

新型喜树碱类药性分子的合成与杀螨活性

成丕乐¹, 杨茜茹¹, 朱高翔¹, 宋子龙¹, 韦志军²,
陈利标², 陈海乐¹, 张娜¹, 刘映前^{*1}

(1. 兰州大学 药学院药物化学研究所, 兰州 730000; 2. 广西田园生化股份有限公司 南宁 530000)

摘要: 应用三组分“一锅法”合成了一系列新型喜树碱类药性分子 **4a~4n**、**5a~5n** 和 **7a~7f**, 所有目标化合物均经核磁共振氢谱和质谱确证。室内杀螨活性测定结果表明, 所有化合物对朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 均有不同程度的杀螨活性, 其中化合物 **4l** (LC₅₀: 25.93 mg/L) 和 **7d** (LC₅₀: 28.16 mg/L) 的杀螨活性与喜树碱 (LC₅₀: 24.55 mg/L) 的相当。该研究为进一步开展喜树碱作为先导的新农药设计与研究提供了基础。

关键词: 喜树碱; 三组分反应; 朱砂叶螨; 杀螨活性

中图分类号: S482.52 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2017)01-0107-07

Synthesis and acaricidal activity of novel camptothecin-inspired heterocycle scaffolds

CHENG Pile¹, YANG Qianru¹, ZHU Gaoxiang¹, SONG Zilong¹, WEI Zhijun²,
CHEN Libiao², CHEN Haile¹, ZHANG Na¹, LIU Yingqian^{*1}

(1. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Guangxi TianyuanBiochemical Co., Ltd, Nanning 530000, China)

Abstract: A new series of camptothecin-inspired heterocycle scaffolds were prepared utilizing a three component one-pot synthetic protocol. Their structures were characterized by ¹H NMR and LC-MS. The acaricidal activities against *Tetranychus cinnabarinus* were further tested. All the synthesized compounds exhibited different degree of acaricidal activities. Especially, the LC₅₀ values of compounds **4l** and **7d** against *T. cinnabarinus* were 25.93 mg/L and 28.16 mg/L, respectively, which were very similar to that of camptothecin (24.55 mg/L). Our study provides a basis for the further development of novel insecticide with camptothecin as the lead compound.

Keywords: camptothecin; three component reactions; *Tetranychus cinnabarinus*; acaricidal activity

喜树碱 (camptothecin, 结构式见图式 1) 是中国珙桐科乔木喜树中分离出来的一种喹啉类生物碱, 因其具有抗癌、抗病毒、杀虫和抑菌等多种生物活性而倍受国内外研究者关注^[1-2]。

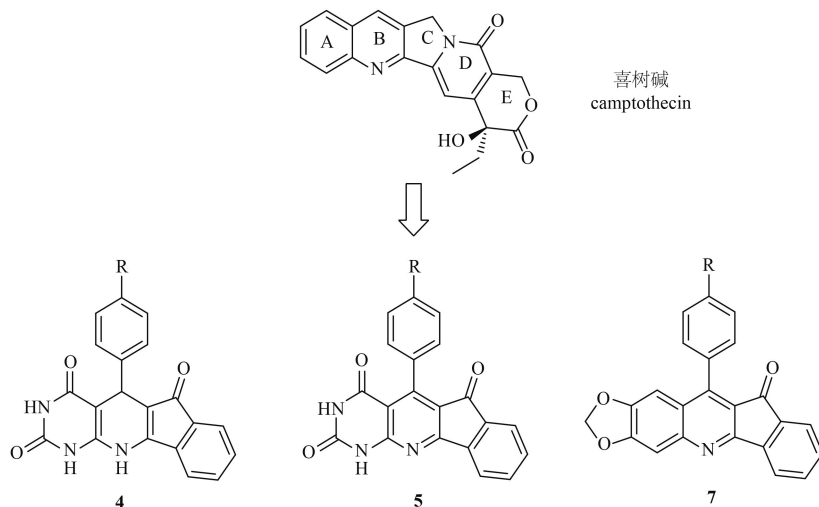
近年来, 本课题组采用化学合成与活性筛选

相结合的手段, 通过对喜树碱 A、B、C、D 和 E 环进行衍生合成与结构修饰, 系统分析了喜树碱母体骨架不同位点经结构修饰后的化合物与杀虫活性之间的关系, 探讨了不同取代基的电性、体积及取代基位置对杀虫活性的影响, 获得了喜树

收稿日期: 2016-09-27; 录用日期: 2016-12-15.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31371975; 30800720); 中央高校基本科研业务费专项资金 (lzujbky-2016-147).

作者简介: 成丕乐, 男, 硕士研究生, E-mail: chengp114@lzu.edu.cn; *刘映前, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 教授, 研究方向为药物分子设计与合成研究, E-mail: yqliu@lzu.edu.cn



图式 1 设计新的喜树碱类药性分子骨架

Scheme 1 Design of camptothecin-inspired heterocycle scaffolds

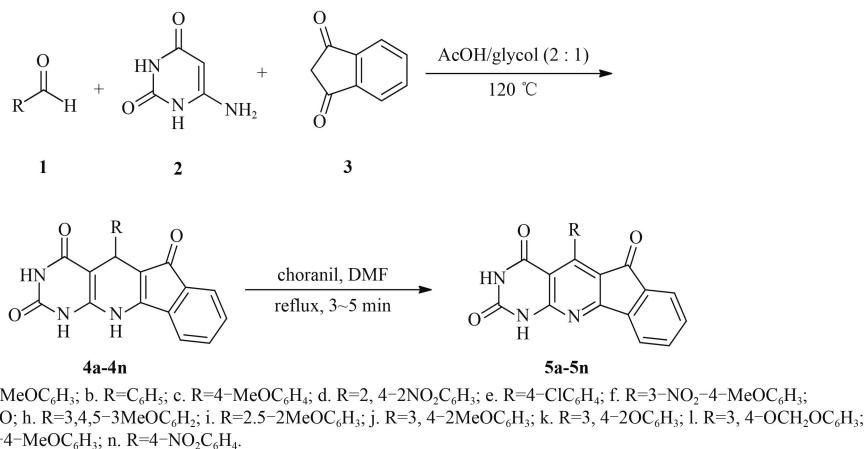
碱衍生物的杀虫构效关系线索^[3-7]。为进一步改变因喜树碱母体结构的局限性,用传统的结构修饰方法只能实现对其母体骨架结构位点的有限衍生合成,而无法实现对结构多样性类喜树碱结构的系统调查与结构优化研究等问题,笔者以获得的构效关系线索为依据,通过计算机辅助设计,从原子水平和分子力场角度进一步探讨了喜树碱类药性分子与 DNA-Top I 的相互作用模式^[8],并应

用三组分反应合成策略构建了一系列结构新颖、易于合成的喜树碱类药性分子(化合物 4、5 和 7),其合成路线分别见图式 2 和图式 3。初步评价了该类化合物对朱砂叶螨的毒杀活性。

1 实验部分

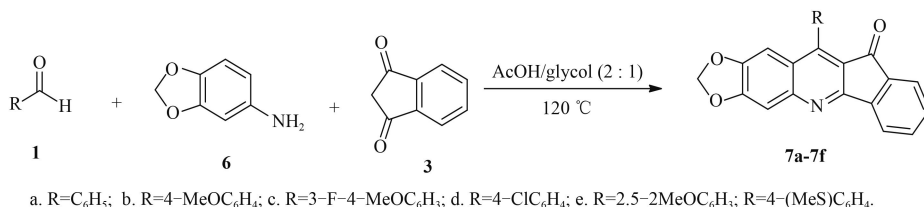
1.1 仪器与试剂

X-4 数字显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限



图式 2 目标化合物 4a~4n 和 5a~5n 的合成路线

Scheme 2 Synthetic routes of target compounds 4a-4n and 5a-5n



图式 3 目标化合物 7a~7f 的合成路线

Scheme 3 Synthetic routes of target compounds 7a-7f

公司, 温度未经校正); Bruker AM-400 核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司, 以氘代 DMSO 为溶剂, 以四甲基硅烷为内标); Bruker Esquire 6 000 液相色谱-质谱联用仪 (德国 Bruker 公司)。

0.054~0.075 mm 粗孔型柱层析硅胶, 购自青岛海洋化工有限公司; 自制薄层层析硅胶板, 规格为 2.5 cm × 7.5 cm, GF₂₅₄ 硅胶购自青岛海洋化工有限公司; 羧甲基纤维素钠, 购自国药集团化学试剂有限公司。所有的无水溶剂均按标准方法预处理。喜树碱 (CPT) 购自四川省江源天然产物有限公司; 其他试剂均为市售分析纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 化合物 **4a**~**4n** 的合成 参考文献[9]方法。在 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 4 mL 冰醋酸和 2 mL 无水乙醇后, 再分别加入芳香醛 (**1**, 0.8 mmol)、6-氨基脲嘧啶 (**2**, 0.76 mmol) 和 1, 3-茛满二酮 (**3**, 0.8 mmol), 加热至 120 °C, 持续搅拌, 反应 2 h, 直至不再有固体产物析出时停止反应。冷却至室温, 过滤, 固体依次用无水乙醇 (10 mL × 3) 和乙醚 (3 mL × 3) 洗涤, 所得粗产物通过硅胶柱层析 [洗脱剂为 *V*(三氯甲烷):*V*(甲醇) = 50:1] 纯化, 得到目标化合物 **4a**~**4n**。

5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4a**): 产率 75%, m. p. 203~205 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.92 (s, 1H, NH-H), 10.30 (s, 1H, NH-H), 10.17 (s, 1H, NH-H), 7.50~7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.07~6.96 (m, 3H, Ar-H), 4.64 (s, 1H, dihydropyridine-H), 3.76 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 414.1 [M + Na]⁺。

5-苯基-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4b**): 产率 88%, m. p. 186~188 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.84 (s, 1H, NH-H), 10.27 (s, 1H, NH-H), 10.11 (s, 1H, NH-H), 7.01~7.16 (m, 4H, Ar-H), 7.26~7.44 (m, 5H, Ar-H), 4.67 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 366.3 [M + Na]⁺。

5-(4-甲氧基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4c**): 产率 75%, m. p. 188~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.88 (s, 1H, NH-H), 10.29 (s, 1H, NH-H), 10.12 (s, 1H, NH-H), 7.49~7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.17~7.12 (m, 2H, Ar-H), 6.80~6.76 (m, 2H, Ar-H),

4.62 (s, 1H, dihydropyridine-H), 3.68 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 396.3 [M + Na]⁺。

5-(2, 4-二硝基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4d**): 产率 62%, m. p. 198~200 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.90 (s, 1H, NH-H), 10.49 (s, 1H, NH-H), 10.29 (s, 1H, NH-H), 7.49~7.34 (m, 4H, Ar-H), 7.14~7.06 (m, 3H, Ar-H), 4.68 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 456.2 [M + Na]⁺。

5-(4-氯苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4e**): 产率 70%, m. p. 173~176 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.93 (s, 1H, NH-H), 10.32 (s, 1H, NH-H), 10.19 (s, 1H, NH-H), 7.50~7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.08~7.07 (m, 4H, Ar-H), 4.68 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 400.1 [M + Na]⁺。

5-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4f**): 产率 66%, m. p. 180~182 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.95 (s, 1H, NH-H), 10.36 (s, 1H, NH-H), 10.24 (s, 1H, NH-H), 7.71~7.22 (m, 7H, Ar-H), 4.73 (s, 1H, dihydropyridine-H), 3.86 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 441.1 [M + Na]⁺。

5-(2-呋喃基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4g**): 产率 63%, m. p. 179~181 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.96 (s, 1H, NH-H), 10.40 (s, 1H, NH-H), 10.29 (s, 1H, NH-H), 7.51~7.32 (m, 5H, Ar-H, furan-H), 6.29 (s, 1H, furan-H), 6.09 (s, 1H, furan-H), 4.80 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 356.1 [M + Na]⁺。

5-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4h**): 产率 92%, m. p. 186~187 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.92 (s, 1H, NH-H), 10.32 (s, 1H, NH-H), 10.13 (s, 1H, NH-H), 7.49~7.29 (m, 4H, Ar-H), 6.53 (s, 2H, Ar-H), 4.67 (s, 1H, dihydropyridine-H), 3.70 (s, 6H, Ar-OCH₃), 3.59 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 456.1 [M + Na]⁺。

5-(2, 5-二甲氧基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4i**): 产率 90%, m. p. 201~203 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.79 (s, 1H, NH-H), 10.28 (s, 1H, NH-H), 10.09 (s, 1H, NH-H), 7.48~7.22 (m, 4H, Ar-H),

6.84~6.67 (m, 3H, Ar-H), 4.83 (s, 1H, dihydropyridine-H), 3.68 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.65 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 426.5 [M + Na]⁺.

5-(3, 4-二甲苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4j**): 产率 78%, m. p. 184~186 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.86 (s, 1H, NH-H), 10.30 (bs, 1H, NH-H), 10.10 (bs, 1H, NH-H), 7.46~7.23 (m, 4H, Ar-H), 6.97~6.90 (m, 3H, Ar-H), 4.56 (s, 1H, dihydropyridine-H), 2.11 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.10 (s, 3H, Ar-CH₃); MS-ESI, *m/z*: 394.3 [M + Na]⁺.

5-(3, 4-二氯苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4k**): 产率 77%, m. p. 187~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.91 (s, 1H, NH-H), 10.39 (bs, 1H, NH-H), 10.28 (bs, 1H, NH-H), 7.51~7.44 (m, 4H, Ar-H), 7.39~7.24 (m, 3H, Ar-H), 5.09 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 434.1 [M + Na]⁺.

5-(3, 4-亚甲基二氧苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4l**): 产率 91%, m. p. 187~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.92 (s, 1H, NH-H), 10.30 (bs, 1H, NH-H), 10.14 (bs, 1H, NH-H), 7.79~7.29 (m, 4H, Ar-H), 6.81~6.68 (m, 3H, Ar-H), 5.93 (s, 2H, -OCH₂O-), 4.61 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 410.1 [M + Na]⁺.

5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4m**): 产率 80%, m. p. 182~186 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 10.91 (s, 1H, NH-H), 10.32 (bs, 1H, NH-H), 10.12 (bs, 1H, NH-H), 8.80 (s, 1H, Ar-OH), 7.49~7.27 (m, 4H, Ar-H), 6.76~6.61 (m, 3H, Ar-H), 4.53 (s, 1H, dihydropyridine-H), 3.68 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 412.1 [M + Na]⁺.

5-(4-硝基苯基)-5, 11-二氢-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**4n**): 产率 65%, m. p. 189~191 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 11.44 (s, 1H, NH-H), 10.61 (s, 1H, NH-H), 10.42 (s, 1H, NH-H), 8.28~7.77 (m, 4H, Ar-H), 7.67~7.34 (m, 4H, Ar-H), 5.38 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 411.3 [M + Na]⁺.

1.2.2 化合物 **5a**~**5n** 的合成 参考文献[9]方法合成。在 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 6 mL *N, N*-二甲

基甲酰胺(DMF)和化合物 **4a**~**4n** (0.8 mmol), 加热搅拌至 80 °C 后加入氯醌 (*o*-chloranil) (0.8 mmol), 升温至回流并持续搅拌 4 min; 加入 1 mL 水后再加热 1 min, 用薄层层析(TLC, 展开剂为 *V*(三氯甲烷):*V*(甲醇) = 20:1)监测至原料反应完全。将反应液冷却至室温, 搅拌 10 min, 有黄色固体析出。固体的纯化方法同 1.2.1 节。

5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5a**): 产率 88%, m. p. 201~203 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.21 (s, 1H, NH-H), 11.32 (s, 1H, NH-H), 7.85~7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.19~7.04 (m, 3H, Ar-H), 3.92 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 412.2 [M + Na]⁺.

5-苯基-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5b**): 产率 92%, m. p. 183~186 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.21 (s, 1H, NH-H), 11.28 (s, 1H, NH-H), 7.87~7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.42~7.24 (m, 5H, Ar-H); MS-ESI, *m/z*: 364.4 [M + Na]⁺.

5-(4-甲氧基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5c**): 产率 85%, m. p. 188~191 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.18 (s, 1H, NH-H), 11.28 (s, 1H, NH-H), 7.85~7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.24~7.20 (m, 2H, Ar-H), 6.94~6.91 (m, 2H, Ar-H), 3.83 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 394.2 [M + Na]⁺.

5-(2, 4-二硝基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5d**): 产率 84%, m. p. 177~179 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.21 (s, 1H, NH-H), 11.28 (s, 1H, NH-H), 7.86~7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.40~7.34 (m, 3H, Ar-H); MS-ESI, *m/z*: 454.1 [M + Na]⁺.

5-(4-氯苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5e**): 产率 70%, m. p. 187~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.25 (s, 1H, NH-H), 11.34 (s, 1H, NH-H), 7.86~7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.45~7.28 (m, 4H, Ar-H); MS-ESI, *m/z*: 398.2 [M + Na]⁺.

5-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5f**): 产率 87%, m. p. 185~187 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.27 (s, 1H, NH-H), 11.39 (s, 1H, NH-H), 7.89~7.61 (m, 5H, Ar-H), 7.40~7.37 (m, 2H, Ar-H), 4.01 (s, 3H,

Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 439.1 [M + Na]⁺.

5-(2-呋喃基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5g**): 产率 82%, m. p. 183~185 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.24 (s, 1H, NH-H), 11.40 (s, 1H, NH-H), 7.85~7.75 (m, 3H, Ar-H), 7.70~7.63 (m, 2H, Ar-H, furan-H), 6.85 (d, 1H, furan-H, *J* = 4 Hz), 6.67 (s, 1H, furan-H); MS-ESI, *m/z*: 357.1 [M + Na]⁺.

5-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5h**): 产率 93%, m. p. 196~198 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.19 (s, 1H, NH-H), 11.29 (s, 1H, NH-H), 7.86~7.61 (m, 4H, Ar-H), 6.60 (s, 2H, Ar-H), 3.75 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.71 (s, 6H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 454.1 [M + Na]⁺.

5-(2, 5-二甲氧基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5i**): 产率 90%, m. p. 185~189 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.22 (s, 1H, NH-H), 11.31 (s, 1H, NH-H), 7.86~7.62 (m, 4H, Ar-H), 6.94~6.70 (m, 3H, Ar-H), 3.69 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.57 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 424.4 [M + Na]⁺.

5-(3, 4-二甲基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5j**): 产率 94%, m. p. 177~179 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.20 (s, 1H, NH-H), 11.27 (s, 1H, NH-H), 7.85~7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.14~6.96 (m, 3H, Ar-H), 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.23 (s, 3H, Ar-CH₃); MS-ESI, *m/z*: 392.2 [M + Na]⁺.

5-(3, 4-二氯苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5k**): 产率 70%, m. p. 188~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.40 (s, 1H, NH-H), 11.48 (s, 1H, NH-H), 7.89~7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.69~7.30 (m, 3H, Ar-H); MS-ESI, *m/z*: 432.2 [M + Na]⁺.

5-(3, 4-亚甲基二氧苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5l**): 产率 90%, m. p. 181~183 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.21 (s, 1H, NH-H), 11.31 (s, 1H, NH-H), 7.85~7.61 (m, 4H, Ar-H), 6.92~6.73 (m, 3H, Ar-H), 6.09 (s, 2H, -OCH₂O-); MS-ESI, *m/z*: 408.2 [M + Na]⁺.

5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5m**): 产率 78%,

m. p. 182~185 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.14 (s, 1H, NH-H), 11.24 (s, 1H, NH-H), 8.87 (s, 1H, Ar-OH), 7.81~7.58 (m, 4H, Ar-H), 6.88~6.61 (m, 3H, Ar-H), 3.81 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 410.3 [M + Na]⁺.

5-(4-硝基苯基)-1*H*-茛并[2', 1':5, 6]吡啶[2, 3-*d*]嘧啶-2, 4, 6 (3*H*)-三酮 (**5n**): 产率 85%, m. p. 167~169 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 12.36 (s, 1H, NH-H), 11.44 (s, 1H, NH-H), 8.27 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.88~7.56 (m, 6H, Ar-H), 5.38 (s, 1H, dihydropyridine-H); MS-ESI, *m/z*: 409.4 [M + Na]⁺.

1.2.3 化合物 **7a**~**7f** 的合成 参考文献[9]方法合成。在 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 4 mL 冰醋酸和 2 mL 无水乙醇后, 再分别加入芳香醛 (**1**, 0.8 mmol)、3, 4-亚甲二氧基苯胺 (**6**, 0.76 mmol) 和 1, 3-茛满二酮 (**3**, 0.8 mmol), 加热至 120 °C, 持续搅拌反应 2 h, 直至不再有固体产物析出时止。冷却至室温, 过滤, 固体依次用无水乙醇 (10 mL × 3) 和乙醚 (3 mL × 3) 洗涤, 所得粗产物通过硅胶柱层析 [洗脱剂为 *V*(三氯甲烷):*V*(甲醇) = 50:1] 纯化得到目标化合物 **7a**~**7f**。

11-苯基-10*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯[4, 5-*g*]茛并[1, 2-*b*]喹啉-10-酮 (**7a**): 产率 69%, m. p. 166~169 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 7.99 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.78~7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.65~7.57 (m, 5H, Ar-H), 7.44 (s, 2H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.25 (s, 2H, -OCH₂O-); MS-ESI, *m/z*: 374.1 [M + Na]⁺.

11-(4-甲氧基苯基)-10*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯[4, 5-*g*]茛并[1, 2-*b*]喹啉-10-酮 (**7b**): 产率 30%, m. p. 187~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 7.97 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.77~7.73 (m, 1H, Ar-H), 7.66~7.62 (m, 3H, Ar-H), 7.58~7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.50~7.47 (m, 2H, Ar-H), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.25 (s, 2H, -OCH₂O-); MS-ESI, *m/z*: 408.2 [M + Na]⁺.

11-(3-氟-4-甲氧基苯基)-10*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯[4, 5-*g*]茛并[1, 2-*b*]喹啉-10-酮 (**7c**): 产率 37%, m. p. 197~199 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ: 7.94 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.65~7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.40~7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.13~7.09 (m, 2H, Ar-H), 7.04~7.02 (m, 1H, Ar-H), 6.85 (s, 1H, Ar-H), 6.23 (s,

2H, -OCH₂O-), 3.88 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 404.1 [M + Na]⁺.

11-(4-氯苯基)-10*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯[4, 5-*g*]茚并[1, 2-*b*]喹啉-10-酮 (**7d**): 产率 39%, m.p.199~202 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 7.96 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.76~7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.63~7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.16~7.08 (m, 2H, Ar-H), 6.84 (d, 1H, Ar-H, *J* = 4.0 Hz), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.24 (s, 2H, -OCH₂O-), 3.74 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.58 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 434.1 [M + Na]⁺.

11-(2, 5-二甲氧基苯基)-10*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯[4, 5-*g*]茚并[1, 2-*b*]喹啉-10-酮 (**7e**): 产率 33%, m.p.196~198 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 7.96 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.74~7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.62~7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.39~7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.22 (d, 1H, Ar-H, *J* = 4.0 Hz), 6.88 (s, 1H, Ar-H), 6.25 (s, 2H, -OCH₂O-), 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃); MS-ESI, *m/z*: 422.1 [M + Na]⁺.

11-(4-(甲硫基)苯基)-10*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯[4, 5-*g*]茚并[1, 2-*b*]喹啉-10-酮 (**7f**): 产率 32%, m.p.189~190 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 7.97 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.67~7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.59~7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 6.85 (s, 1H, Ar-H), 6.25 (s, 2H, -OCH₂O-), 2.56 (s, 3H, Ar-SCH₃); MS-ESI, *m/z*: 420.1 [M + Na]⁺.

1.3 杀虫活性测定

1.3.1 供试昆虫 朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus*, 采自甘肃省农业科学院田间黄豆苗。

1.3.2 毒力测试方法 参照 FAO (联合国粮农组织) 推荐的玻片浸渍法^[10], 并加以改进。将目标化合物用水稀释成 500、250、100、50 和 10 mg/L 系列质量浓度药液。以浸渍清水为空白对照, 以喜树碱为药剂对照。挑选大小一致、体色鲜艳、行动活泼的雌成螨, 将其背部粘在双面胶玻璃片一端, 每片 3 行, 每行 10 头。在温度 (25±1) °C、相对湿度 85% 左右的生化培养箱中放置 4 h 后, 用双目镜观察, 剔除死亡或不活泼个体。将带螨玻片的一端浸入溶液中, 轻轻摇动 5 s 后取出, 迅速吸干螨体及其周围多余药液。置于上述生化培养箱中, 24 h 后取出置于显微镜下, 用柔软毛笔

挑动螨足, 螨足不动的记为死亡数, 取 3 次平行实验测试值均值。采用 SPSS (13.0 版本) 分析计算 50% 致死浓度 LC₅₀。

2 结果与分析

毒力测试结果 (表 1) 表明: 所有目标化合物

表 1 目标化合物 4a~4n、5a~5n 和 7a~7f 对朱砂叶螨的毒杀活性(24 h)

Table 1 Insecticidal activity of target compounds 4a~4n, 5a~5n and 7a~7f against *Tetranychus cinnabarinus* (24 h)

化合物 Compd.	回归方程 Regression equation	相关系数 Correlation coefficient, <i>r</i>	LC ₅₀ / (mg/L)	95% 置信限 95% Confidence limits / (mg/L)
4a	$y = 1.22 + 1.90x$	0.86	97.16	82.26~114.8
5a	$y = 1.57 + 1.87x$	0.88	68.59	57.78~81.43
4b	$y = 1.83 + 1.81x$	0.93	55.93	46.71~66.98
5b	$y = 1.86 + 1.79x$	0.92	57.13	47.69~68.44
4c	$y = 1.56 + 1.87x$	0.92	69.77	59.11~82.35
5c	$y = 1.83 + 1.64x$	0.81	84.43	70.36~101.3
4d	$y = 2.84 + 1.16x$	0.62	72.08	56.02~92.74
5d	$y = 1.08 + 1.97x$	0.89	97.22	82.86~114.1
4e	$y = 2.20 + 1.58x$	0.86	58.60	48.20~71.24
5e	$y = 0.90 + 2.13x$	0.91	84.55	72.45~98.68
4f	$y = 1.14 + 1.88x$	0.83	112.0	94.11~133.4
5f	$y = 1.21 + 1.86x$	0.83	108.1	90.89~128.6
4g	$y = 2.21 + 1.59x$	0.86	56.83	46.67~69.19
5g	$y = 2.06 + 1.61x$	0.84	66.80	55.39~80.57
4h	$y = 1.99 + 1.54x$	0.77	89.25	73.57~108.3
5h	$y = 1.22 + 1.94x$	0.90	87.63	74.81~102.7
4i	$y = 1.10 + 2.06x$	0.94	78.28	67.15~91.25
5i	$y = 1.59 + 1.93x$	0.95	58.01	48.88~68.86
4j	$y = 1.43 + 1.96x$	0.95	66.38	56.41~78.12
5j	$y = 1.85 + 1.87x$	0.97	48.10	39.85~58.04
4k	$y = 1.75 + 1.96x$	0.97	45.44	37.67~54.81
5k	$y = 1.49 + 1.91x$	0.93	69.29	58.82~81.62
4l	$y = 2.67 + 1.65x$	0.99	25.93	19.86~33.87
5l	$y = 1.47 + 2.04x$	0.98	53.47	45.00~63.52
4m	$y = 1.75 + 1.87x$	0.94	54.96	45.95~65.73
5m	$y = 1.39 + 1.97x$	0.94	67.84	57.72~79.74
4n	$y = 1.94 + 1.75x$	0.92	55.61	46.25~66.87
5n	$y = 1.90 + 1.79x$	0.91	54.57	45.34~65.69
7a	$y = 2.13 + 1.62x$	0.86	59.32	48.96~71.88
7b	$y = 0.94 + 2.11x$	0.90	84.35	72.00~98.83
7c	$y = 2.36 + 1.78x$	0.99	30.67	24.18~38.91
7d	$y = 2.75 + 1.56x$	0.96	28.16	21.57~36.76
7e	$y = 1.49 + 2.20x$	0.95	39.40	32.63~47.57
7f	$y = 1.81 + 1.93x$	0.97	44.51	36.80~53.84
喜树碱 camptothecin	$y = 3.11 + 1.36x$	0.88	24.55	17.98~33.51

对朱砂叶螨均表现出不同程度的毒杀活性, 其 LC_{50} 值在 25.93~112.0 mg/L 之间, 其中化合物 **4i** (LC_{50} 25.93 mg/L)、**7c** (LC_{50} 30.67 mg/L) 和 **7d** (LC_{50} 28.16 mg/L) 的杀螨活性与喜树碱相当。

从表 1 数据还可看出: **4** 系列化合物中 **4i** 活性较好, 且产率较高; 而 **4** 进一步反应生成的 **5** 系列化合物活性则不理想; 虽然 **7** 系列化合物产率较低, 但活性整体高于 **4** 和 **5**。综合来看, 化合物 **4i** 和 **7** 系列化合物可以作为先导结构进一步优化。

参考文献(Reference):

- [1] THOMAS C J, RAHIER N J, HECHT S M. Camptothecin: current perspectives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(7): 1585-1604.
- [2] LIU Y Q, LI W Q, MORRIS-NATCHKE S L, et al. Perspectives on biologically active camptothecin derivatives[J]. *Med Res Rev*, 2015, 35(4): 753-789.
- [3] YANG L, ZHANG Z J, LIU Y Q, et al. Evaluation of insecticidal activity of camptothecin analogs against *Brontispa longissima*[J]. *Med Chem Res*, 2014, 23(2): 980-986.
- [4] LI W Q, LIU Y Q, ZHAO Y L, et al. Antifeedant activity of camptothecin and its semisynthetic derivatives against *Spodoptera litura* (Fabricius) (Lepidoptera: Noctuidae) larvae[J]. *Curr Bioact Compd*, 2012, 8(3): 291-295.
- [5] LIU Y Q, DAI W, TIAN J, et al. Synthesis and insecticidal activities of novel spin-labeled derivatives of camptothecin[J]. *Heteroatom Chem*, 2011, 22(6): 687-691.
- [6] WU D, ZHANG S Y, LIU Y Q, et al. Synthesis, biological activities, and quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of novel camptothecin analogues[J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 8634-8653.
- [7] 李忠榜, 陈振, 陈安良, 等. 7-(1-酰基哌嗪-4-基)甲基喜树碱衍生物的合成及杀虫活性[J]. *农药学报*, 2015, 17(2): 136-142.
- LI Z B, CHEN Z, CHEN A L, et al. Synthesis and insecticidal activity of 7-(1-carbonyl-piperazin-4-yl)methyl-camptothecin derivatives[J]. *Chin J Pestic Sci*, 2015, 17(2): 136-142.
- [8] SONG Z L, WANG M J, LI L L, et al. Design, synthesis, cytotoxic activity and molecular docking studies of new 20(S)-sulfonylamidine camptothecin derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 115: 109-120.
- [9] EVDOKIMOV N M, VAN SLAMBROUCK S, HEFFETER P, et al. Structural simplification of bioactive natural products with multicomponent synthesis. 3. Fused uracil-containing heterocycles as novel topoisomerase-targeting agents[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(7): 2012-2021.
- [10] BUSVINE J R. FAO plant protection paper 21. "Recommended methods for measurement of pest resistance to pesticide"[M]. Rome: FAO, 1980: 49-54.

(责任编辑: 金淑惠)

• 书 讯 •

《生物农药科学使用指南》

吴文君, 高希武, 张 帅 主编

该书在简述生物农药基本概念与基本特点的基础上, 详细介绍了各大类型生物农药如植物源农药、微生物源农药、昆虫信息素、微生物农药、天敌昆虫以及植物农药等内容; 另外, 介绍了生物农药的制剂加工与应用技术、生物农药的登记管理等; 重点介绍了欧美及我国对生物农药登记的具体资料要求。在介绍我国开发、生产的生物农药品种的同时, 也介绍了国外曾经或正在生产、研究的品种, 以供开发与设计新农药时参考。

◆ 书 号: 9787122280732 定 价: 50.00 元

◆ 出版时间: 2017 年 1 月 开 本: 16



邮购地址: (100011) 北京市东城区青年湖南街 13 号化学工业出版社; 也可通过当当网、京东商城、化学工业出版社天猫旗舰店或卓越亚马逊购买。

(杨新玲 提供)