应用化学 1992，9(4)：35～40·研究论文
Chinese Journal of Applied Chemistry

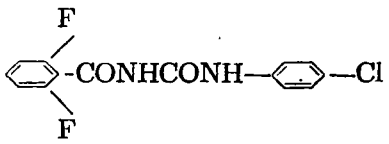
2-氯苯甲酰基苯基脲系列化合物对昆虫几丁质的抑制作用

陆忠娥 孙大庆 李 凯 陈克潜*
（苏州大学化学系，苏州215006）
张应阔 赵学忠
（南京军区军事医学研究所）

摘 要 本文用二令淡色库蚊(*Culex Pipiens Pallens*)对2-氯苯甲酰基苯基脲及其硫脲进行定量构效关系的研究，找出合成高效无氟昆虫几丁质抑制剂的结构因素。

关键词 昆虫几丁质抑制剂，2-氯苯甲酰基苯基脲，构效关系

昆虫几丁质合成抑制剂自70年代初发现以来[1,2]，发展十分迅速。它的杀虫机制与有机磷、有机氯杀虫剂不同，主要是阻碍昆虫表皮中几丁质的合成，使表皮变薄，体液渗出，或不能蜕皮而死亡。这种奇特的杀虫机理以及它的昆虫生长调节作用，如影响化蛹、成虫及卵的孵化等，立即引起广泛的注意，数以千计的类似物被合成和筛选。现行杀虫剂中多为2,6-二氟苯甲酰基苯基取代脲衍生物，以Dinilin(PH6040)为其代表物，1976年我们开发了2-氯苯甲酰基对氯苯基脲(苏脲1号)，由于合成路线简单，避免了含氟原料，已在我国使用。



Dimilin(PH6040)



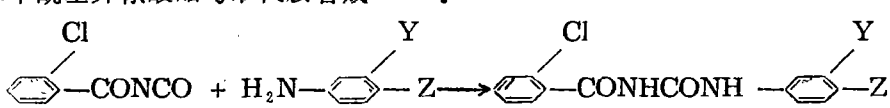
苏脲1号

为了提高这类药效，合成一系列2-氯苯甲酰基脲类和2-氯苯甲酰基苯基硫脲类化合物，并对它们进行定量构效关系(QSAR)分析，找出基团对药效的影响，为设计新的高效化合物提供依据。

实 验 部 分

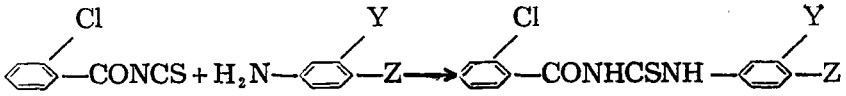
1 合 成

本文共合成了35个化合物，其中化合物1～18(系列Ⅰ)为2-氯苯甲酰基苯基脲衍生物，由2-氯苯甲酰基异氰酸酯与取代胺合成[1-2]。

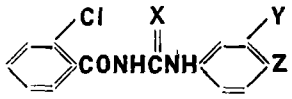


化合物19～35(系列Ⅱ)为2-氯苯甲酰基硫脲衍生物，由2-氯苯甲酰基硫代异氰酸酯与取代胺

合成[3]。



产物列于表1。

表1  的熔点和对二令库蚊的杀虫活性

No	取代基			M.P.	杀虫活性	
	X	Y	Z	(℃)	pLC_{50}	caled.
1	O	H	Br	209～210	4.57	4.58
2	O	H	I	220～221	5.22	4.71
3	O	H	Cl	200～201	5.06	4.38
4	O	H	CF_3	209～210	5.68	5.97
5	O	H	SCF_3	179～180	5.51	6.02
6	O	H	NO_2	231	2.36	5.45
7	O	H	H	170～171	2.36	2.40
8	O	H	CH_3	191	2.49	2.41
9	O	H	SCH_3	184～185	2.48	3.26
10	O	H	CCH_3	191	1.68	1.19
11	O	Cl	OPh(4-Cl)	184	6.12	5.57
12	O	Cl	OPh	162～163	4.60	3.72
13	O	Cl	OPh(4-CH_3)	196～197	4.55	4.10
14	O	Cl	OPh(4-Br)	164～166	6.29	6.00
15	O	Cl	OPh(4-OCH_3)	214～215	1.37	3.17
16	O	Cl	OPh(4-I)	192～193	6.08	6.37
17	O	Cl	OPh(4-CN)	187～189	5.75	5.39
18	O	Cl	OPh(4 NO_2)	224～225	6.27	6.60
19	S	H	Cl	183	3.98	4.04
20	S	H	NO_2	193	3.99	3.96
21	S	H	I	179～180	4.46	4.17
22	S	H	CH_3	165～166	3.29	3.39
23	S	H	H	157～158	3.26	3.20
24	S	H	CF_3	192～193	4.40	4.22
25	S	H	Br	177～178	3.74	4.11
26	S	H	OCH_3	157～158	3.54	3.29
27	S	H	$COCH_3$	211～212	3.23	3.40
28	S	H	$N_2C_6H_3$	178	4.38	4.46
29	S	Cl	OPh(4-Cl)	161	4.83	4.43
30	S	Cl	OPh(4-NO_2)	168～169	4.06	4.21
31	S	Cl	OPh(4-OCH_3)	150～151	3.96	4.00
32	S	Cl	OPh(4-CH_3)	132～133	4.22	4.30
33	S	Cl	OPh(4-Br)	146～147	4.71	4.59
34	S	Cl	OPh(4-I)	138～139	4.54	4.71
35	S	Cl	OPh	135～136	4.00	4.04

2 杀虫活性的测定

测定了对二令淡色库蚊(Culex Pipiens Pallens)的半致死浓度。用不同浓度的药液，连续观察6天，直至空白对照出现蛹为止，用 Abbott 公式计算死亡率，根据直线回归法求出杀死50%二令淡色库蚊所需最小量，确定其半致死浓度LC_{50}(ppm)。在进行 QSAR 分析时，将上述数值除以分子量换算为摩尔半致死浓度LC_{50}，并使用其负对数值PLC_{50}(见表1)。

3 基团参数的选择

基团的电子参数常用的有Hammett σ_p常数[4]，Charton σ_I常数[5]，Swain-Lupton-Hansch F常数[4](场效应)等，对上述参数经回归选择发现，系列Ⅰ只有Hammett σ_p常数获得最好的相关。而在系列Ⅱ中，Charton σ_I常数和场效应常数(F)优于Hammett σ_p常数。这说明基团Z的电子效应，在系列Ⅰ中可通过共轭诱导效应传递，而在系列Ⅱ中主要以诱导效应或场效应传递。为此对二个不同系列采用了不同的电子参数进行QSAR计算，即在系列Ⅰ中使用σ_p，系列Ⅱ中使用σ_I。二个系列结构差别，仅在于脲中氧被硫原子所取代。由于C=S 共轭能力低于C═O，结果造成系列Ⅱ中电子效应共轭传递下降。

基团的亲脂性参数采用 Hansch-Fujita π常数。关于立体参数，经过初步计算，其系数小于0.1对杀虫活性的影响很小，可忽略不计。

由于基团Y存在(Y = H或Cl)，在Hansch方程中引用I_o或I_1分别为系列Ⅰ或Ⅱ的指示变量，当Y = H时，I_o或I_1为0；Y = Cl时，I_o或I_1为1。

基团Z的参数见表2。

表 2 基团的取代基常数

Z	σ_p	σ_I	π	Z	σ_p	σ_I	π
Cl	0.23	0.47	0.88	N_2Ph		0.28	1.94
Br	0.23	0.47	1.02	OPh(4-Cl)	0.27	0.42	0.70
I	0.18	0.40	1.22	OPh(4-NO_2)	0.82	0.47	0.24
CF_3	0.54	0.40	1.32	OPh(4-OCH_3)	-0.16	0.39	-0.04
SCF_3	0.50		1.44	OPh(4-CH_3)	-0.12	0.39	0.52
NO_2	0.78	0.67	0.45	OPh(4-Br)	0.26	0.41	1.02
H	0.00	0.00	0.00	OPh(4-I)	0.27	0.40	1.26
CH_3	-0.17	-0.01	0.37	OPh	0.00	0.40	0.00
SCH_3	0.00		0.56	OPh(4-CN)	0.69		-0.32
OCH_3	-0.27	0.30	-0.26				
$COCH_3$		0.30	-0.06				

4 定量构效关系(QSAR)计算

4.1 2-氯苯甲酰基苯基脲系列(系列Ⅰ)

对化合物1～18进行线性回归得(1)式：

$$pLC_{50} = 2.397 + 3.086\sigma_p + 1.443\pi + 1.326I_o \qquad (1)$$
$$(0.656)(1.121) \quad (0.681)(0.727)$$
$$n = 18 \quad r = 0.929 \quad s = 0.682 \quad F = 29.674$$

其中n为化合物的数目，r为相关系数，s为剩余偏差，F为标准检验常数，括号内数字为95%置信水平内的数值，该方程的推导过程中参数递增的情况见表3。

表 3 式(1)推导过程中参数递增情况

截 距	σ_p	π	I_o	r	s	F^aX,Y
3.639	3.882			0.768	1.109	F1,16 = 23.044
3.117	3.402	1.092		0.845	0.954	F1,15 = 6.595
2.397	3.086	1.443	1.326	0.929	0.682	F1,14 = 15.323

[a] $F_{1,16,0.05} = 4.49$, $F_{1,15,0.05} = 4.54$, $F_{1,14,0.05} = 4.60$

程方(1)中变量之间相互相关情况见表4。

表 4　变量之间相关情况

	σ_p	π	I_o
π	0.067	1.00	0.063
I_o	0.006	0.063	1.00

4.2　2-氯基甲酰基苯基硫脲系列(系列Ⅱ)

对化合物19～35进行线性回归得(2)式

$$pLC_{50} = 3.203 + 0.769\sigma_I + 0.539\pi + 0.524I_s \quad (2)$$
$$(0.308)\ (0.804)\ (0.360)\ (0.355)$$

$n=17,\ r=0.918,\ s=0.217,\ F=23.542$

式(2)推导过程中，参数的递增情况见表5.

表 5　式(2)推导过程中的参数递增

截　距	σ_I	π	I_s	r	s	$F^a_{X,Y}$
3.441	1.656			0.536	0.433	$F_{1,15}=6.062$
3.294	1.257	0.456		0.766	0.341	$F_{1,14}=5.536$
3.203	0.769	0.539	0.524	0.918	0.217	$F_{1,13}=4.656$

a $F_{1,15,0.05}=4.54$, $F_{1,14,0.05}=4.60$, $F_{1,13,0.05}=4.67$

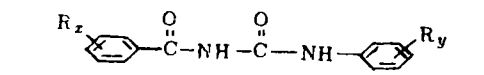
式(2)中变量之间相关情况见表6.

表 6　变量之间相关情况

	σ_I	π	I_s
π	0.043	1.00	0.017
I_s	0.051	0.017	1.00

结果与讨论

苯甲酰基苯基脲类昆虫几丁质抑制剂从结构来看可分为3个部分；苯甲酰基部分(含R_x)、苯胺基团部分(含R_y)、以及中间桥键.



苯甲酰基部分　　中间桥键　　苯胺基部分

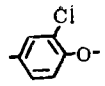
R_x 变化对杀虫活性的影响比较复杂. 实践证明邻位卤素取代基是必要的. 其活性次序为：2,6-二氟>2-氯>2,6-二氯>2-氟. Y.Nakagawa等[7]曾对R_x变化进行QSAR分析，未获得良好的结果，我们用分子力学计算 R_x 苯环与相连酰基所形成的夹角，发现夹角与上述杀虫活性次序有一定关系[8]. 杀虫活性较高的2-氯系列夹角与2,6-二氟系列相近.

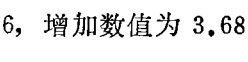
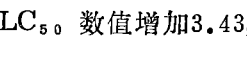
R_y 变化对杀虫活性有强烈的影响[9~10]. 国际上高效品种绝大多数为 2,6-氟系列，QSAR计算也多为该系列化合物. 由于2-氯系列在合成工艺上有其优越性. 我们曾对影响无氟系列杀虫性的因素进行探索[11]. 现就2-Cl系列QSAR计算结果讨论如下：

1. 从计算获得的 Hansch 方程(1)和(2)来着，2-氯苯甲基苯脲类和硫脲类化合物中，电子效应是影响药效的主要因素，其次是基团的油溶性参数，立体因素影响较小.

2. 当分子中脲上的氧被硫原子取代后，杀虫活性普遍下降. 除硫原子本身的影响外，从Hansch方程选择的电子参数来看，硫脲分子中R_y的共轭效应将被削弱，影响硫及氮原子上氢的电荷密度，这可能是降低杀虫活性因素之一.

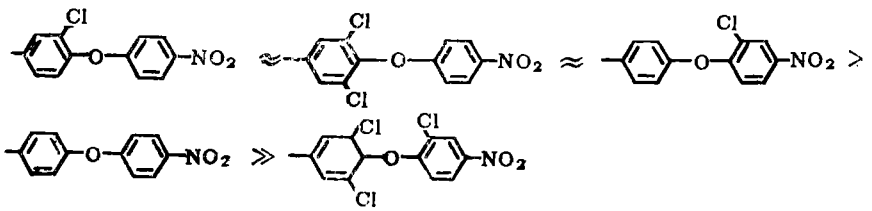
3. 化合物11～18，29～35的杀虫活性均高于相应的化合物1～10. 19～28. 从 Hansch

方程(1)和(2)中的I_0和I_1系数可以看出，当体系Ⅰ和Ⅱ中引入亲油性和吸电性的  基团后，其杀虫活性分别增加24倍和4倍，系列Ⅰ增效尤为明显。在化合物11～18中出现了一些药效与PH6040相当的品种。

4．对系列Ⅰ来说基团Z的电子效应对药效起重要作用，Z由给电子的OCH_3变为吸电子的Cl时，pLC_{50}由1.58增到5.26，增加数值为3.68；基团Z由给电子的  到吸电子的  ，pLC_{50}数值增加3.43，也就是说杀虫活性增加均在10^3以上，如此大幅度的增加活性，在2,6-二氟和2,6-二氯系列中是不存在的。

5．根据以上情况，为了合成无氟高效品种和观察二苯醚基上邻位取代基对杀虫活性的影响，我们进一步合成了化合物36～39，并测定了它们的LC_{50}(ppm)(表7)。

二苯醚基上邻位取代基对杀虫活性强弱次序为：



化合物39的杀虫活性明显低于其他化合物，这可能是由于空间位阻使醚基相连的二个苯环不能共平面的结果。

表7　2-氯苯甲酰基苯基脲类化合物的LC_{50}(ppm)

No.	基团			LC_{50}(ppm)
苏脲1号	X=O	Y=H	Z=Cl	0.00267
11	X=O	Y=Cl	Z=OPh(4-Cl)	0.000334
14	X=O	Y=Cl	Z=OPh(4-Br)	0.000264
16	X=O	Y=Cl	Z=OPh(4-I)	0.000437
17	X=O	Y=Cl	Z=OPh(4-CN)	0.000759
18	X=O	Y=Cl	Z=OPh(4-NO_2)	0.000238
36	X=O	Y=H	Z=OPh(4-NO_2)	0.000885
37	X=O	Y=H	Z=OPh(2-Cl, 4-NO_2)	0.000557
38	X=O	Y=Cl Y′=Cl	Z=OPh(4-NO_2)	0.000411
39	X=O	Y=Cl Y′=Cl	Z=OPh(2-Cl, 4-NO_2)	0.00154
PH6040（对照）				0.000446

Y′为Z的另一个邻位基团。

根据以上情况对药物与受体间的相互关系可粗略估计如下：

桥键部位可能是反应的活性中心，其中氧或氢原子上的电荷密度特别强烈的影响杀虫活性，对二边苯环言，R_x部分除电子效应外，苯环要求与桥键呈一定的夹角，R_y部分除要求吸电性和油溶性外，其厚度不能太大，以便使这部分能进入受体偏长的窄缝中。

国家自然科学基金资助项目。苏脲1号1987年获国家发明奖，中试获国家科技进步奖。

参 考 文 献

1 Wellinga K, et al. *J Agric Food Chem*, 1973,21:348
2 Wellinga K, et al. *J Agric Food Chem*, 1973,21:993
3 Rasschaert A T, et al. *Brit*, 1099767(1968)
4 Hansch C, Leo A J, "Substituent constant for correlation analysis in chemistry and Biology",New York: wiley, 1979:65
5 Charton M. *Prog Phys Org Chem*, 1981,13:119
6 Fujita T, et al. *J Amer Chem soc*, 1961,86:5175
7 Nakagana Y, et al. *Pestic Biochem physiol*, 1987,27:143
8 孙大庆等. 第三届全国计算化学学术报告会, 杭州, 1990
9 Verloop A. Ferrell C D. "Pesticide chemistry in the 20th century", Amer Chem Soc, Washington, D. C. 1977:237
10 Nakagawa Y, et al. *Pestic Biochem Physiol*, 1984,21:309
11 *C. A.* 112. 98150c

(收稿, 1991年6月14日, 修改稿, 1991年6月14日)

THE INHIBITION EFFECT OF SUBSTITUTED 2-CHLOROBENZOYL PHENYL UREA ON CHINTIN SYNTHESIS

Lu Zhonge, Sun Daqing, Li Kai, Chen Keqian*

(Department of Chemistry, Suzhou University, Suzhou 215006)

Zhang Yingkuo, Zhao Xuezhong

(Institute of Military Medical Science, Nanjing)

The quantitative structure-activity relationships (QSAR) have been studied between larvicidal activity against second instar larvae of Culex Pipiens Pallens and substituted 2-chlorobenzoyl phenyl urea or thiourea. From QSAR study, some important structure factors influencing the larvicidal activity of this series are found. Electronic parameter is the most important factor influencing the lavicidal activity, and some compounds hare the same insecticidal activity as 2,6-difluorobenzoyl-4-chlorophenyl urea(PH6040).

Keywords: chintin synthesis inhibitor, chlorobenzoyl (4-substituted phenyl)urca, quantitative structure activity retationships (QSAR)