Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Mosul University / College of Science
Department of Chemistry

Predicting new pesticides as acetylcholinesterase inhibitors from quantitative activity and structure relationship

Al-Hakam Anas Al-Zarari

Ph.D Thesis in

Chemistry / Physical Chemistry

Supervised by

Professor Dr. Rabah Ali Khalil

2023 A.D. **1445 A.H.**

Abstract

Due to the continuous challenge between human life and the harmful creatures such as insects and rodents and their substantial resistivity towards pesticides, The task of pesticides must remain under renovation in order to save human life. The presented thesis introduces theoretical treatments for 34 commercially available pesticides in order to predict a new and effective chemical compounds acting as pesticides.

The first part of this thesis is an attempt to find the best basis set that can be used to investigate or study the properties of some pesticides that act as acetylcholinesterase inhibitors (AChEs), a wide range of basis sets were tested including HF-STO, DFT –STO3G, DFT 32-1G, DFT 4-31G, DFT 6-31G, DFT 6-311G. It was found that DFT 4-31G gives the best balance between accuracy of results and computational cost, since computational time is consided expensive in theoretical studies.

The seconds part was to develop new and reliable models to calculate the median lethal dose (LD50) for these pesticides using Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) as a tool to correlate structural or property descriptors of compounds with activity. QSAR analysis of the selected (34) pesticides has been performed using various physicochemical descriptors that have been calculated using Gaussian 09W (G09) package within ChemBio office 19.0 software. These physicochemical descriptors were of three types : interaction, steric and special descriptors. 57 different physicochemical descriptors were calculated and three of them chosen (ovality, number of hydrogen bond donors and wiener index) to be used in the design of QSAR. All of these descriptors were calculated for minimized geometry using DFT method with 6-311G basis set and B3LYP exchange correlation hybrid functionals. The best QSAR model to calculate LD50 for Mus musculus and Homo

sapiens was selected after hundreds of multiple linear regression attempts. The best model to calculate LD50 for Mus musculus was with a correlation coefficient (r^2) of (0.90) and cross-validated correlation coefficient of (0.90) with standard error value of (660.937), while the selected model for Homo sapiens has a correlation coefficient (r^2) of (0.85) and cross-validated correlation coefficient of (0.85) with standard error value of (43.414).

The final Part of the presented work was to theoretically predict new and effective pesticides that have not been used or synthesized before to overcome the eternal rodents and insects resistance problem. 9 new pesticides have been predicted successfully with very low LD50 values for Mus musculus (between 0.436 - 10.260 mg/kg) which is considered very effective to deal with these harmful species, while LD50 values for Homo sapiens lies between (17.706 - 158.023 mg/kg).

الخلاصة

نظرا للتحدي المستمر بين حياة الإنسان والكائنات الضارة كالحشرات والقوارض ومقاومتها الكبيرة للمبيدات الحشرية. وحيث ان المبيدات يجب أن تظل قيد التجديد من أجل إنقاذ حياة الإنسان. تقدم الأطروحة المقدمة علاجات نظرية لـ ٣٤ مبيدًا متاحًا تجاريًا من أجل التنبؤ بمركبات كيميائية جديدة وفعالة تعمل كمبيدات.

الجزء الأول من هذه الأطروحة هو محاولة للعثور على أفضل مجموعة أساس يمكن استخدامها لفحص أو دراسة خصائص بعض المبيدات التي تعمل كمثبطات الأسيتيل كولين استريز(AChEs) ، وقد تم اختبار مجموعة واسعة من مجموعات الأساس بما في ذلك HF-STO ، DFT –STO3G، DFT 32-1G، DFT 4-31G، DFT 6-31G، DFT 6-311G. وقد وجد أن DFT 4-31G يعطي أفضل توازن بين دقة النتائج والتكلفة الحسابية، حيث أن الوقت الحسابي يعتبر مكلفا في الدراسات النظرية.

كان الجزء الثاني عبارة عن تطوير نماذج جديدة وموثوقة لحساب الجرعة المميتة المتوسطة (LD50) لهذه المبيدات باستخدام العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)كأداة لربط الواصفات الهيكلية أو خصائص المركبات بالنشاط. تم إجراء تحليل QSARللمبيدات الحشرية المختارة (٣٥) باستخدام العديد من الواصفات الفيزيائية والكيميائية التي تم حسابها باستخدام حزمة Gaussian 09W (G09) ضمن برنامج ChemBio office 19.0.كانت هذه الواصفات الفيزيائية والكيميائية من ثلاثة أنواع: الخواص الفراغية والواصفات الخاصة بالتداخلات بين الجزيئات والخواص الهيكلية للمركبات. تم حساب ٥٧ واصفًا فيزيائيًا وكيميائيًا مختلفًا وتم اختيار ثلاثة منها (البيضاوية، عدد الجهات المانحة لرابطة الهيدروجين ومؤشر وينر) لاستخدامها في تصميم QSAR .تم حساب كل هذه الأوصاف للهندسة المصغرة باستخدام طريقة DFT مع مجموعة أساس ٦-٣١١ G ووظائف هجينة لارتباط التبادل B3LYP. تم اختيار أفضل نموذج QSAR لحساب LD50 لـ Mus musculus و Homo sapiensبعد مئات من محاولات الانحدار الخطي المتعددة. أفضل نموذج لحساب LD50 لـ Mus musculus كان بمعامل ارتباط (R^2)قدره (٠,٩٠) ومعامل ارتباط متقاطع (٠,٩٠) مع قيمة خطأ معيارية (660.937)، بينما النموذج المختار لـ Homo العاقل لديه معامل ارتباط (R^2) يبلغ (٠,٨٥) ومعامل ارتباط متقاطع (٠,٨٥) مع قيمة خطأ معيارية تبلغ (43.414)

الجزء الثالث من العمل المقدم كان للتنبؤ نظريًا بمبيدات جديدة وفعالة لم يتم استخدامها أو تصنيعها من قبل للتغلب على مشكلة مقاومة القوارض والحشرات الأبدية، وتم التنبؤ بنجاح بـ ٩ مبيدات جديدة مع قيم LD50 منخفضة جدًا لـ Mus musculus بين (0.436 -10.260ملغم/كغم) والتي تعتبر فعالة جداً في التعامل مع هذه الأنواع الضارة, بينما كانت قيمة السمية بالنسبة للانسان تتراوح بين (17.706- 158.023 ملغم/كغم).

جامعــة الموصل
كليـــة العلوم

التنبــؤ بمبيـــدات حشريـــة جديدة تعمل كمثبطات لانزيم الأستيل كولين استريز من العلاقة الكمية بين الفعالية و التركيبية

الحكم أنس الزرري

اطروحة دكتوراه في

علوم الكيمياء / الكيمياء الفيزياوية

بإشراف

الاستاذ الدكتور رباح علي خليل

2023 م _____ **1445 هـ**