

На правах рукописи

ЛУКМАНОВА АЛИНА ЛЬВОВНА

**ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
ОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ СУБСТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ
НА ОСНОВЕ ДИЗАЙНА И ПРОГНОЗА ПЕСТИЦИДНЫХ СВОЙСТВ**

Специальность 02.00.03 – «Органическая химия»

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Уфа – 2003

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

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Тюрина Лидия Аркадьевна.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, с.н.с.
Мельницкий Игорь Александрович;
доктор химических наук, доцент
Мазитова Алия Карамовна.

Ведущая организация Институт органической химии Уфимского
научного центра РАН .

Защита состоится « 4 » июня 2003 года в 10-30 на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при Уфимском государственном нефтяном техническом университете по адресу: 450062, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского государственного нефтяного технического университета.

Автореферат разослан « 30 » апреля 2003 года.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Производные оксикарбоновых кислот и их субструктурные аналоги проявляют разнообразные виды пестицидной активности. Они применяются в качестве гербицидов, регуляторов роста растений и фунгицидов. Несмотря на многообразие пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве, сохраняется необходимость обновления и расширения ассортимента эффективных и малотоксичных препаратов на основе гетерил(арил)-производных оксикарбоновых кислот. Этим объясняется интерес к синтезу новых соединений с оптимальным комплексом биологических свойств.

Предварительная теоретическая оценка возможного биологического и токсического действия является эффективным подходом к проведению целенаправленного синтеза и последующего биотестирования новых соединений. Данный подход реализуется на основе исследования закономерностей, связывающих строение и биологическое действие, проведения целенаправленного конструирования потенциально перспективных структур и прогноза комплекса их свойств, включая токсикологические характеристики.

Такой подход позволяет теоретически предложить и оценить структуры с определёнными характеристиками на досинтетической стадии, снизить затраты ресурсов на синтез и испытания, определить оптимальные варианты эффективных и безопасных препаратов. Исследования в этом направлении перспективны и актуальны.

Цель работы. Разработка направлений синтеза производных оксикарбоновых кислот и их субструктурных аналогов с учетом вероятных механизмов действия, перспективных по результатам прогноза и молекулярного дизайна. Для этого поставлены следующие задачи:

- 1) выявить влияние структурных параметров на комплекс биологических свойств (гербицидную активность, токсичность);
- 2) разработать и апробировать математические модели оценки гербицидной активности;
- 3) определить направления синтеза, сконструировать и синтезировать соединения, потенциально обладающие биологической активностью.

Научная новизна. Впервые для производных оксикарбоновых кислот расчетными методами систематически изучено влияние строения на проявление гербицидного действия:

- сформированы математические модели оценки гербицидной активности;
- определено количественное влияние фрагментов молекул на проявление гербицидной активности;
- определены оптимальные направления структурной модификации при поиске новых эффективных гербицидов с учетом вероятного механизма действия;
- синтезированы и прошли биологические испытания соединения, перспективные по результатам прогноза биологической активности.

Практическая ценность работы заключается в следующем:

- модели оценки гербицидной активности использованы при определении направлений синтеза потенциальных пестицидов и комплексном прогнозе активности производных оксикислот и их субструктурных аналогов в НИТИГ АН РБ, при выполнении исследовательских работ, комплексном прогнозе биологического действия синтезируемых соединений аспирантами кафедры физики УГНТУ по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»;
- расчётно обоснована биологическая активность, синтезированных в УГНТУ соединений, испытанных на гербицидную, рострегулирующую, фунгицидную активность в НИИХСЗР (г. Москва);
- информационная база знаний о влиянии структурных параметров на проявление гербицидной активности и токсичности (LD_{50}) производных оксикислот успешно используется в научных исследованиях отдела токсикологии Уфимского НИИ экологии человека.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на: II Всероссийской научно–технической конференции «Компьютерные технологии в науке, проектировании и производстве» (Нижний Новгород, 2000г.); IX Всероссийской научной конференции «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений» (Саратов, 2000 г.); Международной научно–технической конференции «Современные информационные технологии» (Пенза, 2000 г.); научно-технической конференции «Реактив-2000» (Тула, 2000 г.);

республиканской научно-практической конференции «Молодые ученые – новому тысячелетию» (Уфа, 2000 г.); I Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов» (Москва, 2001 г.); II Международной научно-практической конференции «Компьютерные технологии в науке, производстве, социальных и экономических процессах» (Новочеркасск, 2001 г.); 52-й научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ (Уфа, 2001 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 статей, 8 тезисов докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, выводов и приложения. Материал изложен на 144 страницах текста и содержит 16 таблиц, 13 рисунков, приложения на 34 страницах. Список литературы включает 145 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов.

Содержание работы

Во **введении** сформулирована проблема целенаправленного синтеза потенциальных пестицидов класса производных оксикарбоновых кислот и их субструктурных аналогов.

В **первой главе** (обзоре литературы) проанализированы зависимости «структура-активность» соединений, проявляющих биологическую активность. Обсуждены различные методы прогноза биологической активности. Рассмотрены производные оксикислот, как класс перспективных соединений.

Во **второй главе** изложена методология основных теоретических компьютерных исследований для выявления связи между строением и биологическими свойствами.

В **третьей главе** изложены собственные результаты исследования. Описаны формирование и апробация моделей оценки гербицидной активности. Представлены данные о влиянии функциональных групп и их сочетаний на гербицидную активность. Представлены результаты молекулярного дизайна, синтеза и данные по биологической активности сконструированных соединений.

Методы исследований

Исследования связи «структура-активность» (ССА) выполнены с помощью компьютерной системы «SARD». Прогнозирование проводилось с

использованием математических методов теории распознавания образов на основе структурных молекулярных формул. Система включает аналитический блок, который предназначен для оценки влияния фрагментов соединений, формирования моделей, и блок молекулярного дизайна потенциально активных структур.

Все исследуемые соединения подразделены на «массив обучения», содержащий соединения с известными свойствами, и прогнозируемую группу. Исследуемый массив обучения (700 соединений) по гербицидной активности разделён на две альтернативные группы: А – «активные», В – «неактивные». В группу А отнесены промышленные гербициды, эффективные в дозе до 500 г/га, и соединения, проявляющие активность по патентным данным в дозах до 100 г/га; В – соединения, активные в дозах более 1000 г/га.

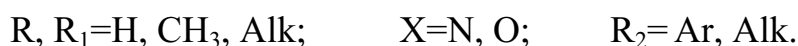
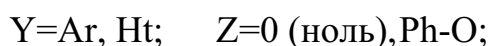
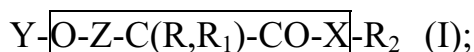
Созданные модели представляют уравнения логического вида: $A = F(S)$, где A – активность; (S) – решающий набор признаков (РНП) – комплекс фрагментов структурных формул и различных их комбинаций, так называемых субструктурных дескрипторов. Оценка влияния фрагментов и их сочетаний на активность проводится на основании коэффициента информативности, изменяющегося в пределах от -1 до +1. Чем выше абсолютное значение информативности, тем выше вероятность влияния данного признака на свойства. Знак «+» характеризует «положительное» влияние, «-» - «отрицательное». F - алгоритм, с помощью которого осуществляется распознавание свойств исследуемых веществ. При прогнозе используются два алгоритма – геометрия (GM) и голосование (GL). Первый из них основан на определении расстояния в евклидовой метрике между исследуемым веществом и расчётным гипотетическим эталоном исследуемого свойства. Второй метод предусматривает анализ числа признаков («голосов») в структуре соединений, с положительной и отрицательной информативностью. На основании данных, полученных при формировании моделей, определены направления дизайна, сконструированы и оценены на уровне прогноза новые потенциально активные соединения.

Основными процедурами молекулярного дизайна являются: а) выбор базовых соединений для модификации, основанный на анализе структурного

сходства исследуемых соединений с расчётными эталонами активности; б) определение в них элементов строения, наиболее благоприятных для замены с точки зрения активности; в) определение взаимозаменяемых фрагментов.

Модели оценки гербицидной активности

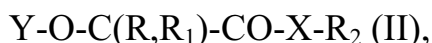
Для выявления влияния структурных параметров и формирования моделей оценки активности и целенаправленного синтеза гербицидно-активных соединений исследованы производные оксикарбоновых кислот типа (I). По характеру воздействия на биосистемы растений все эти соединения связывают с действием эндогенного БАВ – ауксина: они проявляют либо ауксиноподобное действие, либо являются ингибиторами ауксинов. Все они имеют общий характерный фрагмент $O-Z-C(R,R_1)-X$ и, в зависимости от сочетания заместителей, сгруппированы в девять исследуемых массивов (табл.1).



Для этих соединений проведены серии математических исследований и сформировано множество моделей (более 300), в которых варьировались разнообразные характеристики, управляющие качеством модели. Для каждой из 9 исследуемых групп соединений отобраны модели, достоверность которых на обучении составляет 71-100% (см. табл.1). Эти модели характеризуют как структурное сходство, так и вероятные механизмы действия.

Группа 1 включает три модели, характеризующие в целом производные оксикарбоновых кислот типа (I) (см. табл.1): М-1 - для любых функциональных производных; М-2 - для амидов; М-3 - для эфиров.

Группа 2 предназначена для производных оксиалканкарбоновых кислот (М-4 – М-6), типа (II) с ауксиноподобным действием:



т.е. в общей формуле (I) $Z=0$. Модель М-4 – для арилокси-, М5 – для гетерокси- и М6 – для объединенной выборки производных оксиалканкарбоновых кислот.

Группа 3 включает три модели М-7 – М-9 для производных оксифеноксикислот формулы (III):



т.е. в общей формуле (I) $Z = \text{Ph-O}$. М-7 – для арилокси-, М-8 – для гетерокси- и М-9 – для объединенной выборки (см. табл.1).

Таблица 1

Некоторые характеристики исследуемых соединений и сформированных на их основе математических моделей оценки активности

Соединения и модели Y-O-Z-C(R,R ₁)-CO-X-R ₂ , Y-O-C(R,R ₁)-CO-X-R ₂ , Y-O-Ph-O-C(R,R ₁)-CO-X-R ₂ ,		I II III	Число соединений A/B/A+B	Число РНП	Распознавание активных / неактивных/всего массива, %	
					по GM*	по GL*
М-1	I, Y=Ar, Ht; X=O, N		112/94/206	22	84/84/84	93/80/86
М-2	I, Y=Ar, Ht; X=N		30/24/54	21	96/100/98	83/100/91
М-3	I, Y=Ar, Ht; X=O		93/38/131	41	89/89/89	89/81/85
М-4	II, Y=Ar; X=O, N		15/30/45	11	87/97/92	93/97/95
М-5	II, Y=Ht; X=O, N		23/35/58	11	96/86/91	78/100/89
М-6	II, Y=Ar, Ht; X=O, N		38/38/76	15	89/89/89	89/97/93
М-7	III, Y=Ar; X=O, N		45/26/71	11	98/81/89	98/81/89
М-8	III, Y=Ht; X=O, N		13/20/33	9	85/95/90	85/95/90
М-9	III, Y=Ar, Ht; X=O, N		58/46/104	19	71/86/79	87/82/85

* GM – алгоритм «геометрия», GL – алгоритм «голосование»

Анализ моделей. Сформированные математические модели $A=F(S)$, где F – алгоритмы: геометрия, голосование; S - РНП, содержат от 9 до 41 структурного параметра. Они представляют собой отдельные фрагменты, их конъюнкции и дизъюнкции. Положительные признаки РНП характеризуют активные соединения, отрицательные – группу неактивных соединений (табл.2).

Общих структурных характеристик для всех рабочих моделей не наблюдается, так как они характеризуют структурное различие и различие биологического действия исследуемых соединений. Однако можно выделить некоторые одинаковые составные элементы сложных признаков РНП, например, для наиболее общих моделей М-1, М-6, М-9 положительные признаки характеризует наличие *2,3,5-зам.пиридила* в сочетании с *кислородом, ароматического цикла и галогенов (F, Br)*, отрицательные – наличие *серы или бензотиазолила* (см. табл.2).

М-1, М-6, М-9 апробированы на экзаменационной серии, включающей 28 соединений типа (II, III). Данные прогноза и эксперимента для экзаменационных соединений совпадают по разным алгоритмам и моделям: 70-83% (табл.3).

Таблица 2

Некоторые признаки РНП моделей М-1, М-6, М-9

Признаки, связанные с проявлением гербицидной активности, r		Признаки, связанные с отсутствием гербицидной активности, r	
РНП (М-1)			
2,3,5-зам.пиридил V SO ₂ V Br	0,530	S V NH V бензотиазолил	-0,461
2,3,5-зам.пиридил-Cl V C=C-F V NH-SO ₂	0,510	N-C=C V NH-CO V CH ₂ *-CH ₃	-0,453
>CH-O- V NH-SO ₂ V CO-OH	0,507	S-C=C V N-C=C V CH-NH	-0,431
O-CO V C=C-CF ₃ V CO-OH	0,505	N-CO V S-C=C V CH-NH	-0,429
C=C-F V NH-SO ₂ V CH ₂ -CH ₂ *	0,461		
РНП (М-6)			
1,4-Ar-SO ₂ V 2,3,5,6-зам.пиридил V 2,3,5-зам.пиридил	0,742	O-(CH ₂) ₃ V S-CH ₃ V CH-CO	-0,522
C=C-SO ₂ V 2,3,5,6-зам.пиридил-Cl V 2,3,5-зам.пиридил-O	0,742	(CH ₂) ₃ V CH V NO ₂	-0,485
N=C V 1,4-Ar V OH	0,659	CH V 1,2,4-Ar V S	-0,431
CH ₂ *-CO V O-CH ₃ V 0	0,580	CH-CO V C=C-NO ₂ V C=C-CH ₂ *	-0,406
РНП (М-9)			
CH ₂ *-CH ₂ * V CH-C=C V 1,2,4-Ar-NO ₂	0,525	NH-C=C V S-C=C V N-N=C	-0,587
Br V 2,3,5-зам.пиридил V NO ₂	0,445	S-C=C V 1,4-Ar-NH V N-N=C	-0,577
C=C-O-C=C	0,420	1,4-Ar-NH V 1,4-Ar-S V CH-NH	-0,552
1,4-Ar-O-1,4-Ar	0,380	S V бензоксазол V S=O	-0,517
NO ₂ V 1,3-Ar V CH	0,366	1,4-Ar-S Λ Ph-N Λ CH-NH	-0,514
O-1,4-Ar-O	0,350		
* V – знак логической, математической операции «дизъюнкция», Λ – знак логической, математической операции «конъюнкция».			

Таблица 3

Данные прогноза и эксперимента для экзаменационной серии соединений

Моде ли	Экзаменац ионные соединения	Число активных / неактивных соединений	Соответствие прогноза и эксперимента (активные / неактивные), %
------------	-----------------------------------	--	---

			Активные по GM / GL	Неактивные по GM / GL
M-1	IV-XXXI*	18 / 10	77 / 83	80 / 70
M-6	IV-XVIII	10 / 5	70 / 80	80 / 80
M-9	XIX-XXXI	8 / 5	75 / 80	80 / 60

* IV-XVIII тип (II), X=N; Y=дихлортиазолил, трихлорпиридил, метилтиадиолил, R, R₁=H, R₂=зам.пиперидин, метил, зам.фенил; XIX-XXXI тип (III) X=O; Y=2,4-Cl₂Ph, 4-CF₃-, 4-CH₃-Ph, 2,3,5-зам.пиридил, этилтиадиолил; R=H, R₁=H, CH₃, R₃=Alk, Ph.

Сформированные модели удовлетворительно распознают активные и неактивные соединения и могут быть использованы для прогноза и дизайна.

Влияние фрагментов на гербицидную активность

Первым этапом при формировании моделей является оценка влияния структурных параметров на проявление исследуемого свойства. Сгенерировано и оценено по 9 моделям влияние (информативность) около миллиона структурных фрагментов и их сочетаний. Результаты проанализированы с 3 позиций.

1. Анализ по функциональному признаку: для гетеро- и карбоциклических систем и функциональных групп по нескольким моделям, в которых наиболее полно представлены рассматриваемые характеристики.
2. Признаки, оказывающие максимальное влияние (положительное и отрицательное) на активность, в рамках характерных моделей: а) общей модели, эфиров и амидов (M-1, M-2, M-3); б) арил(гетерил)- производных оксикислот (M-6); в) арил(гетерил)- производных оксифеноксикарбоновых кислот (M-9).
3. Анализ влияния признаков по комплексу биологических свойств (гербицидной активности и токсичности).

1. Анализ влияния по функциональному признаку

Ароматические карбоциклы. В исследуемых соединениях карбоцикл находится в структурах, содержащих гетероцикл, либо ещё один или несколько карбоциклов, поэтому их влияние оценено в структурно-родственных группах соединений: а) гетероксипроизводных окси- и оксифеноксикислот- M-5, M-8 (табл. 4);

б) феноксипроизводных оксиалкан- и оксифеноксикислот - M-4, M-7 (табл. 5).

Влияние фенила в гетероциклических соединениях на гербицидную активность

Цикл	Положительное влияние		Отрицательное влияние	
	М-5	М-8	М-5	М-8
1,2-Ar	CH ₃ , N;	CH ₃ , CH ₂ *; CH ₂ *, Cl;	-	SO ₂ , Cl;
1,3-Ar	CH ₃ , N; N, F; N, Br;	CH ₂ *, NO ₂ ;	N, S;	-
1,4-Ar	CH ₃ , N; CH ₂) ₂ , N; N, F;	CH ₂ *, O; CH ₂ *, Cl; CH ₂ *, Br; O, O; N, O;	N, S; N=C, O; N, S;	O, S; NH, O; NH, S;
1,2,3-Ar	N=C, O; O, C(O);	N=C, C(O);	-	-

Таблица 5

Влияние ароматических карбоциклов и их заместителей на активность

Циклы	Положительное влияние	Отрицательное влияние
Производные феноксикарбоновых кислот (М-4)		
Ph-	-	CH ₂ *, NH; N, C(O);
1,2-Ar	CH ₃ , N;	NH, NO ₂ ; O, Cl;
1,3-Ar	O, Cl;	NH, NO ₂ ; NH, CF ₃ ;
1,4-Ar	NH, SO ₂ ; O, Cl; O, F;	O, O;
1,2,4-Ar	O, CH ₃ ; CH ₃ , Cl; O, Cl;	CH ₃ , NH; CH ₃ , NO ₂ ; NH, NO ₂ ; Cl, Cl;
1,2,3-Ar	-	CH ₃ , CH ₂ *; CH ₃ , NH; CH ₂ *, NH; O, Cl
1,3,5-Ar	CH ₃ , O; CH ₃ , CH ₃ ; O, Cl	-
Производные феноксифеноксикарбоновых кислот (М-7)		
Ph	CH ₂ *, CH, SO ₂ ;	-
1,2-Ar	CH ₂ *, F; C(O), SO ₂ ;	S(O), CF ₃ ;
1,3-Ar	CH ₂ *, NO ₂ ; O, C(O);	O, O; S(O), CF ₃ ; S, CF ₃ ;
1,4-Ar	CH ₂ *, O; CH ₂ *, F; CH ₂ *, Br; O, Br; O, I; O, CF ₃ ; SO ₂ , Cl;	CH ₂ *, Cl; NH, O; NH, S; NO ₂ , S; O, S; O, S(O); S, CF ₃ ; S(O), CF ₃ ;
1,2,4-Ar	NO ₂ , N=C; NO ₂ , O; NO ₂ , C(O); CH ₂ *, Cl; O, CF ₃ ;	CH ₃ , O; NO ₂ , Cl; O, O; O, OH; CF ₃ , CF ₃ ; S, CF ₃ ; S, Cl; S(O), CF ₃ ; Cl, CF ₃

* метиленовая группа при гетероатоме

Таблица 6

Влияние гетероциклических систем и их сочетаний на гербицидную активность

Положительное		Отрицательное	
Цикл	Заместители	Цикл	Заместители
Азотсодержащие			
2,3,5,6-зам. пиридил	O, Cl	2,3-зам. Пиридил	S, Cl, CF ₃ , CF ₂
2,5-зам. пиридил	NO ₂ , O, CF ₃	2,4,6-зам. пиридил	O, CF ₃ ,
2,3,4,5,6-зам. пиридил	O, I, F	2,4,6-триазирил	NH, O
2,3,5-зам. пиридил	CH ₃ , Cl, F, CF ₃	2,4,6-зам. пиримидил	NH
2,7-хиноксалирил	O, Cl, F, Br		

2,4,6-зам.пиримидил в сочетании с -O- вносит положительный вклад (производные гетероксикислот М-5), для производных гетероксифеноксикислот (М-8) – вклад отрицательный			
Серосодержащие			
2,4,5-зам. тиазолил	O, Cl	2-зам.тиазолил 2-зам.бензотиазолил 2,5-зам.бензотиазолил	CH ₂ *, CH, NH ₂ , NH, O, C=C, 1,4-Ar CH ₂ *, O O, Cl
Кислородсодержащие			
Оксазолидин 2,5-зам.бензоксалил	CH ₂ * N, O, Cl	2,4-зам.оксазолил 2-зам.бензоксазолил	C, NH -

-N=C<, -NH-, >N- группы. -N=C< проявляет положительное влияние на активность во всех массивах. Но в сочетании с фрагментами: CH₂*, NH₂, NH, >N-, N=C<, -O-, -S-, 1,4-Ar имеют отрицательную информативность (рис.1). Влияние NH₂-группы в сочетании с фрагментами C(O), C=C – положительное.

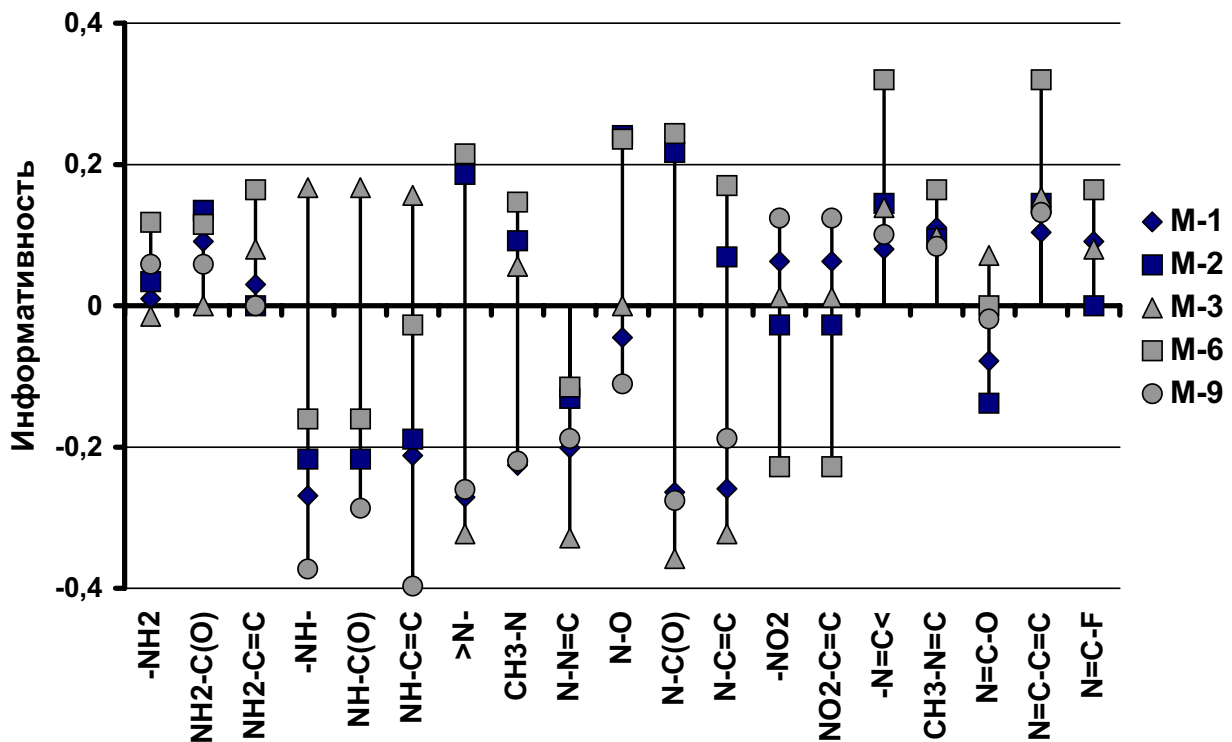


Рис.1. Влияние азотсодержащих групп на гербицидную активность

Влияние серосодержащих групп -S-, S(O), SO₂, -S- и ее сочетания с группами: CH₃, -N=C<, >C=C< и ароматическими карбоциклами: 1,2-Ar, 1,3-Ar, 1,4-Ar, 1,2,4-Ar во всех массивах оказывает отрицательное влияние (рис.2).

Сочетание S с фрагментами: CH_2^* , $C(O)$ и 2,3,5-зам.пиридилом вносит положительный вклад в активность.

SO_2 связан с проявлением гербицидной активности во всех анализируемых массивах, а также в сочетании с фрагментами: $-CH_3$, $-NH$, $>C=C<$, Ph , $1,4-Ar$ (см. рис.2).

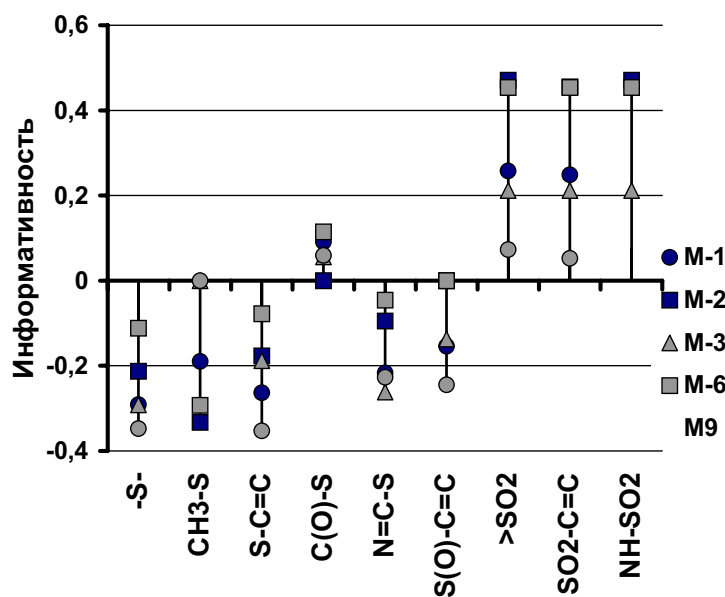


Рис.2. Влияние серосодержащих групп на активность $S(O)$ оказывает отрицательное влияние в массиве М-3, а также в сочетании с фрагментами: $>C=C<$, $1,2-Ar$, $1,3-Ar$, $1,4-Ar$, $1,2,4-Ar$.

Галогенсодержащие фрагменты. F , Br , CF_3 во всех массивах имеют положительные значения информативности, сочетания: $>C=C<$ с Cl , F , Br , I , CF_3 также положительно влияют на гербицидную активность.

2. Максимальное влияние признаков на активность

Анализ влияния признаков, характерных для производных амидов (М-2) и всех производных оксиалканкарбоновых кислот (М-6), показал что, наибольший положительный вклад оказывают фрагменты: SO_2 , F , $>CH-$, $1,4-Ar$, 2,3,5-зам.пиридил, по М-2 – CH_2 и CF_3 , по М-6 - $(CH_2)_2$, NH_2 , Cl , 2,3,5,6-зам.пиридил, 2,4,5-зам.тиазолил-1,3. Максимальный отрицательный вклад выявлен у фрагментов: $>C<$, $(CH_2)_3$, S , Ph , $1,2-Ar$, 2-бензотиазолила, 2-бензоксазолила.

Анализ признаков для производных эфиров (М-3) и всех производных оксифеноксикислот (М-9) выявил: наибольший положительный вклад оказывают: CH_2 , CH_2^* , $>CH$, SO_2 , F , Br , 2,3,5-зам.пиридил, 2,7-зам.хиноксалин; максимальный отрицательный вклад выявлен у фрагментов: $>N-$, $-S-$, Ph , $1,3-Ar$.

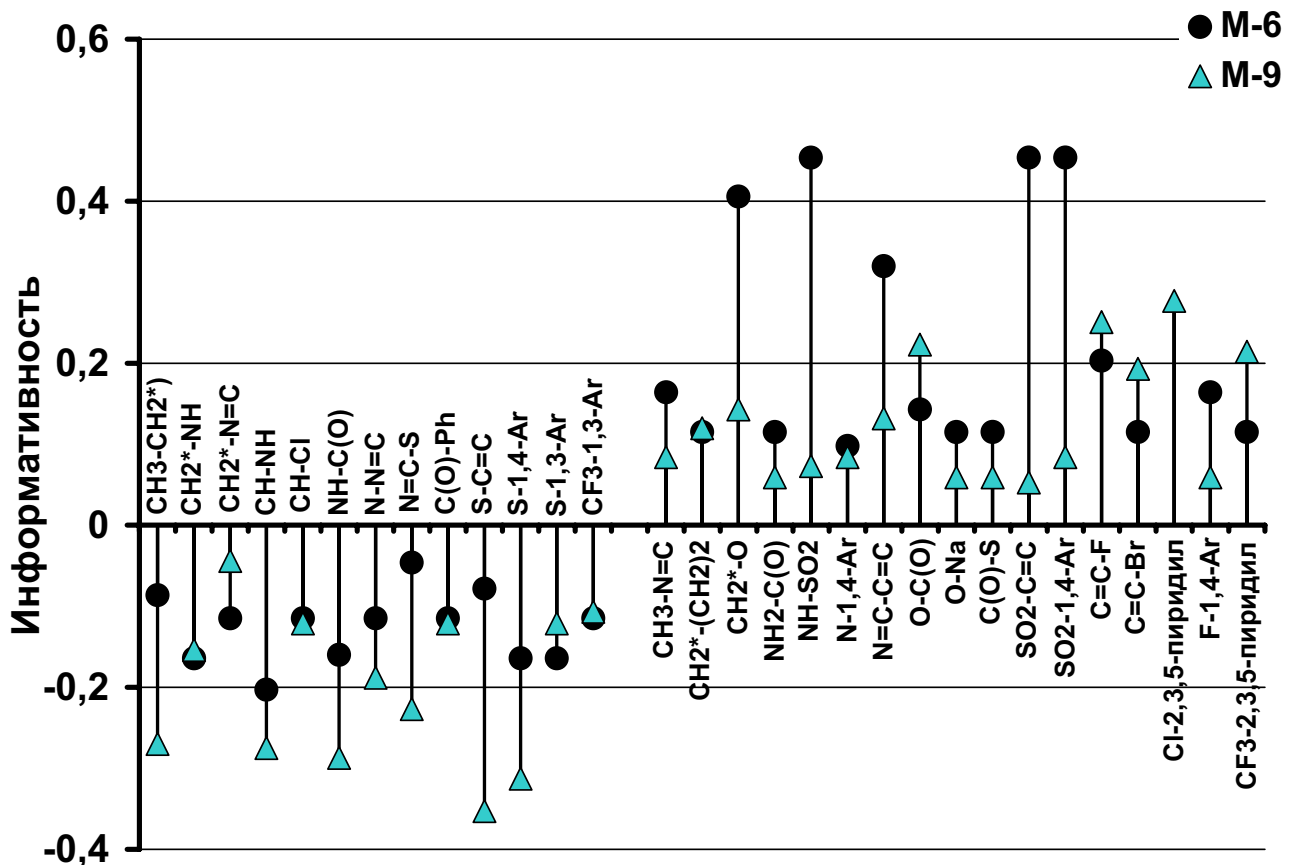


Рис.3. Наиболее значимые структурные фрагменты по гербицидной активности

Общая направленность «положительного» или «отрицательного» характера влияния для производных оксиалкан- и оксифеноксикислот сохраняется только для сочетаний фрагментов, представленных на рис.3.

3. Влияние фрагментов на гербицидную активность и токсичность

По характеру влияния фрагменты, связанные с проявлением одновременно гербицидной активности и токсичности, можно разделить на 3 группы:

- связанные с проявлением гербицидного действия, нетоксичные или индифферентные по отношению к токсичности;
- связанные с проявлением гербицидной активности, но способствующие проявлению токсичности или нетоксичные и неактивные;
- оказывающие отрицательное влияние на проявление гербицидной активности и способствующие проявлению токсичности (рис.4).

Влияние структурных фрагментов на проявление гербицидной активности и токсичности, оцененное в рамках разработанных моделей прогноза, является относительным и, в значительной степени, обусловлено характером взаимного окружения фрагментов в молекулах. Тем не менее, выявлены наиболее

устойчивые и характерные признаки активности и токсичности, которые могут эффективно использоваться при прогнозе и дизайне новых соединений (рис.4).

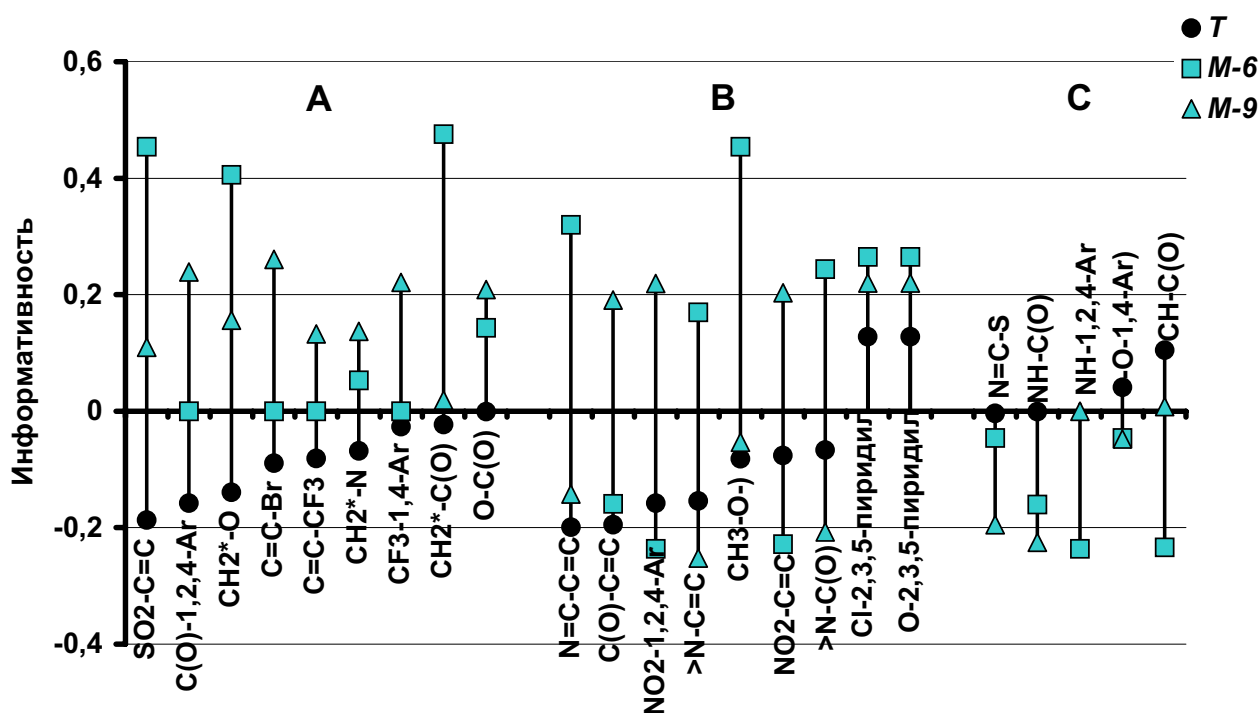


Рис.4. Влияние фрагментов на гербицидную активность и острую токсичность ЛД₅₀ (Т)
Направления синтеза потенциальных пестицидов

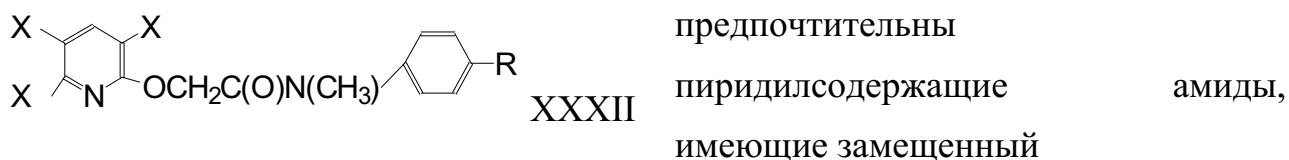
В структурно-подобных соединениях в неявном виде отражена определённая общность наиболее значимых механизмов действия. Поэтому конструирование новых активных соединений, как и формирование моделей, проведено с ориентацией на один из вероятных механизмов действия, характерного для определенного структурного типа соединений. На этой основе определены 3 направления молекулярного дизайна новых структур: 1) с вероятным ауксиноподобным действием (на основе производных оксиалканкарбоновых кислот); 2) вероятных ингибиторов ауксина (производные оксифеноксикислот); 3) без ориентации на механизм действия.

Для конструирования на основе количественных расчётных оценок определены базовые структуры и заменяемые в них функциональные группы. Выбор базовых структур для модификации производился по близости исследуемого соединения к гипотетической идеальной структуре (ранг) и других характеристик, в том числе синтетического характера.

Близость к эталону влияет на надёжность результатов дизайна и прогноза: чем ближе к эталону, тем выше вероятность проявления активности. Хотя при согласовании других критериев для дизайна могут быть использованы и структуры более низких рангов, и даже неактивные.

Выбор заменяемых фрагментов осуществлён на основе оценок, рассчитанных методами теории игр, с учетом внутримолекулярного взаимодействия. Обоснование выбора заключается в том, что к замене, в первую очередь, предлагается фрагмент, который даже при самом благоприятном окружении вносит минимальный вклад в активность (рис.5).

Направление 1. В качестве базовых для целенаправленного синтеза гербицидно-активных соединений с предполагаемым ауксиноподобным действием



фенил при аминогруппе (XXXII). В качестве базовой выбрана структура N-метил-N-(4-фторфенил)амид(2,3,5-трихлорпиридил-6)-оксиуксусной кислоты (см. рис.5). Наиболее вероятные места модификации – замена фенила (C=C группы) с выходом на ациклические или гетероциклические заместители, замена метила при атоме азота и фтора.

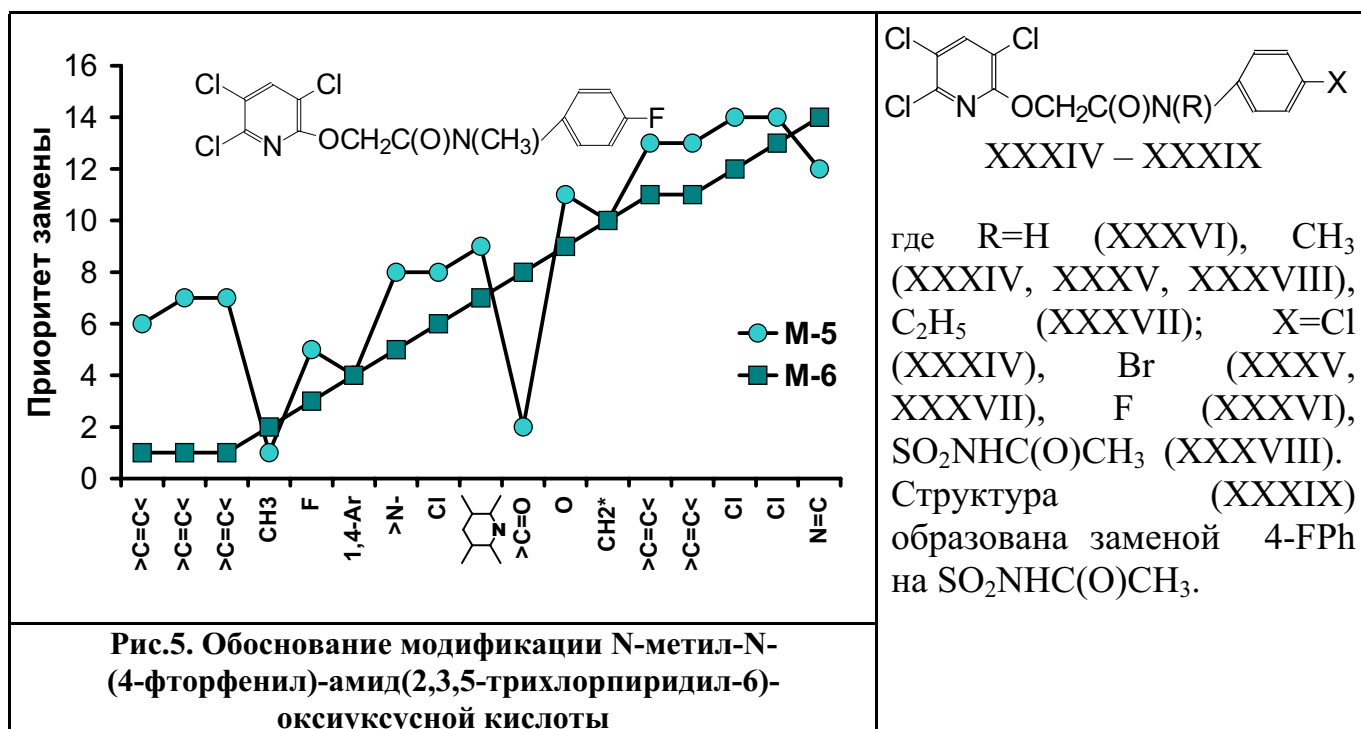


Рис.5. Обоснование модификации N-метил-N-(4-фторфенил)-амид(2,3,5-трихлорпиридил-6)-оксиуксусной кислоты

Заменами фрагментов получены соединения (XXXIII-XXIX). Структура XXXIII образована удалением фенила без введения нового фрагмента. Замены формально обоснованы, но в синтетическом плане они интереса не представляют.

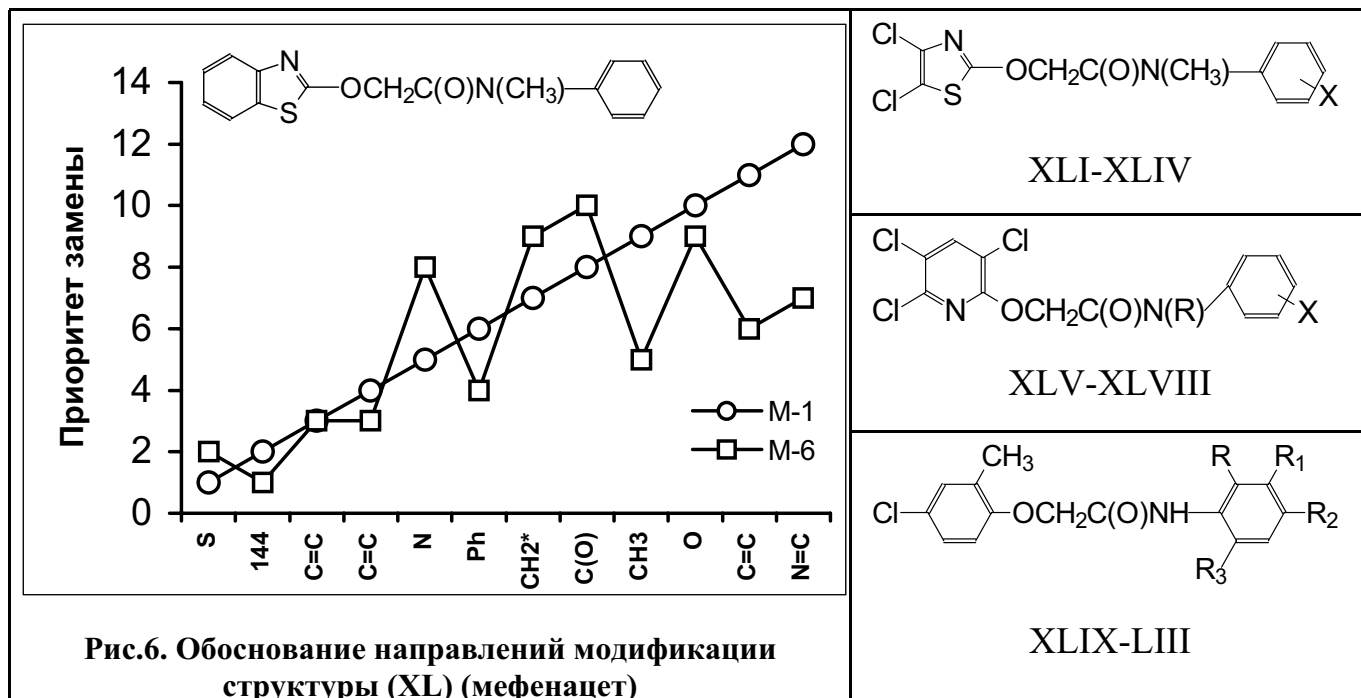


Рис.6. Обоснование направлений модификации структуры (XL) (мефенацет)

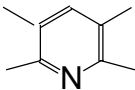
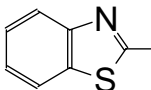
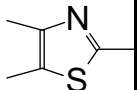
где X=H (XLI, XLV), 2-F (XLII, XLVI), 3-F (XLIII, XLVII), 4-F (XLIV, XLVIII); R=NO₂ (XLIX, LIII), H (L), C₂H₅ (LI), Cl (LII); R₁=H (XLIX, LI – LIII), NO₂ (L); R₂=H (XLIX-LI); Cl (LII), CH₃ (LIII); R₃=H (XLIX, L, LIII), CH₃ (LI), Cl (LII).

Представляет интерес модификация промышленных препаратов, например, (XL) мефенацета (рис.6). Наиболее благоприятным вариантом замены является разрушение карбоциклической части бензотиазола и замена фенила. Произведя эти замены с введением «активных» фрагментов (табл.7), конструируются структуры (XLI-XLVIII). При замене гетероцикла на карбоцикл (см. рис.6) новые структуры (XLIX-LIII) переходят из группы гетероциклических производных к ароматическим, поэтому оценка как вводимого признака, так и самих структур произведена в рамках нескольких моделей: общей M-1 и, дополнительно по M-4, предназначенной для производных арилоксикислот. При конструировании по этому направлению были учтены возможности синтеза. Соединения (XLIX-LIII) синтезированы в НИТИГ АН РБ.

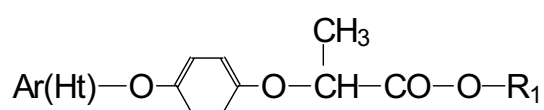
Фрагменты, использованные при конструировании, их вклад в активность

Фрагменты и их информативность					
Тип 1*		Тип 2*		Тип 3*	
144**	(-0,118)	144-O-	(-0,068)	144-O-CH ₂ *-	(-0,068)
189	(0,164)	189-Cl	(0,164)	Cl-189-Cl	(0,164)
127**	(0,367)	127-Cl	(0,367)	Cl-127-Cl	(0,367)
1,3-Ar	(0,000)	1,3-Ar-F	(0,115)	1,3-Ar-N-CH ₃	(0,053)
		1,3-Ar-N	(0,053)	1,3-Ar-N-C(O)	(0,053)
1,4-Ar	(0,315)	1,4-Ar-F	(0,164)	F-1,4-Ar-N	(0,115)
1,2,4-Ar	(0,000)***	1,2,4-Ar-Cl	(0,031)	Cl-1,2,4-Ar-O-	(0,031)
				C(O)-NH-SO ₂	(0,254)
H*	(-0,222)	NH-SO ₂	(0,252)	1,4-Ar-SO ₂ -NH	(0,252)
NH ₂	(-0,010)	CH ₃ -CH	(0,235)	CH ₃ -CH-CH ₂	(0,118)
CH ₃	(0,117)	CH ₂ *-N	(-0,114)		
CH ₂ *	(0,141)	CH ₂ *-CH	(0,193)	CH-C=C-C=C	(0,089)
CH	(0,182)	O-C=C	(0,148)	O-C=C-C=C	(0,165)
Fu	(0,063)				

* 1- исходные фрагменты, 2- фрагменты двойного окружения, 3- фрагменты тройного окружения; CH₂ при гетероатоме; *** по М-4

**127		**144		**189	
-------	---	-------	---	-------	--

Направление 2. В качестве базовых для конструирования потенциально гербицидно-активных соединений предполагаемых ингибиторов ауксина предпочтительны структуры формулы (LV).

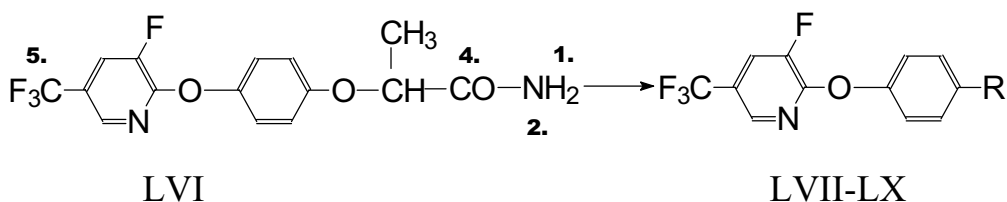


. LV.

Наиболее вероятными направлениями модификации в целом для производных оксифеноксикислот является

замена: CH₃, C=C (в ароматическом цикле), H (при гетероатоме), Cl, а также S, S(O) и серосодержащих гетероциклов.

Аналогично производным оксиалканкарбоновых кислот, в соответствии с расчётными данными, на основе базовой структуры амида 2-[4-(3-фтор-5-трифторметил-2-пиридилокси)фенокси]пропионовой кислоты (LVI) сконструированы соединения (LVII-LX)



где R=O-CH(CH₃)-C(O)-NH-SO₂-CH₃ (LVII); O-CH(CH₃)-C(O)-O-i-C₃H₇ (LVIII); O-CH(CH₃)-C(O)-i-C₃H₇ (LVIX); SO₂-NH-C(O)-O-CH₃ (LX).

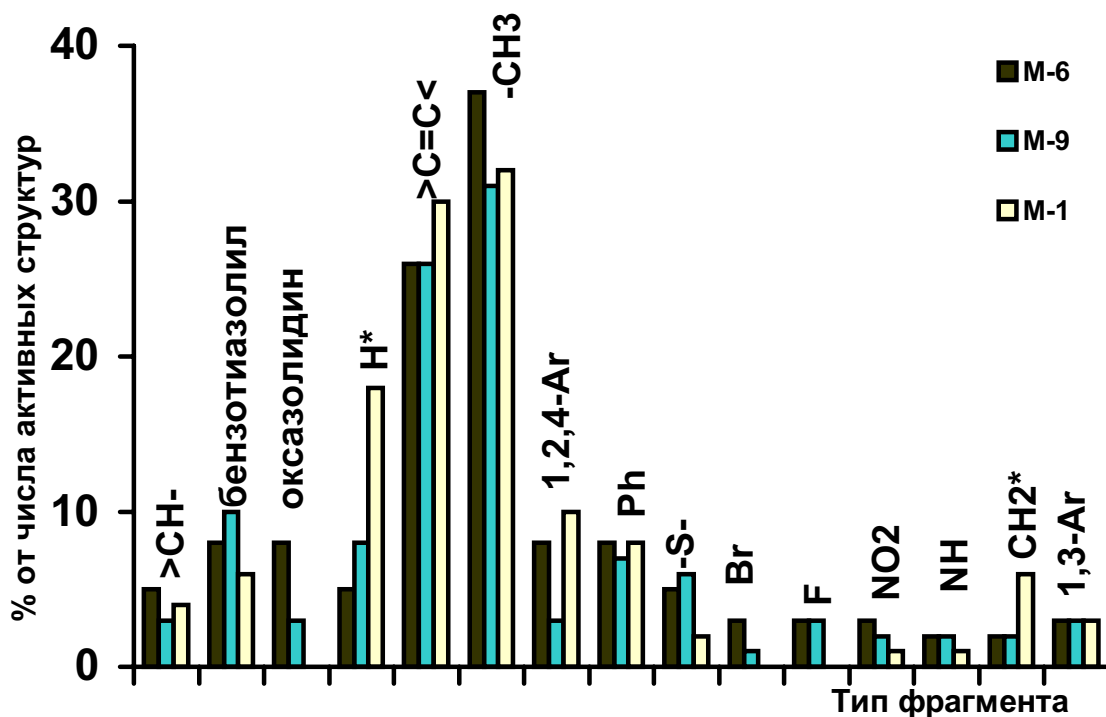


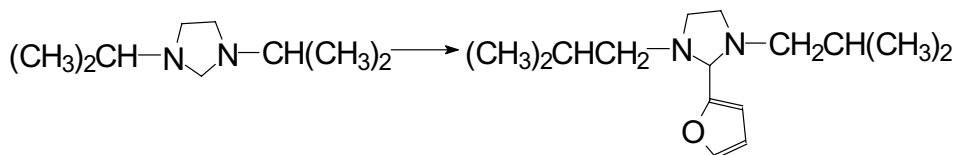
Рис.7. Наиболее вероятные функциональные группы и циклические фрагменты, приоритетные для замены при модификации
Анализ первоочередных мест замены всех исследованных производных

оксиалкан- и оксифеноксикислот показал, что общей тенденцией модификации является замена или разрушение ароматического цикла (*1,2,4-Ar*, *C=C*) и замена *CH₃*, *H* при гетероатоме. Эти данные можно использовать для предварительной оценки направлений модификации при отсутствии возможности обращения к расчётной базе данных (рис.7).

Направление 3. Конструирование без ориентации на механизм действия.

Конструирование по этому направлению произведено на основе структур, имеющих минимальные меры структурного подобия по отношению к производным оксиалкан- и оксифеноксикислот, совпадающих с ними на уровне отдельных субструктур.

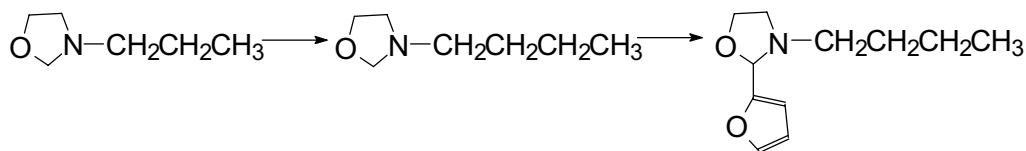
Базовой структурой для конструирования потенциальных гербицидов служил 1,3-диазациклопентан (LXII). Расчеты показали, что замена изопропильного радикала на изобутильный, а также введение фурила во второе положение гетероцикла способствует повышению гербицидной активности (LXIII).



LXII

LXIII

Использование не одной, а комплекса моделей, отражающих различные аспекты биологического действия, позволяет конструировать, прогнозировать и из множества сгенерированных и спрогнозированных соединений отобрать с более высокой степенью надёжности минимальный набор перспективных соединений с дополнительным учётом возможностей синтеза. В качестве базовой структуры при конструировании по фунгицидной активности был выбран 3-пропил-1,3-оксазациклопентан (LXIV). Повышение фунгицидной активности соединения наблюдалось при сохранении гетероциклического кольца, наращивании углеродной цепи заместителя и введении фурильного фрагмента при C(2).



LXIV

LXV

LXVI

Экспериментальная проверка активности

Расчетно обоснованные по активности 2-(фурил-2)-1-окса-3-азациклопентаны и 2-(фурил-2)-1,3-дизазаациклопентаны (LXII-LXVI) синтезированы с выходом 90-97% взаимодействием N-алкиламиноэтанола и N,N-диалкиламиноэтанов с фурфуролом при комнатной температуре в отсутствие растворителя и катализатора. Реакция протекает за 5-10 мин и сопровождается появлением ярко-оранжевой (в случае 2-(фурил-2)-1,3-дизазаациклоалканов –

коричневатой) окраски, значительным выделением тепла и образованием реакционной воды в виде нижнего слоя.

Наиболее высокий прогнозируемый ранг гербицидной активности имеют соединения (XXXIII – XXXIX) и (LVII-LX). Соединения (XLIX – LIII) и (LXII-LXVI) синтезированы, их гербицидная активность проверена в эксперименте (табл.8). Для выявления возможных биологических свойств, в том числе токсичности, исследуемые соединения были оценены по комплексу биоэффектов, результаты приведены в табл.8.

Таблица 8

Оценка биологической активности

Соединение	Прогноз биологической активности*				Эксперимент
	ГА	PPP	Ф	ЛД ₅₀ , мг/кг	
XXXIII, XXXIV, XXXVI	A**	A	H**	1500-2500	-***
XXXV, XXXVII, XXXVIII	A	A	H	2500-5000	-
XL	A	A	H	>5000	ГА (+)
XLI, XLII, XLIV	A	A	H	1500-2500	ГА (+)
XLIX – LIII	A	A	H	1500-5000	ГА, PPP (+)
LXIII	A	H	A	1500-5000	ГА (+)
LXV	H	A	A	1500-5000	ГА (-), Ф (+)
LXVI	A	H	A	1500-5000	ГА (-), Ф (+)

* ГА – гербицидная, PPP – рострегулирующая, Ф – фунгицидная активность, ЛД₅₀ – острая токсичность; ** А – активные, Н – неактивные; *** - нет данных.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования связи между строением и биологическим действием для различных структурных групп производных оксиалкан- и оксифеноксикарбоновых кислот с применением методов математической и компьютерной химии:

- определен в количественном выражении, с учётом вероятных механизмов действия, характер влияния на гербицидную активность разнообразных фрагментов молекул - гетеро- и карбоциклических систем и функциональных групп, сгруппированных по функциональной принадлежности, а также их различных комбинаций (более 1000 признаков). Результаты использованы при определении направлений дизайна и синтеза;

- выявлены признаки, оказывающие максимальное положительное и отрицательное влияние на активность. Из циклических систем в целом для

любых производных оксикислот положительное влияние оказывают: *три-, тетра- и пентазамещённый пиридил* с обязательным наличием заместителей во втором, третьем и пятом положениях, *оксазолидин, 2,5-бензоксазол, 2,6-хиноксалин, 2-диоксан, 2,4,7-хромен, 1,4-Ar, 2,7-нафтил*. В большинстве карбоциклических систем и пиридиле в качестве заместителей характерны группы: *F, Cl, Br, CH₃, CF₃*, а также сочетания: *1,2 1,2,4- и 1,3-Ar с карбонилем; 1,4-Ar с сульфогруппой* и ряд других комбинаций;

- разработаны математические модели (9 моделей) оценки гербицидной активности, ориентированные как в целом на структурно разнообразный класс гетерил(арил)- производных оксикарбоновых кислот, так и на группы функциональных производных (амиды и эфиры), которые отражают различие в наиболее вероятных механизмах их биологического действия. Согласованность прогнозируемых и экспериментальных данных по этим моделям 70-87%;

- определены направления целенаправленного синтеза гербицидно-активных производных оксиалкан-, оксифеноксикарбоновых кислот и их субструктурных аналогов. Наиболее перспективными являются модификации и синтез на основе структур, содержащих группы:

- для производных оксиалканкарбоновых кислот: *1,2- и 1,2,4-замещённый арил, бензотиазол, NO₂, CH, S, H при гетероатоме;*
- для производных оксифеноксикарбоновых кислот: *тиадиазол, 2,4,6-замещённые триазин и пиримидин, N, S, S(O), Cl, H при гетероатоме.*

2. Осуществлено целенаправленное конструирование потенциально перспективных структур производных оксикарбоновых кислот с разными типами активности. Получены прогнозные оценки по трём видам активности: гербицидной, рострегулирующей, фунгицидной для всех сконструированных структур, спрогнозирована их острая токсичность ЛД₅₀ (все предложенные соединения оценены как умеренно и малотоксичные).

3. С учетом результатов прогноза комплекса биологических свойств и токсичности, а также синтетической базы, синтезированы анилиды 2-метил-4-хлорфеноксипропановой кислоты (на базе НИТИГ АН РБ) и азотсодержащие фурилзамещенные 1,3-дигетероциклопентаны (на базе УГНТУ).

4. Получены экспериментальные данные по биологической активности синтезированных анилидов 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты и азотсодержащих фурилзамещенных 1,3-дигетероциклопентанов: 3-бутил-2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентана, 3-пропил-2-(фурил-2)-1,3-оксазациклопентана, 2-(фурил-1,3-диизобутил-1,3-диазациклопентана, 2-(фурил-2)-1,3-диизопропил-1,3-диазациклопентана (УГНТУ). Соответствие результатов прогноза и эксперимента составляет 87%.

5. Сформирована компьютерная информационно-аналитическая база данных, содержащая сведения о влиянии структурных фрагментов на гербицидную активность и токсичность, математические модели прогноза гербицидной активности, характеристики направлений модификации производных оксикарбоновых кислот.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Лукманова А.Л., Колбин А.М., Тюрина Л.А. Компьютерный прогноз и молекулярный дизайн потенциальных гербицидов из класса оксикарбоновых кислот// Компьютерные технологии в науке, проектировании и производстве: Тез. докл. II Всерос. науч.-техн. конф.– Ниж. Новгород, 2000.–Ч. XI.– С. 16.
2. Ахмерова С.Г., Шаймухаметова Р.Х., Базунова Г.Г., Лукманова А.Л., Соломинова Т.С., Тюрина Л.А. Прогноз и синтез потенциальных пиридилсодержащих пестицидов// Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений: Сб. науч. тр. IX Всерос. науч. конф. –Саратов, 2000. –С. 20-21.
3. Лукманова А.Л., Кирлан А.В., Кирлан В.В., Соломинова Т.С., Кирлан С.А., Тюрина Л.А. Молекулярный дизайн малотоксичных гербицидов класса оксикарбоновых кислот// Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений: Сб. науч. тр. IX Всерос. науч. конф. –Саратов, 2000. –С. 145-147.
4. Кирлан С.А., Тюрина О.В., Кирлан В.В., Кирлан А.В., Лукманова А.Л. Комплекс моделей прогноза острой токсичности N, O, S-содержащих гетероциклических соединений// Реактив-2000: Тез. докл. XIII Междунар. науч.-технич. конф. –Тула, май 2000.–С. 233.

5. Лукманова А.Л., Тюрина Л.А., Колбин А.М. Прогноз и молекулярный дизайн арил(гетерил)- производных оксикарбоновых кислот с гербицидной активностью// Молодые ученые-новому тысячелетию: Сб. науч. ст. республ. науч.-практ. конф. –Уфа, май 2000. –С. 183-185.
6. Покало Е.И., Хлебникова Т.Д., Лукманова А.Л., Тюрина Л.А., Кантор Е.А. Конструирование потенциальных пестицидов и лекарственных препаратов методами молекулярного дизайна// Баш. хим. журнал. – 2000.- Т.7. –№ 5. –С. 29-31.
7. Ямансарова Э.Т., Куковинец О.С., Зайнуллин Р.А., Галин Ф.З., Кунакова Р.В., Тюрина Л.А., Лукманова А.Л., Шаймухаметова Р.Х., Абдуллин М.И., Колбин А.М., Николаева С.В. Изучение взаимосвязи «структура-активность» по отношению к *Tenebrio molitor* в ряду ароматических аналогов ювенильных гормонов насекомых// Баш. хим. журнал. – 2000.- Т.7. –№ 6. – С. 25-35.
8. Хлебникова Т.Д., Покало Е.И., Пешкина И.В., Лукманова А.Л., Тюрина Л.А., Кантор Е.А. Формирование математической модели распознавания и прогноз рострегулирующей активности азотсодержащих фурилзамещенных соединений// Известия вузов. Химия и химическая технология. –2000. –Т.43. - Вып. 3. –С. 140-142.
9. Лукманова А.Л., Корнилаева Ю.А., Покало Е.И. Компьютерное моделирование потенциальных азотсодержащих пестицидов// Компьютерное и математическое моделирование в естественных и технических науках: Тез. докл. I Всерос. науч. Интернет-конф. –Тамбов, 2001. –С 198.
10. Лукманова А.Л., Корнилаева Ю.А., Хлебникова Т.Д., Тюрина Л.А., Кантор Е.А. Молекулярный дизайн потенциальных пестицидов на основе азотсодержащих гетероциклов// Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов: Тез. докл. I Междунар. конф. –М., октябрь 2001. – Т.2. –С. 192.
11. Кирлан А.В, Лукманова А.Л., Кирлан С.А., Каримова Ф.С., Кирлан В.В., Тюрина Л.А., Пилюгин В.С. Структурные предпосылки биологических свойств гетероциклических соединений// Компьютерные технологии в науке, производстве, социальных и экономических процессах: Матер. II Междунар. науч. практ. конф. –Новочеркасск, ноябрь 2001. –Ч. 1. –С. 51-55.

12. Лукманова А.Л., Кирлан А.В., Кирлан С.А., Каримова Ф.С., Тюрина Л.А. Направления модификации соединений класса оксиалканкарбоновых кислот// Матер. 52-й науч.-техн. конф. студ., асп. и мол. уч. УГНТУ. Секция «физика и физическая химия». –Уфа, 2001. –С. 29.
13. Тюрина Л.А., Каримова Ф.С., Кирлан А.В., Кирлан С.А., Лукманова А.Л., Шагалева З.Р., Гильмханова В.Т., Валитов Р.Б., Давыдов А.М. Влияние строения некоторых гетероциклических соединений на их гербицидную активность и токсичность// Агрехимия. – 2002. -№ 3. –С. 35-41.
14. Лукманова А.Л., Кирлан С.А., Кирлан А.В., Каримова Ф.С., Тюрина Л.А., Хлебникова Т.Д., Кантор Е.А. Молекулярный дизайн потенциальных гербицидов на основе производных оксиалканкарбоновых кислот// Агрехимия. – 2002. -№ 4. – С. 65-69.
15. Лукманова А.Л., Хлебникова Т.Д., Тюрин А.А., Тюрина Л.А., Колбин А.М., Кантор Е.А. Поиск потенциально гербицидно-активных соединений в ряду арилокси- и гетерилоксикарбоновых кислот и их производных// Известия вузов. Химия и химическая технология. –2002. –Т. 45. -Вып. 6. –С. 58-63.