/mL, respectively. It is thus concluded that the acaricidal activity of CM01 is markedly improved as compared with that of curcumin.

Key words: curcumin; alkylation derivative; synthesis; *Tetranychus cinnabarinus*

责任编辑 夏 娟