

·杰出成就报告·

## 新磺酰脲类除草活性构效关系的研究

李正名\* 赖城明

(南开大学化学学院 天津 300071)

**摘要** 磺酰脲类除草剂具有对环境友好和超高效的特点。本文采用 X-衍射谱对其绝对构型进行分析,首次发现分子内氢键的存在。采用各种理论和软件计算,活性结构应符合三点要求:(a)分子内氢键使杂环和脲之间形成一个共轭体系;(b)羰基氧、磺酰氧和杂环氮形成分子中三个负电中心;(c)在磺酰胺与苯邻位取代基之间形成一个空穴。根据以上结论,构建了一个卡口模型,较合理地解释了磺酰脲类除草活性的构效关系。建立了一个虚拟靶酶 ALS 的模拟作用模型,供进一步分子设计 ALS 抑制剂,包括一些非磺酰脲类先导化合物时参考。

**关键词** 磺酰脲类除草剂,分子内氢键,构效关系,分子设计,卡口模型,虚拟 ALS 作用模型

## Research on the Structure/Activity Relationship of Herbicidal Sulfonylureas

Li Zheng-Ming\*, Lai Cheng-Ming

(College of Chemistry, Nankai University, 300071 Tianjin)

**Abstract** Some sulfonylureas are an important class of environmental benign, ultra-low dosage herbicides. X-ray diffraction spectra of bio-active sulfonylureas were carefully examined and an intra-molecular hydrogen bond was first reported here. By theoretical calculation, three essential structural requirements for the bio-activity were concluded as follows: (a) all intramolecular hydrogen bonds cause a coplanar conjugated system between the heterocycle and urea moiety; (b) carbonyl oxygen, sulfonyl oxygen and heterocyclic nitrogen form three negative centers; (c) between sulfonylamido and phenyl ortho substituent, there is a cavity.

A Caliper model thus deduced reasonably explains the structure/activity relationship of bioactive sulfonylureas. A 3-D contour map of a pseudo-ALS model was set up with which could lead to further design of novel ALS inhibitors, including some possible non-sulfonylureas leads.

**Key words** sulfonylurea herbicides, intra-molecular hydrogen bond, structural/bioactivity relationship, molecular design, pseudo ALS model

杜邦公司 Levitt 等于 80 年代发现某些磺酰脲化合物具有超高效除草活性后引起了一股研究热潮,二十年来各国已合成了六万多个不同结构的新磺酰脲类化合物,申请了 380 篇专利,美、日、瑞士等国家已有十个商品问世,为此 Levitt 本人于 1991 年获美国化学会创造发明奖,在授奖仪式报告中他介绍了磺酰脲研究经过和他的构效关系(图 1)<sup>[1]</sup>。

自 1990 年开始,我们已合成了新型磺酰脲类化

合物近 500 个,均进行了室内除草活性测定工作<sup>[2]</sup>,并在此基础上进行了各晶体的 X-射线衍射图的测定,首次发现在活性结构中的 N(2)-H 与 N(12)之间存在着一个分子内氢键(图 2)。并通过其红外光谱 3395 cm<sup>-1</sup>, 3215 cm<sup>-1</sup>(肩峰)旁证了此氢键的存在。被测定的五个新磺酰脲类化合物晶体为<sup>[3~6, 27]</sup>: N-(2'-嘧啶基)-2-甲酸乙酯-苯磺酰脲(I), N-[2'-(4-甲基)-嘧啶基]-2-甲酸乙酯-苯磺酰脲

\* Received 2001-08-20; Revised 2001-09-10; Accepted 2001-09-10.

国家自然科学基金重点基金( Nos. 29232010, 29832050)和国家自然科学基金( Nos. 29322001, 29772019)资助项目

(II), *N*-[2'-(4,6-二甲基)嘧啶基]-2-甲酸乙酯-苯磺酰脲(III), *N*-[2'-(4-乙基)三嗪基]-2-硝基-苯磺酰脲(IV), *N*-[2-(4-甲基)嘧啶基]-2-甲酸乙酯-苄基磺酰脲(V)。

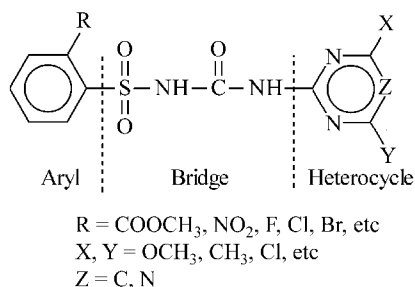


图 1 磺酰脲的分子结构

Figure 1 General formula of bioactive sulfonyl ureas

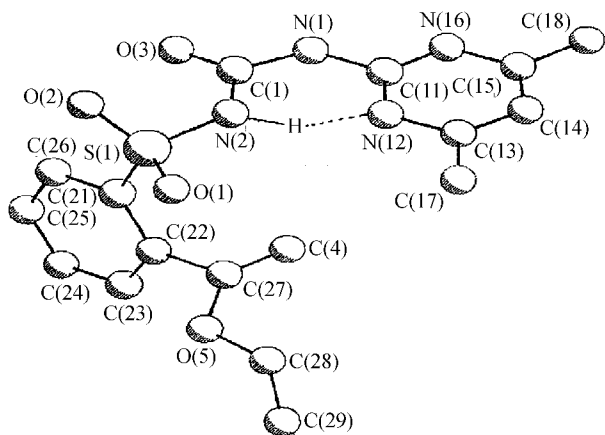


图 2 *N*-[2'-(4,6-二甲基)嘧啶基]-2-甲酸乙酯-苯磺酰脲(III)的晶体结构

Figure 2 Molecular Structure of *N*-[2'-(4',6'-dimethyl)pyrimidinyl]-2-ethylcarboxylate-benzene sulfonylurea (III)

其分子结构具有以下特征:分子中的原子主要分布在嘧啶磺酰脲平面(不含磺酰基)、苯环平面、酰基平面等三个相互独立的平面上。含嘧啶、三嗪等杂环通过其杂氮原子与酰胺中的氢原子的氢键形成的平面导致一个共轭体系的形成,从而对活性结构中的电子传递、反应性能、生物活性产生重要影响。

应用分子图形学、分子力学和量子化学方法,研究了磺酰脲化合物的电子结构及化学键<sup>[7]</sup>,计算指出在分子中形成三个独立平面的体系中,整体平面形成了较大的共轭体系,根据 S—N 键长测定值小于单键长,以及集居数分析, S 原子的 d 空轨道参与了平面共轭键的形成,保证了电子的有效传递。

为了估计磺酰脲类化合物的活性构象结构,应

用多构象重迭方法<sup>[8~10]</sup>研究了 12 种已商品化磺酰脲除草剂的构象,研究指出这些分子均有相似的构象特征,与晶体中分子构象基本一致。

从静电势计算<sup>[11]</sup>,分子中存在三个独立的负电势区,即磺酰基氧区、脲基上羰基氧区和杂环上氮原子区。此外邻位取代基与磺酰基之间共同形成了一个空穴(我们称为“卡口”)区域。根据药物(授体)与受体作用的三点作用模型,这些区域可能与生物活性密切相关(图 3、4)。

后来的研究证明了磺酰脲的靶酶是乙酰乳酸合成酶(ALS),但其结构不清。Schloss<sup>[12]</sup>认为磺酰脲类活性结构的作用机理可能是抑制了植物体内 ALS 靶酶中的辅酶 硫胺焦磷酸素(thiamine pyrophosphate, TPP)。根据这个假设,我们建立了磺酰脲分子与受体中 TPP 之间弱相互作用的初级作用模型<sup>[13]</sup>。根据轨道能量及电荷计算,两个分子的前线轨道能级相似,电荷分布具有适配性。即两者氮杂环之间,TPP 中噻唑环正电性与磺酰脲中羰基负势区之间,TPP 中的羟基与磺酰脲邻位取代基所形成凹隙之间的相互作用力使得授/受体能相互吸引和结合,这个假设较好地解释了不同磺酰脲生物活性的差异性。

上述化合物的晶体结构的空群指出,晶胞中分别存在着对称元素(对称面或对称中心),对映体的出现应是由于阻碍内旋转而产生的构象异构体,两者之间,可通过 N—S, S—C 以及苯环与酰基相连的 C—C 键三者协同旋转而转换<sup>[14,15]</sup>,应用 Tripos 力场计算最低能量约为 20~30 kJ/mol,因此若仅一种构象有活性,那么在溶液中分子会容易地转到活性构象而与受体结合。

在构效关系方面,研究了结构参数及计算方法的选择对提高磺酰脲类除草活性预报准确性的影响<sup>[16,17]</sup>。

应用多元回归方法,以活性  $PI_{50}$  值处在 7.575~3.075 之间的 23 个新合成磺酰脲化合物为研究对象,结果表明,引入反映分子表面积大小的 AREA 值,以及反映分子构象差异的  $d$ (RMS)值( $d_1, d_2$  为局部差异,  $d$  为整体差异)明显可以改善预报结果。将上述构象差异值,表面积 AREA 值引入人工神经网络方法(ANN)计算时,所得预测值与实验值吻合较好<sup>[17]</sup>,预测均方误差  $mse = 0.073$ ,选优于多元回归方法  $mse = 0.82$ 。在探讨杂环为嘧啶环时,其单取代的药效与双取代基相似,而杂环改为三嗪环时,单取代的药效明显低于双取代基的药效这种现象时,我们认为分子与受体作用位点之间的几何相互

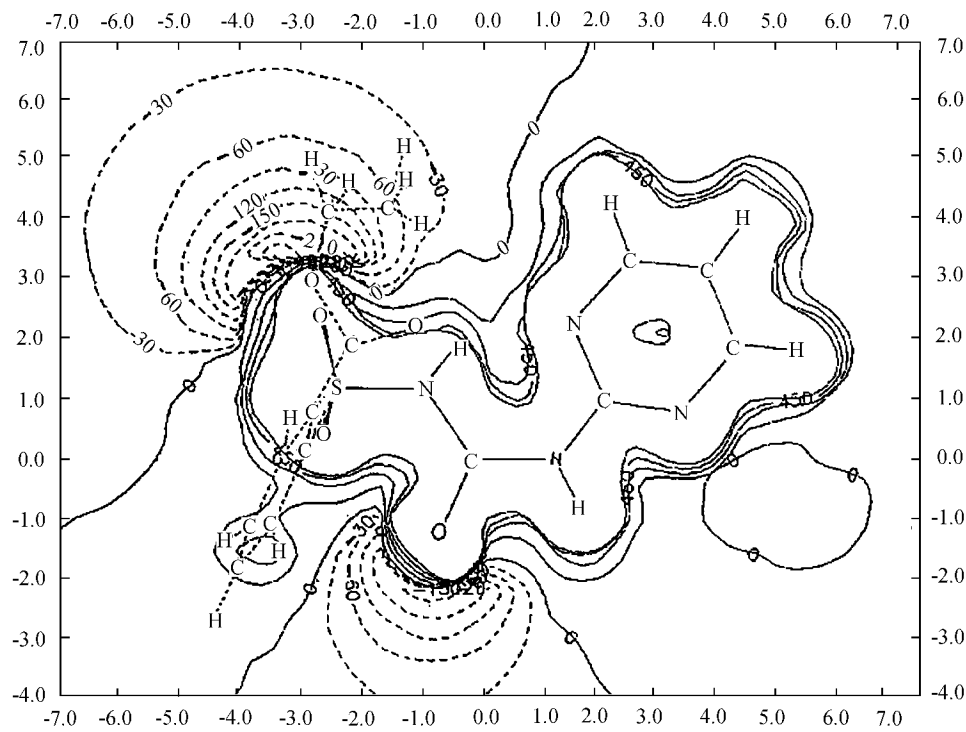


图 3 磺酰脲分子的静电势分布曲线图

Figure 3 Electro-static potential ( kJ/mol ) in the sulfonylurea molecule

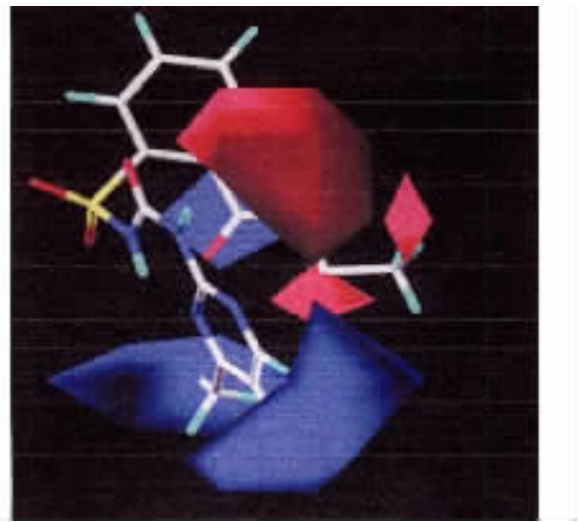


图 4 静电效应的 CoMFA 三维等值线图

Figure 4 A 3D-contour map by CoMFA to show electrostatic effects

作用存在一个临界区域范围 ,而单取代三嗪环的空间几何参数可能恰好低于这个最低临界域值 ,所以活性较低<sup>[26]</sup>。

应用模式识别方法<sup>[18,19]</sup> ,对具有不同活性的磺酰脲类化合物进行分类研究 ,选择杂环上负电性原子的电荷值作为特征参数组成模式空间 ,成功地将含嘧啶环及三嗪环单取代磺酰脲类化合物的活性进行分类判别。应用比较分子力场 COMFA 方法研究

了磺酰脲类构效关系 3D-QSAR<sup>[20,21]</sup> ,从立体场图可知增加绿色区域或减少黄色区域的空间体积将有助于提高其除草活性 ,而从静电场的蓝色区域增加正电荷 红色区域减少负电荷将有助于提高活性 ,这样就为进一步优化结构提供参数(图 5)。

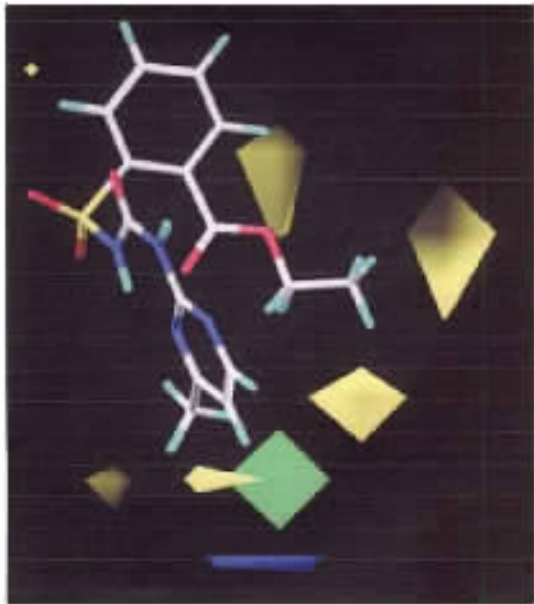


图 5 空间效应的 CoMFA 三维等值线图

Figure 5 A 3D-contour map by CoMFA to show steric effects



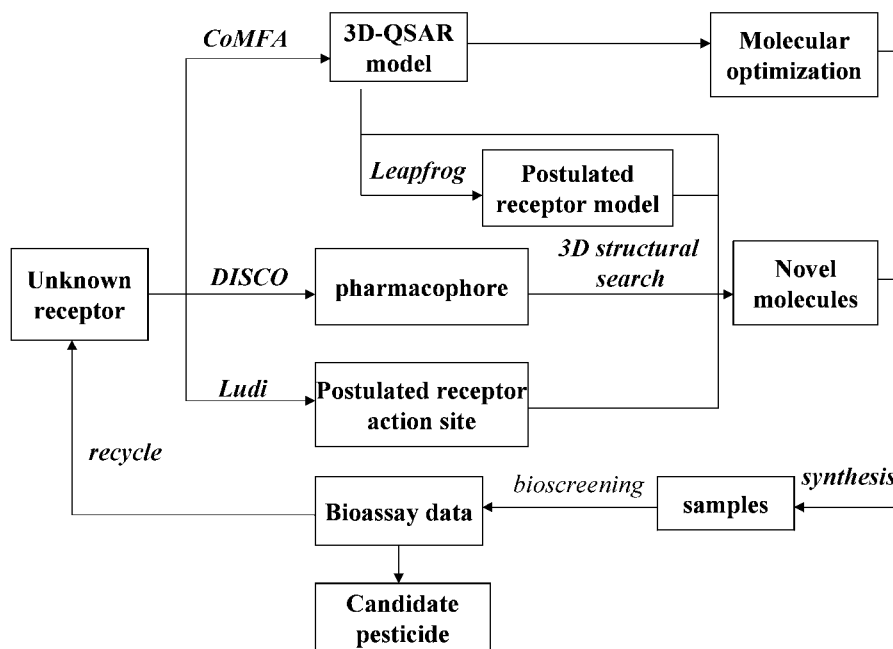


图9 研究流程图

Figure 9 Research flowchart

选取了四个作用点作为提问结构,采用 ACD-3D 进行三维结构搜索,得到一组符合条件的分子结构信息,选取了部分结构作为合成新 ALS 酶抑制剂的参考(图 8)<sup>[24]</sup>。

可将靶酶 ALS 结构不清的前提下我们对新磺酰脲活性构效关系研究的过程用图 9 所示流程来表述之。

致谢:本基础研究工作曾多次得到国家自然科学基金重点基金及面上基金资助,在此表示衷心的感谢。本项目参加者有王玲秀,贾国峰,刘洁,范传文,姜林,袁满雪,马翼,钱宝英,王素华,王霞等同志,在此表示深切的谢意。

## References

- Levitt, G. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals*, Eds.: Baker, D. R.; Fenyes, J. G.; Mobery, W. K., ACS Symposium Series 443, **1991**, pp. 17 ~ 47.
- Li, Z.-M.; Jia, G.-F.; Wang, L.-X.; Lai, C.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1994**, 15, 391 (in Chinese).
- Li, Z.-M.; Jia, G.-F.; Wang, L.-X.; Lai, C.-M.; Wang, R.-J.; Wang, H.-G. *Chem. J. Chin. Univ.* **1992**, 13, 1411 (in Chinese).
- Li, Z.-M.; Jia, G.-F.; Wang, L.-X.; Lai, C.-M.; Wang, H.-G.; Wang, R.-J. *Chem. J. Chin. Univ.* **1993**, 14, 349 (in Chinese).
- Li, Z.-M.; Jia, G.-F.; Wang, L.-X.; Lai, C.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1994**, 15, 227 (in Chinese).
- Li, Z.-M.; Liu, J.; Wang, X.; Yuan, M.-X.; Lai, C.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1997**, 18, 750 (in Chinese).
- Lai, C.-M.; Yuan, M.-X.; Li, Z.-M.; Jia, G.-F. *Chem. J. Chin. Univ.* **1994**, 15, 1004 (in Chinese).
- Yan, Bo; Lai, C.-M.; Lin, S.-F.; Li, Z.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1992**, 13, 1555 (in Chinese).
- Yan, Bo; Lai, C.-M.; Lin, S.-F.; Li, Z.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1993**, 14, 1534 (in Chinese).
- Yan, B.; Lai, C.-M.; Lin, S.-F.; Zhang, J.-B.; Li, Z.-M. *Computer Chemistry Monograph Series 3*, 1992 ~ 1993, Science Press, China, **1994**, p. 102.
- Lai, C.-M.; Luo, H.-H.; Yuan, M.-X.; Li, Z.-M. *Acta Scientiarum naturatum Universitatis Nankaiensis*, **1993**, (1), 56 (in Chinese).
- Schloss, J. V. *Pest. Sci.* **1990**, 29, 283.
- Lai, C.-M.; Yuan, M.-X.; Li, Z.-M.; Jia, G.-F.; Wang, L.-X. *Chem. J. Chin. Univ.* **1994**, 15, 693 (in Chinese).
- Liu, A.-L.; Cao, W.; Lai, C.-M.; Yuan, M.-X.; Zhang, J.-P.; Lin, S.-F.; Li, Z.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1997**, 18, 574 (in Chinese).
- Wang, X.; Yuan, M.-X.; Ma, Y.; Lai, C.-M. *Comput. Appl. Chem.* **1997**, 13(10) supplement, 176 (in Chinese).
- Wang, X.; Sun, Y.; Yuan, M.-X.; Lai, C.-M.; Li, Z.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1996**, 17, 1874 (in Chinese).
- Wang, X.; Yuan, M.-X.; Lai, C.-M.; Liu, J.; Li, Z.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **1997**, 18, 60 (in Chinese).

18

Wang , X. ; Yuan , M.-X. ; Lai , C.-M. ; Liu , J. ; Li , Z.-M. *Acta Scientiarum naturatium Universities Nankaiensis* **2000** , 33 , 11 ( in Chinese ).

19

Liu , J. ; Li , Z.-M. ; Wang , X. ; Ma , Y. ; Lai , C.-M. ; Jia , G.-F. ; Wang , L.-X. *Comput. Appl. Chem.* **1997** , 13 ( 10 ) supplement , 155 ( in Chinese ).

20

Liu , J. ; Wang , X. ; Li , Z.-M. ; Lai , C.-M. ; Jia , G.-F. ; Wang , L.-X. *Chin. Chem. Lett.* **1997** , 8 , 503.

21

Liu , J. ; Li , Z.-M. ; Wang , X. ; Lai , C.-M. , Jia , G.-F. ; Wang , L.-X. *Sci. China , Ser. B* **1998** , 41 , 50.

22

Shen , R.-X. ; Fang , Y.-Y. ; Ma , Y. ; Sun , H.-W. ; Lai , C.-M. ; Li , Z.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **2001** , 22 , 952 ( in Chinese ).

23

Ma , Y. ; Liu , J. ; Li , Z.-M. *Chem. J. Chin. Univ.* **2000** , 21 , 85.

24

Liu , J. ; Li , Z.-M. ; Yan , Y. ; Wang , L.-X. ; Chen , J.-P. *Bio-organic & Medicinal Chemistry Letters* **1999** , 9 , 1927.

25

Liu , J. *Ph. D Thesis* **1998** , p. 44.

26

Jiang , L. ; Li , Z.-M. ; Weng , L.-H. ; Leng , X.-B. *Chin. J. Struc. Chem.* **2000** , 19 , 149 ( in Chinese ).

27

Li , Z.-M. *UNIDO International Conference on Crop Protection Chemicals , 1999 , Nantong , China , China Agricultural Press , Beijing , 2000* , pp. 30 ~ 36.

( Y0108202 LI L. T. )