

· 研究论文 ·

新型含噻唑和三唑环的亚胺类杀菌剂的 QSAR 研究

李祖光*, 陈可先, 谢海英, 曹慧, 沈德隆

(浙江工业大学 化学工程与材料学院, 杭州 310014)

摘要:应用 Cerius² 软件中的主成分分析法 (PCA) 和 Var Jarvis-Patrick 聚类方法对新型含噻唑和三唑环的亚胺类杂环化合物进行分类, 再用遗传函数算法 (GFA) 和分子力场分析方法 (MFA) 分别进行了二维/三维定量构效关系研究 (QSAR), 所建模型都通过了显著性检验, $CV-r^2$ 均大于 0.910 表明模型都具有良好的预测可靠性。计算研究表明: 分子的热力学性质 (各种原子类型 A logP 描述符)、空间结构状态 (Jurs 参数和 Shadow 参数) 和电拓扑状态指数 (S_{aaCH}) 是影响活性的主要二维因素。三维研究结果表明, 分子的静电作用强弱对活性影响较大。最后根据药物分子设计理论设计了一系列亚胺类化合物, 并用所建最优二维/三维 QSAR 模型进行活性预测与相互验证, 筛选出活性可能较高的 6 个化合物。该研究可为高效亚胺类杀菌剂的研制提供理论指导。

关键词: 亚胺类杀菌剂; 遗传函数算法; 分子力场分析; 定量构效关系; 分子设计

中图分类号: O626

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)03-0268-07

QSAR Study of Novel Imine Fungicides Containing Thiazole and Triazole Ring

LI Zu-guang*, CHEN Ke-xian, XIE Hai-ying, CAO Hui, SHEN De-bing

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014 China)

Abstract A series of novel imine heterocyclic compounds containing thiazole and triazole ring were classified by Var Jarvis-Patrick clustering method coupled with principal component analysis (PCA) and then the quantitative structure-activity relationships (QSAR) were investigated using genetic function approximation (GFA) and molecular field analysis (MFA), respectively. All models were cross-validated with $CV-r^2$ over 0.910 and used to predict the compounds with reported activity. The results demonstrate that all models are significant with good stability and predictability. The 2D-results indicated that molecular thermodynamic properties (atom type A logP descriptors), steric states (Jurs and Shadow parameters) and electrotopological state indice (S_{aaCH}) contribute to the activity. The steric function is mostly involved in activity demonstrated by 3D-study. A series of imine compounds were designed according to the theory of drug design and their activity was predicted and reciprocally validated using optimized 2/3D-QSAR models. Six compounds with potential high activity were finally screened. In conclusion, the results in the research are valuable for designing novel effective imine fungicides.

Key words imine fungicides; genetic function approximation (GFA); molecular field analysis (MFA); quantitative structure-activity relationships (QSAR); molecular design

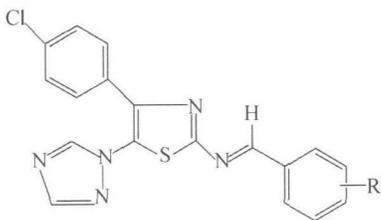
收稿日期: 2008-04-01; 修回日期: 2008-04-30

作者简介: * 李祖光 (1971-), 男, 江西上饶人, 通讯作者 (Author for correspondence), 博士, 教授, 德国马普学会化学生态所访问学者, 主要从事新农药筛选和结构表征等的教学和科研工作。联系电话: 010-62733219 E-mail: lzg@zjut.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30500339); 浙江省自然科学基金资助项目 (Y407308)

植物病原菌的抗药性^[1,2]是植物保护领域内一个难以解决的问题, 已对农作物的生产造成了较大的损失, 这也促使人们积极地寻找新型高效杀菌剂。近年来, 杂环化合物因其活性高、用量少、抑制效果明显而倍受重视^[3]。许多研究表明: 噻唑类杂环化合物具有广谱的生物活性, 可用作除草剂、杀虫剂和杀菌剂, 特别是因其具有高效杀菌活性^[4,5]而倍受农药化学家的关注。而三唑环类化合物是世界公认的最有前途的杀菌剂^[6], 对常见菌害防治效果较好, 是目前最重要的杀菌剂类型。最近又有文献报道^[7,8], 通过活性叠加和分子拼接原理设计的一系列含三唑环和噻唑环的新型杂环化合物, 对一些病原菌均表现出较好的离体杀菌活性。目前, 我国对噻唑类和三唑环类杂环化合物的研究主要集中在类同合成、随机合成筛选和生物活性测试研究方面, 应用计算机辅助药物分子设计的方法对该类化合物进行合理分子设计的报道很少^[5], 在分子微观结构方面影响化合物生物活性的主要因素尚不完全清楚。

计算机辅助药物分子设计 (CADD)^[9,10]在发现、优化药物先导化合物及筛选高活性药物的过程中发挥着非常重要的作用。笔者选取邵玲等^[8]报道的 17 个含噻唑和三唑环的亚胺类化合物 (I), 利用 Cerius² 软件中的遗传函数算法 (GFA) 和分子力场分析方法 (MFA) 分别建立其二维/三维结构描述符与杀菌活性之间的定量结构-活性关系 (QSAR) 模型, 并对所建模型进行交叉验证和预测检验, 再从分子水平探讨影响化合物活性的主要二维/三维结构因素, 推测其可能的作用机理。最后根据药物分子设计理论对分子进行合理的结构修饰和改造, 根据新化合物的结构数据, 用所建最优模型分别预测其可能具有的生物活性, 并通过二维/三维预测结果相互验证, 筛选出具有较高活性的化合物。该研究旨在为快速高效地开发杀菌活性更强的亚胺类杂环化合物提供理论指导。



(I)

1 计算方法

1.1 实验材料和结构优化

实验活性数据用公式 $\mu K_i = -\log K_i$ 换算, 其中 K_i 代表 0.05 mg/mL 浓度下药物分别对两种植物病原菌苹果轮纹病菌 *P. piricola* 和番茄早疫病病菌 *A. solani* 的体外杀菌活性 (%)。 μK_i 越小, 杀菌活性越好。药物构象对药效的影响较大, 在缺乏药物构象实验数据的情况下, 通常取药物的优势构象来讨论。本研究采用 UFF-VALBOND 1.1 力场对供试的亚胺类化合物进行了分力学优化, 分子电荷采用 Gasteiger 算法, 在 Minimizer 模块中能量优化至均方根偏差 (Root Mean Square Deviation, RM SD) 为 $0.01 \text{ kcal/mol \AA} [4.187 \times 10^{-3} \text{ kJ/(mol \cdot nm)}]$ 。

1.2 描述符的计算与聚类分析

对计算得到的包括构象、电子、空间、拓扑、电拓扑、热力学及纯粹结构等 132 个描述符进行主成分分析 (PCA), 产生的 3 个主成分的方差累积贡献率达 87.1%。以这 3 个主成分值为 X 轴, 用 Var Jarvis-Patrick 聚类方法^[11]将化合物分类 (图 1), 并结合预测集样本特征要尽量被训练集分子覆盖的原则将其分成训练集和预测集。对计算得到的描述符进行相关矩阵分析, 删除相关系数大于 0.7 的描述符^[12], 以减少因描述符之间相互交叉而引起对活性关联的影响, 保留的描述符 (表 1) 用于随后的构效关系研究。

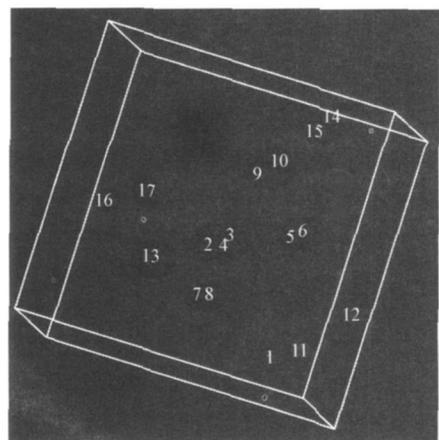


图 1 Var Jarvis-Patrick 聚类分析图

Fig 1 The pbt of Var Jarvis-Patrick clustering

1.3 回归算法

1.3.1 遗传函数算法 (Genetic Function Approximation, GFA) 遗传函数算法是从 Holland 的遗传算法 (Genetic Algorithm, GAs) 和 Freedman 的多元

表 1 用于构建 QSAR 模型 的描述符

Table 1 The descriptors used to build QSAR models

描述符类型 The type of descriptor	描述符 Descriptors
构象描述 Conformational	Energy
电子描述符 Electronic	Apo1 Dipole-mag HOMO, LUMO, Sr
空间描述符 Spatial	Radof Gyration Shadow s Jurş PHImag
拓扑描述符 Topological	JX, Wiener b gZ
热力学描述 Thermodynamic	A logP, LogP, MR, Fh2o, Foct M oref, A logP-A type
电拓扑状态描述符	S_ssCH2, S_dsCH, S_sc1, S_aasC, S_dsN, S_aaN, S_ddN, S_oH, S_dO,
Electrotopological state indices	S_ssO, S_aaS, S_sF, S_aaCH, S_sCH3
结构描述符 Structural	MW, Rotlbond s Hbond A cceptor

适应回归样条算法 (Multivariate Adaptive Regression Splines MARS) 派生出来的模拟自然界生物进化和自然选择而建立的智能型回归算法, 可将各类化合物生物活性与其分子结构描述符很好地关联, 建立高预测性的模型, 现已广泛应用于药物的二维定量构效关系中^[12, 13]。GFA 设定的参数为: 进化 2.0×10^4 次, 方程类型为 Linear 方程长度设为定值 5, 拟合光滑度为 1.0 其他均采用默认值。以产生方程中使用的描述符频率来评价活性与分子结构描述符之间的显著相关性。产生的方程采用每次剔除一个样本的交叉验证方法 (Leave One Out LOO) 考察方程的预测能力^[14], 然后用此模型对预测集中的化合物进行活性预测。

1.3.2 分子力场分析 (Molecular Field Analysis MFA) 分子力场分析 (MFA) 方法已广泛应用于药物的三维定量构效关系研究中^[15, 16]。它是将分子场中不同格点的探针分子与分子的相互作用能作为描述符, 建立与生物活性相关的高预测性的模型。选择母体结构为公共骨架进行柔性叠合, 并置于三维网格中 (图 2), 每 0.2 nm (2 \AA) 的距离产生一个格点, 共 1848 个计算格点, 再用探针离子 CH_3 , H^+ 和 HO^- 分别计算每个自然格点的立体场能量和静电场能量, 能量阈值为 $\pm 30 \text{ kcal/mol}$ (125.52 kJ/mol)。得到每个化合物的分子场后, 再选取 10% 最具代表性的格点能量数据, 采用遗传偏最小二乘法 (G/PLS) 建立 3D-QSAR 模型。G/PLS 的参数设置如下: 进化 5000 次, 方程长度为 15 (含常数项), 主成分数为 4 其他采用缺省值。产生方程后采用交叉验证方法 (同上) 考察方程的内在预测能力, 并对筛选出的最优 QSAR 模型进行预测检验, 然后对新设计的化合物进行活性预测。

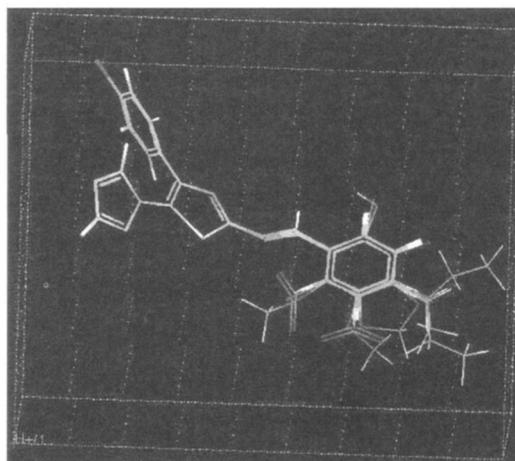


图 2 三维场中训练集分子和预测集分子的叠合图

Fig 2 The aligned molecules of training set and test set in 3D-grid field

2 结果与讨论

2.1 2D-QSAR 模型

遗传函数算法 (GFA) 自动对训练集中的化合物进行回归运算和 Bootstrap 检验, 共产生 100 个含不同描述符的方程。模型的拟合能力以相关系数平方 (r^2)、调整相关系数平方 (r_{adj}^2)、方程参数使用率、Fisher 检验值 (F-test) 和拟合缺失分数 (Lack of Fit LOF) 等作为衡量指标, 从方程群中选出最优方程。若化合物对苹果轮纹病菌和番茄早疫病菌的杀菌活性分别用 BA1 和 BA2 表示, 则最优 QSAR 方程及其所含描述符在迭代运算过程中使用率如下:

$$(1) \text{BA1} = -2.7897 + 0.070927 * "S_{aaCH}" + 0.006808 * "Shadow-XZ" + 0.056925 * "Atype_O_60" - 0.064679 * "Atype_H_47"$$

$$\text{其中 } N = 12, \text{LOF} = 0.002, r^2 = 0.958, r_{\text{adj}}^2 = 0.934, \text{BS-}r^2 = 0.958, \text{F-test} = 39.742, \text{CV-}r^2 =$$

0.910

描述符使用频率: S_aaCH: 41; Shadow-XZ: 15; A type_O_60 7; A type_H_47: 76

(2) BA2 = 39 694 3 - 0 037 219* “Jurs-FN SA-2” + 23 183 7* “Jurs-FN SA-2” - 0 065 715* “Jurs-SA SA” + 1 269 3* “A type_H_50”

其中 $N = 12$, $LOF = 0.009$, $r^2 = 0.992$, $r^2_{adj} = 0.988$, $BS-r^2 = 0.910$, $F\text{-test} = 222.771$, $CV-r^2 = 0.967$

描述符使用频率: Jurs-FN SA-2 77; Jurs-FN SA-2 72; Jurs-SA SA: 53; A type_H_50 55

对所建的方程进行交叉验证 (LOO) 检验的结果显示, 交叉验证系数 ($CV-r^2$) 均大于 0.910, 与最优方程的 r^2 接近, 可见所建的最优方程都不是偶然相关得到的 (chance correlation)^[17]。随机检验

分别在置信度 95% 和 98% 下进行。结果表明, 没有一个模型在因变量交换重建后随机检验相关系数 (r^2_{random}) 要比非随机检验相关系数 ($r^2_{nonrandom}$) 好, 可见所建模型是显著可靠的^[12, 17]。从表 2 中可以看出, 模型对训练集化合物活性的预测值与实验值大多非常接近, 表明上述模型具有相应的可靠性和较强的预测能力。随后用所建模型对预测集化合物进行活性预测检验 (表 2), 结果显示, 预测值与实验值均比较接近。可见所有模型都通过了显著性检验, 并具有较强的预测能力。最后用最优的模型预测了一系列新设计的亚胺类化合物的生物活性, 挑选出具有较好生物活性的化合物列于表 2。模型中所含描述符相应于训练集和预测集化合物的值见表 3。

表 2 化合物结构、活性数据和二维/三维预测活性值

Table 2 Structure, activity data and corresponding 2D/3D-predicted activity

化合物 Compd	R	BA1 (%)			BA2 (%)		
		实验值 Experimental	2D-预测值 2D-predicted	3D-预测值 3D-predicted	实验值 Experimental	2D-预测值 2D-predicted	3D-预测值 3D-predicted
训练集 Training set molecules							
1	H	-1.501	-1.508	-1.501	-1.045	-1.053	-1.407
2	O-F	-1.733	-1.714	-1.731	-1.301	-1.303	-1.304
3	m-F	-1.684	-1.725	-1.687	-1.346	-1.301	-1.344
4	p-F	-1.740	-1.731	-1.737	-1.267	-1.319	-1.269
5	O-Cl	-1.636	-1.624	-1.636	-1.267	-1.263	-1.268
7	O-M eO	-1.740	-1.742	-1.742	-1.346	-1.299	-1.341
9	O-NO ₂	-1.670	-1.664	-1.670	-1.170	-1.179	-1.167
10	m-NO ₂	-1.740	-1.721	-1.741	-1.045	-1.072	-1.046
12	p-E ₂ N	-1.653	-1.654	-1.653	-1.413	-1.423	-1.414
13	O-OH	-1.620	-1.618	-1.621	0.000	0.000	0.001
15	2, 6-C ₂	-1.670	-1.687	-1.671	-1.045	-0.995	-1.043
17	diortho[1, 2-d]	-1.522	-1.521	-1.521	-1.045	-1.085	-1.047
预测集 Predicted set molecules							
6	p-Cl	-1.613	-1.604	-1.609	-1.360	-1.254	-0.362
8	p-M eO	-1.583	-1.699	-1.679	-1.267	-1.262	-0.562
11	p-M e	-1.699	-1.532	-1.635	-1.045	-1.263	-0.337
14	2, 4-C ₂	-1.636	-1.700	-1.702	-1.045	-0.898	-1.217
16	4-OH-3-M eO	-1.620	-1.848	-1.611	-1.267	0.318	-1.186
新设计的化合物 Newly designed molecules							
18	m-M eO		-1.706	-1.681		-1.287	-0.769
19	p-NO ₂		-1.690	-1.653		-1.542	-1.286
20	m-M e		-1.549	-1.568		-1.283	-1.336
21	p-(M e) ₂ N		-1.863	-1.622		-1.500	-1.672
22	3, 4-C ₂		-1.693	-1.616		-0.829	-0.567
23	m-Cl		-1.622	-1.642		-1.231	-0.842

注: BA1 和 BA2 代表化合物分别对苹果轮纹病菌和番茄早疫病病菌的杀菌活性。

Note: BA1 and BA2 represent the bioactivity to *Peridermium* and *A. solani* respectively induced by compounds

表 3 模型 (1)和 (2)中所含描述符对应于化合物的值

Table 3 Different descriptors corresponding to each compound in model (1) and (2)

化合物 Compd	描述符 Descriptors							
	S _{aa} CH	Shadow-XZ	A _{type_O_60}	A _{type_H_47}	Jurs-PNSA-2	Jurs-FNSA-2	Jurs-SASA	A _{type_H_50}
1	20.614	58.969	0.000	9.000	-900.862	1.723	604.728	0.000
2	16.834	58.601	0.000	8.000	-1144.076	1.875	608.171	0.000
3	16.659	58.769	0.000	8.000	-1149.633	1.756	609.229	0.000
4	16.581	58.815	0.000	8.000	-1139.749	1.793	604.938	0.000
5	18.121	58.429	0.000	8.000	-1171.725	1.721	618.072	0.000
6	18.081	61.802	0.000	8.000	-1175.246	1.649	618.982	0.000
7	18.323	59.156	1.000	11.000	-1078.489	2.173	641.725	0.000
8	18.317	65.495	1.000	11.000	-1115.206	2.105	644.979	0.000
9	16.660	67.837	0.000	8.000	-1226.793	1.686	632.236	0.000
10	16.568	60.336	0.000	8.000	-1284.647	1.631	641.999	0.000
11	18.896	63.839	0.000	8.000	-952.377	2.011	630.874	0.000
12	19.134	81.529	0.000	12.000	-1232.147	2.910	718.791	0.000
13	17.496	65.818	0.000	8.000	-1112.005	1.998	609.338	1.000
14	15.777	62.218	0.000	7.000	-1456.958	1.556	643.582	0.000
15	15.817	63.733	0.000	7.000	-1383.794	1.646	639.399	0.000
16	15.509	63.434	1.000	10.000	-1309.818	2.433	655.255	1.000
17	16.297	66.339	2.000	7.000	-1295.989	2.204	638.622	0.000

由模型 (1)可以看出,影响化合物对苹果轮纹病菌杀菌活性的主要结构因素有属于电拓扑状态描述符的 S_{aa}CH (芳环上原子类型 CH 的 E-state 值的总和)、属于分子空间投影参数的 Shadow-XZ 和属于热力学描述符的 A_{type_O_60}(甲氧基上的氧原子个数)与 A_{type_H_47}(分子中总氢原子数)。结合模型中描述符的系数和描述符在进化过程中的使用频率可以看出,方程中的 4 个描述符与活性相关性在 90% 以上,且 S_{aa}CH 和与原子类型有关的 A_{logP}描述符 A_{type_H_47}是影响活性的重要结构因素。其中,电拓扑状态描述符^[18]是对分子中每一个非氢原子根据其在分子中的拓扑环境与成键电子信息进行计算而得到的一组数据。Shadow-XZ^[13]是把分子表面投影到 XZ 平面上计算得到的值,与分子的构象和分子的方向有关。A_{type_O_60}和 A_{type_H_47}都属于与原子类型有关的 A_{logP}的描述符,是用来计算分子的辛醇/水分配系数 LogP 的,这些描述符是由 Ghose 和 Crippen 根据单类型原子(氧化态或杂化态)对分子疏水性的贡献将碳、氧、氮、硫和卤素原子分成 120 种原子类型而得到的,也是农药先筛选规则中的一个重要指标^[19]。

从模型 (2)分析可知,该类化合物对番茄早疫病病菌的杀菌活性主要与属于空间性质描述符的

Jurs-PNSA-2、Jurs-FNSA-2 和 Jurs-SASA 有关,其中描述符 Jurs-FNSA-2 的系数最大,即对活性的影响最大。这是因为该类杀菌剂含有噻唑环、三唑环和苯环等多个环状结构,使分子具有较大体积,与病原菌活性位点作用时存在一定的空间位阻,如不能很好地与活性位点结合就会使活性大大下降。Jurs-PNSA-2、Jurs-FNSA-2 和 Jurs-SASA 属于分子局部电荷表面 Jurs 参数^[20],是由原子的部分电荷映射到原子的溶剂可及表面积上计算得出的,这些参数结合了分子形状和电子信息等特征,在对病原菌细胞膜的渗透过程中有很大影响。从描述符在模型进化过程中的使用频率可以看出,与原子类型有关的 A_{logP}描述符 A_{type_H_50}(羟基上的氢原子数)也对活性有较大影响,这可能是由于菌体活性位点与化合物分子之间存在一定的氢键及静电作用。

综上所述,分子的热力学性质(各种原子类型 A_{logP}描述符)、空间结构状态(Jurs 参数和 Shadow 参数)和电拓扑状态指数(S_{aa}CH)是影响该类化合物对两种不同菌种靶标活性的重要结构因素。正是由于这些性质上的微小差异,导致该类化合物对不同菌种表现出不同的杀菌活性。

2.2 3D-QSAR 模型

遗传偏最小二乘法(G/PLS)将优选的分子场

中不同格点的探针分子与分子的相互作用能与杀菌活性很好地关联, 建立了高预测性的模型。共产生 100 个方程, 以预测相关系数平方 (r^2)、预测平方差和 (PRESS) 和最小二乘估计值 (LSE) 等作为衡量指标, 从方程群中选出最优方程, 然后用于预测集中化合物的活性预测检验。由表 2 可见, 大多数化合物的预测活性与实验活性相差不大, 说明所挑选的最优模型具有较好的预测能力。其中预测性能最好的方程为:

$$(3) BA1 = -1.53982 + 0.001578 * "H^+ / 362" + 0.001552 * "H^+ / 471" - 0.000228 * "HO^- / 215" - 0.00244 * "CH_3 / 422" + 0.001091 * "H^+ / 374" + 0.000475 * "HO^- / 250" - 0.001334 * "CH_3 / 431" - 0.000276 * "HO^- / 243" - 0.002054 * "CH_3 / 202" - 0.001254 * "H^+ / 139" - 0.004239 * "H^+ / 255" + 0.004057 * "H^+ / 195" - 0.002109 * "HO^- / 131" - 0.000285 * "HO^- / 194"$$

其中 $N = 12$, $r^2 = 1.000$, PRESS = 0.125, LSE = 0.000

$$(4) BA2 = -0.484053 - 0.002712 * "CH_3 /$$

$$166" + 0.002856 * "CH_3 / 269" - 0.011622 * "CH_3 / 522" - 0.002216 * "HO^- / 304" + 0.002183 * "H^+ / 535" + 0.00451 * "CH_3 / 220" - 0.00271 * "HO^- / 425" - 0.011692 * "H^+ / 194" + 0.005985 * "HO^- / 467" - 0.001259 * "H^+ / 486" - 0.005334 * "HO^- / 248" - 0.010053 * "H^+ / 472" + 0.004141 * "HO^- / 374" - 0.003222 * "H^+ / 521"$$

其中 $N = 12$, $r^2 = 1.000$, PRESS = 2.575, LSE = 0.000

3D-QSAR 模型定性地给出了立体场和静电场的分布特征和与活性相关的能量探针格点的空间位置, 从而可以较好地理解分子区域内立体场和静电场的变化对活性的影响。最优的两个模型含有不同的格点能量描述符, 可见两个模型分别对应于不同的活性作用点^[15], 这正好与实验中采用了两种不同菌种受体相一致。化合物 12 对两种菌种都表现出较好的杀菌活性, 因此本研究挑选其在含有探针分子 CH_3 、 OH^- 、 H^+ 的三维立体场中作为讨论对象 (图 3)。

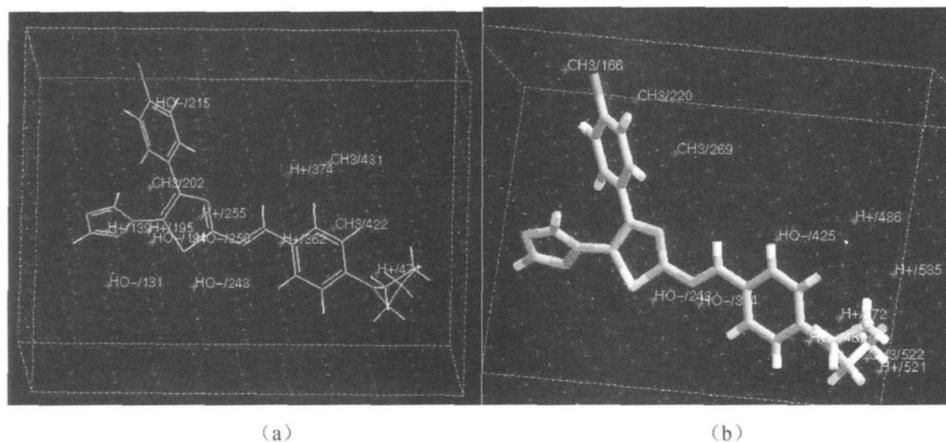


图 3 高活性分子 12 在含有不同能量探针的三维格点场中

Fig 3 Molecule 12 with high activity in 3D-grid field with different energy probes

模型 (3) 内含有的 14 个描述符中, H^+ 和 HO^- 的描述符共有 11 个, 可见分子的静电场对活性的影响最大。从图 3(a) 可以看出, H^+ 和 HO^- 主要出现在含杂原子的噻唑环和三唑环区, 说明该区域静电作用较强, 可能含有氢键给体或受体。而 CH_3 描述符出现频率高的区域主要是苯环区, 即疏水性较强的区域, 且该区域的 CH_3 描述符与活性呈负相关, 因此增加疏水性基团有助于活性的

提高。这也正好验证了供试的大多数分子的杀菌活性高于化合物 I 的结果。

模型 (4) 内含有 4 个 CH_3 描述符, 10 个 H^+ 和 HO^- 描述符, 可见化合物对番茄早疫病菌的杀菌活性与分子的静电场作用能最为相关。从图 3(b) 可以看出, H^+ 和 HO^- 描述符主要出现在含杂原子的 E_bN 基团附近, 说明该区域静电能的变化对杀菌活性的影响最大, 而这些描述符大多与活

性呈负相关,因此,增加取代基的静电作用能有助于活性提高。

最后用这两个最优模型对新设计的化合物进行活性预测。由表 2 可以看出,三维 QSAR 筛选出的 6 个化合物的活性值与二维 QSAR 的预测值基本接近,这也更进一步验证了二维模型的可靠性。其中,化合物 21 和 18 对苹果轮纹病菌表现出较高的生物活性,但这些结果还有待实验进一步验证。

3 结论

采用 Cerius² 软件中的主成分分析法 (PCA) 和 Var Jarvis-Patrick 聚类方法对含噻唑和三唑环的亚胺类化合物进行分类,再用 GFA 和 MFA 方法分别建立了杀菌活性与二维/三维描述符之间的 QSAR 模型。所有模型都通过了交叉验证和预测能力检验,具有显著性和预测可靠性。二维计算结果表明,分子的热力学性质(各种原子类型 A logP 描述符)、空间结构状态 (Jurs 参数和 Shadow 参数)和电拓扑状态指数 (S_{aa}CH) 是影响活性的主要结构因素;三维计算结果显示,分子的静电作用强弱对活性有较大影响,这正好与二维研究结果相一致。同时,根据药物分子设计理论,设计了一系列新型亚胺类化合物,利用本文所建立的 QSAR 模型进行活性预测,并用所建 2/3D-QSAR 模型相互验证,筛选出具有较高杀菌活性的 6 个化合物,对今后新型亚胺类杀菌剂的结构设计、合成等具有一定的理论指导意义。

参考文献:

[1] ZHAO Ying-e(赵英俄), ZHU Ming-liang(祝明亮), QIN Xiyun(秦西云), et al. 我国植物病原细菌抗药性的研究进展 [J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2007, 35(23): 7198-7199.

[2] PAN Jir-ju(潘金菊), LIU Feng(刘峰), MU Wei(慕卫), et al. 不同生育阶段黄瓜菌核病菌对几种三唑类杀菌剂的敏感性 [J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报), 2006, 8(2): 125-128.

[3] ZHANG Hua(张华), SONG Bao-an(宋宝安). 杂环类植物抗病毒剂的研究进展 [J]. Pesticides(农药), 2002, 41(2): 6-9.

[4] NARAYANA B, VIJAYA-RAJ K K, A SHALATHA B V, et al. Synthesis of Some New 5-(2-Substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy Benzanilides and their 2-Alkoxy Derivatives as Possible Antifungal Agents [J]. Eur J Med Chem, 2004, 39(10): 867-872.

[5] JIANG Feng-chao(姜凤超), CHENG Chong-yun(成冲云). 2-氨基噻唑衍生物的设计、合成及对细胞凋亡的抑制活性 [J]. Acta Pharm Sinica(药学学报), 2006, 41(8): 727-734.

[6] YANG Shuang-hua(杨双花), ZHAIZhiwei(翟智卫). 含噻

唑的新三唑类化合物的合成与生物活性研究 [J]. Shandong Chem Ind(山东化工), 2007, 36(10): 1-3.

[7] ZHANG Xin(张欣), QIN Zhang-lan(覃章兰), XIAO Meng(肖蒙). 含三唑环和噻吩环希夫碱的合成及其杀菌活性 [J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报), 2005, 7(4): 353-356.

[8] SHAO Ling(邵玲), ZHANG Qing(张青), ZHOU Xin(周欣), et al. 新型含噻唑和三唑环的亚胺类化合物的合成及生物活性研究 [J]. Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报), 2007, 28(2): 270-273.

[9] YANG G F, HUANG X Q. Development of Quantitative Structure-activity Relationships and its Application in Rational Drug Design [J]. Curr Pharma Des, 2006, 12(35): 4601-4611.

[10] SHANG Zhi-zhen(尚稚珍), JIANG Zhi-sheng(蒋志胜), XU Jian-hua(徐建华), et al. 靶标酶在研究杀虫活性构效关系中的应用 [J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报), 2000, 2(4): 17-21.

[11] JARVIS R A, PATRICK E A. Clustering Using a Similarity Measure Based on Shared Nearest Neighbours [J]. IEEE Trans Comput, 1973, C-22(11): 1025-1034.

[12] GARG D, GANDHI T, MOHAN C G. Exploring QSTR and Toxicophore of hERG K⁺ Channel Blockers using GFA and HypoGen Techniques [J]. J Mol Graphics Modell, 2008, 26(6): 966-976.

[13] NAR P C, SOBHIA M E. Quantitative Structure-activity Relationship Studies on Thiourea Analogues as Influenza Virus Neuraminidase Inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2008, 43(2): 293-299.

[14] SHI Ya-wei(石雅玮), LIU Zhen-ming(刘振明), JIN Hong-wei(金宏威), et al. 二酮酸类 HIV-1 整合酶抑制剂的定量构效关系 [J]. Acta Phys-Chim Sin(物理化学学报), 2007, 23(9): 1393-1398.

[15] YUAN H B, Parrill A. Cluster Analysis and Three-dimensional QSAR Studies of HIV-1 Integrase Inhibitors [J]. J Molec Graphics Modell, 2005, 23(4): 317-328.

[16] EQUBAL T, SLAKARI O, RAV KUMAR M. Exploring Three-dimensional Quantitative Structural-activity Relationship (3D-QSAR) Analysis of SCH 66336 (Sarasar) Analogues of Farnesyltransferase Inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2008, 43(1): 204-209.

[17] RAMAR S, BAG S, TAWRIN R, et al. 3-D-QSAR Analysis of 2-(Oxalylamino) Benzoic Acid Class of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors by CoMFA and Cerius 2 GA [J]. QSAR Comb Sci, 2007, 26(5): 608-617.

[18] HALL L H, MOHNEY B, KIER L B. The Electrotopological State An Atom Index for QSAR [J]. Quant Struct Activ Relat, 2006, 10(1): 43-51.

[19] LIU Bin(刘斌), YU Fei(俞飞), YAO Jian-hua(姚建华), et al. 杀菌剂、除草剂和杀虫剂的先导筛选规则 [J]. Chin J Pestic Sci(农药学学报), 2007, 9(3): 220-228.

[20] ROHRBAUGH R H, JURS P C. Descriptions of Molecular Shape Applied in Studies of Structure-activity and Structure-property Relationships [J]. Anal Chim Acta, 1987, 199: 99-109.