昆虫几丁质抑制剂苯甲酰基苯脲类中苯甲酰基邻位取代基团对杀虫活性的影响

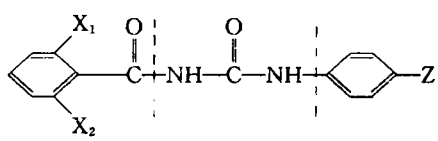
钱　朴　孙大庆　曾润生　陈克潜*
（苏州大学化学系　苏州 215006）

摘　要　采用分子力学方法对苯甲酰基脲类昆虫几丁质抑制剂进行计算，发现苯甲酰基中的苯环与相连酰胺平面的夹角影响该类药物的杀虫活性，其中夹角在 40°左右杀虫活性最高. 说明了分子中的构象影响杀虫活性. 而这方面结果用传统的 QSAR 法难以得到，本计算结果较好的说明了苯甲酰基部分邻位取代基中 2,6-二氟＞2-氯＞2,6-二氯＞2-氟的杀虫活性次序.

关键词　昆虫几丁质抑制剂，苯甲酰基脲类，杀虫活性，分子力学计算

苯甲酰基苯脲类化合物是近年发展起来的昆虫几丁质抑制剂，它使昆虫表皮变薄并失去骨架作用，导致昆虫幼虫不能蜕皮或体液渗出而死亡[1]. 由于该类化合物在哺乳动物，鱼，禽等体内没有作用靶，故使用十分安全，杀虫效果好. 用药量每亩仅数克，是一类高效低毒并具有一定昆虫生长调节功能的新农药.

关于此类农药的构效关系许多学者做过大量深入的研究. 一般具有如下结构：



苯甲酰基　　桥键　　苯基

基团 Z 对杀虫活性的影响已被许多学者用定量构效关系(QSAR)法研究过，并取得了良好的结果. 基团 Z 具有强的吸电子性和好的油溶性能则增强化合物的杀虫活性. 人们应用 QSAR 法已建立了杀虫活性的负对数 pI_{50} 对 Z 的各种物理参数的线性方程[2]. 然而，苯甲酰基部分的 X_1 和 X_2 对杀虫活性的影响要复杂得多. 有人用基团的参数及红外光谱等方法进行回归分析，但没有得到满意的结果[3,4]. 从实验得到的结论是邻位的卤素是必要的，且其活性次序为 2,6-二氟＞2-氯＞2,6-二氯＞2-氟. 但是这一实验事实很难用基团的物理参数如电子效应等加于解释. 极性很强的 2,6-二氟衍生物具有最强的药效，但邻位只有一个氟的药效最差，而邻位只有一个氯排在第二位. 增强吸电子性的 2,6-二氯则排在第三位. 这一实验结果也难以单纯用卤素的各种参数如吸电子性，油溶性等加以说明，因此，用 QSAR 法没有取得满意的结果.

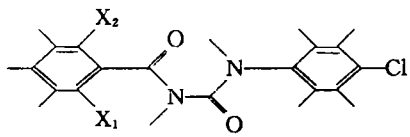
我们认为除考虑基团的电子效应等参数外，还要考虑分子的构象，尤其是苯环平面与 CONH 的夹角可能影响药物与底物的匹配. Luteijn 等曾提出苯环与 —CONH— 平面的夹角在大约 30°时药效最好[5]，但并没有提出实验依据加以证明. 我们用分子力学的方法对不同的邻位卤素取代基团进行了计算，并找出了它们的夹角(θ)与杀虫活性(pI_{50})的关系，说明构

1993-10-27 收稿，1994-05-11 修回
国家自然科学基金资助项目

象对这类药物的药效起一定的作用.

1 实验部分

采用分子力学程序 MMPM[6]对一系列具有不同取代基的化合物作了计算. 为了选取合适的初始构象以减少计算量,我们在一系列可能的构象中选取若干种最可能的构象作为初始计算模型,并分别对其作能量优化得到总立体能最低的构象如下:



因此,把它作为这类化合物的初始构象是合理的. 计算中初始构象的结构参数均采用标准值. 力场数则采用 MMP2(1982)版,计算在 Micro VAX Ⅱ 上完成.

2 结果与讨论

实验结果见表 1. 以 pI_{50}为纵坐标,夹角 θ 为横坐标可得到图 1.

表 1 苯环平面与酰胺平面夹角(°)和杀虫活性的关系

取代基		pI_{50}	夹角	取代基		pI_{50}	夹角
X_1	X_2			X_1	X_2		
F	H	6.25	24.04	Br	Cl	6.53	115.97
F	F	7.95	36.03	Cl	Cl	6.50	116.73
Cl	H	7.55	50.43	Br	F	7.18	127.05
Me	Me	6.05	67.11	Br	H	6.78	127.86
Br	Br	5.98	70.05	Cl	F	7.32	128.78
				Me	H	6.87	149.93

* pI_{50}数据取自文献[3].

图中曲线用最小二乘法获得,其数学表达式为

$$pI_{50} = -5.58 + 0.878\theta - 1.912 \times 10^{-2}\theta^2 + 1.588 \times 10^{-4}\theta^3 - 4.444 \times 10^{-7}\theta^4$$

由该方程可得到曲线的两个极大点分别为 40.58°和 139.02°(180°−139.02°=40.98°),它们表示苯环平面与酰胺平面的夹角在这两点附近的化合物具有较高的杀虫活性(图 1). 另外从曲线上也可以看出苯环平面与酰胺平面平行或垂直的化合物具有较低的杀虫活性. 如 $X_1=X_2=F$,$\theta=36°$药效最高,该结构为国际上著名高效品种 Dimilin;$X_1=Cl$,$X_2=H$,$\theta=50°$药效其次,该化合物系我国开发的品种"灭幼脲"(苏脲一号). 当 $X_1=H$ 或 F,$X_2=Br$ 或 Cl 时由于 H 与 F 体积较小,$\theta=127°$苯环平面酰胺平面的夹角偏向了相反方向,但其药效仅次于前两者. 只有当 X_1 与 X_2 体积均较大,θ 角在 90°附近药效均较低. 这一结果与实验事实是一致的. 表示夹角的示意图如下:

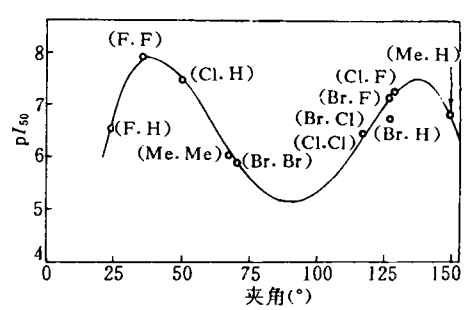
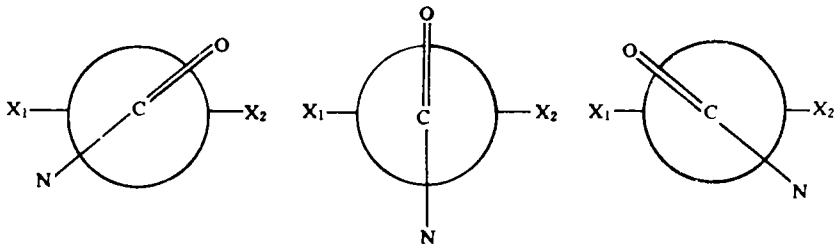


图 1 苯环平面与酰胺平面夹角和杀虫活性的关系



从 θ 与 pI_{50} 的曲线关系看，此类杀虫剂的杀虫活性虽然与基团 X_1，X_2 的电子效应等因素有关，尤其 Z 对杀虫活性的影响已有多篇报道，但苯甲酰胺基部分单用 QSAR 法得不到合理的结果，现用分子力学方法对其构象作近似的处理，得到了与实验事实较为一致的结果，说明这类化合物在发挥其药理作用时除了电子效应等因素外，还有一定的立体构象要求. 苯甲酰基中的苯环与相联的酰胺间的夹角影响着苯甲酰基脲类似物与受体匹配的状况. 当两者夹角大约为 40°或是 140°时，药物与受体的匹配最佳，药效最好. 由于这是一个构象关系，因此用一般的 QSAR 法难于获得满意的结果.

参 考 文 献

1 Jack R, Plimmer. Pesticide Chemistry in the 20th Century, New York: N. Y, 1977: 146
2 Nakagawa Y, Iwamura H, Fujita T. *Pest Biochem Physiol*, 1985; **23**: 7;
Nakagawa Y, Kitahara K, Nishioka T *et al*. *Pest Biochem Physiol*, 1984; **21**: 309
Nakagawa Y, Akagi T, Iwamura H *et al*. *Pest Biochem Physiol*, 1988; **30**: 67
陆忠娥，孙大庆，李凯等. 应用化学，1992; **9**: 35
3 Nakagawa Y, Sotomatus T, Irie K *et al*. *Pest Biochem Physiol*, 1987; **27**: 143
4 Sotomatus T, Nakagawa Y, Fujita T. *Pest Biochem Physiol*, 1987; **27**: 156
5 Luteijn Jan M, Tikper J. *Pest Sci*, 1986; **17**: 456
6 Burkert V, Allinger N. Molecular Mechanics, American Chemiscal Society, 1982

The Effect of Ortho Substituents in the Benzoyl Moiety on the Insecticidal Activity of Benzoylphenylureas

Qian Pu, Sun Daqing, Zen Runsheng and Chen Keqian*
(*Department of Chemistry, University of Suzhou, Suzhou* 215006)

Abstract The effects of ortho substituents in the benzoyl moiety of benzoylphenylureas are studied by molecular mechanics method. The molecular mechanics calculation shows that the angle between —CONH— plane and phenyl ring appears to influence the insecticidal activity of benzoylphenylureas.

Keywords chitin systhesis inhibitor, benzoylphenylurea, insecticidal activity, molecular mechanics calculation