

1-取代-2-氨基苯并咪唑化合物 QSAR 研究

丁 峰^{1,2}, 宋文华², 胡卫萱², 岳俊杰², 冯 炘²

(1.上海交通大学环境科学与工程学院, 上海 200240; 2.天津理工大学环境科学与安全工程学院, 天津 300191)

摘 要:利用量子化学程序计算了 8 个 1-取代-2-氨基苯并咪唑化合物的结构和量子化学参数(最高充满轨道能量、最低空轨道能量、水化能、极化率、生成热、N1 原子静电势、摩尔折射率等),并分别对雌、雄小鼠急性毒性进行了定量结构-活性相关(QSARs)分析。结果表明,正辛醇-水分配系数、最低空轨道能量、极化率、水化能 4 个参数共同构建的模型准确性最高,解决了化合物苯环取代基预测相差较远的问题,而水化能、极化率在 QSAR 研究中也比较少见。利用上述模型对雌、雄小鼠急性毒性进行了预测,结果表明该模型能很好地预测化合物对小鼠急性毒性,预测值与试验值误差小。

关键词:苯并咪唑; 定量结构活性相关; 正辛醇-水分配系数; 最低空轨道能; 极化率; 水化能

中图分类号:S482.26 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2043(2005)04-0705-03

QSAR Study of 1-substitute-2-amido- benzimidazole

DING Feng^{1,2}, SONG Wen-hua², HU Wei-xuan², YUE Jun-jie², FENG Xin²

(1. School of Environmental Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2. School of Environmental Science and Safety Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300191, China)

Abstract: The configuration and quantum chemistry parameters of 8 1- substitute -2-amido-benzimidazole such as EHOMO, ELUMO, polarizability(P), hydration energy (HE), heat of formation(HF) , electrostatic potential(EP) and molar refractivity(MR) were calculated using quantum chemistry program. Quantitative structure-activity relationships (QSARs) were developed for the urgent toxicity (LD₅₀) of male and female rat. The models made up of 4 variables had higher precision (male: r^2 =0.959; female: r^2 = 0.932) than that made up of 3 variables (male: r^2 =0.867; female: r^2 =0.839), suggesting that logP, ELUMO, P and HE had a good correlativity and the 4 variables affected the urgent toxicities together. These models settled the problem of the low relativity of benzene substitute compounds, and few studies on P and HE in QSARs were done formerly. In the models, ELUMO illuminated that these compounds may be the electron acceptor when they interacted with organism and HE and logP emerged at the same time, which was opposite to the normal idea that the simultaneous appearance of HE and logP should result in the not credible calculation of LD₅₀ values. These compounds were presumed basically unreactive and the narcosis process was primary in their toxicity mechanisms. The values of toxicity depended on the degree of transfer from water phase to bio-phase and the capability of reaction with target of organism. These models had a good predictive capability, with small differences between predicted and observed values.

Keywords: benzimidazole; QSAR; logP; Elumo; polarizability; hydration Energy

苯并咪唑类化合物是许多药物、除草剂和杀虫剂等化合物的中间体,也是很多药物分子中主要的药效基团,具有广谱的药效作用^[1-4]。依据 LD₅₀ 和分子结构

及电性参数的定量结构活性关系(QSAR)分析,对于该类药物分子设计、化合物毒性评价及类似物的毒性预测等方面都具有十分重要的意义。在经常使用的参数中,正辛醇-水分配系数(logP)是研究化学物质在环境中危害性的重要参数,并且可以很好的预测化合物的生物活性,在很多毒理预测中取得了较大的成果^[5-7]。而化合物的极化率、水化能在 QSAR 模型的建立中使用却较少^[8]。

收稿日期:2005-03-28

基金项目:天津市自然科学基金(4361111)

作者简介:丁 峰(1977—),江苏省人,助教,研究方向为环境化学。

E-mail:dingf@mail@vip.sina.com

联系人:冯 炘

本文选取了 8 种 1-取代-2-氨基苯并咪唑类化合物,利用化合物对小鼠(雌与雄)的急性毒性,结合其结构、电性等参数建立了相应的 QSAR 模型,这有利于预测和掌握相应化学品的生物降解性,以便规范其生产、使用和排放。

1 材料与方法

1.1 急性毒性试验

取隔夜禁食 12 h 的小鼠,按体重、性别随机分组,每组 10 只,雌雄各半,1 次灌胃不同剂量的 1-取代-2-氨基苯并咪唑化合物溶液,按 10 mL·kg⁻¹ 小鼠重

量给药。按霍恩法查得半数致死量 LD₅₀ 和 95%可信限^[9]。化合物的急性毒性大小(以 lnLD₅₀ 表征)及 logP 见表 1。

1.2 结构、量子化学参数

化合物的正辛醇-水分配系数数值参照文献[9],并通过量子化学计算程序得到了 8 个化合物的最高充满和最低空轨道能量(EHOMO、ELUMO)、水化能(hydration energy: HE)、极化率(polarizability: P)、生成热(heat of formation: HF)、N1 原子静电势(electrostatic potential: EP)、摩尔折射率(molar refractivity: MR)等参数,结果见表 2。

表 1 化合物的 logP 及急性毒性数据
Table 1 logP and urgent toxicity of the compounds

化合物	取代基	logP	lnLD ₅₀ (雄性)			lnLD ₅₀ (雌性)		
			实测值	预测值	误差	实测值	预测值	误差
1	H	1.047	6.52	6.47	-0.008	6.52	6.68	0.025
2	甲基	1.396	4.99	4.86	-0.026	5.45	4.90	-0.101
3	乙基	1.836	4.32	4.40	0.019	4.22	4.39	0.040
4	丙基	2.270	3.61	4.02	0.114	3.30	3.98	0.206
5	丁基	2.704	4.48	4.55	0.016	4.53	4.52	-0.002
6	烯丙基	2.727	4.53	4.10	-0.095	4.53	4.07	-0.102
7	苄基	2.951	6.98	7.17	0.027	7.60	7.67	0.009
8	对氟苯甲基	2.969	6.52	6.35	-0.026	6.83	6.76	-0.010

表 2 化合物结构、量子化学参数
Table 2 Configuration and quantum chemistry parameters of the compound

Compounds	E _{HOMO} (a. u.)	E _{LUMO} (a. u.)	HE /kJ·mol ⁻¹	P	HF /kJ·mol ⁻¹	EP (N1)	MR /cm ³ ·mol ⁻¹
1	-0.268 15	0.148 64	-64.00	15.13	350.11	-0.62	39.717 0
2	-0.266 73	0.148 42	-44.26	16.97	375.66	-0.21	45.011 7
3	-0.264 2	0.148 89	-34.44	18.80	361.15	-0.31	45.759 7
4	-0.266 47	0.147 80	-26.33	20.64	326.58	-0.32	54.283 9
5	-0.265 14	0.142 11	-41.88	20.44	456.33	-0.61	54.283 9
6	-0.263 19	0.150 07	-19.65	22.47	216.52	-0.18	58.884 9
7	-0.263 71	0.119 52	-43.30	26.63	390.75	-0.21	70.756 5
8	-0.267 26	0.106 9	-47.15	26.53	308.57	-0.22	70.733 1

1.3 化合物 QSAR 研究

将以上参数作为 QSAR 模型研究因子,利用统计程序 SPSS 分别对雌、雄性小鼠的急性毒性进行多元线性回归分析,建立了不同因子的 QSAR 模型。

2 结果与讨论

2.1 QSAR 模型

首先不考虑 logP 进行回归分析,分别得到 2 个模型,结果较好。以下方程中:*n* 为回归化合物的数目,*r*为(复)相关系数,*S* 为方程的标准偏差,*F* 为方程的

方差比,*r*² 为复相关系数的平方(决定系数)。
雄性:
$$\ln LD_{50}=59.486\times E_{\text{HOMO}}+0.411\times P-0.507\times HE-16.511$$

(*n*=8,*r*=0.931,*r*²=0.867,*F*=8.715,*S*=0.262) ①
雌性:
$$\ln LD_{50}=63.377\times E_{\text{HOMO}}+0.468\times P-0.569\times HE-18.710$$

(*n*=8,*r*=0.916,*r*²=0.839,*F*=6.958,*S*=0.342) ②
若同时考虑 logP, QSAR 模型预测的准确性,则有了很大的提高。分别对雄性和雌性的急性毒性进行了预测,预测值结果见表 1。模型如下:

雄性:

$$\ln LD_{50} = 94.011 \times E_{LUMO} + 0.804 \times P - 0.525 \times HE - 1.686 \times \log P - 25.945$$

$$(n=8, r=0.979, r^2=0.959, F=17.437, S=0.169) \quad (3)$$

雌性:

$$\ln LD_{50} = 104.726 \times E_{LUMO} + 0.939 \times P - 0.590 \times HE - 2.019 \times \log P - 30.009$$

$$(n=8, r=0.966, r^2=0.932, F=10.353, S=0.256) \quad (4)$$

2.2 结果与讨论

由上列方程可见,化合物对雌、雄小鼠急性毒性与 E_{LUMO} 、水化能、极化率、 $\log P$ 具有较高的相关性, r 分别达到了 0.979、0.932。 E_{LUMO} 、水化能、极化率、 $\log P$ 4 个参数共同作用,影响了该类化合物对雌、雄小鼠的急性毒性。

(1)与宣贵达^[9]等研究结果相比,模型③、④解决了 7 号化合物苯环取代基预测相差较远的问题,并且模型相关性得到了较大的提高,该模型更精确。

(2) E_{LUMO} 影响化合物毒性大小说明化合物在与生物体作用过程中可能接受电子,并且接受电子能力的大小影响了化合物的毒性大小。

(3)当前,分子极化率在研究化学-生物作用的 QSAR 领域受到了特别的注意^[8]。由于极化率是与分子体积相关的参数^[10],反映了分子的非反应性色散作用。对于非极性化合物,碳原子数增加,分子体积增大,色散力增强、极化率增加。这由 1~7 号化合物的极化率变化得到了证实。

(4)模型③、④将水化能与分配系数同时参与回归,得到了较好的结果。这与普遍认为二者会有很大的相关性,很有可能导致模型预测结果不可靠相反^[11]。由方程可见, $\ln LD_{50}$ 与水化能和分配系数负相关,可推测受试化合物基本上是非反应性有机物,其毒性以麻醉机制为主,毒性大小主要取决于它们从水相迁移

到生物相的难易程度以及生物体靶位发生色散作用(疏水作用)的能力。这 8 个化合物水溶性比较好,1 号化合物的水化能为一个相对较小的负值,同时 $\log P$ 也最小,因此 $\ln LD_{50}$ 较大。

据此,通过模型③、④可对 8 个化合物的急性毒性进行较方便准确的预测,继而分析出结构类似的候选化合物对环境的毒性,指导分子设计,以达到尽可能高的化合物利用率,并降低对环境的危害,这无疑对药物分子设计工作具有重要的参考价值。

参考文献:

- [1] 张一敬.1996 年世界农药市场及研究开发动向[J].农药译丛, 1998, 20(6):1-6.
- [2] 刘 凌,裴志国,刘 准,高如瑜.微波辅助溶剂提取法对土壤中残留苯并咪唑类农药的测定[J].分析实验室,2004,23(4):34-37.
- [3] 杨日芳,恽榴红,丁振凯,等.新型苯胺类苯并咪唑衍生物的合成及其生物活性[J].中国药物化学杂志,2003,13(1):1-3.
- [4] Simonov A M, Komissarov V N. Research on benzimidazole[J]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds (Historical Archive)*, 2003,11(6):723-725.
- [5] 曾昭钧,罗 虹,钮旭升,等.HPLC 法测定联苯双酯衍生物的 $\log P$ 及其与体内降酶活性的关系[J].中国药物化学杂志,2002,12(1):20-22.
- [6] 袁 星,陆光华,赵元慧.苯胺及苯酚类对水生生物毒性的 QSAR 研究[J].化学通报,2001,3(4):15.
- [7] 赵元慧,杨绍贵.松花江中取代苯酚和苯胺类的生物降解性及 QSBR 研究[J].中国环境科学学报,2002,22(1):45-50.
- [8] Rajeshwar P Verma, Alka Kurup and Corwin Hansch. On the role of polarizability in QSAR[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005,13: 237-255.
- [9] 宣贵达,李小敏,郑一凡.1-取代-2-氨基苯并咪唑类化合物急性毒性的 QSAR 研究[J].卫生毒理学杂志,2004,18(2):91-92.
- [10] 国永敏,李宝宗.链烷烃计算极化率与沸点的关系[J].苏州大学学报(自然科学),2000,16(3):82-85.
- [11] 张雅玲,张华北.关于药物的脑血分布计算方法的研究[J].北京师范大学学报(自然科学版),2004,40(1):80-84.