

На правах рукописи



ПЕШКИНА НИНА ВАЛЕРЬЕВНА

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН
И СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО АКТИВНЫХ ФУНГЦИДОВ И
РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА**

специальность 02.00.17 – Математическая и квантовая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

УФА 2006

Работа выполнена в ГУ Научно-исследовательском технологическом институте гербицидов и регуляторов роста растений Академии Наук Республики Башкортостан и ГОУВПО Уфимском государственном нефтяном техническом университете.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Тюрнина Лидия Аркадьевна

Официальные оппоненты: академик АН РБ,
доктор химических наук, профессор
Абдрахманов Шльдус Бареевич

доктор химических наук, профессор
Герчиков Анатолий Яковлевич

Ведущая организация: Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН

Защита состоится «28» декабря 2006 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.013.10 при Башкирском государственном университете по адресу: 450074, г. Уфа, ул. Фрунзе, 32, химический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Башкирского государственного университета.

Автореферат разослан «27» ноября 2006 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук,
профессор



С.Л. Хурсаи

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Возбудители болезней и сорняки уничтожают около трети урожая возделываемых сельскохозяйственных культур. Так недобор урожая пшеницы только из-за болезней, вызванных патогенными грибами, достигает 10-20 процентов. Потери урожая озимой ржи из-за бурой ржавчины составляют 25%, а из-за мучнистой росы от 15 до 42%. Поэтому использование фунгицидов – это неотъемлемый элемент современной технологии, который обеспечивает сохранение урожая. При интенсивном и длительном использовании фунгицидов, особенно с одним механизмом действия возникают резистентные формы фитопатогенных грибов, которые требуют применения новых препаратов. А для создания одного нового препарата требуется испытать от 80 до 100 тысяч химических соединений, при этом многие сопутствующие эффекты, остаются неизученными.

Часто фунгицидно-активные соединения из-за их структурного сходства с регуляторами роста проявляют и рострегулирующую активность. Выявление комплекса биологических свойств еще на стадии выбора соединений для синтеза и биологических испытаний является одним из перспективных подходов создания новых препаратов.

В последние годы для поиска новых биологически активных веществ используются методы, основанные на математических моделях, устанавливающие связь между строением молекул и его биологическим действием. Эти методы позволяют осуществить прогноз, молекулярный дизайн потенциально-перспективных структур, а, следовательно, и целенаправленный синтез соединений с комплексом заданных свойств. Поэтому исследования связи «структура - активность», создание математических моделей прогноза и молекулярное моделирование, безусловно, актуальны.

Цель работы. Разработка математических моделей фунгицидной и рострегулирующей активности гетероорганических соединений и молекулярный дизайн потенциально перспективных структур с заданными характеристиками. Поставленная цель включает решение следующих задач:

- выявление влияния структурных характеристик на разные типы активности;
- определение направлений модификации фунгицидов, используемых в мировой практике и целенаправленный молекулярный дизайн пестицидно активных соединений;
- прогнозная и экспериментальная оценка соединений с комплексом пестицидных свойств (фунгицидной, рострегулирующей и гербицидной активностью).

Научная новизна. Методами математической и компьютерной химии выявлены зависимости между строением структурно-разнородных гетероорганических соединений и их пестицидной активностью, основными из которых являются количественный характер влияния структурных параметров на фунгицидную и рострегулирующую активность и решающие на-

боры признаков, составляющие основу математических моделей. Впервые получен комплекс из 11 математических моделей фунгицидной и рострегулирующей активности с высоким уровнем достоверности от 78 до 100 процентов, различающихся алгоритмами распознавания и типами решающих наборов признаков; модели позволяют разносторонне оценить различные аспекты действия исследованных соединений. Впервые найдены гипотетические эталоны активных и неактивных фунгицидных и рострегулирующих соединений и определен приоритет модификации (расчетные ранги) для 800 фунгицидов и регуляторов роста. Впервые для 200 фунгицидов, используемых в мировой практике, количественно определены вклады элементов в их активность, на основании которых методами теории игр определены наиболее перспективные направления молекулярного дизайна и целенаправленного синтеза, новых пестицидно активных соединений с определёнными характеристиками.

Практическая ценность работы. Сформирована специализированная локальная база данных фунгицидов и регуляторов роста, используемых в мировой практике, а также база знаний, содержащая сведения, необходимые для дизайна и прогнозной оценки новых фунгицидов и регуляторов роста растений, которые внедрены в НИТИГ АН РБ.

Полученные в результате исследований данные о влиянии структурных фрагментов на фунгицидную и рострегулирующую активность и сформированные математические модели используются в НИТИГ при поиске новых пестицидно активных соединений.

Сформированные модели прогноза и предложенные характеристики направлений модификации используются в научных работах сотрудников и аспирантов кафедры физики УГНТУ при исследовании связи «структура - активность» и для прогноза и синтеза новых соединений на кафедре ОАХ УГНТУ.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на XVI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. С. Петербург, 1998г.); на X Всероссийской конференции по химическим реактивам «Реактив - 97» (Уфа - Москва, 1997г.); на Международной студенческой конференции (Новосибирск, 1998г.); на II Международном симпозиуме молодых ученых, аспирантов и студентов «Техника и технологии экологически чистых производств» (г. Москва, 1998г.); на межвузовской научно-практической конференции «Наука-сервис-семья» (г. Уфа, 1998г.); на научно-технической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых (г. Уфа, 1998г.); на Международной научно-практической конференции «Сервис большого города» (г. Уфа, 1999г.); на V Международной научной конференции «Методы кибернетики химико-технологических процессов» (Москва-Уфа-Казань, 1999г.); на Международной конференции «Химия и химические технологии – настоящие и будущее» (Стерлитамак, 1999г.); на электронной конференции ИВТН.ru «Информационно-вычислительные технологии в решении

фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины (Москва, 2005г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 13 докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, шести глав, выводов, списка литературы, приложений. Материал изложен на 133 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц и 27 рисунков. Список литературы включает 180 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Во введении сформулирована проблема целенаправленного синтеза фунгицидов, обоснована актуальность работы, определены цели и задачи исследований, научная новизна и практическая ценность. В первой главе (обзоре литературы) дана химическая и функциональная характеристика фунгицидов, их классификация по химическим классам и механизмам действия; проанализированы известные зависимости между строением и фунгицидной активностью биоизостеров; обсуждены методы выявления закономерностей, связывающих фунгицидную активность и строение химических структур, методы прогноза свойств и молекулярного дизайна потенциально активных соединений; обсуждены современные компьютерные методы и системы прогноза фунгицидной активности соединений. Во второй главе дано обоснование выбора объектов и методов исследования и представлено краткое описание, используемой для исследований компьютерной системы SARD 21. В третьей главе приведены результаты формирования, анализа и апробации математических моделей распознавания и прогноза фунгицидной активности биоизостеров, а также представлен анализ влияния элементов строения на фунгицидную активность биоизостеров. В четвертой главе представлены результаты конструирования потенциальных фунгицидов и регуляторов роста. В пятой главе представлены результаты прогноза, синтеза и биологических испытаний. В шестой главе приведено описание методик проведения испытаний на фунгицидную, рострегулирующую и гербицидную активность.

2. Объекты и методы исследования

Объектами исследований являются структуры разнородных органических и неорганических соединений (биоизостеров) и их фунгицидное и рострегулирующее действие по отношению к различным видам биологических объектов с разными механизмами действия. Общее число исследованных структур более 1200.

Модели распознавания и прогноза представляют собой уравнения логического вида: $A = F(S)$, где A - активность; (S) – решающий набор признаков ($PHIT$) - комплекс структурных характеристик; F – алгоритм распознавания образов, по которому производится клас-

сификация исследуемых соединений по их активности: геометрический подход (I) и метод «голосования» (II).

3. Формирование, анализ и апробация математических моделей и анализ влияния структурных характеристик

Исследуемые соединения структурно и по механизмам действия чрезвычайно разнообразны.



Таблица 1. Предназначение, характеристики и особенности моделей

Модель	Назначение и особенности модели	Характеристики моделей		
		Число признаков ¹	Достоверность по алгоритмам, %	
			Голосование	Геометрия
Число исследованных соединений: активных - 113, неактивных - 87.				
M10	Сформирована с использованием всех типов логических признаков для прогноза <i>ФА</i> только органических соединений <i>по двум алгоритмам</i>	34 (23 / 11)	A ² - 79, B ³ - 79.	A - 78, B - 84.
Число исследованных соединений: активных - 150, неактивных - 150.				
M1	Сформирована с использованием всех типов логических признаков для прогноза <i>ФА</i> по алгоритму «геометрия»	64 (50 / 14)		A-82, B-83.
M2		62 (40 / 22)		A-83, B-81.
M3		76 (67 / 9)	A-77, B-73.	
M4		87 (78 / 9)	A-80, B-73.	
M5		82 (72 / 10)	A-75, B-76.	
M6	Сформирована с использованием всех типов логических признаков для прогноза <i>ФА</i> по двум алгоритмам	52 (21 / 31)	A - 80, B - 72.	A - 72, B - 79.
M7	Сформирована с использованием только конъюнкций для прогноза <i>ФА</i> по двум алгоритмам	74 (53 / 21)	A - 70, B - 87.	A - 84, B - 87.
Число исследованных соединений: активных - 165, неактивных - 160.				
M8	Сформирована с использованием только конъюнкций для прогноза <i>ФА</i> по двум алгоритмам	59 (43 / 16)	A - 73, B - 83.	A - 81, B - 79.
M9	Сформирована с использованием только конъюнкций для прогноза <i>ФА</i> по двум алгоритмам	67 (46 / 21)	A - 73, B - 86.	A - 87, B - 86.
Число исследованных соединений: активных - 194, неактивных - 202.				
M11	Сформирована для прогноза <i>PPP</i>	30 (18 / 12)	A - 73, B - 87.	A - 79, B - 83.
1 - общее количество признаков (число положительных признаков / число отрицательных); 2 - распознавание активных соединений; 3 - распознавание неактивных соединений.				

Вследствие этого достаточно сложно получить оптимальные модели распознавания для всего спектра исследуемых пестицидов. Поэтому создан набор моделей, различающихся по алгоритму распознавания и по типу структурных характеристик. Для описания функциональной и рогрегулирующей активности сформировано более 300 моделей. Из них в качестве рабочих для прогноза, выявления характера влияния признаков и конструирования отобраны 11 моделей с наиболее высоким уровнем достоверности (табл. 1). Распознавание активности обучающей и экзаменационной серии соединений по этим моделям составляет от 78 до 100 процентов.

Решающий набор каждой модели включает от 34 до 87 признаков. В таблице 2 приведены некоторые элементы РНП модели М7, представляющий наиболее легко трактуемые конъюнкции фрагментов. Для некоторых моделей ряд признаков идентичен. Так для моделей М1-М5 64% признаков одинаковы. Для моделей М7 и М9, которые представлены только конъюнкциями, совпадают около 30% признаков.

Таблица 2. Некоторые элементы РНП модели М7

Структурный фрагмент	Информативность
(341) &* (>C=C<) & (-N=C<)	0,229
(143)** & (>C<)	0,221
{{(>C=C<) - (Cl)} & {{(>C=C<) - (>C=C<)} & {{(-N=C<) - (-N=C<)}}	0,213
{{(-CH ₂ het-) - (>N-) - (-N=C<)} & {{(>C=C<) - (>C=C<) - (>C=C<)}}	0,213
{{(-CH ₃) - (>C=C<)} & {{(>C=O) - (>C=C<)} & {{(-O-) - (>C=C<)}}	0,208
{{(-CH ₂ het-) - (341)} & {{(>N-) - (-N=C<)} & {{(>C=C<) - (Cl)}}	0,186
{{(Cl) - (143)} & {{(>C=C<) - (>C=C<)} & {{(>C=C<) - (>C=C<)}}	0,186
{{(-CH ₃) - (>C=C<) - (>C=O)} & {{(-O-) - (>C=C<) - (>C=O)}}	0,186
{(-CH ₂) ₂ } & (-N=C<) & (>N-)	0,176
{{(>CH-) - (>N-)} & {{(>C=O) - (>C=C<)} & {{(>C=O) - (>C=C<)}}	0,176
{{(-NH-) - (>C=O) - (>C=C<)}}	0,176
{{(-O-) - (>C=O)} & {{(-CH ₃) - (>C=C<)}}	0,168
(-CN)	0,16
{{(>N-) - (>CH-) - (>C=O)}}	0,16
(-OH) & (143) & (-N=C<)	0,155
{{(>C<) - (143)} & {{(>C<) - (>C=C<)} & {{(>C=C<) - (>C=C<)}}	0,155
 (341)***	 (143)
* - обозначение логической операции конъюнкции «и»; ** - Структурные фрагменты для удобства контроля приведены в формате использованного в системе SARD словаря; *** - В скобках даны коды циклических фрагментов.	

Все сформированные модели могут быть использованы для прогноза, конечный прогноз выдается либо на основе простого голосования моделей, либо с учетом их весовых ко-

эффицентов, либо согласно типам признаков их РНП. Так модель М7 представлена конъюнкциями и ее признаки, отвечающие за наличие фунгицидной активности, содержат в основном циклы, такие как: триазолил, 1,2 – оксазациклопентан, 1,4- и 2,4,6-замещенный арил, следовательно, она обладает наиболее высокой степенью определенности и прогноз по ней наиболее надежен. Однако по этим причинам прогнозируемые структуры должны быть схожи со структурами обучения. Признаки же модели М9 состоят в основном из фрагментов циклов и тоже представлены конъюнкциями, поэтому прогноз по этой модели тоже высоко надежен, но она более общая, что расширяет границы её применимости.

Полученный набор математических моделей позволяет разносторонне оценить различные аспекты действия исследованных соединений.

Анализ влияния структурных признаков

Для анализа влияния структурных признаков на проявление фунгицидной активности выбрана математическая модель активности М9, т.к. она обладает большим числом соединений в обучающей выборке и более высоким уровнем прогноза (табл. 1.).

Анализ влияния структурных характеристик проведен по трем позициям:

- 1) Анализ наиболее значимых индивидуальных признаков вне зависимости от их принадлежности к функциональным группам;
- 2) Анализ индивидуальных структурных параметров по их функциональной принадлежности;
- 3) Анализ признаков – элементов решающих наборов изложен выше в разделе формирование моделей.

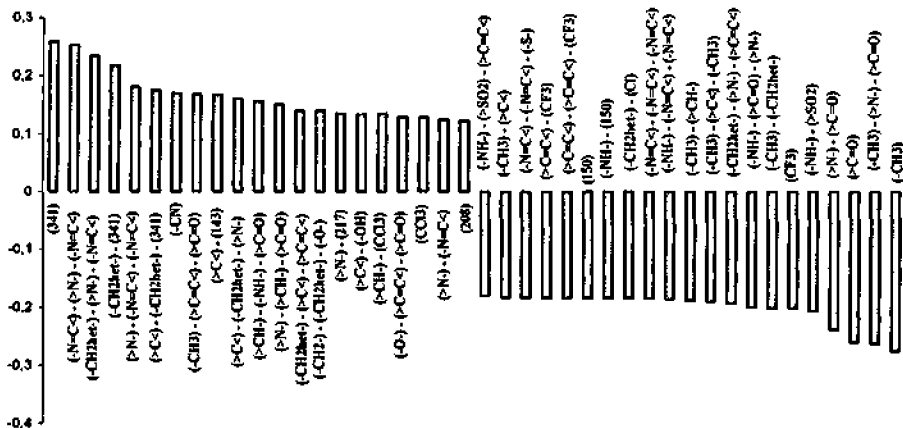


Рис. 1. Влияние наиболее значимых дескрипторов на проявление фунгицидной активности, где 341, 143 и 150 соответственно 1,4-зам. триазол, 1,4-Аг и 2,4,6-зам. триазиин.

Анализ наиболее значимых индивидуальных признаков вне зависимости от их принадлежности к функциональным группам показал, что наибольший вклад в фунгицидную активность вносят признаки, включающие 1,4-замещенный триазол, 1,4-Аг и 1,2-оксазоциклопентан (коды 341, 143 и 208). А также группы $-CN$ и CCl_3 .

Признаки, включающие 2,4,6-замещенный триазин (код 150) оказывают отрицательное влияние на ФА. Также отрицательное влияние оказывает метильная группа, группы CF_3 , $(>C=O)$ и SO_2 (рис.1).

Все «простые» азотсодержащие фрагменты, кроме группы $-N=C$, обладают отрицательным влиянием, но многие сложные признаки оказывают положительное влияние на проявление фунгицидной активности: элементы цикла $[-N=C<]-[-N=C<]$, $[-N=C<]$ с $(-Cl)_2$; $[>N-]$ с 2,4,6-замещенным арилом, $(>CH-)$ и $[-N=C<]$; $(-NH-)$ с $(>CH-)$ и фенилом и др.

4. Конструирование структур с индивидуальным и комплексным воздействием

В процессе исследования получены все расчётные данные, необходимые для конструирования новых структур: определены базовые структуры, направления их модификации по минимаксному критерию теории игр, вновь вводимые фрагменты.

Определение базовых структур (БС). По сходству с найденными структурными эталонами активных и неактивных соединений все исследованные структуры распределились на 98 расчётных рангов активности (РРА). Наиболее схожи с эталоном активности (с 1 по 20 ранг) соединения, содержащие триазольный цикл.

Низшие ранги (с 78 по 98) это в основном шестичленные би- и трициклические структуры.

Для конструирования использованы структуры высших и средних рангов, принадлежащие к разным химическим классам: производные триазола, морфолина, окситиндиоксида, бензимидазола, фурана и прочие.

Определение направлений модификации. Реализации выбора по минимаксному критерию приведем для базовой структуры фунгицида «флузилазол».

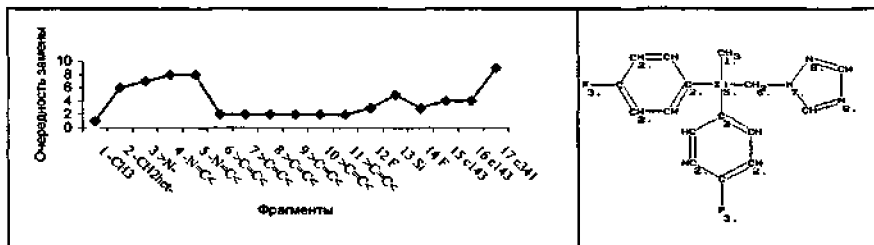


Рис. 2. Направление возможной модификации кремнийорганического производного триазола - фунгицида «флузилазол» - Б-1 (154А, FA3-32), цифрой с точкой указаны места замены.

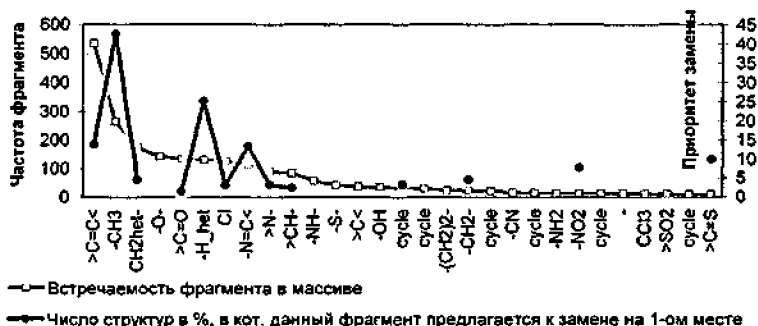


Рис. 3. Фрагментарный состав исследованных фунгицидов и вероятность их первоочередной модификации.

Анализ очередности замены фрагментов биоизостерных фунгицидов с учётом фрагментарного состава показал, что наиболее предпочтительна модификация алкильных групп (CH_3), водорода при гидрокси- и аминогруппах, имидогруппы, $\text{C}=\text{S}$ и нитрогруппы.

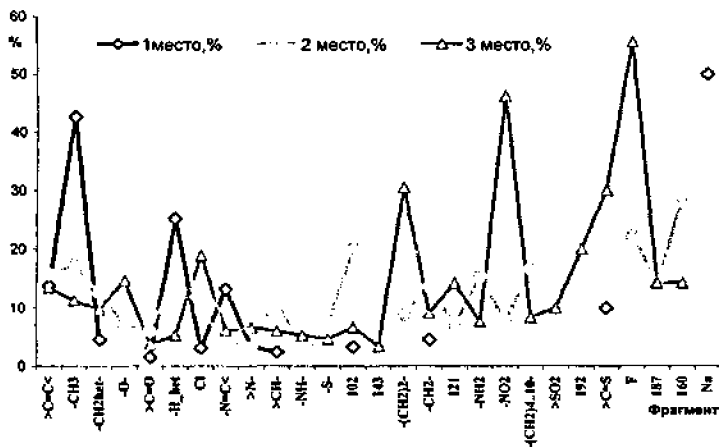


Рис. 4. Вероятность замены фрагментов, определенная для первых трех мест.

Анализ приоритета замены по функциональным группам показал, что из азотсодержащих фрагментов на первом месте у 15% структур находится элемент гетероцикла >C=N- , т.е. требуется модификация циклов. Другие азотсодержащие признаки (-N< , NH , NH_2 , CN и

NO₂) не являются первоочередными для замены. Хотя группа NH примерно у 30% структур предлагается к замене на 2, 5, 6 месте, что также достаточно перспективно для модификации (рис.5).

Также приведен анализ приоритета замены по другим функциональным группам. В синтетическом плане большинство первоочередных замен доступны и тривиальны. С одной стороны это затрудняет конструирование новых оригинальных структур, хотя подходящие варианты модификации при таком объёме исследованных соединений всегда имеются, с другой стороны этот факт положителен, т.к. вероятность произвольного выбора может быть достаточно удачным.

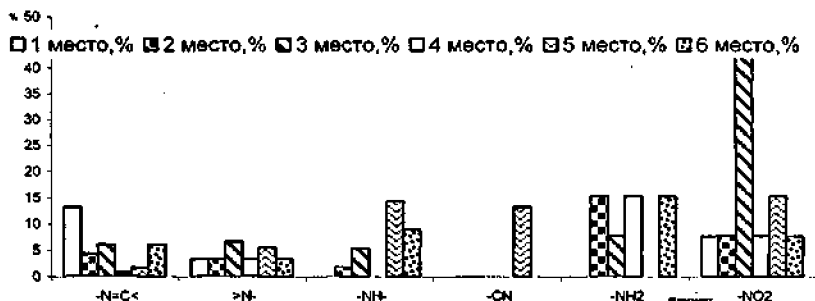


Рис. 5. Очередность замены N-содержащих фрагментов.

Информативные фрагменты, определенные для конструирования

Таблица 3. Фрагменты, определенные для модификации

Фрагмент	R*	Фрагмент	R*
-341	0,259	(-CH ₂ -) - (-CH ₂ het-) - (-O-)	0,140
(-N=C<) - (>N-) - (-N=C<)	0,252	(>N-) - (217)	0,135
(-CH ₂ het-) - (>N-) - (-N=C<)	0,234	(>C<) - (-OH)	0,135
(-CH ₂ het-) - (341)	0,217	(>CH-) - (CCl ₃)	0,135
(>N-) - (-N=C<) - (-N=C<)	0,181	(-O-) - (>C=C<) - (>C=O)	0,129
(>C<) - (-CH ₂ het-) - (341)	0,175	(CCl ₃)	0,128
(-CN)	0,170	(>N-) - (-N=C<)	0,125
(-CH ₃) - (>C=C<) - (>C=O)	0,167	-208	0,123
(>C<) - (143)	0,166	(Hg)	0,123
(>C<) - (-CH ₂ het-) - (>N-)	0,160	(-CH ₂) ₃ -	0,116
(>CH-) - (-NH-) - (>C=O)	0,156	(-CH ₂ het-) - (-CH ₂ het-) - (>N-)	0,116
(>N-) - (>CH-) - (>C=O)	0,150	(-NH-) - (>C=O) - (>C=C<)	0,114
(-CH ₂ het-) - (>C<) - (>C=C<)	0,140	(-CH ₂ het-) - (-CH ₂ het-)	0,113

* - информативность фрагмента.

Таблица 4. Базовые структуры для конструирования

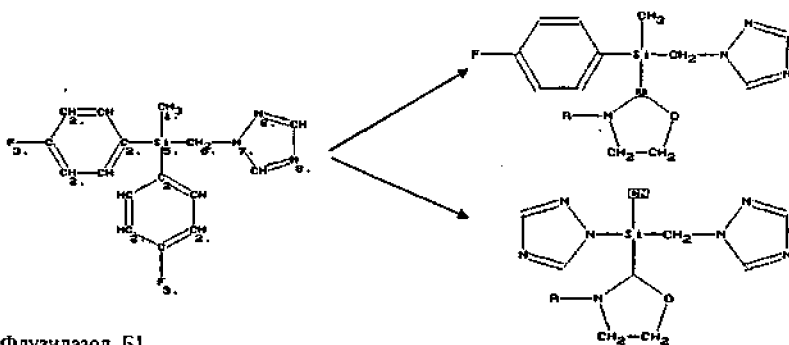
<p align="center"><u>Производные триазола</u></p> <p>Флуазинол. Б1 (fa3-32, №154), 1 ранг</p>	<p align="center"><u>Производные триазола</u></p> <p>Тетраконазол. Б2 (fa3-24, №146), 3 ранг</p>
<p align="center"><u>Производные триазола</u></p> <p>Флутримазол. Б3 (fa1-90, № 90), 2 ранг</p>	<p align="center"><u>Производные морфоллина</u></p> <p>Триморфамид. Б4 (fa1-75, №75)</p>
<p align="center"><u>Производные окситииндиоксида</u></p> <p>Оксикарбоксин Б5 (fa1-55, №55)</p>	<p align="center"><u>Производные бензимидазола</u></p> <p>Ципендазола Б6-а (fa2-14, № 104) и БМК Б6-б (fa1-45, № 45, при N R=H)</p>
<p align="center">7/7/5 7/7/5 CH₂-CH₂ 3/5/4 5/3/2 O N-CH₂-CH₂ CH₂ 6/4/4 1/2/6 2/6/5</p> <p>3-этил-1-окса-3-азациклопентан. Б8</p>	<p align="center"><u>Производные фурана</u></p> <p>Бенадил. Б7(fa1-5, № 5)</p>
<p>Цифрой с точкой обозначена очередность замены фрагментов по фунгицидной активности; Цифрами через черту - очередность замены для Б8 соответственно по фунгицидной, рострегулирующей и гербицидной активности. Очередность замены собственно цикла 4/1/1.</p>	

Молекулярное конструирование проведено по следующим направлениям: а) конструирование структур биозостерных фунгицидов с одной биологической функцией; б) конструирование фунгицидов, ориентированное на комплексный механизм действия; в) кон-

руирование структур разной бионаправленности (фунгицидной, рострегулирующей и гербицидной активностью). Используются базовые структуры (Б1–Б8), имеющие максимальное сходство с гипотетическим расчетным эталоном активности, принадлежащие к разным химическим классам и реализующие разные механизмы действия (табл. 4).

Конструирование структур с одной биологической функцией.

По первому направлению для производного триазола, связанного с ингибированием биосинтеза эргостерона, в соответствии с методологией произведен ряд модификаций, в том числе сложных с одновременной заменой 4-х фрагментов (замена метильной группы, арила и двух атомов фтора).



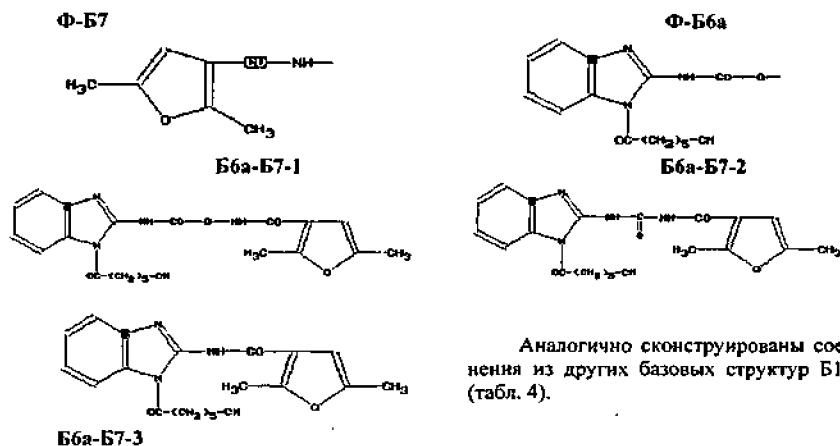
Флуконазол. Б1

(Ра3-32, № 154), 1 ранг

(II). Замена 1-го и 3,4-го мест

Комплексное конструирование структур с учётом комплекса биоэффектов.

Можно предположить, что конструирование на основе достаточно больших подструктур соединений, принадлежащих к разным химическим классам, и проявляющих разный механизм действия, может привести к реализации нескольких механизмов и, следовательно, более эффективным фунгицидам, подавляющих разные биообъекты. Подструктуры Ф-Б7 и Ф-Б8а образованы путем удаления фенила (1-е место) из структуры бенодила, а из структуры ципендазола поочередно метильной и оксигруппы. Молекулярный дизайн на основе этих подструктур приводит к образованию соединений Б8а-Б7-1,2,3.



Аналогично сконструированы соединения из других базовых структур Б1-Б7 (табл. 4).

Конструирование производных 1,3-дигетероциклоалканов с фунгицидной, гербицидной и рострегулирующей функцией.

В качестве базовой структуры выбран 3-этил-1-окса-3-азабициклопентан. Заменяемые фрагменты определены для конструирования по фунгицидной (ФА), рострегулирующей (PPP) и гербицидной (G1, G2) активности (табл. 5, структура Б8). Выбранная базовая структура (Б8) представляется перспективной для поиска среди ее производных пестицидов комплексного действия. Так, для одновременного повышения фунгицидной и рострегулирующей активности широкие возможности для модификации и синтеза представляет алкильный заместитель при атоме азота, в то время как для гербицидной (G1) и рострегулирующей (PPP) активности цикл имеет приоритет к замене, что может быть достигнуто в результате перехода от циклической структуры к ациклическим производным. Заменяемые и вновь вводимые фрагменты приведены в таблице 5.

Таблица 5. Заменяемые и вновь вводимые фрагменты для конструирования на базе 3-этил-1-окса-3-азабициклопентана

Фрагмент	Информативность по разным типам активности			
	Фунгицидная	PPP	Гербиц.(G1)	Гербиц.(G2)
-CH ₂ (het)-CH ₂ *	-0,201	-0,082	0,105	-0,034
-(CH ₂) ₂ -CH ₂ *	0,025	0,001	0,030	-0,077
-CH ₂ (het)-(CH ₂) ₂ -CH ₂	0,053	0,096	0,099	0,062
(-CH ₂ -) при гетероатоме	-0,06	-0,01	-	-
фурил	0,095	0,087	-0,014	0,063
ОН	0,094	0,436	-0,038	-0,026

* - заменяемый фрагмент

При модификации учитывались возможности синтеза, а именно: а) модификация за-

местителя при азоте реализована на стадии получения аминоспиртов в результате алкилирования моноэтаноламина); б) введение заместителя во второе положение гетероцикла - на стадии конденсации аминоспирта с альдегидом; в) раскрытие гетероцикла - при образовании ациклического фрагмента $-OCH_2-CH_2N(\text{фурил})CH_2$.

При переходе к 3-бутил-1-окса-3-азабициклопентану (Б8-1), произведена замена этильного радикала при атоме азота (см. схему ниже и табл. 5). Введение во второе положение азотсодержащего цикла фурила (Б8-2) по расчетным данным должно способствовать повышению рострегулирующей активности, что подтверждено в эксперименте. Далее при модификации сконструированного 3-бутил-1-окса-3-азабициклопентана при разрыве связи $-O-C11$ в оксазацикле переходим к ациклической структуре 2-(N-бутил-N-фурфуриламино)-этан-1-олу (Б8-3).

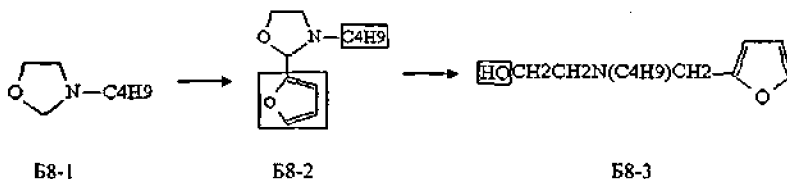


Схема модификации 3-этил-1-окса-3-азабициклопентана и структур, полученных на его основе.

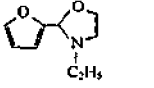
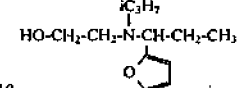
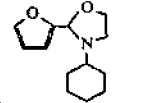
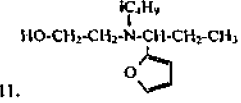
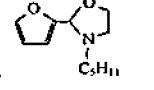
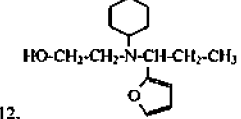
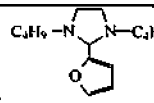
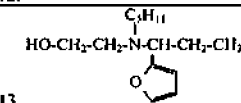
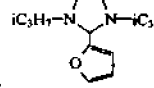
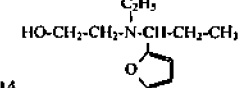
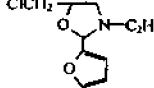
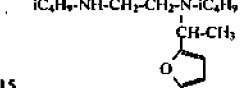
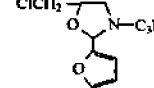
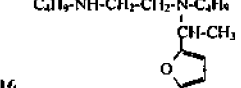
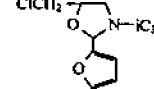
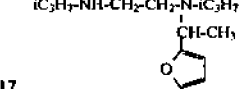
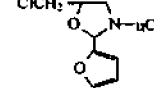
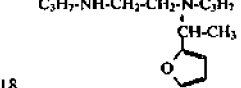
Важно отметить, что в этом случае модифицировались уже новые сконструированные структуры.

5. ПРОГНОЗ И ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ

Из сконструированных и прогнозированных соединений наибольший интерес в плане экспериментальной проверки представляют 1,3-дигетероциклоалканов и их ациклические производные (табл. 6 и 7), так как они синтезированы и экспериментально определена их биологическая активность (выражаем искреннюю благодарность д.х.н. Хлебниковой Т.Д. и к.х.н. Покало Е.И за осуществленный в УГНТУ синтез).

Прогноз фунгицидной активности. Фунгицидная активность прогнозируется для 73% соединений. Прогноз восьми соединений из 28 неустойчив, так как по одному алгоритму они прогнозируются как активные, а по другому (голосованию) как неактивные (структуры 2, 5, 6, 8-10, 17, 19, табл. 6 и 7). Максимальная расчётная активность прогнозируемых дигетероциклоалканов и их ациклических производных определена для 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентана, содержащего в третьем положении пропильный, бутильный и этильный радикалы (соединения 19, 21 и 1 табл. 6 и 7).

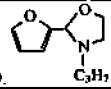
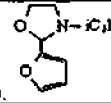
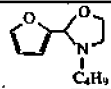
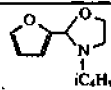
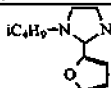
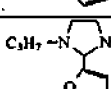
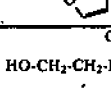
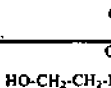
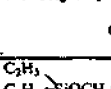
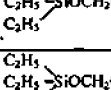
Таблица 6. Прогнозируемые данные по фунгицидной активности 2-(фурил-2)-1,3-дигетероциклоанов и их ациклических производных

Исследованное соединение	ИС*	Исследованное соединение	ИС*
1. 	1,975	10. 	2,053
2. 	2,128	11. 	1,978
3. 	1,975	12. 	2,128
4. 	1,975	13. 	1,975
5. 	2,053	14. 	1,975
6. 	2,364	15. 	1,978
7. 	2,120	16. 	1,975
8. 	2,051	17. 	2,053
9. 	2,176	18. 	1,975

* – расстояние до гипотетической расчётной идеальной структуры.

При прогнозе рострегулирующей активности из 28 исследованных соединений прогнозируются как активные - 75%, для 18% (структуры 10-13, 26, 27, табл. 6 и 7) прогноз неустойчив и 7% неактивны (структуры 3, табл.6).

Таблица 7. Прогнозируемые и экспериментальные данные 2-(фурил-2)-1,3-дигетероцикло-
алканов и их ациклических производных

Исследованное соединение	Фунгицидная активность (Прогноз - П, эксперимент - Э, их соответствие - С)			Рострегулирующая активность			Гербицидная активность		
	П ¹	Э, в % к контролю	С	П	Э ²	С	П	Э ²	С
19.  C ₃ H ₇	A; ¹ A; Ранг 1.	61%; ² 21; 16; 48.	+	A; A	21; 5.	+	A; A	18; 9.	+
20.  C ₃ H ₇	B; A; O.	*	*	A; A		*	A; A	*	*
21.  C ₄ H ₉	A; A; Ранг 2	100; 26; 26; 100.	+	A; A	15; 12.	+	B; B.	0; 10.	+
22.  C ₆ H ₁₃	A; A; Ранг 3.	*	*	A; A	19; 8.	+	A; A	*	*
23.  C ₄ H ₉	A; A; Ранг 3	36; 49; 42; 31.	+	A; A	17; 12.	+	A; A	39; 40.	+
24.  C ₃ H ₇	A; A; Ранг 2,5.	27; 11; 10; 54.	+	A; A	13; 3.	+	A; A	40; 47.	+
25.  C ₃ H ₇	A; A; Ранг 2,5.	53; 35; 46; 28.	+	A; O.	19; 8.	+	A; A	2; 7.	+
26.  C ₄ H ₉	A; A; Ранг 2,5.	100; 64; 66; 82.	+	A; O.	7; 0.	-	B; B.	0; 0.	+
27.  C ₂ H ₅	A; A; Ранг 3,5.	36; 15; 16; 0.	+	A; A	2; 9.	+	A; A	23; 27.	+
28.  C ₂ H ₅	A; A; Ранг 5.	18; 8; 35; 31.	+	A; A	13; 12.	+	B; B.	17; 13.	-

1 - А - активно; В - неактивно; О - отказ от распознавания соответственно по алгоритму голосования и геометрии;
2 - Экспериментальные данные: - для фунгицидной активности (Тест 1 - *Xanthomonas malvacearum*, Тест 2 - *Fusarium graminearum*, Тест 3 *Helminthosporium sativum*, тест 4 - *Penicillium* sp). Далее для фунгицидной активности приведены результаты этих четырех тестов соответственно; - для рострегулирующей активности результаты тестов на пшенице (корень и колосотиль соответственно); - для гербицидной активности приведены результаты тестов на редисе (корень и гипокотиль соответственно); 3 - экспериментальные данные отсутствуют;
4 - соответствие данных прогноза и эксперимента; + - соответствует прогнозным данным; - несоответствие;

Модель прогноза гербицидной активности взята из банка прогноза НИТИГ АН РБ

Гербицидная активность прогнозируется для 67% соединений, для 7% прогноз неустойчив (структуры 2, 13, табл. 6). Шестнадцать процентов соединений прогнозируются как неактивные (структуры 4, 14, 16, 21, 26, 28, табл.6).

Таким образом, производные 1,3-дигетероциклоалканов, судя по прогнозным данным, должны проявлять преимущественно фунгицидную и рострегулирующую активность, что и подтверждено экспериментальными биологическими данными. Соединения этого класса синтезированы и определена их фунгицидная, рострегулирующая и гербицидная активность.

Соответствие прогнозируемых и экспериментальных данных составляет для фунгицидной активности – 100%, для рострегулирующей – 89% и для гербицидной – 89%.

Соединения более высокого расчетного ранга активности в эксперименте показали более высокую активность. Наибольшую активность по отношению к патогенам, вызывающим болезни хлопчатника, овощных и бахчевых культур (бактериозы, ризоктонииозы, фузариозы) проявили 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентан (структура 21, табл.7.) и 3-аза-3-бутил-4-(фурил-2)-гексан-1-ол (структура 26, табл.7). Эти соединения являются перспективными протравителями семян зерновых культур против головни и корневых гнилей.

В качестве регуляторов роста растений на пшенице хорошие результаты по стимуляции роста корней и coleoptилей получены для 2-(фурил-2)-1,3-диизобутил-1,3-дизаазициклопентана (структура 23, табл.7).

ВЫВОДЫ

1. Методами математической и компьютерной химии выявлены зависимости между строением структурно-разнородных гетероорганических соединений и их пестицидной активностью, основными из которых являются количественный характер влияния структурных параметров на фунгицидную и рострегулирующую активность и решающие наборы признаков, составляющие основу математических моделей.

2. Получен комплекс из 11 математических моделей фунгицидной и рострегулирующей активности с высоким уровнем достоверности от 78 до 100 процентов, различающихся алгоритмами распознавания и типами решающих наборов признаков, что позволяет разносторонне оценить различные аспекты действия исследованных соединений. Для всех моделей определены границы их применимости. Модели используются в НИТИГ для прогноза потенциальных пестицидов.

3. Определено влияние индивидуальных структурных характеристик на фунгицидную и рострегулирующую активность. К признакам, наиболее значимым для фунгицидной активности и положительным при любом окружении, отнесены признаки, включающие 1,4-замещенный триазол, 1,4 и 2,4,6-замещенный арил, CN, CCl₂; наиболее значимые отрица-

тельные признаки включают 2,4,6-замещенный триазин, 1,3-Аг, SO₂, CF₃). Установлено, что большинство «простых» фрагментов (такие как CH₂, NH₂, NO₂, O, >P=S, -C=N< и водород при гетероатоме) оказывают разнонаправленное действие на фунгицидную и рострегулирующую активность.

4. Найдены расчетные гипотетические эталоны активных и неактивных фунгицидных и рострегулирующих соединений и определен приоритет модификации для 800 фунгицидов и регуляторов роста. Из фунгицидов с эталоном активности наиболее схожи соединения, содержащие триазольный цикл. Регуляторы роста, наиболее схожие с эталоном, нельзя отнести к определенному классу.

5. Для 200 фунгицидов, используемых в мировой практике, выявлены перспективные направления молекулярного дизайна. В большинстве структур наиболее предпочтительна замена со стороны алкильных групп, водорода при гидрокси- и аминогруппах, имидагруппы, C=S и нитрогруппы.

6. Сконструированы структуры с индивидуальным и комплексным воздействием на основе производных триазола, морфолина, окситиндиоксида, бензимидазола, фурана и 1,3-дигетероциклоалканов с фунгицидной, рострегулирующей и гербицидной активностью. Для производных дигетероциклоалканов фунгицидная активность прогнозируется для 73% соединений, рострегулирующая для 75% и гербицидная для 67%. Максимальная расчетная активность определена для 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентана, содержащего в третьем положении пропильный, бутильный и этильный радикалы.

7. Двадцать восемь производных дигетероциклоалканов синтезированы, для десяти из них экспериментально определена фунгицидная, рострегулирующая и гербицидная активность. Соответствие спрогнозированных и экспериментальных данных для фунгицидной активности составляет 100%, для рострегулирующей – 89%, для гербицидной – 89%.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Покало Е.И., Пешкина И.В., Хлебникова Т.Д. Синтез и биологическая активность 2-(фурил-2)- 1,3-дигетероциклоалканов и их ациклических производных. X Всероссийск. конф. по хим. реактивам «Реактив-97». Тез. докл. Уфа-Москва. 1997. С.74.
2. Покало Е.И., Пешкина И.В., Хлебникова Т.Д., Тюрина Л.А., Кантор Е.А. Синтез и компьютерное исследование связи между строением и биологической активностью 2-(фурил-2)-5-хлорметил-1,3-оксазолидинов. XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тез. докл. С.Петербург. 1998. С.114.
3. Тюрина Л.А., Кошелева О.М., Соломинова Т.С., Шаймухаметова Р.Х., Валитов Р.Б., Пилюгин Б.С., Пешкина И.В. Компьютерное исследование и дизайн гербицидов на базе некоторых азот-, кислород-, серусодержащих гетероорганических соединений. XVI

Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тез.докл. С.Петербург. 1998. Т.1. С.270.

4. Кирлан С.А., Тюрина Л.А., Соломина Т.С., Кошелева О.М., Тюрин А.А., Пешкина И.В. Некоторые аспекты прогноза острой токсичности азолов. XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тез.докл. С.Петербург. 1998. Т.1. С.113.

5. Пешкина И.В., Покало Е.И., Тюрина Л.А., Кантор Е.А., Шаймухаметова Р.Х., Николаева С.В. Молекулярный дизайн, прогноз биологической активности и синтез фурилсодержащих производных этилендиамина. XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тез.докл. С.Петербург. 1998. С.112.

6. Пешкина И.В., Покало Е.И., Хлебникова Т.Д. Усовершенствование технологии получения и прогноз биологической активности фурилсодержащих циклических ацеталей и их гетероаналогов. II Междуна. симпозиум молодых ученых, аспирантов и студентов "Техника и технология экологически чистых производств". Тез.докл. Москва. 1998. С.78.

7. Покало Е.И., Пешкина И.В., Хлебникова Т.Д., Тюрина Л.А., Кантор Е.А., Исследование взаимодействия фурилсодержащих оснований Шиффа с эпихлоргидрином и прогноз биологической активности продуктов реакции. Межвузовская научно-практич. конф. "Наука-сервис-семья". Тез. докл. Уфа. 1998. С. 30.

8. Пешкина И.В., Покало Е.И. Синтез и прогнозирование биологической активности продуктов гидросилолиза 2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентанов. Научно-технич. конф. студентов, аспирантов, молод. ученых. Тез. докл. Уфа. 1998. С. 64.

9. Хлебникова Т.Д., Покало Е.И., Пешкина И.В., Кантор Е.А. Дициклопентадиенилцирконийдихлорид - эффективный катализатор гидросилолиза. XII Междуна. конф. по произв. и применению хим. реактивов и реагентов "Реактив - 99". Тез.докл. Уфа. 1999. С.120.

10. Пешкина И.В., Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Николаева С.В., Тюрина Л.А., Кантор Е.А. Исследование зависимости между строением и биологическими свойствами азотсодержащих фурилзамещенных соединений. Междуна. научн.-практич. конф. "Сервис Большого Города". Тез.докл. Уфа. 1999. С. 187-190.

11. Хлебникова Т.Д., Покало Е.И., Пешкина И.В., Кантор Е.А. Прогноз типов биологической активности методами компьютерной химии. V Междуна. научн. конф. "Методы кибернетики химико-технол. процессов". Тез.докл. Москва-Уфа-Казань. 1999. С. 53.

12. Хлебникова Т.Д., Покало Е.И., Пешкина И.В., Кантор Е.А. Компьютерный анализ связи «структура-активность» и направленный синтез азотсодержащих фурилзамещенных соединений. Известия ВУЗов «Химия и химическая технология». 1999. № 6. С.91-96.

13. Покало Е.И., Пешкина И.В., Кантор Е.А. Взаимодействие 1,3-имидазолидипов с триэтилсианом. Журн.общей химии. 2000. т.7. № 2. С. 344-345.

14. Мельницкий И.А., Покало Е.И., Пешкина И.В., Кантор Е.А. Реакции восстановительного расщепления азотсодержащих гетероаналогов ацеталей. I. Восстановительное расщепление 1,3-оксазациклоалканов триэтилсианом. Башкирский химический журнал. 2000. Т. 7. № 1. С. 33-40.

15. Покало Е.И., Пешкина И.В., Кантор Е.А. Использование дициклопентадиенилцирконийдихлорида в качестве катализатора гетеролитических реакций азотсодержащих 1,3-дигетероциклоалканов. Международная конференция "Химия и химические технологии – настоящее и будущее" Тез.докл. Стерлитамак. 1999. С. 56-59.

16. Тюрина Л.А., Сементеева Л.Ш., Кирлан С.А., Пешкина И.В., Тюрина О.В., Фефелов А.А., Кантор Е.А. Соотношение структурных характеристик пестицидов и типов их действия. Сообщение I. Оценка взаимосвязи признаков фунгицидной активности в комплексе пестицидных свойств. Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. Том 48. Вып. 11. 2005. С. 83-84.

17. Сементеева Л.Ш., Кирлан С.А., Пешкина И.В., Кантор Е.А., Тюрина Л.А. Анализ комплексного влияния признаков на пестицидные свойства. Электронная конференция ИВТН.ру «Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины». Москва. 2005. С.14.

Отпечатано: ООО «Астор»
Формат печати 210×148, бумага Vishera
Обложка тип.Hansol , печать цифровая
Тираж 100 экз.
Подписано в печать 24.11.06