

• 研究论文 •

姜黄素异噁唑和吡唑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: 为了寻求和开发新的基于天然产物的杀螨剂, 在明确姜黄素具有杀螨活性, 且其结构中的双羰基并非杀螨活性关键基团的基础上, 设计并合成了 15 个姜黄素异噁唑和吡唑衍生物, 其结构均经红外光谱、核磁共振氢谱和质谱分析确认。生物活性测定结果表明: 几乎所有的目标化合物对朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 和柑橘全爪螨 *Panonychus citri* 均表现出了比先导化合物姜黄素更优异的触杀活性, 其中化合物 **4** 和 **11** 的活性最为突出。处理 48 h 后, 化合物 **4** 对朱砂叶螨和柑橘全爪螨的 LC_{50} 值分别为 333.0 和 156.0 mg/L, 其毒力是姜黄素的 6.35 和 4.56 倍, **11** 的 LC_{50} 值分别为 478.4 和 144.7 mg/L, 毒力是姜黄素的 4.42 和 4.92 倍; 相应地处理 72 h 后, **4** 的 LC_{50} 值分别为 115.0 和 84.9 mg/L, 其毒力是姜黄素的 5.02 和 1.43 倍, **11** 的 LC_{50} 值分别为 91.0 和 68.7 mg/L, 毒力是姜黄素的 6.35 和 1.77 倍。化合物 **4** 和 **11** 可作为进一步开发研究的具有杀螨活性的候选化合物。

关键词: 姜黄素; 异噁唑; 吡唑; 合成; 杀螨活性

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2013.04.02

中图分类号: O626.21; S482.52

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2013)04-0372-09

Synthesis and acaricidal activity of curcumin isoxazole and pyrazole derivatives

LUO Jinxiang, DING Wei*, ZHANG Yongqiang, YANG Zhenguo, LI Yang

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

Abstract: In order to discover and develop the new natural products-based acaricidal agents, fifteen curcumin isoxazole and pyrazole derivatives were designed and synthesized, which based on the results of previous study. All structures of the title compounds were confirmed by IR, 1H NMR and MS. The acaricidal assay results showed that curcumin isoxazole and pyrazole derivatives exhibited higher contact activity than the lead compound curcumin. Both of compounds **4** and **11** showed higher contact activity to *Tetranychus cinnabarinus* and *Panonychus citri* than the other derivatives. The 48 h LC_{50} values of **4** were 333.0 and 156.0 mg/L to *T. cinnabarinus* and *P. citri*, which exhibited about 6.35 and 4.56 fold higher acaricidal potency than curcumin, respectively. The 48 h LC_{50} values of **11** were 478.4 and 144.7 mg/L to *T. cinnabarinus* and *P. citri*, which exhibited about 4.42 and 4.92 fold higher acaricidal potency than curcumin, respectively. The 72 h LC_{50} values of **4** were 115.0 and 84.9 mg/L to *T.*

收稿日期: 2013-04-07; 修回日期: 2013-04-19.

作者简介: 罗金香, 女, 博士研究生, 讲师, 主要从事天然产物农药研究; * 丁伟, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 博士, 教授, 主要从事天然产物农药研究. E-mail: dwing818@yahoo.com.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31272058); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (XDJK2010C079); 西南大学博士基金 (SWU112084).

cinnabarinus and *P. citri*, which exhibited about 5.02 and 1.43 fold higher acaricidal potency than curcumin, respectively. The 72 h LC_{50} values of **11** were 91.0 mg/L and 68.7 mg/L to *T. cinnabarinus* and *P. citri*, which exhibited about 6.35 and 1.77 fold higher acaricidal potency than curcumin, respectively. These two compounds are promising candidates as novel acaricidal agents.

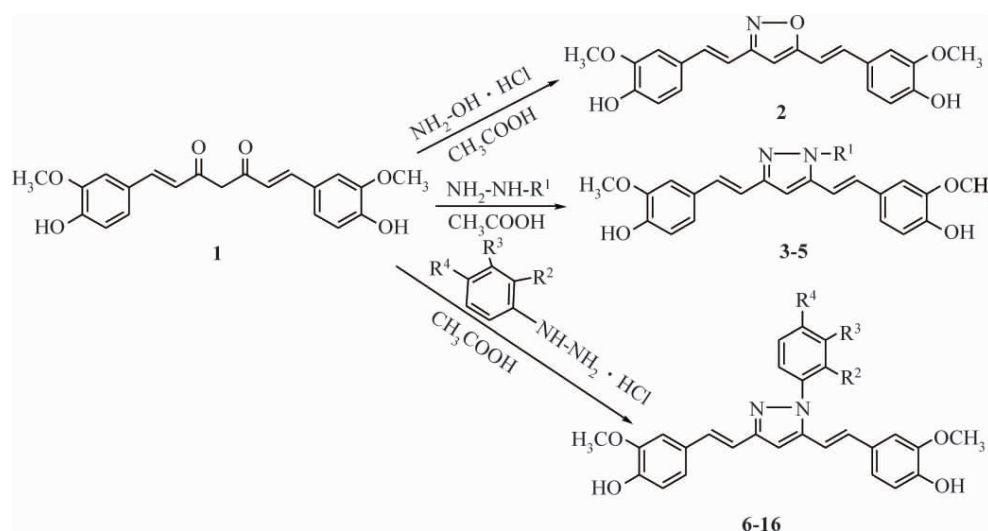
Key words: curcumin; isoxazole; pyrazole; synthesis; acaricidal activity

重要的农业害螨均为植食性的,对农林业生产的危害十分严重。害螨以其细长的口针刺破植物表皮细胞后吸食汁液,导致植物的正常生理机能受损,轻则叶片变色、落叶、落蕾和落果,造成产量和品质大幅下降,重则整株死亡^[1]。害螨具有个体小、繁殖快、适应性强及易产生抗药性等特点,是公认的最难防治的有害生物类群之一^[2]。其中朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 是一种世界范围内的重要经济害螨,可为害棉花、菜豆、黄瓜等 100 多种大田及温室的农作物和蔬菜^[3-4];柑橘全爪螨 *Panonychus citri* 是世界性柑橘害螨,除柑橘外,还可为害菠萝、苹果、梨和桃等多种果树^[5-6]。长期以来对这些害螨的控制主要依赖喷洒化学杀螨剂,但目前害螨对常用杀螨剂已产生严重的抗药性^[7-14],亟需开发新型杀螨剂。

姜黄素(curcumin)是姜黄素类化合物的主要组分之一,存在于姜黄、郁金和莪术等植物中,于 1870 年首次从植物中分离得到,并于 1910 年被鉴定其化学结构为 1,7-二(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二

烯-3,5-二酮(**1**)。姜黄素不仅具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种药理活性^[15-24],还具有广泛的农药活性,尤其对螨类具有很好的触杀及驱避活性^[25-26],但仍不及商品化杀螨剂,因此亟需对其结构进行修饰或改造,以提高生物利用度,但目前相关研究报道甚少。本研究组前期曾设计合成了姜黄素二硝基苯肼、姜黄素苯胺、姜黄素噁唑酮等衍生物^[27-30],部分衍生物显示出了较好的杀螨活性,但仍不及商品化的杀螨剂。

异噁唑和吡唑类化合物已被广泛用作杀虫杀螨剂、杀菌剂和除草剂等,如吡螨胺(tebufenpyrad)、噁唑酯(fenpyroximate)等品种均具有优异的杀螨活性^[31-32]。前期研究发现,对姜黄素双羰基部位进行修饰可提高其杀螨活性,而且姜黄素中的双羰基并非是关键基团^[27-30],为此,笔者采用亚结构拼接法,将具有农药活性的基团异噁唑、吡唑引入姜黄素结构中,设计合成了系列姜黄素异噁唑和吡唑衍生物,并对其杀螨活性进行了研究。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;Bruker Tensor27FTIR 型红外光谱仪(KBr 压片法);Bruker DPX-400 型核磁共振波谱仪(以 DMSO 为溶剂,TMS 为内标);GCMS-QP2010 气相色谱-质谱联用仪;DF-401 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; Motic smz-168 体视显微镜。

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

1.2 目标化合物(2~16)的合成

1.2.1 4-[(E)-2-[5-[(E)-4-羟基-3-甲氧基苯乙烯]异噻唑-3-基]乙炔基]-2-甲氧基苯酚(2)的合成

参考文献方法^[33]并有所改进。向 0.177 g 盐酸羟胺中加入 3 mL 无水乙醇, 加热溶解后, 缓慢滴加到溶有 0.213 g 乙醇钠的 6 mL 无水乙醇中, 升温至 65℃ 反应 15 min, 过滤, 得溶有羟胺的无水乙醇溶液。向 0.736 g 姜黄素中加入 10 mL 冰乙酸, 加热至完全溶解, 降温至 50℃, 滴加溶有羟胺的无水乙醇溶液, 滴毕升温至 85℃ 并保温反应 8~10 h。反应结束后旋转蒸发蒸出溶剂, 得红色固体。用乙酸乙酯加热至 60℃ 萃取 (2×25 mL), 合并有机相并依次用 15 mL 饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 过无水硫酸钠, 浓缩至干。硅胶柱层析 [由 V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 8:3 开始梯度洗脱] 分离得白色固体 0.447 g, 收率 61%。

1.2.2 4-[(E)-2-[5-[(E)-4-羟基-3-甲氧基苯乙烯]-4H-吡唑-3-基]乙炔基]-2-甲氧基苯酚(3)的合成 参考文献方法^[34-36]并有所改进。向 0.736 g 姜黄素中加入 10 mL 冰乙酸, 加热至回流, 待固体溶解后, 缓慢滴加水合肼 0.156 g, 滴毕继续回流反应 12~14 h。旋转蒸发蒸出溶剂, 得红色固体。用乙酸乙酯加热至 60℃ 萃取 (2×25 mL), 合并有机相并依次用 15 mL 饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 过无水硫酸钠, 浓缩至干。硅胶柱层析 [由 V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 5:3 开始梯度洗脱] 分离得白色固体 0.409 g, 收率 56%。

1.2.3 4-[(E)-2-[5-[(E)-4-羟基-3-甲氧基苯乙烯]-4-甲基-4H-吡唑-3-基]乙炔基]-2-甲氧基苯酚(4)的合成 称取甲基肼硫酸盐 0.434 g (3 mmol) 置于 100 mL 三口瓶中, 加入溶有 0.240 g (6 mmol) 氢氧化钠的水溶液 5 mL, 升温至 60℃ 反应 15 min, 过滤得溶有甲基肼的水溶液。称取姜黄素 0.736 g (2 mmol) 置于 100 mL 三口瓶中, 加入 15 mL 冰乙酸, 加热至完全溶解后降温至 50℃, 滴加溶有甲基肼的水溶液, 滴加完毕升温至回流, 反应 16 h, TLC [V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 3:2, 紫外灯下观察] 监测反应进程。反应结束后旋转蒸发蒸出溶剂, 得红色固体, 用乙酸乙酯加热至 60℃ 萃取 (2×

25 mL), 合并有机相并依次用 15 mL 饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 过无水硫酸钠, 浓缩至干。硅胶柱层析 [由 V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 6:3 开始梯度洗脱] 分离得白色固体 0.363 g, 收率 48%。

1.2.4 目标化合物(5~16)的合成 以 4-[(E)-2-[5-[(E)-4-羟基-3-甲氧基苯乙烯]-4-特丁基-4H-吡唑-3-基]乙炔基]-2-甲氧基苯酚(5)的合成作为例。称取叔丁基胍盐酸盐 0.388 g (3 mmol) 置于 100 mL 三口瓶中, 加入溶有 0.120 g (3 mmol) 氢氧化钠的水溶液 6 mL, 升温至 60℃ 反应 15 min, 用乙酸乙酯萃取 (2×25 mL), 合并有机相, 旋转蒸发蒸出溶剂, 用 5 mL 冰乙酸溶解, 备用。称取姜黄素 0.736 g (2 mmol) 置于 100 mL 三口瓶中, 加入 10 mL 冰乙酸, 加热至完全溶解后降温至 60℃, 滴加溶有叔丁基胍的冰乙酸溶液, 滴加完毕升温至回流并保温反应 14 h, TLC [V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 3:2, 紫外灯下观察] 监测反应进程。反应结束后旋转蒸发蒸出溶剂, 得红色固体。用乙酸乙酯加热至 60℃ 萃取 (2×25 mL), 合并有机相, 依次用 15 mL 饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 过无水硫酸钠, 浓缩至干。硅胶柱层析 [由 V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 9:3 开始梯度洗脱] 分离得白色固体 0.533 g, 收率 63%。以不同的取代胍盐酸盐替代上述叔丁基胍盐酸盐, 同法制得其余 11 个目标化合物。

1.3 杀螨活性测定

供试朱砂叶螨 *T. cinnabarinus* 为最初采自重庆市北碚区田间的豇豆苗上, 后在人工气候室内 (温度 26℃ ± 1℃、湿度 60%~80%、光照 L:D = 14 h:10 h) 用盆栽豇豆苗饲养多年, 未接触任何药剂所获得的敏感品系; 柑橘全爪螨 *P. citri* 为采自西南大学柑橘研究所未施药柑橘园区的敏感品系。试螨均选用 3~5 日龄的活泼雌成螨。

采用联合国粮农组织 (FAO) 推荐的玻片浸渍法^[37]进行生物活性测定。取适量目标化合物, 加入一定量的吐温-80、月桂氮酮和丙酮, 充分搅拌溶解, 用水稀释配制质量浓度为 1 000 mg/L 的药液供初筛使用。在初试的基础上选用 5~7 个系列浓度, 作毒力回归分析, 以清水作空白对照, 姜黄素为药剂对照, 试验重复 3 次。由 SPSS 软件分别求出各目标化合物的毒力回归方程及 LC_{50} 值。

2 结果与分析

2.1 目标化合物的结构表征

化合物的理化常数和质谱 (GC-MS) 数据见表

¹H 核磁共振氢谱和红外光谱数据见表 2。在其红外光谱中 3400 cm^{-1} 左右为酚羟基的伸缩振动吸收峰 $2800\sim3100\text{ cm}^{-1}$ 为甲基、次亚甲基及苯环上 C-H 的伸缩振动吸收峰 $1450\sim1600\text{ cm}^{-1}$ 为芳环骨架振动吸收峰 1270 cm^{-1} 左右为 C-O-C 伸缩振动吸收峰。从 ¹H NMR 数据可见, 姜黄素异噁唑

衍生物中异噁唑环碳上氢的化学位移(δ) 出现在 6.86, 双键碳及苯环碳上氢的 δ 出现在 6.81 和 7.03~7.32, 姜黄素吡唑类衍生物中吡唑环碳上氢的 δ 出现在 6.53~6.79 附近, 双键碳上氢的 δ 出现在 6.80 和 6.90 附近, 苯环上氢的 δ 出现在 7.00 以后的低场区。

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 ¹	R ²	R ³	R ⁴	熔点 m. p. /°C	形态 Morphology	产率 Yield /%	GC-MS
2	-	-	-	-	178.4~179.0	白色固体 White solid	61	365 [M] ⁺
3	H	-	-	-	217.3~218.0	白色固体 White solid	56	363 [M-H] ⁺
4	CH ₃	-	-	-	227.3~228.0	白色固体 White solid	48	378 [M] ⁺
5	C(CH ₃) ₃	-	-	-	61.0~62.0	白色固体 White solid	63	420 [M] ⁺
6	-	H	H	H	123.4~123.9	白色固体 White solid	76	440 [M] ⁺
7	-	H	H	CH ₃	125.0~126.0	淡黄色固体 Pale yellow solid	63	454 [M] ⁺
8	-	H	H	OCH ₃	106.3~107	淡黄色固体 Pale yellow solid	35	470 [M] ⁺
9	-	H	CH ₃	CH ₃	110.0~110.8	白色固体 White solid	79	468 [M] ⁺
10	-	H	H	F	150.0~150.6	白色固体 White solid	46	458 [M] ⁺
11	-	F	H	H	116.4~117.0	白色固体 White solid	66	458 [M] ⁺
12	-	H	H	Cl	124.5~125.2	白色固体 White solid	80	474 [M] ⁺
13	-	H	Cl	H	137.2~138.0	白色固体 White solid	82	474 [M] ⁺
14	-	H	H	Br	119.3~120.0	白色固体 White solid	86	518 [M-H] ⁺
15	-	H	H	NO ₂	220.3~221.0	淡黄色固体 Pale yellow solid	48	485 [M] ⁺
16	-	NO ₂	H	NO ₂	232.0~233.0	红色固体 Red solid	35	530 [M] ⁺

表 2 目标化合物核磁共振氢谱和红外吸收光谱数据

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

化合物 Compd.	¹ H NMR(400 Hz, DMSO/TMS) δ	IR(KBr) ν/cm^{-1}
2	3.84(s, 6H), 6.81(dd, $J=2.7, 0.7\text{ Hz}$, 2H), 6.86(s, 1H), 7.03~7.11(m, 4H), 7.27~7.32(m, 4H)	3399, 3119, 2945, 2840, 1581, 1512, 1435, 1278, 955, 809
3	3.83(s, 6H), 6.62(s, 1H), 6.78(d, $J=2.0\text{ Hz}$, 2H), 6.94(d, $J=2.0\text{ Hz}$, 2H), 7.03~7.15(m, 6H), 12.82(s, 1H)	3474, 3318, 3112, 3001, 2836, 1593, 1509, 1453, 1270, 949, 805
4	3.84(s, 6H), 3.89(s, 3H), 6.75(s, 1H), 6.78(d, $J=2.9\text{ Hz}$, 2H), 6.93(d, $J=2.0\text{ Hz}$, 2H), 7.00~7.27(m, 6H)	3412, 3041, 2944, 2837, 1596, 1519, 1453, 1273, 956, 807
5	2.50(s, 9H), 3.78(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.74(s, 1H), 6.77(d, $J=2.9\text{ Hz}$, 2H), 6.94(d, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H), 7.00~7.27(m, 6H)	3404, 2971, 1598, 1516, 1456, 1271, 958, 808
6	3.78(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.76(s, 1H), 6.78(dd, $J=2.8, 0.7\text{ Hz}$, 2H), 6.96(dd, $J=5.7, 2.0\text{ Hz}$, 2H), 7.01~7.22(m, 6H), 7.45~7.60(m, 5H)	3507, 3012, 2942, 2838, 2758, 1598, 1516, 1453, 1271, 958, 811
7	2.50(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.73(s, 1H), 6.77(dd, $J=2.4, 0.4\text{ Hz}$, 2H), 6.96(dd, $J=5.5, 2.1\text{ Hz}$, 2H), 7.00~7.22(m, 6H), 7.36~7.43(m, 4H)	3445, 3032, 2936, 1595, 1516, 1453, 1276, 957, 812
8	3.35(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.72(s, 1H), 6.78(dd, $J=2.9, 0.8\text{ Hz}$, 2H), 6.96(dd, $J=6.7, 2.7\text{ Hz}$, 2H), 7.00~7.17(m, 6H), 7.21(d, $J=0.4\text{ Hz}$, 2H), 7.44(d, $J=2.2\text{ Hz}$, 2H)	3391, 3007, 2941, 2837, 1598, 1517, 1449, 1263, 954, 816

续表(Continued)

化合物 Compd.	¹ H NMR(400 Hz ,DMSO/TMS) δ	IR(KBr) ν/cm ⁻¹
9	2.31(s ,3H) 2.50(s ,3H) 3.78(s ,3H) 3.84(s ,3H) 6.73(s ,1H) 6.78(dd , J=1.5 0.4 Hz ,2H) 6.95(dd ,J=6.5 2.0 Hz ,2H) 6.99 ~ 7.18(m ,6H) , 7.21(s ,1H) 7.32(d ,J=3.3 Hz ,2H)	3 384 3 019 2 939 ,1 598 ,1 515 ,1 448 ,1 273 , 957 813
10	3.77(s ,3H) 3.84(s ,3H) 6.67(s ,1H) 6.69(dd ,J=2.2 0.5 Hz ,2H) 6.95 (d ,J=0.5 Hz ,2H) 6.97 ~ 7.00(m ,6H) 7.04(d ,J=2.2 Hz ,2H) 7.62(d , J=0.7 Hz ,2H)	3 270 3 100 3 035 2 884 ,1 506 ,1 437 ,1 269 , 881 824
11	3.77(s ,3H) 3.84(s ,3H) 6.53(s ,1H) 6.79(d ,J=2.5 Hz ,2H) 6.90(d ,J= 1.8 Hz ,2H) 7.00 ~ 7.22(m ,6 H) 7.43(d ,J=1.7 Hz ,2H) 7.53(d ,J= 2.3 Hz ,2H)	3 497 3 056 2 949 2 837 ,1 602 ,1 518 ,1 451 , 1 268 955 808
12	3.79(s ,3H) 3.84(s ,3H) 6.77(s ,1H) 6.80(d ,J=3.1Hz ,2H) 6.98(d ,J= 2.0 Hz ,2H) 7.05 ~ 7.22(m ,6H) 7.57(d ,J=2.2 Hz ,2H) 7.63(d ,J= 2.2 Hz ,2H)	3 513 3 013 2 945 2 841 ,1 597 ,1 511 ,1 454 , 1 273 955 818
13	3.80(s ,3H) 3.85(s ,3H) 6.79(s ,1H) 6.81(d ,J=1.0 Hz ,2H) 6.98(d ,J= 1.6 Hz ,2H) 7.00 ~ 7.24(m ,6H) 7.51 ~ 7.65(m ,5H)	3 496 3 005 2 944 2 837 ,1 591 ,1 514 ,1 270 , 958 864
14	3.79(s ,3H) 3.84(s ,3H) 6.77(s ,1H) 6.81(d ,J=4.2 Hz ,2H) 6.98(d ,J= 2.0 Hz ,2H) 7.00 ~ 7.22(m ,6H) 7.51(d ,J=2.1 Hz ,2H) 7.76(d ,J= 2.2 Hz ,2H)	3 509 3 015 2 943 2 839 ,1 595 ,1 511 ,1 272 , 955 814
15	3.79(s ,3H) 3.84(s ,3H) 6.72(s ,1H) 6.80(dd ,J=2.3 0.3 Hz ,2H) 6.94 (d ,J=4.0 Hz ,2H) 6.99 ~ 7.27(m ,6H) 7.85(d ,J=2.3 Hz ,2H) 8.42(d , J=2.3 Hz ,2H)	3 444 3 083 2 943 2 841 ,1 595 ,1 514 ,1 454 , 1 267 960 805
16	3.33(s ,3H) 3.87(s ,3H) 6.88(d ,J=2.0 Hz ,2H) 7.18(d ,J=2.0 Hz ,2H) , 7.39(s ,1H) 8.09(d ,J=2.4 Hz ,2H) 8.35(d ,J=2.4 Hz ,2H) 8.58(s ,2H) , 8.87(d ,J=0.6 Hz ,1H) 9.36(d ,J=3.2 Hz ,1H) 9.70(s ,1H)	3 386 3 100 2 924 2 856 ,1 608 ,1 509 ,1 424 , 1 272 928 827

2.2 杀螨活性

2.2.1 对朱砂叶螨的触杀活性 测定结果(表3) 表明 ,姜黄素及其异噁唑、吡唑衍生物对朱砂叶螨均有较好的触杀活性 ,且衍生物的毒力均高于先导化合物姜黄素 ,同时随着处理时间的延长活性升高。处理 48 h 后 ,对朱砂叶螨的 LC₅₀ 值低于 500 mg/L

的化合物有 4、8、11、16 ,其毒力分别是姜黄素的 6.35、6.62、4.42 和 5.72 倍; 处理 72 h 后 ,其 LC₅₀ 值低于 120 mg/L 的有 3、4、9、11 和 16 ,毒力分别是姜黄素的 5.50、5.02、5.51、6.35 和 4.83 倍。总体来看 ,化合物 4 和 11 对朱砂叶螨的触杀活性较为突出。

表 3 姜黄素及其异噁唑和吡唑衍生物对朱砂叶螨的触杀活性

Table 3 Contact activity of curcumin and its isoxazole and pyrazole derivatives against *T. cinnabarinus*

化合物 Compd.	处理时间 Treatment time/h	毒力回归方程 Toxicity regressive equation	LC ₅₀ (95% CL) /(mg/L)	χ ²	P
2	48	y = -8.585 7 + 3.029 9x	681.8(523.2 ~ 891.3)	5.874	0.118
	72	y = -6.721 9 + 2.543 2x	439.6(313.7 ~ 588.3)	5.894	0.117
3	48	y = -4.951 6 + 1.830 4x	507.2(436.2 ~ 590.6)	2.746	0.432
	72	y = -3.389 9 + 1.677 4x	104.9(71.9 ~ 136.4)	1.626	0.653
4	48	y = -6.312 7 + 2.502 7x	333.0(290.5 ~ 379.0)	2.540	0.468
	72	y = -3.405 2 + 1.652 4x	115.0(78.1 ~ 150.2)	0.196	0.978
5	48	y = -6.188 8 + 2.244 9x	571.3(421.5 ~ 798.6)	5.956	0.114
	72	y = -3.118 9 + 1.478 2x	128.8(88.9 ~ 167.1)	2.651	0.449
6	48	y = -5.446 3 + 1.972 6x	576.7(494.0 ~ 677.9)	1.806	0.614
	72	y = -5.157 7 + 2.178 5x	233.1(194.8 ~ 272.1)	4.919	0.178
7	48	y = -6.574 5 + 2.307 1x	707.4(619.7 ~ 807.2)	4.472	0.215
	72	y = -4.209 9 + 1.795 5x	221.2(165.8 ~ 273.9)	2.547	0.467

续表(Continued)

化合物 Compd.	处理时间 Treatment time/h	毒力回归方程 Toxicity regressive equation	LC ₅₀ (95% CL) /(mg/L)	χ^2	P
8	48	$y = -5.567\ 8 + 2.223\ 4x$	319.3(275.9 ~ 365.8)	2.868	0.412
	72	$y = -4.791\ 8 + 2.056\ 2x$	214.0(177.5 ~ 250.6)	2.453	0.484
9	48	$y = -4.519\ 7 + 1.581\ 8x$	720.0(602.3 ~ 878.8)	3.636	0.304
	72	$y = -2.800\ 3 + 1.386\ 4x$	104.7(66.7 ~ 141.7)	0.306	0.959
10	48	$y = -6.216\ 8 + 2.101\ 0x$	909.9(789.5 ~ 1053.8)	3.698	0.296
	72	$y = -4.470\ 3 + 1.828\ 5x$	278.5(217.8 ~ 337.7)	4.288	0.232
11	48	$y = -3.966\ 8 + 1.480\ 3x$	478.4(395.9 ~ 576.8)	3.129	0.372
	72	$y = -3.152\ 2 + 1.609\ 0x$	91.0(57.2 ~ 123.3)	2.857	0.414
12	48	$y = -6.241\ 2 + 2.118\ 0x$	884.6(762.6 ~ 1032.4)	5.312	0.150
	72	$y = -4.913\ 9 + 1.828\ 2x$	487.4(404.8 ~ 576.8)	3.806	0.283
13	48	$y = -5.885\ 5 + 2.128\ 9x$	581.5(500.8 ~ 670.4)	2.517	0.472
	72	$y = -2.923\ 0 + 1.349\ 2x$	146.7(86.1 ~ 206.5)	0.845	0.839
14	48	$y = -7.100\ 8 + 2.291\ 4x$	1\ 256(1096 ~ 1456)	5.082	0.166
	72	$y = -3.917\ 0 + 1.487\ 1x$	430.6(340.6 ~ 523.9)	3.812	0.282
15	48	$y = -4.992\ 6 + 1.585\ 9x$	1\ 407(1\ 126 ~ 1\ 891)	1.680	0.641
	72	$y = -5.497\ 9 + 2.163\ 1x$	348.1(299.8 ~ 400.3)	2.502	0.475
16	48	$y = -6.177\ 9 + 2.406\ 3x$	369.4(322.0 ~ 421.1)	4.405	0.221
	72	$y = -3.969\ 9 + 1.911\ 0x$	119.5(85.9 ~ 151.0)	0.451	0.929
姜黄素 curcumin	48	$y = -4.740\ 2 + 1.425\ 6x$	2\ 113(1\ 665 ~ 2\ 909)	1.483	0.686
	72	$y = -3.216\ 3 + 1.164\ 7x$	577.4(437.8 ~ 734.2)	1.060	0.787

2.2.2 对柑橘全爪螨的触杀活性 测定结果(表4)表明,除化合物14外,其余衍生物的毒力均高于先导化合物姜黄素,且均随着处理时间的延长活性升高。处理48 h后,对柑橘全爪螨的LC₅₀值低于200 mg/L的化合物有2、3、4、8、11,毒力分别是姜

黄素的4.48、4.18、4.56、3.90和4.92倍;处理72 h后,LC₅₀值低于100 mg/L的有2、4和11,毒力分别是姜黄素的1.48、1.43和1.77倍。总体评价,对柑橘全爪螨活性较好的衍生物依然为4和11。

表4 姜黄素及其异噁唑和吡唑衍生物对柑橘全爪螨的触杀活性

Table 4 Contact activity of curcumin and its isoxazole and pyrazole derivatives against *P. citri*

化合物 Compd.	处理时间 Treatment time/h	毒力回归方程 Toxicity regressive equation	LC ₅₀ (95% CL) /(mg/L)	χ^2	P
2	48	$y = -3.851\ 2 + 1.749\ 4x$	159.0(111.3 ~ 204.9)	1.374	0.712
	72	$y = -3.073\ 8 + 1.605\ 9x$	82.1(41.6 ~ 120.9)	0.402	0.940
3	48	$y = -3.827\ 5 + 1.715\ 5x$	170.3(121.0 ~ 217.7)	1.248	0.741
	72	$y = -3.653\ 7 + 1.810\ 9x$	104.1(63.8 ~ 141.5)	0.968	0.809
4	48	$y = -3.837\ 2 + 1.749\ 8x$	156.0(109.4 ~ 200.6)	0.962	0.810
	72	$y = -2.956\ 0 + 1.532\ 7x$	84.9(43.4 ~ 125.0)	0.335	0.953
5	48	$y = -4.707\ 9 + 1.967\ 6x$	247.0(196.0 ~ 299.4)	1.877	0.598
	72	$y = -3.299\ 2 + 1.592\ 2x$	118.1(72.1 ~ 161.5)	1.315	0.726
6	48	$y = -5.005\ 0 + 2.081\ 8x$	253.6(206.2 ~ 302.9)	0.889	0.828
	72	$y = -3.514\ 1 + 1.669\ 6x$	127.3(83.8 ~ 168.3)	1.137	0.768
7	48	$y = -5.441\ 7 + 2.209\ 1x$	290.6(238.7 ~ 345.7)	1.654	0.647
	72	$y = -3.608\ 1 + 1.763\ 2x$	111.3(68.3 ~ 151.3)	1.550	0.671
8	48	$y = -3.961\ 5 + 1.751\ 7x$	182.6(132.2 ~ 231.5)	1.005	0.800
	72	$y = -3.424\ 0 + 1.691\ 5x$	105.7(62.7 ~ 146.1)	0.509	0.917
9	48	$y = -4.515\ 0 + 1.825\ 9x$	297.1(235.5 ~ 361.5)	1.466	0.690
	72	$y = -4.751\ 6 + 2.091\ 4x$	187.1(143.3 ~ 229.2)	1.140	0.767

续表(Continued)

化合物 Compd.	处理时间 Treatment time/h	毒力回归方程 Toxicity regressive equation	LC ₅₀ (95% CL) /(mg/L)	χ^2	P
10	48	$y = -4.886\ 0 + 2.110\ 2x$	206.8(160.6 ~ 252.4)	2.242	0.524
	72	$y = -4.098\ 0 + 1.942\ 2x$	128.8(86.6 ~ 168.0)	1.028	0.794
11	48	$y = -3.043\ 8 + 1.408\ 9x$	144.7(91.8 ~ 195.9)	0.565	0.904
	72	$y = -2.671\ 9 + 1.454\ 5x$	68.7(30.7 ~ 106.8)	0.611	0.894
12	48	$y = -5.380\ 2 + 2.178\ 3x$	295.1(242.0 ~ 352.1)	1.319	0.725
	72	$y = -4.223\ 4 + 1.865\ 9x$	183.4(136.0 ~ 229.8)	0.943	0.815
13	48	$y = -5.265\ 7 + 2.168\ 5x$	268.1(219.8 ~ 318.3)	1.310	0.727
	72	$y = -4.615\ 7 + 2.060\ 9x$	173.7(132.0 ~ 213.6)	0.697	0.874
14	48	$y = -4.605\ 7 + 1.593\ 1x$	778.0(623.9 ~ 1006.3)	1.467	0.690
	72	$y = -4.050\ 5 + 1.459\ 9x$	594.8(469.1 ~ 765.7)	1.764	0.623
15	48	$y = -5.511\ 4 + 2.135\ 2x$	381.3(318.2 ~ 452.3)	1.662	0.645
	72	$y = -3.096\ 7 + 1.476\ 3x$	125.2(75.6 ~ 172.7)	0.987	0.804
16	48	$y = -4.184\ 5 + 1.794\ 4x$	214.8(161.7 ~ 267.4)	1.268	0.737
	72	$y = -3.445\ 3 + 1.634\ 2x$	128.3(80.8 ~ 173.3)	0.673	0.879
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 ~ 169.2)	0.797	0.850

3 讨论

在以提纯后的姜黄素和盐酸羟胺为原料合成姜黄素异噁唑衍生物的反应中,冰乙酸既作溶剂又作催化剂,将姜黄素投入到冰乙酸中加热并反应一段时间,可使其羰基充分转化成烯醇式结构,从而增加了碳原子的正电性,对关环反应有利。虽然羟胺以其盐酸盐的形式存在更为稳定,且运输方便,但却降低了其氮原子上的电负性,不利于亲核关环反应。若直接将盐酸羟胺投入到姜黄素的冰乙酸溶液中反应,则收率低,副反应多。笔者先将盐酸羟胺溶于无水乙醇中,再用乙醇钠中和盐酸,过滤后获得了溶有羟胺的乙醇溶液。由于无水乙醇(78℃)与羟胺(70℃)的沸点比较接近,因此未除去乙醇而将其直接投入反应液,获得了较为理想的收率。

在合成姜黄素吡唑衍生物时,以提纯后的姜黄素与胍衍生物或其盐酸盐、硫酸盐为原料进行反应,与上述异噁唑衍生物的合成条件类似。对于胍衍生物(水合胍),可将其直接投入反应液中进行反应;而对于胍衍生物的硫酸盐或盐酸盐,若直接反应则会因其氮原子的电负性弱而使收率降低,副产物较多,需采用氢氧化钠中和去除酸,以增加胍衍生物中氮原子的电负性,有利于亲核关环反应。因甲基胍溶于水,所以甲基胍硫酸盐经中和反应后的水溶液经过滤后可直接投入反应液中进行反应,而其他胍衍生物的盐酸盐经中和反应后,需先用乙酸乙酯萃

取,去除溶剂后用冰乙酸溶解,再投入反应液中进行反应,均获得了较为理想的收率。

杀螨活性测定结果表明,姜黄素吡唑衍生物中吡唑环上N原子上取代基的大小及种类不同,其杀螨活性不同。总体而言,取代基为小分子基团的化合物的杀螨活性优于其为取代苯基的活性。而对于取代苯基,其苯环上取代基的种类、数量及位置不同导致杀螨活性的差异,完全符合 Topliss 苯环取代基的选择树形图规律^[38],即苯环邻位氟代的杀螨活性优于苯环对位氟代的,苯环2,4位硝基取代的活性优于苯环对位为硝基的活性。

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^[26]的低,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、配制药液时使用的乳化剂及溶剂的种类、含量等不同也会影响毒力测定结果。所有供试化合物对供试螨72h的毒力均远高于48h,且对柑橘全爪螨雌成螨的毒力均高于朱砂叶螨,表现出植物源农药药效缓慢及具有高选择性的特征^[39]。

参考文献(Reference):

- [1] ANSALONI T, PASCUAL-RUIZ S, HURTADO M A *et al.* Can summer and fall vegetative growth regulate the incidence of *Tetranychus urticae* Koch on clementine fruit? [J]. *Crop Prot*, 2008, 27(3 - 5): 459 - 464.
- [2] HE Lin, XUE Chuanhua, WANG Jinjun, *et al.* Resistance

- selection and biochemical mechanism of resistance to two acaricides in *Tetranychus cinnabarinus* (Boiduval) [J]. *Pestic Biochem Phys* 2009 93(1): 47–52.
- [3] HAZAN A ,GERSON U ,TAHORI A S. Spider mite webbing I. The production of webbing under various environmental conditions[J]. *Acarologia* 1974 16(1): 68–84.
- [4] HO C C , LO K C , CHEN Wenhua. Spider mite (Acari: Tetranychidae) on various crops in Taiwan [J]. *J Agr Res China* 1997 46(4): 333–346.
- [5] TAKEYAMA K ,MORI N ,OSAKABE M. Effect of cytochrome P450 inhibitor ,piperonyl butoxide ,on survival of *Panonychus citri*(McGregor) (Acari: Tetranychidae) on citrus leaves [J]. *Appl Entomol Zool* 2006 41(3): 487–491.
- [6] ASHIHARA W. Infestation and reproduction of the citrus red mite ,*Panonychus citri*(McGregor) (Acari: Tetranychidae) on leguminous plants[J]. *Appl Entomol Zool* 1987 22(4): 512–518.
- [7] GERSON U ,COHEN E. Resurgences of spider mites (Acari: Tetranychidae) induced by synthetic pyrethroids [J]. *Exp Appl Acarol* 1989 6(1): 29–46.
- [8] WU Kongmig ,LIU Xiaochun ,QIN Xiaqing ,et al. Investigation of carmine spider mite(*Tetranychus cinnabarinus*) resistance to insecticides[J]. *Acta Agriculturae Boreali – Sinica* 1990 5(2): 117–123.
- [9] AMBIKADEVI D ,RAI S. Chemical control of red spider mite , *Tetranychus cinnabarinus*(Boisduval) on okra [J]. *J Trop Agric* , 1997 35(1–2): 38–40.
- [10] GUO Fengying ,ZHANG Zhiqiang ,ZHAO Zhimo. Pesticide resistance of *Tetranychus cinnabarinus*(Acari: Tetranychidae) in China: a review [J]. *Syst Appl Acarol* 1998 3: 3–7.
- [11] HERRON G A , EDGE V E , WILSON L J , et al. Organophosphate resistance in spider mites (Acari: Tetranychidae) from cotton in Australia [J]. *Exp Appl Acarol* , 1998 22(1): 17–30.
- [12] 孟和生 ,王开运 ,姜兴印 等. 桔全爪螨对常用杀螨剂的抗药性测定[J]. *农药* 2000 39 26–28.
MENG Hesheng ,WANG Kaiyun ,JIANG Xingyin ,et al. Studies on the resistance of *Panonychus citri* to several acaricides [J]. *Pesticides* 2000 39(2): 26–28.
- [13] GORMAN K , HEWITT F , DENHOLM I , et al. New developments in insecticide resistance in the glasshouse whitefly (*Trialeurodes vaporariorum*) and the two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*) in the UK [J]. *Pest Mang Sci* 2001 58 (2): 123–130.
- [14] STUMPF N , NAUEN R. Cross-resistance , inheritance , and biochemistry of mitochondrial electron transport inhibitor–acaricide resistance in *Tetranychus urticae*(Acari: Tetranychidae) [J]. *J Econ Entomol* 2001 94(6): 1577–1583.
- [15] WANG Xiaoyong ,JIANG Yan ,WANG Yuwen ,et al. Enhancing anti-inflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions[J]. *Food Chem* 2008 108(2): 419–424.
- [16] LIN Li ,LEE K H. Structure–activity relationships of curcumin and its analogs with different biological activities [J]. *Stud Nat Prod Chem* 2006 33(Part M): 785–812.
- [17] VENKATESAN P ,UNNIKRISHNAN M K ,KUMAR M S ,et al. Effect of curcumin analogues on oxidation of haemoglobin and lysis of erythrocytes [J]. *Curr Sci* 2003 84(1): 74–78.
- [18] ODOT J ,ALBERT P ,CARLIER A ,et al. *In vitro* and *in vivo* anti-tumoral effect of curcumin against melanoma cells [J]. *Int J Cancer* 2004 111(3): 381–387.
- [19] CHATTERJEE S ,DESAI S R P ,THOMAS P. Effect of γ -irradiation on the antioxidant activity of turmeric(*Curcuma longa* L.) extracts [J]. *Food Res Int* 1999 32(7): 487–490.
- [20] MAHESHWARI R K ,SINGH A K ,GADDIPATI J ,et al. Multiple biological activities of curcumin: A short review [J]. *Life Sci* 2006 78(18): 2081–2087.
- [21] RAMACHANDRAN C ,FONSECA H B ,JHABVALA P ,et al. Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line [J]. *Cancer Lett* 2002 184(1): 1–6.
- [22] SHAHED A R ,JONES E ,SHOSKES D. Quercetin and curcumin up-regulate antioxidant gene expression in rat kidney after ureteral obstruction or ischemia/reperfusion injury [J]. *Transplant Proc* , 2001 33(6): 2988.
- [23] AGGARWAL B B ,HARIKUMAR K B. Potential therapeutic effects of curcumin , the anti-inflammatory agent , against neurodegenerative , cardiovascular , pulmonary , metabolic , autoimmune and neoplastic diseases [J]. *Int J Biochem Cell B* , 2009 41(1): 40–59.
- [24] YU Hailong ,HUANG Qingrong. Enhanced *in vitro* anti-cancer activity of curcumin encapsulated in hydrophobically modified starch [J]. *Food Chem* 2010 119(2): 669–674.
- [25] 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.
ZHANG Yongqiang ,DING Wei ,ZHAO Zhimo ,et al. Research on acaricidal bioactivities of turmeric ,*Curcuma longa* [J]. *Acta Phytophylacica Sinica* 2004 31(4): 390–394. (in Chinese)
- [26] 张永强 ,丁伟 ,赵志模. 姜黄素类化合物对朱砂叶螨的生物活性 [J]. *昆虫学报* 2007 50(12): 1304–1308.
ZHANG Yongqiang ,DING Wei ,ZHAO Zhimo. Biological activities of curcuminoids against *Tetranychus cinnabarinus* Boisduval (Acari: Tetranychidae) [J]. *Acta Entomologica Sinica* 2007 50(12): 1304–1308. (in Chinese)
- [27] 邹怀波 ,丁伟 ,周刚. 姜黄素二硝基苯胍衍生物的合成及活性评价 [J]. *西南农业大学学报: 自然科学版* 2006 28(1): 58–60 65.
ZOU Huaibo ,DING Wei ,ZHOU Gang. Synthesis of a dinitrophenyl-hydrazine derivative from curcumin and pre-evaluation of its activity [J]. *J Southwest Agric Univ: Nat Sci* , 2006 28(1): 58–60 65. (in Chinese)
- [28] 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.
Feng Xiaogui ,DING Wei ,ZHANG Yongqiang. Synthesis of

- curcumin-phenylhydrazone and its acaricidal activity [J]. *J Southwest China Normal Univ: Nat Sci Ed* 2007, 32(3): 56 – 59. (in Chinese)
- [29] 罗金香, 丁伟, 张永强, 等. 姜黄素双脲酯衍生物的合成与生物活性研究[J]. 西南大学学报: 自然科学版 2008, 30(8): 52 – 56.
- LUO Jinxiang, DING Wei, ZHANG Yongqiang, *et al.* Study of the synthesis and the biological activity of curcumin dioxime ester derivatives [J]. *J Southwest Univ: Nat Sci Ed* 2008, 30(8): 52 – 56. (in Chinese)
- [30] 罗金香, 丁伟, 张永强, 等. 姜黄素嘧啶酮衍生物的合成及杀螨活性[J]. 农药学报 2011, 13(4): 415 – 418.
- LUO Jinxiang, DING Wei, ZHANG Yongqiang, *et al.* Synthesis and acaricidal activity of curcumin pyrimidinone derivatives [J]. *Chinese J Pestic Sci* 2011, 13(4): 415 – 418. (in Chinese)
- [31] 张峥, 李忠. 异噁唑衍生物合成及其生物活性[J]. 农药研究与应用 2007, 11(4): 21 – 26.
- ZHANG Zheng, LI Zhong. The Synthesis and bioactivities of isoxazole derivatives [J]. *Agrochem Res Appl* 2007, 11(4): 21 – 26. (in Chinese)
- [32] 郎玉成, 柏亚罗. 吡唑类农药品种的研究开发进展[J]. 现代农药 2006, 5(5): 6 – 12.
- LANG Yucheng, BAI Yaluo. Research and development progresses on pyrazole agrochemicals [J]. *Mod Agrochem* 2006, 5(5): 6 – 12. (in Chinese)
- [33] SELVAM C, JACHAK S M, THILAGAVATHI R *et al.* Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2005, 15(7): 1793 – 1797.
- [34] FLYNN D L, BELLIOOTTI T R, BOCTOR A M, *et al.* Styrylpyrazoles, styrylisoxazoles, and styrylisothiazoles. Novel 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 1991, 34(2): 518 – 525.
- [35] MISHRA S, KARMODIYA 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.
- [36] 刘志昌, 王应红, 张元勤, 等. 姜黄素-N-取代吡唑类衍生物合成及抑菌活性[J]. 有机化学 2012, 32(8): 1487 – 1492.
- LIU Zhichang, WANG Yinghong, ZHANG Yuanqin, *et al.* Synthesis and antibacterial activities of N-substituted pyrazole curcumin derivatives [J]. *Chin J Org Chem* 2012, 32(8): 1487 – 1492. (in Chinese)
- [37] FAO. Plant Production and Protection 21. Recommended Methods for Measurement of Resistant to Pesticides [Z]. Italy: Rome, 1980: 49 – 54.
- [38] 陈万义, 薛振祥, 王能武. 新农药研究与开发 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1996: 23 – 24.
- CHEN Wanyi, XUE Zhenxiang, WANG Nengwu. Research and Development of New Pesticides [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 1996: 23 – 24. (in Chinese)
- [39] 吴文君, 高希武. 生物农药及其应用 [M]. 北京: 化学工业出版社 2004: 9 – 11.
- WU Wenjun, GAO Xiwu. Biopesticide and Its Usage [M]. Beijing: Chemical Industry Press 2004: 9 – 11. (in Chinese)

(责任编辑: 金淑惠)

• 书 讯 •

比较蛋白质组学的生物信息学(影印版)

(美) Cathy H. Wu, Chuming Chen 编著

ISBN: 9787030369901 科学出版社 2013 年 3 月 1 日出版

定价: 120.00 元 16 开本 平装 404 页



内容简介: 随着生命科学和临床应用蛋白质组学技术的快速发展, 许多生物信息学的研究方法、数据库、软件工具已经可以用于支持比较蛋白质组学的研究。《比较蛋白质组学的生物信息学(影印版)》分为 3 个主要部分, 包括与比较蛋白质组学相关的基础生物信息学框架、蛋白质组学数据分析的生物信息学数据库和工具, 以及在系统生物学背景下的比较蛋白质组学关于整合生物信息的系统学和研究方法。本书提供了详细的操作建议, 逐步地描述操作过程, 务求让使用者在实验室获得最佳的实验结果。

读者对象: 该书适合所有想要了解最先进的生物信息学数据库和工具, 最新的蛋白质组学的计算方法和数据分析的未来发展趋势, 以及系统生物学中的比较蛋白质组学研究的读者参考。

(科学出版社提供 <http://www.lifescience.com.cn>)