

· 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,且其结构中的双羧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 *Panonychus 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, 1H 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 *Panonychus cotri*, respectively. The acaricidal potency of derivatives 3a was about four fold higher than that of curcumin against *T. cinnabarinus* and *P. cotri*. Moreover 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

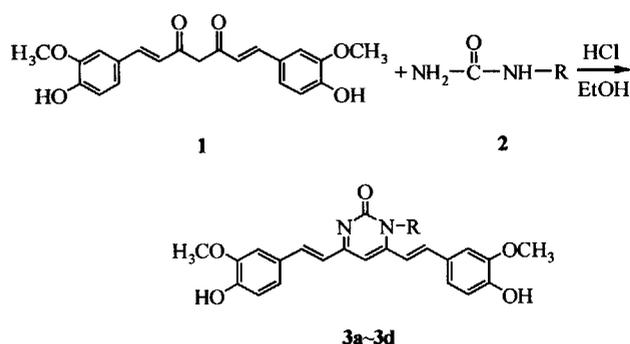
群之一^[1]。其中朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 和柑橘全爪螨 *Panonychus cotri* 是危害农作物和果树

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)。

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

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、姜黄素苯脲等衍生物^[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 $26\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ 、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 $26\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ 、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: $\delta 7.14 \sim 7.60$ 为芳环氢质子的化学位移, $\delta 6.39$ 和 $\delta 6.88$ 的双峰为双键上质子的化学位移, $\delta 3.92$ 的单峰为甲氧基上质子的化学位移。红外测定结果显示: $3\ 400\text{ cm}^{-1}$ 左右为酚羟基伸缩振动吸收峰, $2\ 800 \sim 3\ 100\text{ cm}^{-1}$ 为甲基、亚甲基及芳环上

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./°C	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 ₂ H ₅	53.0 ~ 53.3	白色固体 White solid	34.7	420[M ⁺], 389[M-31] ⁺
3d	C ₆ H 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 ¹H NMR 和 IR 数据Table 2 ¹H 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} 为噻啉酮中 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	$Y=0.3613+1.1577x$	487.5(386.2~614.3)	1.059	0.787
	72	$Y=1.3824+0.9943x$	40.7(12.1~75.9)	0.694	0.875
3b	48	$Y=-0.1477+0.7373x$	1586(1025~3510)	0.477	0.924
	72	$Y=0.9272+1.2434x$	179.6(125.6~232.4)	0.430	0.934
3c	48	$Y=0.0188+0.6111x$	931.7(612.2~1857.2)	0.737	0.865
	72	$Y=0.9822+0.9365x$	89.4(39.8~141.3)	0.326	0.955
3d	48	$Y=-0.2883+1.0219x$	1915(1341~3371)	4.335	0.228
	72	$Y=0.5028+0.7425x$	210.3(111.0~308.9)	2.568	0.463
姜黄素 curcumin	48	$Y=-0.4633+1.4256x$	2113(1434~4102)	0.494	0.920
	72	$Y=0.2778+1.1647x$	577.4(437.8~734.2)	1.060	0.787

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	$Y = 1.5487 + 2.2178x$	200.3 (156.8 ~ 243.2)	0.525	0.913
	72	$Y = 1.8008 + 1.1546x$	27.6 (2.8 ~ 64.7)	0.298	0.960
3b	48	$Y = 0.4788 + 2.1044x$	592.2 (498.8 ~ 707.5)	0.868	0.833
	72	$Y = 1.6519 + 1.5880x$	91.2 (49.0 ~ 131.3)	0.194	0.979
3c	48	$Y = 0.7482 + 1.9282x$	409.2 (336.5 ~ 492.2)	0.259	0.968
	72	$Y = 1.8338 + 1.4188x$	51.0 (16.3 ~ 88.5)	0.210	0.976
3d	48	$Y = 0.3572 + 2.1833x$	686.1 (582.2 ~ 818.3)	0.301	0.960
	72	$Y = 1.2065 + 1.6905x$	193.4 (140.1 ~ 245.2)	0.126	0.989
姜黄素 curcumin	48	$Y = 0.2150 + 1.4549x$	711.6 (556.9 ~ 947.3)	0.310	0.958
	72	$Y = 1.4160 + 1.5473x$	121.6 (71.4 ~ 1692)	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 LC₅₀ 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: Nat 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). 姜黄素二硝基苯胍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). 姜黄素苯胍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.* 姜黄素双脲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)