

1, 3-氮硫杂环化合物防治芦笋茎枯病的 QSAR 研究

王建国, 马翼, 赵卫光, 李正名, 韩嘉祥*

(南开大学 元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071)

摘要: 用比较分子力场分析(CoMFA)方法对三类 1, 3-氮硫杂环化合物防治芦笋茎枯病的定量构效关系进行了研究。分别研究了每一小类及综合的 QSAR 模型, 发现对于各小类, 苯环上取代基的变化影响其活性, 从整体来看, 影响活性的因素则集中在杂环上。所得的 QSAR 模型为进一步合成更高活性的化合物提供了指导。

关键词: 1, 3-氮硫杂环化合物; CoMFA; QSAR; 芦笋茎枯病

中图分类号: S482.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-7303(2002)02-0035-05

芦笋茎枯病 *A scochyta as Paraginsa* 是芦笋生产上的主要病害, 可造成产量损失 50% ~ 100%。1995 年和 1996 年对江浙闽等地进行抗药性监测, 常用药甲基硫菌灵的抗性已达 50% ~ 88.9%^[1]。由于交互抗性, 其他苯并咪唑类杀菌剂在这些地区均失去防治效果, 研制和开发新型的抗芦笋茎枯病杀菌剂显出其迫切性。作者合成的二十余个 1, 3-氮硫杂环化合物^[2]对芦笋茎枯病显示出较好的抑制效果, 表明此类化合物有很好的开发前景。

为了系统研究该类化合物的构效关系, 以便进一步指导合成更高活性的化合物, 作者利用 Cramer 等^[3]提出的比较分子力场分析(CoMFA)方法对该类化合物的定量构效关系进行了研究。通过计算位于分子周围一定范围内三维网格上假想的探针与目标分子之间的立体相互作用和静电相互作用, 经过偏最小二乘法(PLS)分析后, 即可得到目标分子势场中的最佳组份与化合物的活性关系。将静电和立体相互作用位置、构象进行直观表示, 同时计算出 QSAR 的相关方程, 得到相关模型, 为进一步分子设计提供指导。

1 计算程序的改进

1.1 软件及方法

全部分子在 SGI 图形工作站上用 SYBYL 6.6 三维模拟软件包完成构建。采用 MMFF94 力场, 加载 MMFF94 电荷对所有化合物分子进行能量优化。参考该类化合物的晶体结构, 用系统搜寻方法找到合适的叠合构象进行构象分析。在叠合前所有分子再用 Minimize 模块进行能量优化。

引入标准的 CoMFA 力场, 用百分比抑制率的对数值^[4]作为活性数据。在偏最小二乘分析(PLS)过程中, 用 leave-one-out 方法进行交叉验证时, 取滤柱值为 8.4 kJ/mol (2.0 kcal/mol), 其余各项参数均取缺省值, 得到可信(大于 0.3)的交叉验证系数后, 再进行非交叉验证, 得到 QSAR 模型, 最后用 view QSAR 模块得到 CoMFA 结果的三维等值线图。

1.2 计算程序

本研究所选的 27 个化合物在结构上均属一个取代苯基通过亚胺基与一个含氮硫的杂环

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(29832050)和国家自然科学基金项目(20072021)。

作者简介: 韩嘉祥(1942-), 男, 山东青岛人, 教授, 从事农药化学和有机化学研究

相接的类型,分为噻唑烷类(Case A)、噻嗪烷类(Case B)和甲基噻唑烷类(Case C)3个系列。同时这些化合物又可看成同一大类化合物(Case D),其在生物活性上总的趋势是噻唑烷类大于相应的甲基噻唑烷类,甲基噻唑烷类大于相应的噻嗪烷类。作者对这三类化合物分别进行了CoM FA 研究比较,并对这三类化合物总的构效关系进行了综合分析。

2 结果及讨论

2.1 分子叠合方式的选择

CoM FA 方法中,重叠方式的确定是至关重要的。由于目前人们没有得到该类化合物作用于受体时的复合物结构,笔者参照该类化合物的单晶结构和系统搜寻的结果,选取合适的模板分子,将训练集分子用*标记的部分作为公共结构进行叠合,保证分子力场取向的一致性。

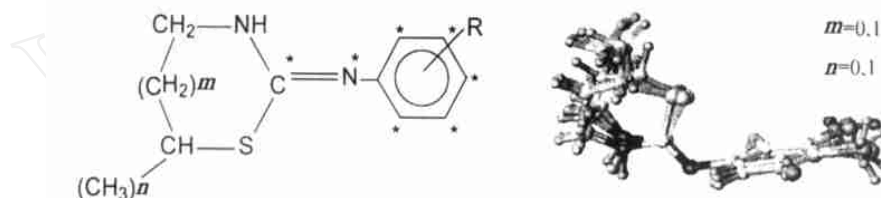


Fig 1 The alignment atoms and the superimposed compounds

2.2 模拟及结果分析方法

叠合好的分子放入预设的三维空间网格中,网格点向各方向延伸一定长度。选用 sp^3 杂化的一价碳正离子为探针,计算探针和目标分子之间的范德华作用能和库仑作用能,即立体场和静电场效应。然后将活性数据结合场势能用PLS分析方法求出交叉验证时的相关系数平方 q^2 ,检验模型的预测能力,一般认为 q^2 大于0.3才具有较好的预测能力。然后再进行非交叉验证,得到非交叉验证的 r^2 、方差比 F 和绝对标准偏差,用图形显示CoM FA模型。结果(见表1)表明图形有很好的预测性能。

Table 1 CoM FA results of the different cases

	Case A	Case B	Case C	Case D
q^2	0.776	0.497	0.389	0.454
r^2	0.976	0.986	0.998	0.793
Optimal components	4	4	4	3
F	61.577	53.729	417.7	26.737
SEE	0.028	0.027	0.009	0.079
Steric field contribution	0.574	0.710	0.402	0.732
Electrostatic field contribution	0.426	0.290	0.592	0.268

2.3 统计结果

表2和表3给出了几种情况下所得CoM FA模型的预测能力。由于在综合分析的时候化合物17和24不能使体系得到较好的回归系数,故而没有出现在训练集当中(如表3所示)。

Table 2 The actual, predicted activity and the residuals of the compounds in separate cases

Case A				Case B				Case C			
Compd	Actual	Predicted	Residual	Compd	Actual	Predicted	Residual	Compd	Actual	Predicted	Residual
1	-0.24	-0.28	0.04	12	-0.30	-0.33	0.03	20	-0.35	-0.36	0.01
2	-0.15	-0.12	-0.03	13	-0.39	-0.37	-0.02	21	-0.30	-0.31	0.01
3	-0.37	-0.34	-0.03	14	-0.33	-0.31	-0.02	22	-0.36	-0.35	-0.01
4	-0.11	-0.13	0.03	15	-0.41	-0.40	-0.01	23	-0.02	-0.03	0.01
5	0.00	-0.02	0.02	16	-0.52	-0.53	0.01	24	-0.03	-0.02	-0.01
6	0.00	0.01	-0.01	17	0.00	0.00	0.00	25	-0.36	-0.35	-0.01
7	0.00	-0.01	0.01	18	-0.26	-0.26	0.00	26	-0.35	-0.34	-0.01
8	0.00	-0.01	0.01	19	-0.26	-0.26	0.00	27	-0.19	-0.18	-0.01
9	-0.02	-0.02	0.01								
10	-0.33	-0.32	-0.01								
11	0.00	0.00	0.00								

Table 3 The actual, predicted activity and the residuals of the compounds as a whole case

Compd	Actual	Predicted	Residual	Compd	Actual	Predicted	Residual
1	-0.24	-0.25	0.01	14	-0.33	-0.35	0.02
2	-0.15	-0.07	-0.08	15	-0.41	-0.26	-0.15
3	-0.37	-0.27	-0.10	16	-0.52	-0.49	-0.03
4	-0.11	-0.05	-0.05	18	-0.26	-0.33	0.07
5	0.00	-0.08	0.08	19	-0.26	-0.32	0.07
6	0.00	0.01	-0.01	20	-0.35	-0.30	-0.04
7	0.00	-0.08	0.08	21	-0.30	-0.31	0.01
8	0.00	-0.05	0.05	22	-0.36	-0.30	-0.05
9	-0.02	-0.03	0.01	23	-0.02	-0.22	0.20
10	-0.33	-0.32	-0.01	25	-0.36	-0.43	0.07
11	0.00	0.04	-0.04	26	-0.35	-0.25	-0.10
12	-0.30	-0.29	-0.01	27	-0.19	-0.21	0.03
13	-0.39	-0.37	-0.02				

2.4 CoMFA 模型及图形的分析

在芦笋茎枯病菌受体大分子空间结构未知的情况下, 假设活性分子与受体之间仅存在范德华力和库仑力的条件下对三类结构类似的化合物分别进行了 CoMFA 分析, 最后又进行了综合分析, 得到了较好的 QSAR 模型。图 2 显示了叠合分子周围的立体场和空间场, 绿色和黄色表示重要的立体特征, 红色和蓝色表示重要的静电特征。对于静电场图, 在蓝色区域增加正电荷有利于化合物抑菌活性的增加, 在红色区域减少正电荷有利于化合物抑菌活性的增加。对于立体场图, 在绿色区域引入大的基团有利于化合物抑菌活性的增加, 黄色区域减少取代基的

体积有利于化合物抑菌活性的增加。从所得结果看,对于每一小类所得的CoM FA 系数图,由于变化集中在苯环上,所以静电场和立体场的分布都在苯环附近,当三类集中起来分析时,则可以看到静电场和立体场分布在分子整体的空间中,其结果和实际情况能很好的吻合。故而在设计新化合物时,减小杂环部分的取代基,在苯环的间位和邻位引入大体积的取代基能得到比预期更高活性的化合物,在苯环的对位引入电正性基团、邻位和间位引入电负性基团有利于化合物活性增加。据此设计的化合物的生物活性将在化学合成后加以验证。

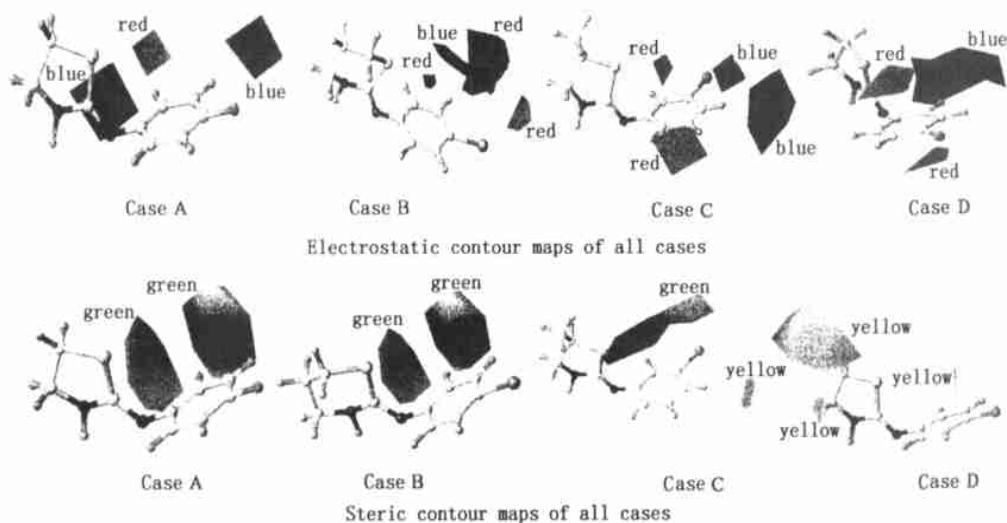


Fig. 2 Electrostatic and steric contour maps of the CoM FA models under study

2.5 化合物的抑菌活性

采用琼脂稀释法进行抑菌活性测定,结果见表4。

Table 4 Percent inhibition of the compounds against *A. scochyta* as *Paraginsa* in the concentration of 50 mg/L

Compd	<i>m</i>	<i>n</i>	R	Inhibition (%)	Compd	<i>m</i>	<i>n</i>	R	Inhibition (%)
1	0	0	2-Br	57.1	15	1	0	3-Br	38.9
2	0	0	3-Cl, 4-F	71.4	16	1	0	2-F, 3-F, 4-F	30.0
3	0	0	2-Cl	42.8	17	1	0	4-Br	100
4	0	0	3-Cl, 4-Cl	78.5	18	1	0	3-Cl, 4-F	55.5
5	0	0	3-Cl, 5-Cl	100	19	1	0	3-Cl, 4-Cl	55.5
6	0	0	3-Br	100	20	0	1	3-Cl, 5-Cl	45.0
7	0	0	4-F	100	21	0	1	4-F	50.0
8	0	0	4-Cl	100	22	0	1	3-Cl, 4-F	44.4
9	0	0	4-Br	95.0	23	0	1	3-Br	95.0
10	0	0	2-Cl, 5-Cl	47.0	24	0	1	3-Cl	94.4
11	0	0	4-CH ₃	100	25	0	1	2-F, 3-F, 4-F	44.4
12	1	0	3-Cl	50.0	26	0	1	4-Br	45.0
13	1	0	3-NO ₂	40.6	27	0	1	4-CH ₃	65.0
14	1	0	4-F	46.7					

参考文献:

- [1] 周明国, 陆悦健, 王建新. 中国主要作物病原菌抗药性研究 [A]. 第十届全国农药信息交流会论文集 [C]. 杭州: 中国农药工业学会, 1998. 28-32.
- [2] 韩嘉祥, 普敏莉, 袁德凯, 等. 2-取代苯亚胺基噻唑烷类化合物的晶体结构研究 [J]. 高等学校化学学报, 2001, 22(1): 72-74.
- [3] Cramer R D, Patterson E, Bunce J D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on steroids to carrier proteins [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 5959-5967.
- [4] Elizabeth R, Li X, Paula C, *et al*. Comparative molecular field analysis as a tool to evaluate mode of action of chemical hybridization agents [J]. *J Agric Food Chem*, 1999, 47: 5245-5251.

QSAR Study on Fungicidal Activity of 1,3-Nitrogen, Sulphur Heterocyclic Compounds against *Ascochyta as Paraginsa*

WANG Jian-guo, MA Yi, ZHAO Wei-guang, LI Zheng-ming, HAN Jia-xiang*

(*Elemento-Organic Chemistry Institute, State-key Laboratory of
Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071*)

Abstract: The quantitative structure activity relationship of the fungicidal activities of three small sets of 1,3-nitrogen, sulphur heterocyclic compounds against *Ascochyta as Paraginsa* using comparative molecular field analysis (CoMFA) method was investigated. Separate studies of QSAR models on each small set of compounds and whole set of compounds were carried out. We found that for each small set of compounds, the change of substitution on the phenyl ring will affect the activity. While as a whole, the factors that have influence the activity focus on the heterocyclic ring. The QSAR models will give some guidance on synthesizing compounds with enhanced activities.

Key words: 1,3-nitrogen, sulphur heterocyclic compounds; CoMFA; 3D-QSAR; *Ascochyta as Paraginsa*