

БІОАКТИВНІ СПОЛУКИ, НОВІ РЕЧОВИНИ і МАТЕРІАЛИ

2020

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ
ІМ. В.П. КУХАРЯ**

**БІОАКТИВНІ СПОЛУКИ,
НОВІ РЕЧОВИНИ
І МАТЕРІАЛИ**

**За загальною редакцією
А.І. Вовка**

**Київ
Інтерсервіс
2020**

УДК 541.49+547.321+547.787+577.152.3+577.17.02+578.74

Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Видавництво ТОВ «НВП «Інтерсервіс», 2020. - 260 с.

У книзі представлено роботи співробітників Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, а також науковців інших інститутів та університетів за матеріалами XXXV Наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (23 квітня 2020 р., м. Київ). Виклад наукових статей об'єднано в два розділи, що присвячені синтезу і дослідженню біоактивних сполук, а також вивченню нових речовин і матеріалів та їх застосуванню. У першому розділі обговорюються питання структури, реакційної здатності і біологічної активності органічних сполук. Окрему увагу приділено *in silico* моделюванню властивостей потенційно біоактивних сполук, в тому числі інгібіторів терапевтично важливих ферментів, та з'ясуванню механізмів дії синтетичних і природних біорегуляторів. У другому розділі представлено результати дослідження і наукових розробок паливних і мастильних матеріалів, полімерних та інших структур. Книга розрахована на широке коло фахівців у галузі біоорганічної хімії, органічної хімії, нафтохімії, хімії високомолекулярних сполук, а також аспірантів і студентів.

Рецензенти

Доктор хімічних наук, професор О.А. Пуд
Доктор медичних наук В.В. Жирнов

ISBN

ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, 2020

ЗМІСТ

Розділ 1. Синтез і дослідження біоактивних сполук.....	6
Абдурахманова Е.Р., Бруснаков М.Ю., Головченко О.В., Пільо С.Г., Мітюхін О.П., Броварець В.С. <i>In vitro</i> антицитомегаловірусна активність 5-гідроксиалкіламіно-1,3-оксазолів.....	7
Агунович В.А., Бугера М.Я., Тарасенко К.В., Герус І.І. Синтез та властивості нових α,β -ненасичених дифлуорометиленвмісних кетонів.....	12
Білецький І.І., Музичка Л.В., Вервес Є.В., Смолій О.Б. Синтез нових 2-амінозаміщених 1,5- та 1,7-нафтиридин-3-карбоксамідів.....	17
Бухонська Я., Дерев'янчук М., Кравець В. Вплив брасиностероїдів на активність NADPH-оксидаз у рослин арабідопсису з нокаутованими генами неспецифічних фосфоліпаз С та цитохромне і альтернативне клітинне дихання у рослин дикого типу.....	20
Велігіна Є.С., Качаєва М.В., Пільо С.Г., Мітюхін О.П., Броварець В.С. <i>In vitro</i> протиракова активність 7-(1,4-діазепан)заміщених [1,3]оксазоло-[4,5- <i>d</i>]піримідинів.....	24
Виджак Р.М., Панчишин С.Я., Броварець В.С. Використання нікелевих комплексів 1,3-дикарбонільних сполук для одержання похідних 7-аміно[1,2,3]триазоло[4,5- <i>b</i>]піридину.....	31
Волощук В.В., Івонін С.П. Зручний підхід до синтезу 3-трифторометил-6-азаіндолів.....	37
Головка-Камошенкова О.М., Король Н.І., Сливка М.В., Лендел В.Г. Реакції похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів з дифлуорокарбеном.....	42
Журавльова М.А., Оберніхіна Н.В., Качаєва М.В., Пільо С.Г., Качковський О.Д., Броварець В.С. <i>In silico</i> оцінка залежності біологічної афінності 1,3-оксазолів від їх хімічної будови: пофрагментний підхід.....	45
Ключко С.В., Шабликін О.В., Броварець В.С. Синтез нових 6-метокси-4- <i>R</i> -1 <i>H</i> -піроло[3,4- <i>c</i>]піридин-1,3(2 <i>H</i>)-діонів.....	52
Кобзар О.Л., Булденко В.М., Вовк А.І. <i>In silico</i> моделювання способів зв'язування макроциклічних інгібіторів фосфатази SHP2.....	57
Кобзар О.Л., Музичка О.В., Фрасинюк М.С., Вовк А.І. Структура і активність 6-заміщених 4'-карбоксіяуронів.....	65
Кобзар О.Л., Музичка О.В., Шабликін О.В., Танчук В.Ю., Броварець В.С., Вовк А.І. Оцінка протипухлинної активності і молекулярний докінг похідних 6-амінопурину.....	73
Кобзар О.Л., Очеретнюк А.Д., Вовк А.І. Структурні особливості і селективність тіазолієвих інгібіторів холінестераз.....	82
Корнієнко А.М., Чумаченко С.А., Броварець В.С. <i>In vitro</i> активність нових сульфоніламідних похідних 1,3-оксазолу проти вірусу папіломи людини.....	91

***In silico* ОЦІНКА ЗАЛЕЖНОСТІ БІОЛОГІЧНОЇ АФІННОСТІ
1,3-ОКСАЗОЛІВ ВІД ЇХ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ:
ПОФРАГМЕНТНИЙ ПІДХІД**

¹Журавльова М.А., ²Оберніхіна Н.В., ³Качаєва М.В., ³Пільо С.Г.,
³Качковський О.Д., ³Броварець В.С.

¹Національний університет "Києво-Могилянська академія"

²Національний медичний університет імені Богомольця

³Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України
nataliya.obernikhina@gmail.com

Для оцінки біологічної афінності 1,3-оксазолів запропоновано пофрагментний підхід як наступний крок *in silico* розрахунків; він локалізує область взаємодії фармакофора з відповідним фрагментом біомолекули, коректно враховуючи залежність електронних властивостей молекул від їх хімічної будови. Запропонований підхід використано для дослідження залежності афінності 1,3-оксазолів від природи спряжених замісників. Показано, що, крім просторової комплементарності, комплекс [Фармакофор-Біомолекула] стабілізується за рахунок π -стекової взаємодії між компонентами, а також за рахунок формування водневих зв'язків з двокоординованим атомом азоту 1,3-оксазолу. В роботі детально аналізується залежність обох типів міжмолекулярних взаємодій від донорно-акцепторних властивостей введених в ядро 1,3-оксазолу спряжених замісників.

Ключові слова: біологічна афінність, 1,3-оксазоли, *in silico* розрахунки, пофрагментний підхід, π -стекова взаємодія, водневі зв'язки.

The fragment-to-fragment approach is proposed for estimation of the affinity of 1,3-oxazoles; this method is a next step of *in silico* calculations, it localizes the interaction area for complex of pharmacophore with corresponding fragments of biomolecule, and hence it takes correct into consideration the dependence of electron properties of organic molecules on their chemical structure. The proposed approach was used to study affinity of the substituted 1,3-oxazoles. Beside of spatial complementarity, complex [Pharmacophore-Biomolecule] can be additionally stabilized by stacking interaction between π -systems of both complex components, as well as by hydrogen bonds with two-coordinated nitrogen atom in oxazole. In the paper, the dependence of both interaction types on donor-acceptor properties of the introduced conjugated substituents is analyzed.

Keywords: biological affinity, 1,3-oxazoles, *in silico* calculations, fragment-to-fragment approach, π -stacking interaction, hydrogen bonds.

Заміщені 1,3-оксазоли знаходять досить широке застосування в фармакологічній галузі як біологічно активні речовини, що проявляють цитотоксичні [1], імуносупресорні [2], антибактеріальні та антивірусні властивості [3-6]. Вони показали свій потенціал в розробці високоактивних протиракових засобів [7-9], що дозволило широко впровадити нові лікарські форми в медичну практику.

Головним параметром біологічної активності органічних молекул вважається їх афінність, тобто здатність утворювати стабільний комплекс з відповідною біомолекулою. Для дослідження механізму біологічної афінності та пошуку нових ефективних препаратів проводяться розрахунки *in silico* (QSAR, молекулярний докінг) [10]. Проте подібні підходи не завжди придатні, оскільки важливо оцінити зміни молекулярних дескрипторів при цілеспрямованій зміні фармакофорного угруповання. Крім того, для низькомолекулярних молекул важливим є те, з якими саме фрагментами біомолекул може відбуватися їх зв'язування для утворення стабільного комплексу.

Відтак, актуальним є метод *in silico* розрахунків, який поєднував би переваги існуючих методів та методів квантової хімії, що коректно враховують залежність електронних властивостей органічних молекул від їх хімічної будови. В даній роботі запропоновано пофрагментний підхід, який локалізує область взаємодії фармакофора з відповідним фрагментом біомолекули. Запропонований підхід використано для оцінки афінності 1,3-оксазолів зі спряженими замісниками, які представлені на рис. 1.

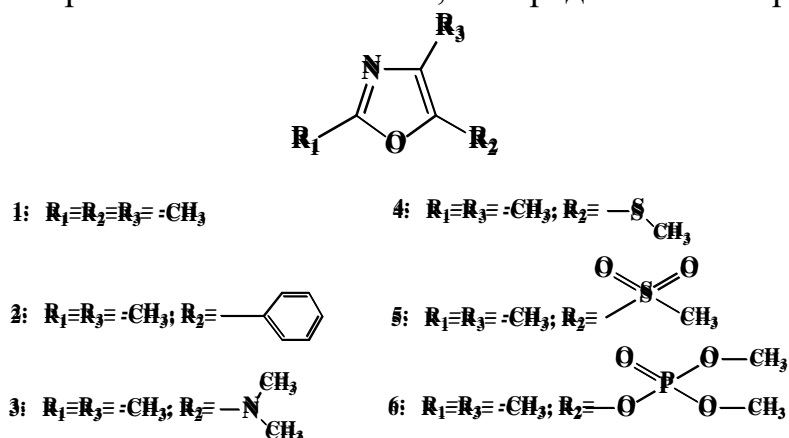


Рис. 1. Структурні формули похідних 1,3-оксазолів **1-6**

Головні характеристики молекул і комплексів (рівноважна молекулярна геометрія, розподіл заряду, енергія та форма молекулярних орбіталей) розраховані неемпіричним методом DFT/6-31 G(d,p)/wB97XD (пакет GAUSSIAN 03).

Стабільність комплексу фармакофору (1,3-оксазоли **1-6**) і біомолекули (залишки амінокислот, азотисті основи, коферментні форми вітамінів тощо) [Phar-BioM] залежить в першу чергу від просторової комплементарності обох компонент. Оскільки 1,3-оксазоли є π -спряженими молекулами, то при взаємодії з білками вони повинні переважно орієнтуватися на π -спряжені амінокислотні залишки (фенілаланін, тирозин, триптофан). Двокоординований атом азоту молекул **1-6** з неподіленою парою електронів може формувати водневі зв'язки з групами $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, які теж стабілізуватимуть комплекси з біомолекулами.

В даній роботі будемо розглядати комплекс [Phar-BioM], сформований за механізмом π -стекової взаємодії та утворенням водневих зв'язків (комплекс [H-BioM]). Також розглянемо енергію стабілізації комплексу, яка прямо залежить від хімічної будови молекули субстрату, особливо від природи замісника в ядрі 1,3-оксазолу (сполуки **1-6**). Для прикладу на рис. 2 показані такі типи взаємодії для 5-фенілзаміщеного 1,3-оксазолу **2**.

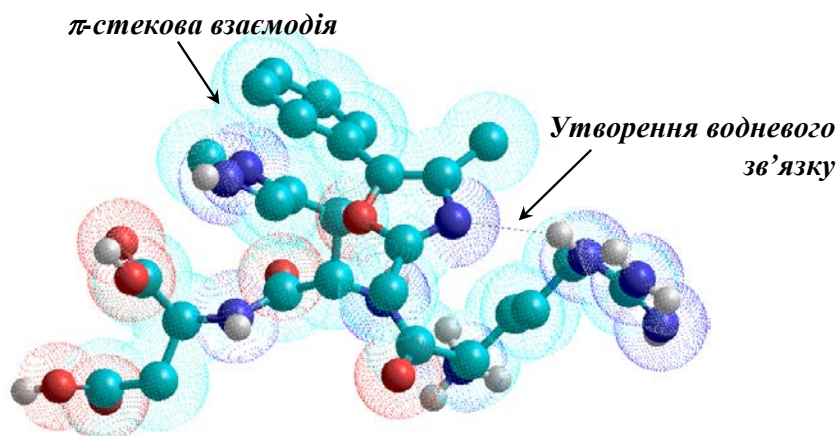


Рис. 2. Схема можливих взаємодій в комплексі [Phar-BioM]

В методах молекулярному докінгу утворення комплексів моделюється взаємодією фармакофорів з цілісними біологічними молекулами – білками, нуклеїновими кислотами. В пофрагментному ж наближенні взаємодії в комплексах [Phar-BioM] можуть бути змодельовані як елементарні взаємодії між фармакофором (1,3-оксазоли **1-6**) та відповідним фрагментом біологічної молекули.

Стекова взаємодія залежить від донорно-акцепторних властивостей фармакофору, які задаються розташуванням його фронтальних орбіталей.

Залежність верхньої заповненої молекулярної орбіталі (ВЗМО) та нижньої вакантної молекулярної орбіталі (НВМО) від донорності та акцепторності замісників в 5-му положенні 1,3-оксазолів **1-6** показано на рис. 3.

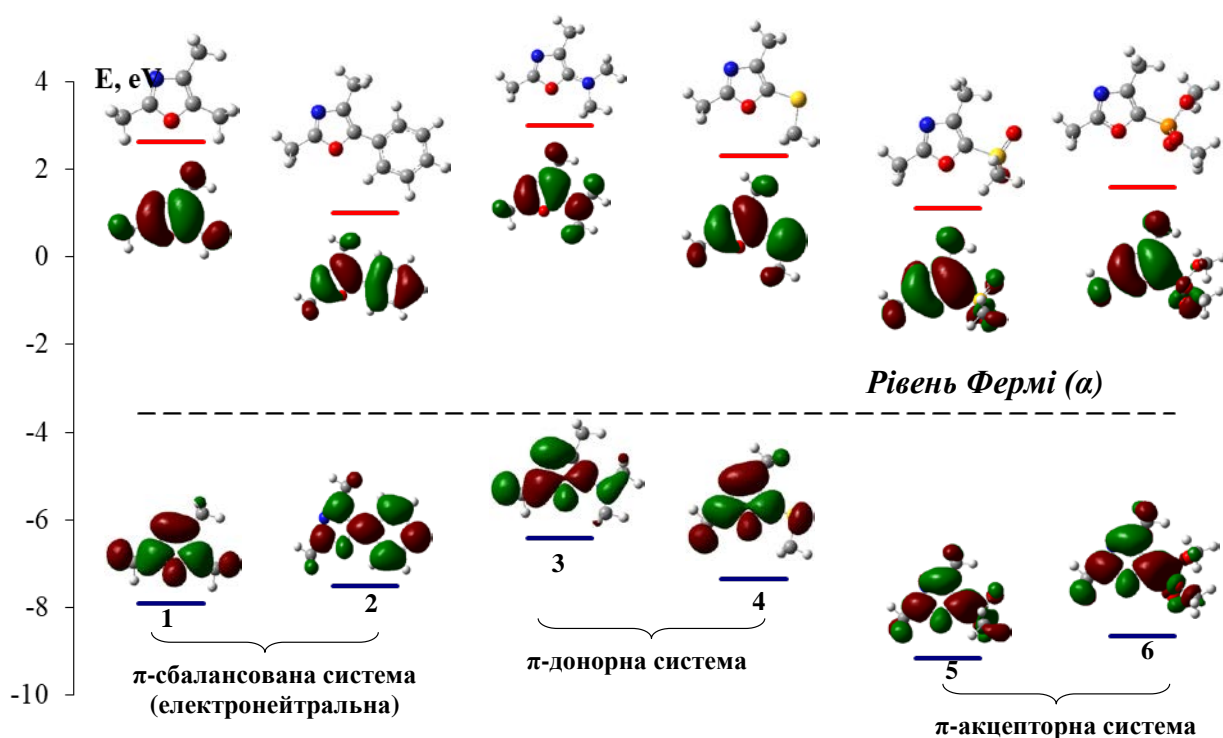


Рис. 3. Розташування фронтальних рівнів в заміщених оксазолах **1-6**

Раніше [11] було запропоновано донорно-акцепторний параметр ϕ_0 , який відображає відносне розташування фронтальних рівнів:

$$\phi_0 = (\epsilon_{\text{HВМО}} - \alpha) / (\epsilon_{\text{HВМО}} - \epsilon_{\text{ВЗМО}})$$

де α - енергія незв'язаної орбіталі (т.з. рівень Фермі π -електронів). Для заміщених 1,3-оксазолів **1-6** розраховані значення ϕ_0 наводяться в табл. 1.

Таблиця 1

Електронні характеристики заміщених 1,3-оксазолів **1-6**

заміщений 1,3-оксазол	Енергія (МО), eВ		Δ	ϕ_0
	ВЗМО	НВМО		
1	-7,89	2,63	10,52	0,59
2	-7,51	1,00	8,51	0,54
3	-6,54	3,03	9,57	0,69
4	-7,34	2,32	9,66	0,61
5	-9,14	1,11	10,25	0,46
6	-8,66	1,58	10,24	0,50

З табл. 1 видно, що введення фенільного замісника в положення 5 (молекула **2**) приводить до зменшення донорних властивостей, $\phi_0 = 0,54$. Навпаки, сильні донорні замісники, $-N(CH_3)_2$ та $-SCH_3$ (сполуки **3** і **4**), значно підвищують донорно-акцептний параметр: $\phi_0=0,69$ і $\phi_0=0,61$ відповідно.

Утворення комплексу 1,3-оксазолів **1-6** за механізмом π - π -взаємодії моделювалось взаємним розташуванням відповідного гетероциклу з модельним фенілаланіном (замість амінокислотного фрагменту метильна група); така модельна молекула (фен-СН₃) має дещо підвищену донорність внаслідок метильного замісника, але в цілому не впливає на енергію стабілізації комплексу.

Енергія зв'язування у комплексах [Phar-BioM] була оцінена як різниця між загальною енергією комплексу та його компонентами:

$$E_{\text{зв'яз}} = E_{\text{компл}} - E_{\text{комп1}} - E_{\text{комп2}}$$

де $E_{\text{компл}}$ – енергія оптимізованого комплексу, $E_{\text{комп1,2}}$ – енергії оптимізованих компонентів. Обчислені енергії зв'язування приведені в табл. 2.

Таблиця 2

Енергії зв'язування у комплексах [фен-СН₃–оксазол], де оксазолу відповідають 1,3-оксазоли **1-6**

фен-СН ₃ + 1,3-оксазоли 1-6	Енергія (E), атомні одиниці		ΔE , ккал/моль
	1,3-оксазол	комплекс	
[фен-СН ₃ –оксазол 1]	-363,93231977	-635,42742188	7,85
[фен-СН ₃ –оксазол 2]	-555,61077045	-827,10721231	8,69
[фен-СН ₃ –оксазол 3]	-458,55052915	-730,04435521	7,05
[фен-СН ₃ –оксазол 4]	-762,09212099	-1033,58631536	7,28
[фен-СН ₃ –оксазол 5]	-912,43542885	-1183,93242456	9,04
[фен-СН ₃ –оксазол 6]	-970,82108144	-1242,32081867	10,76
фен-СН₃	-280,1864419		

Примітка: ΔE – енергія зв'язування

Аналіз даних таблиці 3 показує, що найстабільнішими є комплекси білків, збагачених фенілаланіном, з 1,3-оксазолами **5** і **6**, які містять акцепторні замісники в 5-му положенні оксазольного кільця, і менш стабільні із заміщеними 1,3-оксазолами **1** та **2**. Стабільність комплексів з білками зменшується при введенні донорних замісників в положення 5 молекули 1,3-оксазолу (сполуки **3**, **4**).

При моделюванні комплексоутворення за механізмом водневого зв'язку як модель донора атома водню було використано СН₃-NH₂. Аналогічно було проведено розрахунки комплексоутворення для 1,3-оксазолів **1-6** з СН₃-NH₂; результати приведено в табл. 3.

З наведених розрахунків видно, що залежність енергії стабілізації комплексу [СН₃-NH₂–оксазол] (табл. 3) від донорно-акцепторної природи спряжених замісників в оксазолі має таку ж тенденцію, як і у випадку стекової взаємодії в комплексі [фен-СН₃–оксазол] (табл. 2).

Таблиця 3

Енергії зв'язування комплексів [CH₃-NH₂-оксазол] між оксазолами 1-6 і модельним CH₃-NH₂

CH ₃ -NH ₂ + 1,3-оксазоли 1-6	Енергія (Е), атомні одиниці		ΔЕ, ккал/ моль	l, Å	
	оксазол				комплекс
	Енергія	Z	Енергія		
[CH ₃ -NH ₂ -оксазол 1]	-363,93231977	-0,486	-459,77872132	-9,48	2,142
[CH ₃ -NH ₂ -оксазол 2]	-555,61077045	-0,492	-651,45416140	-7,59	2,106
[CH ₃ -NH ₂ -оксазол 3]	-458,55052915	-0,488	-554,39444862	-7,92	2,112
[CH ₃ -NH ₂ -оксазол 4]	-762,09212099	-0,476	-857,93910963	-9,85	2,235
[CH ₃ -NH ₂ -оксазол 5]	-912,43542885	-0,474	-1008,27508467	-5,25	2,181
[CH ₃ -NH ₂ -оксазол 6]	-970,82108144	-0,482	-1066,66300507	-6,67	2,174
CH ₃ -NH ₂	-95,83129124				

Примітка: ΔЕ – енергія зв'язування, Z – заряд на атомі нітрогену 1,3-оксазолу; l – довжина водневого зв'язку.

Таким чином, методом пофрагментного підходу можна оцінити загальну біологічну афінність будь-якого фармакофору до біомолекули за його геометричною відповідністю та енергією зв'язку утвореного комплексу [Phar-BioM].

Література

1. Kakkar S., Narasimhan B. A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives. *BMC Chemistry*. 2019. Vol. 13. P. 171-195.
2. Sasse F., Steinmetz H., Schupp T., et al. Argyrins, immunosuppressive cyclic peptides from myxobacteria i. production, isolation, physico-chemical and biological properties. *The Journal of Antibiotics*. 2002. Vol. 55. P. 543-551.
3. Cameron D.M., Thompson J., March P.E., Dahlberg A.E. Initiation factor IF2, thiostrepton and micrococin prevent the binding of elongation factor G to the *Escherichia coli* ribosome. *Journal of Molecular Biology*. 2002. Vol. 319. P. 27-35.
4. Kachaeva M.V., Kornienko A.N., Prokopenko V.M., et al. *In vitro* activity of novel 1,3-oxazole derivatives against human papillomavirus. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Science*. 2017. Vol. 9, № 4. P. 111-118.
5. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Hartline C.B., et al. *In vitro* activity of novel derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylate and 1,3-oxazole-4-carbonitrile against human cytomegalovirus. *Medicinal Chemistry Research*. 2018. Vol. 28, № 8. P. 1205-1211.
6. Zhang H.Z., Zhao Z.L., Zhou C.H. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 144. P.444-492.

7. Kachaeva M.V., Hodyna D.M., Semenyuta I.V., et al. Design, synthesis and evaluation of novel sulfonamides as potential anticancer agents. *Computational Biology and Chemistry*. 2018. Vol. 74. P. 294-303.

8. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Demydchuk B.A., et al. 4-Cyano-1,3-oxazole-5-sulfonamides as novel promising anticancer lead compounds. *International Journal of Current Research*. 2018. Vol. 10, № 5. P. 69410-69425.

9. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. Synthesis, characterization, and *in vitro* anticancer evolution of 2-substituted 5-arylsulfonyl-1,3-oxazole-4-carbonitriles. *Medicinal Chemistry Research*. 2019. Vol. 28, № 1. P.71-80.

10. Semenyuta I., Kovalishyn V., Tanchyk V., et al. 1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: computer modeling and experimental study. *Computational Biology and Chemistry*. 2016. Vol. 65. P. 8-15.

11. Kachaeva M. V., Obernikhina N. V., Veligina E. S., et al. Estimation of biological affinity of nitrogen-containing conjugated heterocyclic pharmacophores. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. Vol. 55, № 4-5. P. 448-454.

Кузів Я.Б. 116
Лагута І.В. 121
Лендєл В.Г. 42
Логвиненко І.Г. 125
Мельникова С.Л. 197
Мержиєвський Д.О. 130
Мишак В.Д. 214
Мітюхін О.П. 7, 24, 96
Мужев В.В. 214
Музичка Л.В. 17, 138
Музичка О.В. 65, 73
Ніколайчук А. 247
Оберніхіна Н.В. 45
Овчаров В.І. 191
Осадчук Т.В. 130, 141
Очеретнюк А.Д. 82
Павлюк О.В. 220
Панчишин С.Я. 31
Пертко О.П. 228
Пільо С.Г. 7, 24, 45, 169
Полункін Є.В. 197
Решетник М. 247
Робота Л.П. 252
Савельєв Ю.В. 252
Сафронов О.І. 234
Семиног В.В. 214
Синенко В.О. 155
Сірик О.М. 214
Сливка М.В. 42
Смолій О.Б. 17, 138
Соколова Л.О. 191
Соломянний Р. М. 159
Ставинська О.М. 121
Старокадомський Д. 247
Танчук В.Ю. 73
Тарасенко К.В. 12
Ткаченко О. 247
Ткаченко Т.В. 175
Травінська Т.В. 252
Фальченко З.В. 191, 209
Феськов І.О. 164
Фрасинюк М.С. 65
Циганкова В.А. 169
Чумаченко С.А. 91, 155, 159
Шабликін О.В. 52, 73, 96, 130
Шевченко Н.М. 130
Шибирин О.В. 141
Штомпель О.І. 169
Шульга С. 247
Яремчук І.О. 138