

6 种松油烯-4-醇卤代及双键改造衍生生物的 合成及其杀虫活性

冯俊涛¹, 李忠煜¹, 马志卿¹, 陈根强^{1,2}, 张 兴¹

(1 西北农林科技大学 无公害农药研究服务中心, 陕西省生物农药工程技术研究中心, 陕西 杨凌 712100;

2 河南科技大学 林学院, 河南 洛阳 471003)

【摘 要】 【目的】寻找新的具更高杀虫活性松油烯-4-醇类化合物。【方法】以松油烯-4-醇为原料, 对其 4 位羟基进行修饰, 设计合成了 6 种未见报道的具有杀虫活性的松油烯-4-醇卤代类及双键改变类衍生物(L1~L3, S1~S3), 对其结构采用核磁共振谱、质谱等方法进行鉴定, 并分别采用三角瓶熏蒸法和毛细管点滴法测定合成衍生物对家蝇的杀虫活性。【结果】目标化合物均对家蝇具有一定的熏蒸和触杀活性, 卤代类衍生物中氟代产物 L1 的熏蒸活性明显高于松油烯-4-醇, 其熏蒸毒力(LC₅₀)为 2.424 2 μ L/L; 双键改变类衍生物中环氧化衍生物(S2)的活性较松油烯-4-醇明显提高, 其 LC₅₀ 为 1.515 2 μ L/L, 触杀毒力(LD₅₀)为 0.057 3 mg/头。【结论】4 位羟基与双键的修饰对松油烯-4-醇衍生物的杀虫活性有较大影响, 双键环氧化能明显提高其熏蒸及触杀活性。

【关键词】 松油烯-4-醇; 结构修饰; 卤代类衍生物; 双键改变类衍生物; 杀虫活性

【中图分类号】 S482.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-9387(2009)11-0156-05

Synthesis and insecticidal activity of 6 terpinen-4-ol halogenated and change analogues

FENG Jun-tao¹, LI Zhong-yu¹, MA Zhi-qing¹, CHEN Gen-qiang^{1,2}, ZHANG Xin¹

(1 Research & Development Center of Biorational Pesticide, Northwest A&F University, Technology and Engineering Center of Biopesticide, Yangling, Shaanxi 712100, China; 2 College of Forestry, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China)

Abstract: 【Objective】The study was to find new highly active insecticidal compounds in terpinen-4-ol. 【Method】Six new derivatives were synthesized using terpinen-4-ol as starting materials and their structures had been confirmed by NMR, IR and MS. The insecticidal activity of the eight derivatives on the *Musca domestica* L had been determined. 【Result】The derivatives almost exhibited stronger fumigant and contact activity than terpinen-4-ol, among which LC₅₀ of L1 was 2.424 2 μ L/L, and S2 showed the highest fumigant and contact activity with LC₅₀ of 1.515 2 μ L/L, LD₅₀ of 0.057 3 mg/insect. 【Conclusion】The change of bit-4 and double bond has an important impact on the insecticidal activity of the terpinen-4-ol, the double bond is epoxied to bring stronger fumigant and contact activity.

Key words: terpinen-4-ol; structure modification; halogenated analogue; double change bond analogue; insecticidal activity

松油烯-4-醇是存在于多种植物精油中的一种 单萜类化合物^[1]。该化合物具有较为广泛的生物活

* [收稿日期] 2009-03-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30600404); 西北农林科技大学青年学术骨干支持项目

[作者简介] 冯俊涛(1967—), 男, 河南登封人, 副教授, 博士, 主要从事植物源农药研究。E-mail: jtfeng@126.com

[通信作者] 马志卿(1975—), 男, 新疆奇台人, 副教授, 博士, 主要从事生物农药及农药毒理学研究。

E-mail: mazhiqing2000@126.com

性,对小菜蛾、粘虫、棉铃虫、玉米象等多种昆虫均表现出较强的熏蒸、忌避及触杀活性^[2-3];对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、白假丝酵母等细菌也有很好的抑制作用^[1]。松油烯-4-醇还具有消除人体螨虫及杀菌的作用,且香味宜人,对皮肤无刺激,因此在日用品上也有相当程度的开发应用^[2]。另外,该化合物还具有很强的抑制溃疡作用,在医药方面也有广泛应用。由于自然资源的限制以及新型药品研究开发的需要,对该化合物结构改造也取得了一定的进展。蔡崇林等^[4]对该化合物进行了初步的衍生合成,结果发现其衍生物大多具有一定的杀虫活性,而且由于松油烯-4-醇是叔醇,在大多反应条件下,羟基位易于发生脱水反应,其他取代反应,如酯化、醚化、卤代等由于脱水、位阻大等原因难以成功,而且产物很杂,目标产物产率低。在此基础上,本研究以松油烯-4-醇为原料,对其 4-位羟基以及双键进行了改造,设计合成了 6 种杀虫作用未见报道的松油烯-4-醇卤代及双键改造衍生物,并测试了其家蝇成虫的触杀和熏蒸活性,以期寻找新的具更高杀虫活性的松油烯-4-醇类化合物提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 供试昆虫 家蝇(*Musca domestica* L.),从中国科学院动物所引进,为未接触过杀虫剂的家蝇敏感品系,在西北农林科技大学无公害农药研究服务中心室内(温度(25±1)℃,湿度(70%~80%);光照(12 h/12 h))饲养,试验时挑选个体大小一致的 4 日龄成虫供试。

1.1.2 主要仪器与试剂 HP 5988 型四极杆质谱仪,美国 HP 公司;Trace DSQ GC+Trace GC/MS 分析仪,美国 Finnigan 公司;Avance DRX-200 Hz 型核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司;RE-52C 型旋转蒸发仪,河南开封市宏兴科教仪器厂。

松油烯-4-醇(97%,百灵威化学公司);乙醚、二氯甲烷、吡啶、四氢呋喃、乙醇、石油醚、甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)等无水溶剂均严格按照标准方法进行纯化和除水处理^[5],其他溶剂和药品均为分析纯试剂。所有反应均用薄层层析(TLC)跟踪监测,薄层层析硅胶为 GF254。显色剂采用体积分数 5%硫酸/乙醇溶液。产物使用孔径为 8.0~10.0 nm 的柱层层析硅胶纯化。薄层层析硅胶和柱层层析硅胶均为青岛海洋化工厂生产,洗脱剂为 60~90℃石油醚和乙酸乙酯。

1.2 松油烯-4-醇衍生物的合成试验

1.2.1 卤代类衍生物 该类化合物的合成路线见图 1。

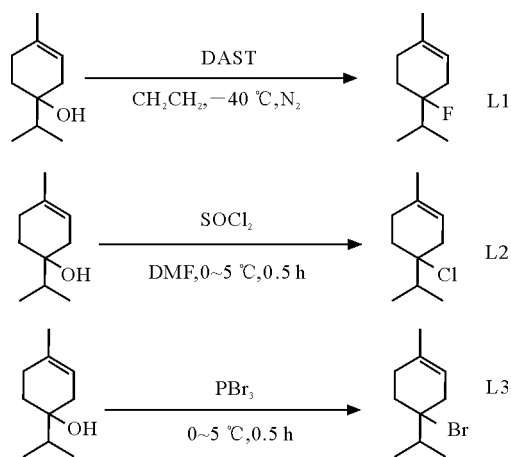


图 1 化合物 L1~L3 的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of compd. L1-L3

(1) L1(氟代产物 4-fluoro-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene)的合成。参考 He 等^[5]的方法进行。将 0.159 g 松油烯-4-醇加入到 20 mL 干燥的 CH_2Cl_2 中,用液氮冷却至 -40℃,搅拌中缓慢滴加 0.2 mL 二甲基三氟硫胺(Dimethylaminosulfur trifluoride), N_2 保护下进行反应,30 min 后反应溶液呈黄褐色。脱溶产物用硅胶柱层析分离,洗脱剂选用石油醚和乙酸乙酯,其体积比为 30:1,洗脱剂要求严格脱水处理,即可分离得到淡黄色油状产物。

(2) L2(氯代产物 4-chloro-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene)的合成。参考文献[6-7]的方法进行。将松油烯-4-醇 7.9 g 加入到 20 mL 干燥的 DMF 中,搅拌中滴加新蒸 2 mL SOCl_2 ,冰浴中搅拌反应,TLC 检测反应进程。待反应完成后,油浴蒸馏分离产物,收集分离到的馏分,得淡黄色油状产物。

(3) L3(溴代产物 4-bromo-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene)的合成。参考文献[8-9]的方法进行。将松油烯-4-醇 7.9 g 通入 N_2 保护反应,冰浴下搅拌滴加新蒸的 PBr_3 4.5 g,反应液初呈粉红色,之后颜色逐渐加深,20 min 后反应完成。用制备的薄层来纯化产物,收集制备薄层的制取物(用乙醚萃取),得到黄色油状产物。

1.2.2 双键改变类衍生物 该类化合物的合成路线见图 2。

(1) S1(加氢饱和产物 1-isopropyl-4-methylcyclohexanol)的合成。参考李述文等^[10]的方法进行。

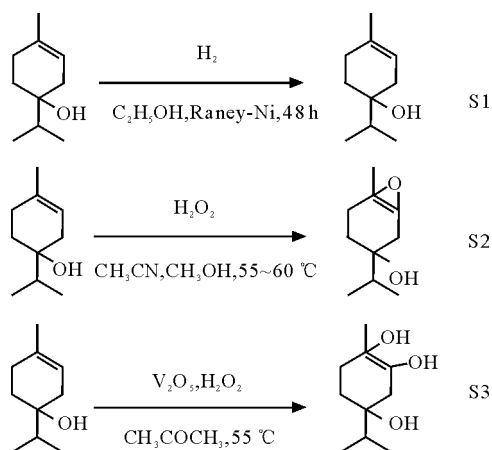


图 2 化合物 S1~S3 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of compd. S1—S3

Raney 镍的制备参照 Mozingo^[11]的方法:取 50 g 质量分数 30%~50% Ni-Al 合金,加 50 mL 水调成浆糊状,然后加固体 NaOH,添加速度以使混合物的泡沫不致溢出为准。当继续添加 NaOH 不引起任何显著反应时(约需 NaOH 80 g),将混合物放置 10 min 后,于 70 °C 水浴中加热 0.5 h,此时镍呈海绵状沉积在瓶底,倾去上层水溶液,振摇下倾斜蒸馏水洗 2~3 次至 pH 值为 6,再依次用体积分数 95% 乙醇和无水乙醇洗涤 2 次,置于无水乙醇中备用。

将松油烯-4-醇 7.9 g 溶于 85 mL 无水乙醇中,加入 5 g Raney 镍,室温下通入常压 H₂,剧烈搅拌至 H₂ 不再吸收为止(约 48 h),滤除 Raney 镍,蒸除溶剂,即得无色液体产物。

(2) S2(环氧化产物 3-isopropyl-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol)的合成。参考 Frank^[12]的方法进行。将松油烯-4-醇 11.3 g、乙腈 5.5 g、碳酸氢钾 1.3 g,依次加入到 10 mL 甲醇中。油浴加热至 55~60 °C,将 H₂O₂(体积分数 30%,7.9 mL)以 0.15 mL/min 的速率通过恒压漏斗加入,滴加完 15 min 后,停止加热。甲醇和残余乙腈自然挥发,将剩余的有机物溶于二氯甲烷,用盐水洗涤数次,分出有机层,再用无水 Na₂SO₄ 脱水,过滤,蒸除溶剂,得微黄色液体产物。

(3) S3(羟基化反应产物 4-isopropyl-1-methylcyclohexane-1,2,4-triol)的合成。参照 Cristea 等^[13]的方法进行。取 V₂O₅ 0.05 g,加入丙酮 5 mL,30 °C 水浴,搅拌中在 10 min 内滴入 1 mL H₂O₂(体积分数 35%)。15 min 后,反应液呈血红色,此时加入丙酮(20 mL)和松油烯-4-醇 7.4 g。升高反应温度至 55 °C,用注射器以 0.05 mL/min 的

速率滴加 4 mL H₂O₂,滴加完毕后,继续保持在 55 °C 搅拌反应 1 h 后,停止反应,减压蒸除溶剂,将剩余物用蒸馏水(30 mL)稀释,有白色结晶产生,过滤得到结晶,再用冷蒸馏水(10 mL)冲洗,干燥得到粗产物,用丙酮重结晶即可得到白色针状结晶(熔点 174 °C)。

1.3 松油烯-4-醇衍生物的结构鉴定

采用质谱(MS)、核磁共振谱(¹H NMR、¹³C NMR)鉴定目标衍生物的结构。

1.4 松油烯-4-醇衍生物杀虫活性的测定

熏蒸活性测定采用三角瓶熏蒸法^[2],每处理重复 3 次,每重复 20 头试虫,以丙酮处理作为对照,于 4 h 后检查结果;触杀活性测定采用毛细管点滴法^[2],每处理重复 3 次,每重复 10 头试虫,以丙酮处理作为对照,于 24 h 后检查结果。统计死亡率,并以 Abbott 公式校正^[14],以机率值分析法求毒力回归方程,并求出 4 h 的熏蒸毒力(LC₅₀)和 24 h 的触杀毒力(LD₅₀)及 95% 置信限。

2 结果与分析

2.1 松油烯-4-醇衍生物的结构鉴定

L1:淡黄色油状物,产率 78.5%;¹H NMR(200 MHz,CDCl₃)δppm:0.94~0.98(d,6H),1.25(s,2H),1.65(s,3H),1.73~1.95(m,1H),2.09~2.31(d,4H),5.27(s,1H);¹³C NMR(50 MHz,CDCl₃)δppm:16.81,16.94,23.22,26.67,28.87,34.13,36.15,117.30,120.08,133.67;MS(EI) *m/z*(%):156(20),136(12),121(16),113(24),93(40),68(100),67(44),41(18)。

L2:淡黄色油状物,产率 83.2%;¹H NMR(200 MHz,CDCl₃)δppm:1.03~1.04(d,6H),1.25(s,2H),1.58(s,3H),1.97~2.10(m,1H),2.09~2.31(d,4H),5.29(s,1H);¹³C NMR(50 MHz,CDCl₃)δppm:16.08,23.13,25.91,32.60,38.14,44.95,65.42,123.47,134.05;MS(EI) *m/z*(%):172(18),137(25),136(48),129(16),121(64),93(100),81(46),41(44)。

L3:黄色油状物,产率 69.8%;¹H NMR(200 MHz,CDCl₃)δppm:1.12~1.22(d,6H),1.25(s,2H),1.90(s,3H),1.97~2.10(m,1H),2.09~2.31(d,4H),5.29(s,1H);¹³C NMR(50 MHz,CDCl₃)δppm:18.62,24.13,33.76,36.13,39.72,42.86,43.90,70.53,126.24,128.87;MS(EI) *m/z*(%):219,218,217,216,137,121,95,81,69,55,41。

S1:无色透明液体,产率 67.3%;¹H NMR(200 MHz,CDCl₃)δppm:0.87~0.90(m,6H),0.86~0.89(d,3H),1.15~1.48(m,4H),1.48~1.57(m,4H),1.82~2.02(m,1H),3.63~3.73(dd,1H);¹³C NMR (50 MHz,CDCl₃) δppm:16.02,16.81,20.36,22.30,30.27,31.28,32.29,33.62,34.12,38.53,72.56; MS(EI) *m/z*(%):156,136,129,121,93,81,41。

S2:微黄色液体,产率 74.7%;¹H NMR(200 MHz,CDCl₃)δppm:0.84~0.90(q,6H),1.33(s,3H),1.41~1.53(m,3H),1.74~1.86(m,4H),1.92(m,1H),3.49(s,1H);¹³C NMR (50 MHz,CDCl₃) δppm:16.60,16.82,23.99,25.83,29.42,31.99,37.02,58.72,62.19,71.93; MS(EI) *m/z*(%):168,154,136,129,121,93,81,41。

S3:白色针状结晶(熔点 174℃),产率 84.3%;¹H NMR(200 MHz,CDCl₃)δppm:0.89~0.92(d,

6H),1.23(s,3H),1.36~1.46(m,2H),1.47~1.58(m,2H),1.63~1.91(m,3H),2.02(s,3H),3.41(t,1H);¹³C NMR (50 MHz,CDCl₃) δppm:17.14,17.23,27.11,30.29,30.38,34.83,39.02,72.04,75.73;MS(EI) *m/z*(%):183,167,160,143(141),95,81,41,17。

2.2 松油烯-4-醇及其 6 种衍生物对家蝇的熏蒸毒力

松油烯-4-醇及其类衍生物对家蝇的熏蒸毒力测定结果见表 1。由表 1 可以看出,松油烯-4-醇的两类衍生物对家蝇均具有一定的熏蒸活性,但其活性表现不同。其中双键改变产物中,环氧化产物 S2 的活性最高,是松油烯-4-醇的 2.95 倍;加氢饱和产物 S1 的熏蒸活性较松油烯-4-醇下降;羟基化反应产物 S3 为固体,无熏蒸活性;卤代产物中,仅氟代产物 L1 的熏蒸活性高于松油烯-4-醇。

表 1 松油烯-4-醇及其衍生物对家蝇成虫的熏蒸毒力测定(4 h)
Table 1 Fumigation acticity of terpinen-4-ol derivatives against housefly(4 h)

供试化合物 Compound	毒力方程 LC-P	χ^2	LC ₅₀ /(μL·L ⁻¹)	95%置信限/(μL·L ⁻¹) 95% FL
松油烯-4-醇 terpinen-4-ol	Y=3.776 2+1.879 9X	0.71	4.476 9	3.559 0~5.632 0
L1	Y=3.657 8+3.426 5X	0.69	2.424 2	2.100 5~2.891 2
L2	Y=2.828 9+2.264 0X	0.87	9.090 9	6.756 5~12.248 6
L3	Y=2.403 1+2.301 6X	0.76	13.635 1	10.432 3~17.305 0
S1	Y=3.160 7+2.305 3X	0.48	6.363 1	4.891 5~8.059 4
S2	Y=4.448 8+3.026 7X	0.24	1.515 2	1.269 1~1.822 7
S3	—	—	—	—

注:“—”表示无熏蒸活性。
Note:“—” indicates non-fumigation acticity.

2.3 松油烯-4-醇及其 6 种衍生物对家蝇的触杀毒力

松油烯-4-醇及其衍生物对家蝇的触杀毒力测定结果见表 2。表 2 表明,双键改变类衍生物对家蝇均具有一定的触杀作用。与松油烯-4-醇相比,环

氧化产物 S2 的触杀活性明显提高,其 LD₅₀ 为 0.057 3 mg/头,触杀毒力是松油烯-4-醇的 2.31 倍;加氢饱和产物 S1 的活性也有所提高;氟代产物 L1 活性与松油烯-4-醇相当;其余产物活性均有所下降。

表 2 松油烯-4-醇及衍生物对家蝇成虫的触杀毒力测定(24 h)
Table 2 Contact toxicity of terpinen-4-ol derivatives to housefly(24 h)

供试化合物 Compound	毒力方程 LC-P	χ^2	LD ₅₀ /(mg·头 ⁻¹)	95%置信限/(μL·L ⁻¹) 95% FL
松油烯-4-醇 terpinen-4-ol	Y=6.395 9+1.589 0X	0.24	0.132 3	0.091 0~0.192 0
L1	Y=7.114 5+2.609 8X	0.40	0.154 6	0.123 7~0.193 8
L2	Y=6.646 3+2.435 4X	0.53	0.210 8	0.164 6~0.270 0
L3	Y=6.369 3+2.388 1X	0.07	0.268 8	0.198 4~0.359 4
S1	Y=7.752 9+2.491 0X	0.35	0.078 8	0.060 5~0.101 9
S2	Y=7.413 4+1.942 8X	0.57	0.057 3	0.043 0~0.076 2
S3	Y=5.055 9+2.528 7X	0.48	0.945 3	0.751 6~1.201 7

3 讨 论

松油烯-4-醇卤代衍生物的杀虫活性与卤素原子的电负性有一定相关性。本研究中,松油烯-4-醇氟代产物 L1 对家蝇的熏蒸活性较其母体松油烯-4-醇明显增加,提高近 1 倍;松油烯-4-醇氯代产物 L2 对家蝇的熏蒸活性显著降低,而其溴代产物 L3 熏蒸活性很低。由此可知,随着吸电子效应减小及挥发性下降,松油烯-4-醇卤代类衍生物的熏蒸活性呈下降趋势。

本研究中,松油烯-4-醇双键加氢饱和产物 S1 对家蝇的活性可能与其极性改变有关。其中松油烯-4-醇双键加氢饱和产物 S1 的熏蒸活性下降,而触杀活性升高,这可能是因为其脂溶性增加,导致穿透体壁化合物的量也随之增加;环氧化产物 S2 的熏蒸和触杀活性均较松油烯-4-醇提高了 1~2 倍,可见环氧结构较双键结构具有更高的杀虫活性;羟基化反应产物 S3 常温下为固体,熏蒸活性消失,触杀活性也大幅下降。

综上所述,松油烯-4-醇 4 位(羟基位)更换为卤素原子对其熏蒸活性有较大影响;双键位加氢饱和或增加其他基团可能导致熏蒸活性降低或消失;松油烯-4-醇的氟代和环氧化产物均表现出较高的熏蒸和触杀活性。因此,为了寻找活性更高的松油烯-4-醇类衍生物,有必要对松油烯-4-醇的 4-位与双键位进行更深入的研究。

志谢:在化合物波谱数据的测定过程中,兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室的田瑄教授提供了很大帮助,在此表示感谢!

[参考文献]

[1] 陈根强,冯俊涛,马志卿,等. 松油烯-4-醇对几种昆虫的熏蒸毒力及其致毒症状 [J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版, 2004,32(7):50-56.

Chen G Q, Feng J T, Ma Z Q, et al. Fumigation effect and symptom of terpinen-4-ol against several insects [J]. Journal of Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry: Natural Science Edition, 2004,32(7):50-56. (in Chinese)

[2] 马志卿,张 兴. 松油烯-4-醇对粘虫幼虫的生物活性 [J]. 昆虫学报, 2004,47(3):329-333.

Ma Z Q, Zhang X. Insecticidal activity of terpinen-4-ol against larvae of the oriental armyworm, *Mythimna separate* (Walker) (Lepidoptera: Noctuidae) [J]. Acta Entomologica Sinica, 2004, 47(3):329-333. (in Chinese)

[3] 陈根强,冯俊涛,陈安良,等. 植物精油组分松油烯-4-醇研究进

展 [J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版, 2004,32(8):130-133.

Chen G Q, Feng J T, Chen A L, et al. Research progress on the ingredient of plant essential oil terpinen-4-ol [J]. Journal of Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry: Natural Science Edition, 2004,32(8):130-133. (in Chinese)

[4] 蔡崇林,冯俊涛,陈安良,等. 新型杀虫活性物质松油烯-4-醇衍生物的合成 [J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版, 2004, 32(7):41-44.

Cai C L, Feng J T, Chen A L, et al. Synthesis of new analogous in secticidal compound terpinen-4-ol [J]. Journal of Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry: Natual Science Edition, 2004,32(7):41-44. (in Chinese)

[5] He X Y, Yi T, Wang Y G. Synthesis of new fluorinated podophyllotoxin derivatives [J]. Chinese Chemical Letters, 2004,15 (2):131-134.

[6] 蒋登高,章亚东,周彩荣. 精细有机合成反应及工艺 [M]. 北京:化学工业出版社,2001.

Jiang D G, Zhang Y D, Zhou C R. Fine organic synthesis and process [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2001. (in Chinese)

[7] 王玉炉. 有机合成化学 [M]. 北京:科学出版社,2005.

Wang Y L. Synthetic organic chemistry [M]. Beijing: Science Press, 2005. (in Chinese)

[8] 张铸勇. 精细有机合成单元反应 [M]. 上海:华东理工大学出版社,2003.

Zhang Z Y. Fine organic synthesis reaction unit [M]. Shanghai: East China University of Science and Technology Press, 2003. (in Chinese)

[9] 王葆仁. 有机合成反应 [M]. 北京:科学出版社,1987.

Wang B R. Organic synthesis [M]. Beijing: Science Press, 1987. (in Chinese)

[10] 李述文,范加霖. 实用有机化学手册 [M]. 上海:上海科技出版社,1981.

Li S W, Fan J L. Practical handbook of organic chemistry [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1981. (in Chinese)

[11] Mzingo R. Catalyst reney nickel, W-2 [J]. Org Synth Coll, 1955,3:181.

[12] Frank W C. Surprising stereoselectivity in the Payne epoxidation of terpinen-4-ol with acetonitrile/hydrogen peroxide [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 1998,9:3745-3749.

[13] Cristea I, Kozma E, Batiu C. Stereoselective trans-dihydroxylation of terpinen-4-ol: synthesis of some stereoisomers of p-menthane-1,2,4-triol [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2002, 13:915-918.

[14] Abbott W S. A method of computing the effectiveness of an insecticide [J]. Journal of Economic Entomology, 1925, 18 (2):265-267.