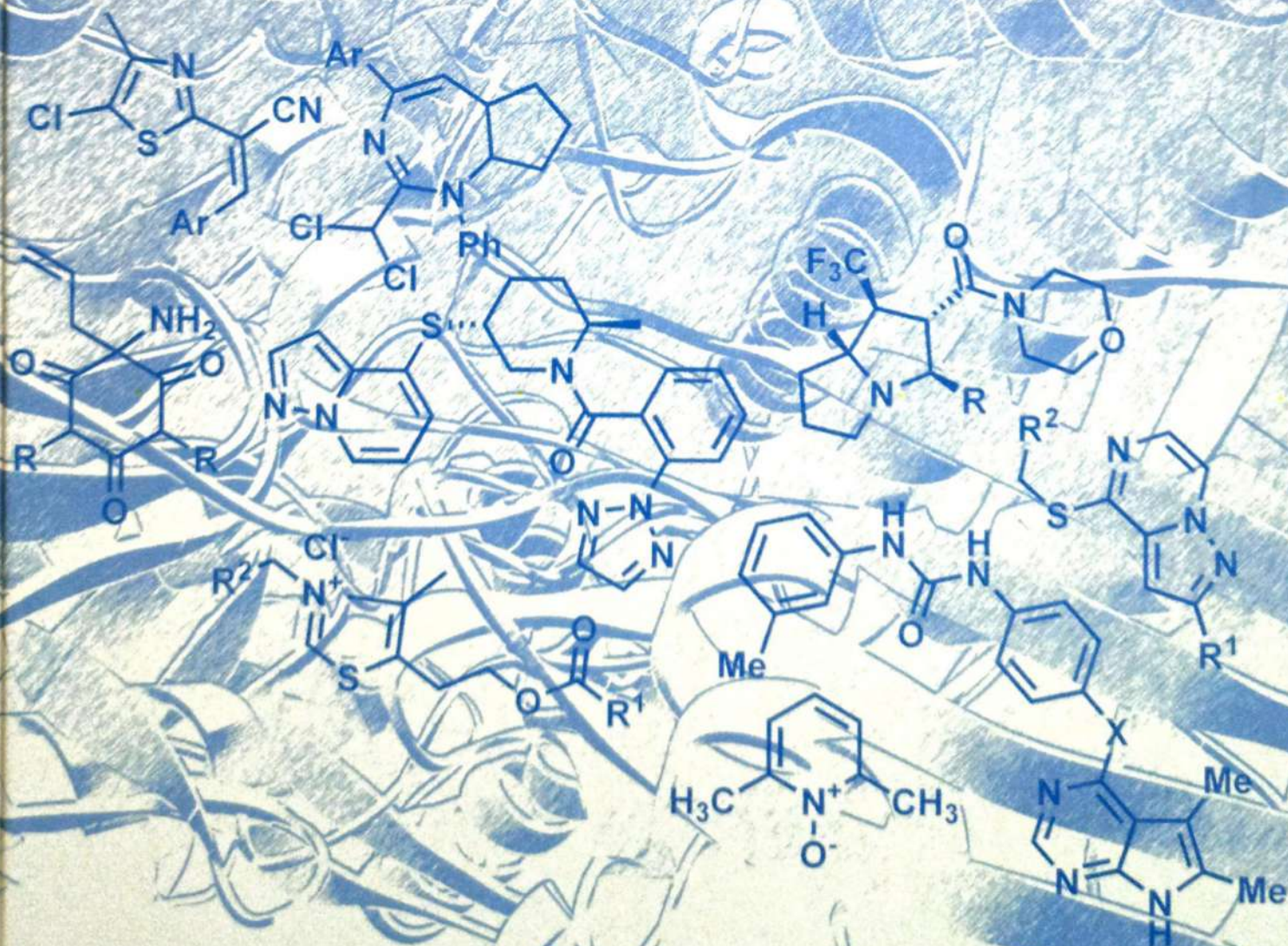


СИНТЕЗ І БІОАКТИВНІСТЬ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ



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

**СТРАТЕГІЯ СИНТЕЗУ І БІОАКТИВНІСТЬ
АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ
СПОЛУК**

**За редакцією
А.І. Вовка**

**Київ
Інтерсервіс
2021**

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ФРАГМЕНТАМИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ МОЛЕКУЛ

Є.С. Велігіна, Н.В. Оберніхіна, М.В. Качаєва,
О.Д. Качковський

Спряжені гетероциклічні системи добре відомі як біологічно активні сполуки [1-2], що можуть впливати на клітинний метаболізм як протипухлинні [3-5], противірусні [6, 7], нейролептичні [8] лікарські препарати, інгібітори протеїнкіназ [9, 10], імуносупресори [11, 12] фактори впливу на трансляцію РНК [13].

Азотовмісні π -спряжені гетероцикли є цікавими фрагментами для дизайну нових перспективних молекул на ранніх стадіях розробки лікарських засобів. Відомим є підхід FBDD (fragment-based drug discovery), який реалізується за стратегією їх скринінгу проти макромолекулярних мішеней (зазвичай пептидів), що мають клінічне значення [14-16].

Велика увага приділяється вивченню фармакологічного потенціалу азотовмісних гетероциклів на основі оксазолу зі спряженими донорними і акцепторними замісниками [17-19], а також біциклічним оксазольним похідним з розширеною π -системою за рахунок конденсації з іншими π -спряженими аренами [20-22]. Найпростіший метод – встановлення зв'язку структури і активності (quantitative structure-activity relationships – QSAR) [23, 24]. Зокрема, з використанням такого підходу було показано, що деякі нові похідні 1,3-оксазолу можуть інгібувати активність клітин різних ракових ліній [25, 26], а порівняння з результатами досліджень *in vitro* дозволило встановити хорошу кореляцію між хімічною будовою молекул та їх біоактивністю [19, 27, 28].

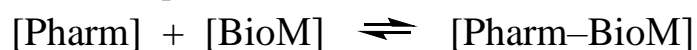
Теоретичне моделювання дає можливість дослідження механізму біологічної активності. Аналіз змодельованої взаємодії похідних оксазолів з білковими мішенями (активний центр ферменту, рецептори) показує, що взаємодія відбувається між фармакофорними центрами і окремими фрагментами біомолекул, до складу амінокислотних залишків яких входять такі функціональні групи як

ОН, –SH, –NH₂, що мають активний протон, зв'язаний з гетероатомом, а відтак можуть утворювати водневі зв'язки [20, 22, 29].

Традиційні методи молекулярного докінгу розглядають загальну взаємодію потенційних фармакофорів з біологічними молекулами. При цьому важливим є деталізація подібної взаємодії з конкретним фрагментом поліпептидного ланцюга, зокрема, врахування характеристик хімічної будови та електронного стану молекул, що стосується фармакофорів на основі азотистих спряжених гетероциклів. Недавно запропонований пофрагментний підхід [18, 30] відкриває шлях до точнішого врахування взаємодії фармакофорів з біомолекулами і кількісно враховує донорно-акцепторну здатність спряжених гетероциклів, ґрунтуючись на відносному розташуванні фронтальних молекулярних рівнів та рівнів неподілених пар.

Розглянуто комплексний підхід в рамках *in silico* дослідження взаємозв'язку між хімічною будовою оксазолу та його анельованих гетероаналогів з біологічною афінністю: підхід, названий нами пофрагментним (fragment-to-fragment approach), оскільки в ньому детально враховується взаємодія фрагментів фармакофора з фрагментами біологічної мішені білкової природи при утворенні стабільного комплексу між ними; при цьому використовуються надійні неемпіричні квантово-хімічні методи.

Показником взаємодії двох молекул – молекули фармакофора [Pharm] і біологічної молекули [BioM], є формування стабільного комплексу [Pharm–BioM].



Стабільність комплексу залежить як від зовнішніх умов [31], так і від хімічної будови обох компонент: [Pharm] та [BioM]. Саме можливість утворення комплексу та його стабільність в залежності від хімічної будови і буде розглядатися. При цьому також припускається, що обидві компоненти і утворений комплекс є нейтральними, тобто ніякого перерозподілу електронів при комплексоутворенні не відбувається. Подібна задача вирішується і методом молекулярного докінгу: при подальшому пофрагментному підході загальна взаємодія деталізується на окремі взаємодії і акцент робиться на залежності цих складових від хімічної будови взаємодіючих компонент.

7.1. Хімічна будова молекул та методологія квантово-хімічного моделювання

Як найпростіші модельні азотисті спряжені гетероцикли обрано оксазол та його гетероаналоги **7.1**, а також біциклічні молекули, отримані шляхом розширення спряженої системи при конденсації 1,3-оксазольного циклу з бензеновим **7.2** чи піридиновим циклом: 4 можливих ізомери **7.3-7.6**, їхні хімічні формули представлені на рис. 7.1.

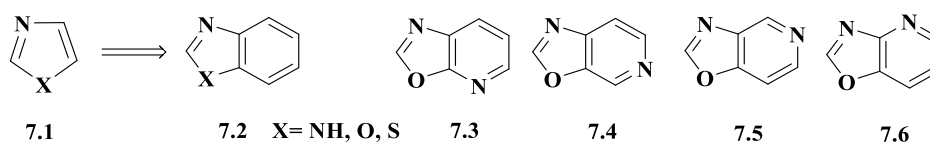


Рис. 7.1. Хімічні формули модельних молекул

Досліджено вплив на стабільність комплексу [Pharm–BioM] природи гетероатома X (X = NH, O, S) та розширення загальної системи π -спряження при переході від оксазольного циклу **7.1** (X = O) до анельованих похідних **7.2-7.6**. Насамперед, оцінено зміну енергій фронтальних орбіталей (а, отже, донорно-акцепторні властивості) і розташування неподіленої пари електронів (lone electron pairs – LEP) у двокоординованих атомів Нітрогену, за рахунок якої можуть утворюватися водневі зв'язки. Також порівняно вплив атому Нітрогену в різних положеннях піридинового циклу молекул **7.3-7.6**.

Реальні молекули фармакофорів містять, як правило, крім основної гетероциклічної платформи, як спряжені, так і неспряжені замісники. Роль неспряжених замісників полягає в підвищенні розчинності, здатності проникнення через мембрану клітини тощо. В той час, замісники, що містять власну π -спряжену систему (як, наприклад, феніл, піридин) або принаймні один π -електронний центр (гетероатоми –O–, –S–, –N< з парою електронів) можуть бути включені в загальну систему спряження платформи як фрагменти спряження. В останньому випадку такі замісники, залежно від їх природи, суттєво впливають на електронні характеристики фармакофора, зокрема, на його донорно-акцепторні властивості. В Національному інституті раку (штат Меріленд, США) проводились дослідження *in vitro* згідно з терапевтичною програмою розвитку DTP [32-34], які показали, що такі

донорні замісники як $-N(R_1R_2)$ чи $-SR$ фармакофорів, похідних 1,3-оксазолу, зменшують інгібувальний вплив на ріст ракових клітин різних ліній, а акцепторні замісники $-SO_2R$ підвищують інгібувальну дію фармакофорів на ці ж лінії ракових клітин [5, 17, 19]. Водночас показано, що при введенні такого об'ємного замісника, як фенольний цикл, величина якого співмірна з оксазольним циклом, зв'язування в комплексі фармакофора з фрагментом біомолекули може відбуватися як через оксазольний цикл, так і через фенольний замісник [18, 20].

На основі платформи оксазолу можуть бути побудовані нові фармакофорні системи з більш широкою системою спряження. В попередніх роботах [5, 17] було досліджено 2 головних типи розширення системи π -електронів: аелювання додатковими спряженими циклами та введення спряжених замісників. Зокрема, в статті [17] було встановлено, що приєднання до п'ятичленного азотистого циклу бензольного кільця, змінюючи енергії фронтальних молекулярних орбіталей (верхньої заповненої МО та нижньої вакантної МО), суттєво зменшує донорні властивості п'ятичленного гетероцикла; при аелюванні ще одним бензольним циклом тенденція зберігається, проте електронний ефект значно менший.

Звичайно, молекули **7.1-7.6** можуть містити як спряжені, так і неспражені замісники. Вплив спряжених замісників було детально досліджено як експериментально [5], так і за допомогою моделювання [17]. Було встановлено, що розширення спряженої системи фармакофора за рахунок введення фенільного замісника з власною розгалуженою системою (яка містить 6 π -електронів і спряжена з основним гетероциклом так, що молекула залишається планарною) теж зменшує донорність, проте кількісно вплив такої зміни хімічної будови фармакофора значно менший [17].

Серед інших спряжених замісників досліджувалось введення акцепторних і донорних замісників: як одноцентрових, так і таких, що містять кілька π -центрів. Зокрема, було показано, що такі донорні замісники як $-NR_2$ чи $-SR$ групи зменшують інгібувальний вплив на ріст ракових клітин різних ліній при *in vitro* дослідженнях через значне підвищення енергії фронтальних рівнів. Введення ж акцепторного замісника $-SO_2R$ супроводжується підвищенням інгібувальної дії на ріст ракових клітин різних ліній при *in vitro* дослідженнях відповідного фармакофора через значне зменшення енергії фронтальних рівнів [17].

У таблиці 7.1 представлено деякі дані щодо протипухлинної активності синтезованих сполук [5, 17, 19] на основі модельних оксазолів **7.1** з донорними ($-SR$), акцепторними ($-SO_2R$) та нейтральними ($-CH_3$) замісниками, а також їх теоретичні характеристики.

Таблиця 7.1

Протипухлинна активність оксазолів **7.1** та їх теоретичні характеристики

Властивість		похідні оксазолу 7.1		
		донорний замісник	нейтральний замісник	акцепторний замісник
Топологічний індекс ϕ_0		0,69	0,54	0,46
Комплекс [Pharm–BioM] π -стекова взаємодія	пофрагментний підхід, E, ккал/моль	-7,1	-8,7	-9,0
Комплекс [Pharm–BioM] [НВ]-зв'язки	пофрагментний підхід, E, ккал/моль	-7,9	-7,6	-5,3
Протипухлинна активність (концентрації однієї дози, відсоток (%) зростання) [19]	Melanoma (MALME-3M)	111,6	60,1	-88,9
	Leukemia (CCRF-CEM)	84,8	2,7	-33,3
	non small cell lung cancer (NCI-H522)	91,5	17,5	-83,9
	Ovarian cancer (OVCAR-3)	111,3	42,3	-93,5
	Renal cancer (ACHN)	104,2	60,7	-99,4
	Colon cancer (HCT-116)	98,6	53,4	-96,5

Як видно з таблиці 7.1, найбільше пригнічення виявляли похідні оксазолу **7.1** з акцепторним замісником у положенні 5. Більш детальний аналіз похідних оксазолу **7.1** з донорним замісником у положенні 5 показує, що заміна акцепторного замісника на донорний має протилежний ефект на пригнічення росту для всіх ліній ракових клітин, тобто протиракова активність помітно знижується. Виходячи з вищезазначеного, можна припустити, що похідні оксазолів з акцепторними замісниками утворюють стабільні [Pharm–BioM]

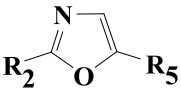
комплекси завдяки π -взаємодії із залишками амінокислот певних регуляторних білків, які додатково стабілізуються [Н-В]-взаємодіями.

Крім досліджень різниці між донорними та акцепторними замісниками було також встановлено, що при введенні такого об'ємного спряженого замісника як фенільна група, зв'язування фармакофора з фрагментом біомолекули (наприклад, із залишком фенілаланіну) у відповідному комплексі може відбуватися як через оксазольний цикл, так і через фенольний замісник [18].

У таблиці 7.2 представлені деякі дані щодо протипухлинної активності похідних оксазолу **7.1** з фенільними замісниками у положенні 2 та 5 [18, 19] та їх теоретичні характеристики з пофрагментним підходом квантово-хімічного моделювання.

Таблиця 7.2

Протипухлинна активність похідних оксазолу **7.1** з фенільними замісниками, та їх теоретичні характеристики

Властивість		похідні оксазолу 7.1				
						
		R ₂	Me	Ph	Me	Ph
		R ₅	Me	Me	Ph	Ph
Топологічний індекс ϕ_0			0,472	0,454	0,436	0,433
Комплекс [Pharm–BioM]	пофрагментний підхід, E, ккал/моль		-12,18	-12,4 ^a	-12,7 ^a	-11,6 ^a
π -стекова взаємодія				-10,9 ^b	-9,9 ^b	-7,9 ^b
Комплекс [Pharm–BioM]	пофрагментний підхід, E, ккал/моль		-9,11	-12,08	-13,34	-11,70
[НВ]-зв'язки						
Протипухлинна активність (концентрації однієї дози, відсоток (%) зростання) [19]	Leukemia (RPMI-8226)		-	-89,2	-74,3	-75,0
	Non-Small Cell Lung Cancer (EKVX)		-	-73,1	-84,3	-85,6
Примітка: π -стекова взаємодія по оксазольному кільцю сполук (а); π -стекова взаємодія по фенільному заміснику в 2 положенні оксазольного кільця (б); π -стекова взаємодія по фенільному заміснику в 5 положенні оксазольного кільця (в)						

Як видно з таблиці 7.2, фенільні похідні оксазолу **7.1** демонструють пригнічення росту клітинної лінії EKVX (рак легенів) завдяки утворенню стабільних комплексів [Pharm–BioM], стабілізованих водневими зв'язками з регуляторними білками, які на зовнішній сфері мають вільні залишки амінокислот – донорів протонів.

Проаналізувавши пригнічення росту клітинної лінії RPMI-8226 (лейкемія), можна припустити, що утворення стабільного [Pharm–BioM] комплексу фенільні похідних оксазолу **7.1** з регуляторними білками, які мають відкриті ароматичні залишки амінокислот, відбувається за механізмом π -стекової взаємодії через фенільний замісник.

Варто зауважити, що при введенні ж неспряжених замісників, механізм взаємодії з фрагментами біомолекул, звичайно, інший; тому будемо розглядати розширення азотовмісних гетероциклічних систем лише за рахунок анелювання спряженими платформами.

Всі характеристики електронної будови всіх молекул, а також енергії взаємодії в можливих комплексах фармакофорів **7.1-7.6** з модельними фрагментами поліпептидних молекул обчислені не-емпіричним методом DFT/6-31 (d,p)/wB97XD (пакет: GAUSSIAN 03) [35].

7.2. Внутрішньомолекулярні характеристики азотовмісних гетероциклів

7.2.1. Планарність молекул та їх геометричні розміри

Згідно з квантово-хімічними розрахунками оптимізованої молекулярної геометрії, головною прикметою молекул **7.1-7.6**, як спряжених систем, є їхня жорстка планарна будова, яка не може змінитися при утворенні комплексів з фрагментами біомолекул. Усі досліджувані молекули займають порівняно невеликий простір: товщина π -електронної оболонки $\approx 3,4$ Å, тож загальний об'єм оксазольного циклу менше, ніж $6 \times 6 \times 3,5$ Å³, а біциклічних молекул – $\approx 7 \times 8,5 \times 3,5$ Å³. Заміна гетероатома X на S чи на NH₂, звичайно, трохи збільшує загальний об'єм.

Таким чином, такі спряжені молекули-фармакофори повинні ефективно взаємодіяти з одним або кількома амінокислотними залишками протеїнових фрагментів. Поскільки фармакофори **7.1-7.6** є

спряженими системами, то найбільш ефективною повинна бути взаємодія з ароматичними залишками.

7.2.2. Орбіталі неподілених пар: n-молекулярні рівні

Оскільки молекули **7.1-7.6** містять атоми двокоординованого Нітрогену, то в електронній оболонці серед вищих молекулярних рівнів з'являються, крім π -рівнів, також n-МО. Крім того, одинокі електронні пари (LEP), розташовані біля атомів Оксигену, Нітрогену та Сульфуру, сприяють утворенню водневих зв'язків [НВ]-комплексу з відповідними амінокислотними залишками. Ці енергії зв'язку, безсумнівно, залежать від положення відповідного n-рівня (орбіталі LEP). Для ілюстрації на рис. 7.2 показано форму фронтальних та кількох близьких до них орбіталей для сполук **7.1** (X=O – рис. 7.2 а, X=NH – рис. 7.2 б, X=S – рис. 7.2 с) поблизу енергетичної щілини (тобто найвища орбіталь LEP).

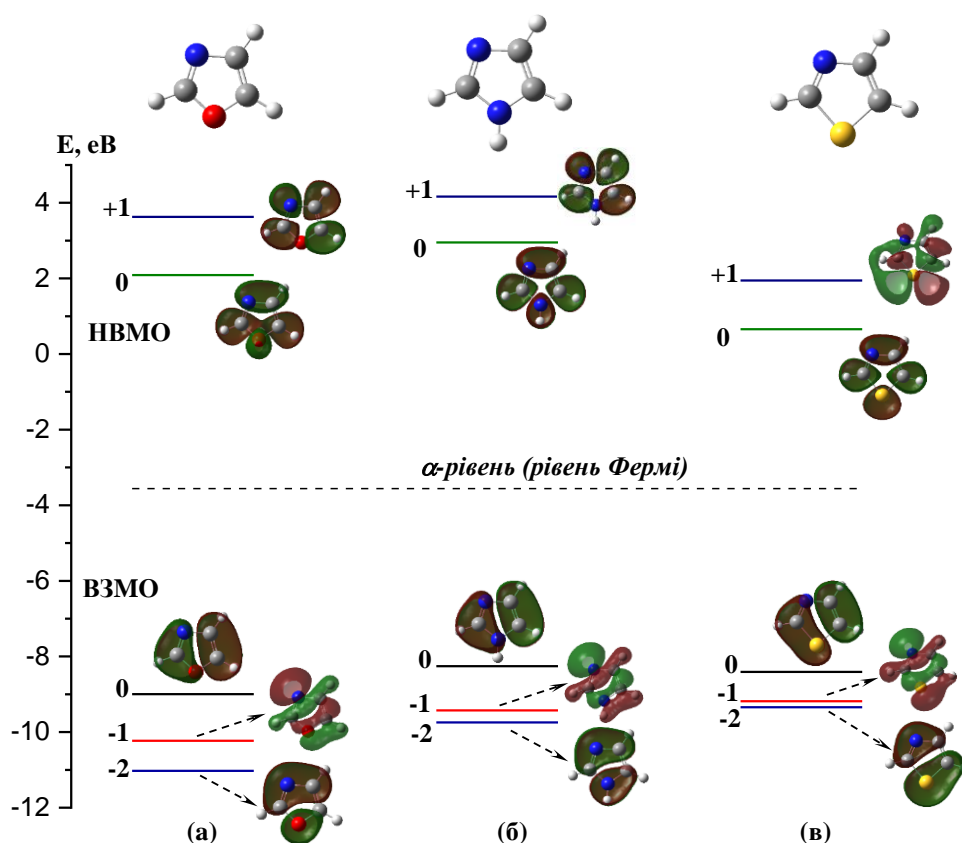


Рис. 7.2. Форма фронтальних та ближніх МО: а) **7.1**, X = O; б) **7.1**, X = NH; в) **7.1**, X = S

Квантово-хімічні розрахунки показують, що фронтальні орбіталі (верхня заповнена МО – ВЗМО та нижня вакантна МО – НВМО) у молекулах **7.1** (оксазолу, піразолу та тіазолу) належать до π -типу; природа інших верхніх заповнених МО (π - чи n -орбіталь) може змінюватися.

Як видно з рис. 7.2, заміщення атома Оксигену (сполука **7.1**, $X=O$) на групу NH або S приводить до розміщення другої n -орбіталі значно вище: 10,23 еВ, 9,43 еВ та 9,18 еВ відповідно. Слід зауважити, що в сполуках піразолу (рис. 7.2 б) та тіазолу (рис. 7.2 в) ВЗМО-2 знаходиться дуже близько до n -МО (ВЗМО-1), різниця в енергії між ВЗМО-1 та ВЗМО-2 дуже незначна: 0,32 еВ та 0,16 еВ, відповідно. В той же час у молекулі оксазолу (рис. 7.2 а) різниця між n -МО (ВЗМО-1) та ВЗМО-2 достатньо значна, 0,8 еВ. Таке розташування МО буде безпосередньо впливати на можливість утворення водневих зв'язків із відповідними амінокислотними залишками в молекулах білка.

У молекулі оксазолу електронний перехід з n -МО, який бере участь в утворенні водневих зв'язків, має бути більш чітким, без можливих перекривань з ВЗМО-2, на відміну від молекул піразолу або тіазолу.

Тому в подальшому було досліджено форму фронтальних та кількох близьких до них орбіталей для анелюваних похідних оксазолу **7.2** ($X = O$) та **7.4**. Як видно з рис. 7.3, розширення системи оксазолу **7.1** при анелюванні бензольним циклом веде до появи високо розташованих π -МО, так, що рівень неподіленої пари опиняється нижче – ВЗМО-2, причому n -МО взаємодіє з σ -орбіталами. Анелювання акцепторним піридиновим циклом зміщує рівні, але одночасно з'являється ще один n -рівень неподіленої пари двокоординованого атома Нітрогену піридинового циклу. Обидва рівні взаємодіють і розщеплюються так, що один n -рівень – ВЗМО-1 (N -піридинового циклу), другий – ВЗМО-3 (N -оксазольного циклу).

Можна припустити, що енергія n -МО повинна впливати на енергію зв'язування в комплексах при формуванні водневих зв'язків так, що для похідних молекули **7.4** можливе утворення комплексів як по атому Нітрогену оксазольного фрагменту, так і по атому Нітрогену піридинового фрагменту, або по двом атомам Нітрогену одночасно. Такі можливі механізми утворення [НВ]-комплексів і буде розглянуто пізніше.

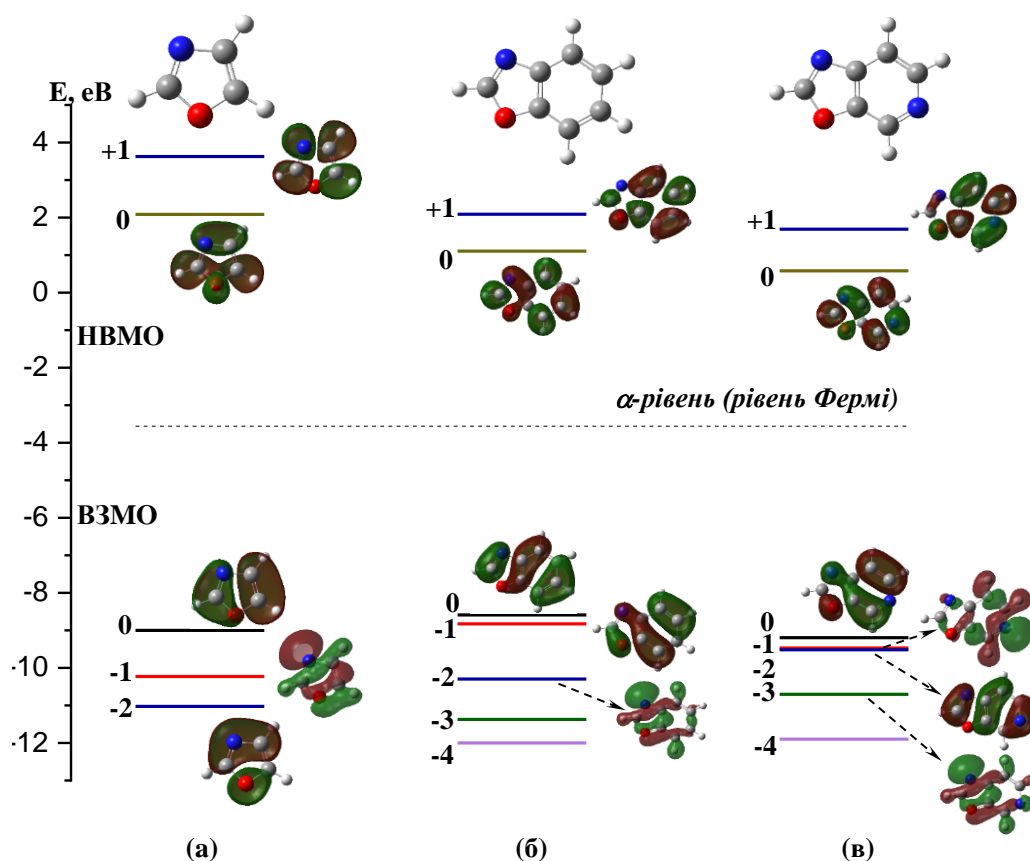


Рис. 7.3. Форма фронтальних та ближніх МО: а) 7.1, X = O; б) 7.2, X = O; в) 7.4

7.2.3. Індекс ϕ_0 – кількісна характеристика донорно-акцепторних властивостей

Згідно з результатами молекулярного докінгу [25-27], спряжені молекули оксазолу та його похідних 7.1-7.6 можуть формувати стабільні комплекси [Pharm–BioM] з пептидними фрагментами, в тому числі з ароматичними залишками амінокислот. Це свідчить про суттєвий вклад стекової взаємодії між π -системами обох компонент такого комплексу. Можна припустити, що даний вклад в біологічну активність повинен бути зв'язаний з донорно-акцепторними властивостями компонент комплексу. Логічно, що найбільший вклад вносять фронтальні орбіталі ВЗМО та НВМО. Їх енергії часто й використовуються для оцінки донорно-акцепторних властивостей, а отже і біологічної афінності [17, 36, 37]. Вплив зміни природи гетероатому X в молекулах 7.1, 7.2 та положення атома Нітрогену в ізомерах 7.3-7.6 на положення фронтальних рівнів приведено в таблиці 7.3.

Афінність сполук **7.1-7.6**

Сполука	X	Енергія МО, eV		Δ	φ_0
		ВЗМО	НВМО		
7.1	NH	-8,12	2,59	10,71	0,574
	O	-8,86	1,67	10,53	0,497
	S	-8,27	0,64	8,91	0,471
7.2	NH	-8,05	1,34	9,39	0,522
	O	-8,54	0,88	9,42	0,471
	S	-8,42	0,79	9,21	0,472
7.3	-	-8,90	0,37	9,27	0,423
7.4	-	-9,13	0,33	9,46	0,411
7.5	-	-9,02	0,69	9,71	0,437
7.6	-	-8,89	0,34	9,23	0,422
	Полієн	-6,21	-0,91	5,30	0,500
Примітки: $\Delta = E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}$; $\alpha = -3,56$ eV [38]					

З таблиці 7.3 видно, що найбільш чутливою до зміни гетероатома X (сполуки **7.1-7.2**), до анелювання та до ізомеризації (сполуки **7.3-7.6**) виявилась НВМО. При переході від гетероаналогів оксазолу **7.1** до відповідних анелюваних похідних змінюється також і величина енергетичної щілини (Δ). Більш важливим для характеристики донорно-акцепторних властивостей є розташування енергетичної щілини (чи обох фронтальних енергетичних рівнів) відносно положення нез'язуючого рівня (або рівня Фермі) π -електронів. Вперше оцінювати донорно-акцепторні властивості фрагментів молекул (кінцевих груп в катіонних поліметинових барвниках) за допомогою відносного розташування фронтальних рівнів було запропоновано в роботі [39]. Пізніше даний підхід було розширено для нейтральних спряжених молекул [37, 40]. Даний параметр φ_0 кількісно обчислюється через енергії фронтальних МО і енергію незв'язуючого рівня α за допомогою формули (7.1):

$$\varphi_0 = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \alpha) / \Delta \quad (7.1)$$

Для нейтральних спряжених вуглеводнів (довгих незаміщених полієнів чи аценів) рівень Фермі π -електронів знаходиться посередині енергетичної щілини; у цьому випадку донорні і акцепторні властивості взаємно збалансовані і, відповідно, $\varphi_0 = 0,5$, тобто

енергетична щілина розташована симетрично стосовно уявного незв'язуючого рівня α [36-38]. Якщо ж енергетична щілина зсунута вгору, то таке розташування фронтальних рівнів вказує на переважно донорний характер спряженої молекули. І навпаки, якщо параметр $\varphi_0 < 0,5$ і щілина зміщена вниз, то молекула є за визначенням акцептором.

Варто відзначити, що енергії МО (відповідно, і донорно-акцепторні властивості) можуть бути знайдені експериментально, наприклад, за допомогою фотоелектронних спектрів, а енергетична щілина – за допомогою спектрів поглинання; такий підхід був використаний для оцінки енергії незв'язуючого рівня (рівня Фермі π -електронів) [38]. Обчислені значення параметра φ_0 , енергії НВМО і ВЗМО для досліджуваних сполук **7.1-7.6** зібрано в таблиці 7.3.

Аналіз приведених даних показує, що для піразольного циклу (**7.1**, $X = NH$) $\varphi_0 = 0,574$, в той час як заміна гетероатома X не тільки знижує енергію НВМО, а й зменшує індекс донорності, так що $\varphi_0 < 0,5$, особливо, для тіазола (**7.1**, $X = S$).

Анелювання, а отже розширення π -спряженої системи знижує, насамперед, енергію НВМО; тому така зміна хімічної будови зменшує параметр φ_0 . Найбільш чутливим до анелювання, як видно з таблиці 7.3, є піразол: при анелюванні ефект $\Delta\varphi_0 = 0,052$; значно менший ефект при анелюванні оксазолу – $\Delta\varphi_0 = 0,026$; а для тіазолу він мінімальний – $\Delta\varphi_0 = 0,001$. Тобто, чутливість зміни донорності тим більша, чим більша донорність.

Заміна СН-групи на ізовалентний і більш електронегативний двокоординований атом Нітрогену супроводжується падінням донорних властивостей, і для всіх ізомерів **7.3-7.6** $\varphi_0 < 0,5$, тобто завдяки анелюванню піридиновим циклом похідні оксазолу стають акцепторами. Для всіх чотирьох можливих ізомерів індекс φ_0 змінюється мало: $\varphi_0 \approx 0,42 \pm 0,01$.

Зміна донорно-акцепторних властивостей спряжених молекул повинна, безсумнівно, проявлятися в зміні енергій зв'язування в комплексах [Pharm–BioM].

7.3. Можливі взаємодії модельних гетероциклів з фрагментами біомолекул

Під біологічною афінністю будь-якого фармакофора будемо вважати здатність молекули ефективно взаємодіяти з певним фрагментом біомолекули, так що при цьому фармакофор (Pharm) і біомолекула (BioM) можуть генерувати стабільний комплекс: [Pharm–BioM]; саме при утворенні такого комплексу і може виникати фармакологічний ефект. Афінність залежить від геометричної компліментарності фармакофора та біомолекули та від енергії їх стабілізації. Вище було показано, що молекули **7.1-7.6** займають порівняно невеликий об'єм, а, отже, вони можуть більш ефективно взаємодіяти тільки з окремими фрагментами біомолекул. Подібно до ідеї, висловленій в роботах [14-16], молекулу фармакофора можна розглядати як систему, що складається з окремих визначальних фрагментів, наступним кроком можна розглядати біомолекулу як систему, яка теж складається з окремих фрагментів, співрозмірних з розмірами фрагментів фармакофора - при цьому подальша ідея полягає в оптимізації фрагментів. І надалі будемо розглядати взаємодію в комплексі [Pharm–BioM] як суму можливих взаємодій між окремими фрагментами; таким чином, пофрагментний підхід можна розглядати в рамках методу молекулярного докінгу, але з більш високою точністю необхідних квантово-хімічних розрахунків і кращою наглядністю, такою необхідною для хіміків-синтетиків.

Поza пофрагментним підходом залишаємо так звану гідрофобну взаємодію – як взаємодію з мікросередовищем. Під гідрофобною взаємодією [31] розуміють енергетичний вииграш, коли дві органічні молекули утворюють комплекс, і молекули води між компонентами немає. Енергетичний ефект буде тим більший, чим більша площа перекривання компонент комплексу. Для планарних спряжених молекул **7.1-7.6** гідрофобний ефект буде особливо значний, якщо дані молекули формуватимуть комплекси з планарними фрагментами біомолекул.

Відомо [31], що протеїни звичайно утворюють довгі поліпептидні ланцюги, зв'язані між собою численними водневими зв'язками внаслідок взаємної взаємодії фрагментів –CO-NH-, причому утворюються водневі зв'язки між протонами -NH-груп і неподіленими парами атомів одно-координованого Оксигену. Одначе, для залишків

амінокислот, що сформували поліпептидний ланцюг, можливі міжмолекулярні взаємодії і стабілізують комплекс [Pharm–BioM].

Головна особливість молекул **7.1-7.6** – це наявність в них розгалуженої системи π -електронів. Внаслідок цього вони мають планарну будову. Отже, енергетично стабільніший комплекс з найбільшим вирашем у гідрофобній взаємодії такі молекули можуть генерувати з ароматичними залишками амінокислот поліпептидного ланцюга, які теж мають планарну будову. З іншими фрагментами біомолекул вирашу від гідрофобної взаємодії не буде, оскільки електронна взаємодія спряженої системи молекул **7.1-7.6** з неспряженими залишками амінокислот (за рахунок сил Ван-дер-Ваальсівського відштовхування) – не є ефективною. Ми можемо припустити, що тільки комплекси з подібними фрагментами можуть стабілізуватись за рахунок гідрофобного ефекту.

Однак електронна взаємодія між спряженими системами молекул **7.1-7.6** та спряженими фрагментами біомолекул, очевидно, буде ефективною – за рахунок перекриття $2-p_z$ електронів, які формують спряжені системи: так звана π -стекова взаємодія. Стекова взаємодія між спряженими фрагментами біомолекул може давати додатковий вагомий вклад в стабілізацію комплексу [Pharm–BioM]. Серед амінокислот, які входять до складу поліпептидних ланцюгів є тільки 4 залишки зі спряженими системами: фенілаланін, тирозин, триптофан і гістидин. Такі залишки є комплементарними для молекул **7.1-7.6**, а тому їх π -стекова взаємодія повинна підвищувати біологічну активність даних молекул як фармакофорів. А отже, одна з основних відмінностей фармакофорів на основі азотистих гетероциклів **7.1-7.6** (як планарних молекул з розгалуженою π -спряженою системою) полягає в тому, що вони можуть формувати більш стабільні комплекси [Pharm–BioM].

Крім стекової взаємодії для похідних оксазолу **7.1-7.6** можливе утворення водневих зв'язків, оскільки вони містять атоми двокоординованого Нітрогену з неподіленою парою електронів: такі атоми можна трактувати як акцептори для водневих зв'язків. Неподілені пари електронів цих атомів розташовані, як видно з рис. 4.3, перпендикулярно до спряженої системи і здатні ефективно генерувати специфічні комплекси ([NB]-комплекси) із залишками амінокислот, які містять –OH, –NH₂ чи –SH групи; в [NB]-комплексах компоненти зв'язані між собою водневими зв'язками.

Отже, здатність молекул фармакофорів генерувати π -комплекси за рахунок π -стекової взаємодії, будемо надалі називати π -електронною афінністю, а здатність формувати стабільний комплекс за рахунок утворення водневих зв'язків будемо трактувати як [H-V]-афінність. Обидві складові афінності можуть бути кількісно оцінені за допомогою квантово-хімічного моделювання.

7.3.1. Молекулярний докінг

Молекулярний докінг надає, безсумнівно, багато інформації про взаємодію між лігандом та цільовою біомолекулою [24, 29]. Однак, загальний результат стикування, отриманий в результаті розрахунку, має багато місцевих мінімумів. Для розуміння механізму зв'язування сполук з біомолекулами білка проводили сліпе стикування похідних 1,3-оксазолу **7.1-7.6** на всю поверхню тубуліну [27].

Всі взаємодії відбуваються (в першому наближенні) як міжфрагментні, навіть, між окремими атомами. Відтак, логічним видається наступний крок: подібне обчислення міжфрагментних взаємодій більш вдосконаленими не-емпіричними квантово-хімічними методами, які коректно враховують особливості хімічної будови як молекули фармакофора, так і тих фрагментів біомолекул, з якими найбільш ефективно може взаємодіяти молекула при формуванні комплексу [Pharm–BioM].

У наближенні методу молекулярних орбіталей [41] взаємодія між двома електронними системами A і B може бути оцінена кількісно, в рамках теорії збурень, через відносне розташування електронних рівнів та перекриття відповідних орбіталей за допомогою формули (7.2):

$$\Delta E \approx \sum_{\mu}^A \sum_{i}^A \sum_{\nu}^B \sum_{j}^B \left[\frac{C_{i\mu} C_{j\nu}}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \right] \quad (7.2)$$

де ε_i та ε_j – енергії взаємодіючих МО; $C_{i\mu}$ та $C_{j\nu}$ – коефіцієнти орбіталей; індекси $i, \mu \in A$, в той час як індекси $j, \nu \in B$; перші дві суми враховують всі орбіталі; дві наступні суми враховують всі атоми у відповідних системах. Всі енергії обчислюються автоматично; тут ми використовуємо формулу (7.2), щоб вказати на відносне розташування рівнів окремих компонент у комплексі і на перекривання орбіталей.

7.3.2. Стекова π - π -взаємодія з ароматичними залишками амінокислот

Вище зазначалось, що для молекул **7.1-7.6** стекова π - π -взаємодія можлива тільки з ароматичними залишками амінокислот Phe, Tyr, Trp і His. Відповідно, залишки вище вказаних амінокислот, як і спряжені системи молекул **7.1-7.6**, характеризуються донорно-акцепторними властивостями, які кількісно оцінюються індексом ϕ_0 ; їх величини приведені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

Енергії фронтальних МО, індекс ϕ_0 ароматичних амінокислот

Молекула	Енергія МО, eV		Δ	ϕ_0
	ВЗМО	ВЗМО		
Phe	-8,63	1,84	10,47	0,515
Phe, Model	-8,46	2,05	10,51	0,534
Tyr	-7,88	1,81	9,69	0,554
Tyr, Model	-7,75	1,97	9,72	0,569
Trp	-7,12	1,83	8,95	0,602
Trp, Model	-7,24	1,84	9,08	0,594
His	-8,01	2,43	10,44	0,574
His, Model	-7,98	3,08	11,06	0,600

З таблиці 7.4 видно, що всі перераховані амінокислоти характеризуються підвищеним донорним параметром ϕ_0 , особливо триптофан та фенілаланін. У цих молекулах незначну донорність спричиняє $-\text{CH}_2-$ група. В розрахунках враховувався до уваги лише π -спряжений залишок амінокислот, а решта молекули моделювалась неспряженою метильною групою, так що можна позначити: $\text{Het}-\text{CH}_3$, де Het – π -спряжений ароматичний залишок амінокислоти. Така заміна, як видно з таблиці 7.4, порівняно мало впливає на енергії фронтальних π -МО. Відповідно, мало змінюється й індекс ϕ_0 , приблизно на $0,02 \div 0,03$. Відтак, моделюванням комплексів [Pharm–BіoM] з цими двома фрагментами біомолекул можна дослідити вплив не тільки хімічної будови фармакофорів (на прикладі молекул **7.1-7.6**), а й вплив хімічної будови фрагментів біомолекули, в даному випадку – залишків амінокислот в поліпептидних ланцюгах.

У даній роботі ми обмежимося модельними залишками двох амінокислот – Phe та Trp, оскільки в таких амінокислотах, як Tyr і His, крім π -стекової взаємодії, може відбуватися також взаємодія з утворенням водневого зв'язку. В модельних π -комплексах початкова відстань між компонентами (тобто, між площинами молекул **7.1-7.6** і ароматичними залишками) бралась рівною 3,4 Å (стільки ж, як в спіралях ДНК [42]).

Рівноважна геометрія компонент комплексів [Pharm–BioM] була попередньо оптимізована. Звісно, в процесі оптимізації геометричної будови комплексу геометрія вихідних компонент також змінювалась. Перед початком оптимізації геометрії комплексів обидві компоненти розташовувались так, щоб їх дипольні моменти були приблизно взаємоантипаралельні. При оптимізації, звичайно, відбувалось певне зміщення обох взаємодіючих компонент комплексу. Найменший зсув відбувався при взаємодії співрозмірних біциклічних молекул **7.2-7.6** зі співрозмірним модельним триптофаном, коли взаємне перекриття спряжених систем максимальне. В інших комплексах обидві компоненти значно відрізняються розмірами, а отже площа їх перекривання зменшується. На рис. 7.4 показано взаємне розташування компонент в комплексах модельного триптофану з оксазолом **7.1**, X = O (рис. 7.4 а), з бензоксазолом **7.2**, X = O (рис. 7.4 б) та з одним із ізомерів піридооксазолу **7.4** (рис. 7.4 в).

Енергія зв'язування $E_{зв'язув}$ в комплексі оцінювалась як різниця загальної енергії оптимізованого комплексу і енергій обох оптимізованих компонент, тобто $E_{зв'язув}$ є додатковою стабілізуючою енергією.

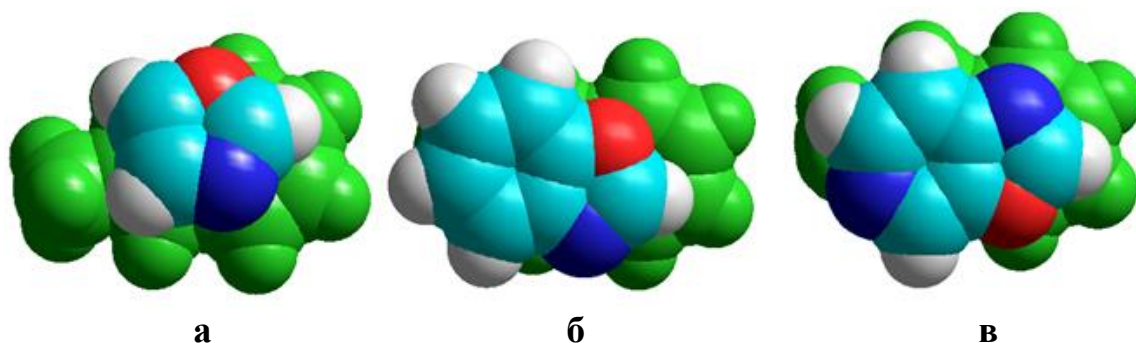


Рис. 7.4. Стекова взаємодія з модельним триптофаном молекул оксазолу (а), бензоксазолу (б) та піридооксазолу (в)

Обчислені енергії зв'язування молекул **7.1**, **7.2** (в залежності від природи гетероатома X) в комплексах з модельними молекулами фенілаланіну та триптофану зібрані в таблиці 7.5.

Таблиця 7.5

Енергії зв'язування молекул **7.1**, **7.2** та їх похідних
з амінокислотними залишками

Сполука	X	E _{мол} , а.о.	[Pharm–Phe]		[Pharm–Trp]	
			E _{компл} , а.о.	E _{зв'язув} , ккал/моль	E _{компл} , а.о.	E _{зв'язув} , ккал/моль
7.1	NH	-226,140412205	-497,641599737	-11,67	-629,303889777	-12,07
	O	-245,984338765	-517,483237280	-10,23	-649,019205431	-10,95
	S	-568,947192411	-840,463456327	-21,13	-972,000335019	-22,42
7.2	NH	-379,740148526	-651,241335754	-11,67	-782,785818424	-17,73
	O	-399,586298485	-671,089011477	-12,63	-802,626219034	-14,12
	S	-722,569968992	-994,069817798	-10,83	-1125,60631983	-11,88
Phe-CH ₃		-271,48259160				
Trp-CH ₃		-403,01741758				
Примітки: E _{мол} – оптимізована енергія молекул; а.о. – атомні одиниці; E _{зв'язув} – енергія зв'язування комплексу [Pharm–BioM]						

Насамперед, виконані розрахунки показують, що всі комплекси стабільні: формування комплексів як з модельними фенілаланіном, так і з триптофаном супроводжується зменшенням енергії утвореного комплексу порівняно із сумою енергій обох компонент. Звичайно, при розрахунках у вакуумі не враховується взаємодія з іншими сусідніми залишками амінокислот, однак, дані розрахунків у пофрагментному наближенні чутливі до хімічної будови як фармакофорів, так і вибраних фрагментів біомолекул, а тому вони зручні для оцінки залежності біологічної афінності й енергії зв'язування від особливостей молекулярної топології та придатні для встановлення загальних закономірностей між хімічною будовою фармакофорів та їх біологічною активністю.

Зокрема, з результатів розрахунків, зібраних в таблиці 7.5, можна проаналізувати вплив гетероатома X при переході до аналогів оксазолу чи бензоксазолу та до їх гетеропохідних, а також вплив розширення спряженої системи при анелюванні. Так, у молекулі **7.1** заміна атома O (X = O) та NH-групу (X = NH) дещо підвищує стабільність можливого

комплексу як з модельним фенілаланіном, так і з триптофаном: приблизно на півтори ккал/моль. Заміна ж атома Оксигену менш електронегативним атомом Сульфуру з більш високо розташованими парами електронів на зовнішньому енергетичному рівні (які вступають у спряжену систему) підвищує взаємодію такого фармакофора з біомолекулами більше, ніж на 11 ккал/моль. Така закономірність залежності енергії зв'язування від природи гетероатома X в комплексі [Pharm–BioM] не узгоджується зі зміною індекса ϕ_0 . Вона краще пояснюється зміною енергії ВЗМО, що свідчить про справедливість формули (7.2): як видно з таблиць 7.3 і 7.4, верхні заповнені рівні оксазолу (та гетероаналогів) і залишків амінокислот Phe та Trp знаходяться порівняно близько, а відтак повинні відштовхуватися і чим більша віддаль між ним, тим їхнє відштовхування дає менший вклад в енергію взаємодії в комплексі.

Однак, така тенденція не зберігається при аелюванні оксазолу та його гетеропохідних. Це, безсумнівно, пов'язано тим, що при аелюванні з'являються додаткові π -рівні, при чому n -рівень опиняється нижче від них (стає ВЗМО-2) (див. рис. 7.2 та 7.3).

Хоча комплекси з триптофаном, як видно з таблиці 7.5, більш чутливі до природи гетероатома X, найбільш стабільними, згідно з результатами моделювання, повинні бути комплекси бензоксазолу (7.2, X = O) і бензпіразолу (7.2, X = NH) з модельним триптофаном; це пояснюється тим, що в таких комплексах перекривання π -спряжених систем фармакофора та біомолекули найбільше. При переході до бензтіазолу енергія стабілізації значно зменшується, що пов'язано з високим розташуванням рівнів в тіааналога (7.2, X = S).

Вплив більшої донорності триптофана порівняно з фенілаланіном простежується при порівнянні комплексів одного й того ж гетероцикла з обома модельними залишками амінокислот: як видно з таблиці 7.5, обчислена енергія зв'язування кожного разу в комплексі з модельним триптофаном вища, ніж у відповідного комплексу з фенілаланіном. Наостанок проаналізуємо вплив положення двокоординованого атома Нітрогену в молекулах чотирьох ізомерів піридоазолів 7.3-7.4. З таблиці 7.3 видно, що ізомери тільки незначно відрізняються за індексом донорності ϕ_0 . Рис. 7.2 та 7.3 показують, що орбіталі не рівномірно делокалізовані по всьому периметру спряженої системи, а енергії взаємодії між компонентами в комплексі залежать, згідно з формулою (7.2), від перекривання π -спряжених систем, яке в

наближенні молекулярних орбіталей кількісно оцінюється коефіцієнтами орбіталей S_{ij} . Відтак, можна очікувати, що стабільність комплексів піридоазолів **7.3-7.6** буде залежати від положення атома Нітрогену в шестичленному циклі. Результати обчислень приведені в таблиці 7.6.

Таблиця 7.6

Енергії зв'язування сполук **7.3-7.6** в комплексах модельних [Pharm–BioM]

Сполука	$E_{\text{мол}}, \text{ а.о.}$	[Pharm–Phe]		[Pharm–Trp]	
		$E_{\text{компл}}, \text{ а.о.}$	$E_{\text{зв'язув}}, \text{ ккал/моль}$	$E_{\text{компл}}, \text{ а.о.}$	$E_{\text{зв'язув}}, \text{ ккал/моль}$
7.3	-415,616109148	-687,121591844	-14,36	-818,662311678	-18,06
7.4	-415,611479840	-687,117127484	-14,47	-818,654631816	-16,15
7.5	-415,599965992	-687,114046160	-19,76	-818,654631816	-23,37
7.6	-415,611731319	-687,120033092	-16,13	-818,655772407	-16,71
Phe-CH ₃	-271,48259160				
Trp-CH ₃	-403,01741758				

Примітки: $E_{\text{мол}}$ – оптимізована енергія молекул; а.о. – атомні одиниці;
 $E_{\text{зв'язув}}$ – енергія зв'язування комплексу [Pharm–BioM]

Аналіз розрахунків, приведених у таблиці 6, показує, що стабільність комплексу ізомерів **7.3-7.6** чітко залежить від положення атома Нітрогену. Попередньо варто зауважити, що заміна СН-групи в шестичленному циклі піридину на атом Нітрогену приводить до зростання акцепторності (зменшення параметра ϕ_0), робить більш стабільним комплекс з більш донорними фенілаланіном та триптофаном, порівняно з сполукою **7.2** ($X = O$). Хоча даний ефект значно залежить від ізомера: він найбільший для ізомерів **7.3** і **7.5**, коли атом Нітрогену знаходиться в *орто*- чи *мета*- положенні по відношенню до азольного циклу.

Таким чином, запропонований пофрагментний підхід при систематичному порівнянні рядів азотистих гетероциклів більш детально показує залежність біологічної афінності від хімічної будови фармакофора, а отже більш надійніше вибирати потенційно можливі фармакофори, звісно, вибираючи за критерій біологічної активності стабільність можливого комплексу [Pharm–BioM].

7.3.3. Комплекси, стабілізовані водневими зв'язками

Інший тип стабільних комплексів [Pharm–BioM] формується за рахунок утворення водневих зв'язків між компонентами. В молекулах азолів та їх похідних **7.1-7.6** є атоми двокоординованого Нітрогену з неподіленими парами електронів, які можуть бути акцепторними центрами водневих зв'язків. Натомість, деякі амінокислоти містять залишки з групами -Y-H, які мають протони, потенційно придатні для формування водневих зв'язків: тирозин, серин, треонін з -OH групою; гістидин, лізин, аргінін з -NH₂ функціональною групою та цистеїн, що містить групу -SH). Оскільки рівень неподіленої пари електронів двокоординованого атома Нітрогену молекул азотистих гетероциклів **7.1-7.6** розташований порівняно високо, значно вище рівні σ-електронів, тому σ-оболонкою, сформованою атомами вуглецю неспряжених фрагментів біомолекул, можна (в першому наближенні) знехтувати. Тому неспряжена частина залишків амінокислот моделювалась тільки метильною групою, так що протоно-донорна група моделювалась молекулами: H₃C-Y-H, де Y = NH, O, S. Це також значно спрощувало розрахунки, оскільки не враховувались інші можливі конформації. Ми оптимістично припускаємо, що в першому наближенні впливом неспряженого залишку в різних можливих конформаціях амінокислоти можна знехтувати, оскільки будуть порівнюватися енергії стабілізації [HB]-комплексів в серії хімічно подібних сполук.

У розрахунках, перед оптимізацією, модельні молекули розташовувались на віддалі 2,1 Å, причому зв'язок Y-H знаходився в тій же площині, що й гетероцикл **7.1-7.6**, а зв'язок H₃C-Y – розташовувався перпендикулярно. На відміну від азолу, бензоксазолу та їх похідних **7.1, 7.2** з одним атомом двокоординованого Нітрогену, молекули **7.3-7.6** містять два атому Нітрогену, а отже моделювались два комплекси з кожним ізомером.

Можливі типи [HB]-комплексів з оксазолом **7.1**, X = O (рис. 7.5 а), бензоксазолом **7.2**, X = O (рис. 7.5 б) та піридооксазолом **7.4** (рис. 7.5 в), сформованим водневим зв'язком з метанолом, H₃C-O-H, зображені на рис. 7.5.

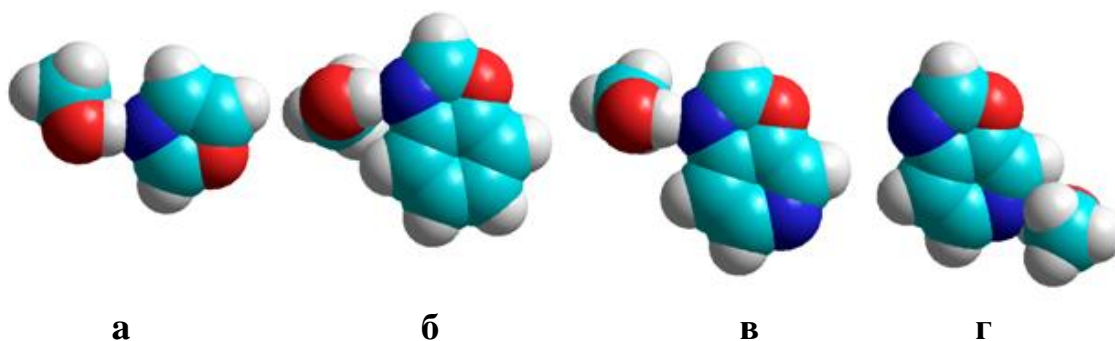


Рис. 7.5. [НВ]-комплекси між гетероциклами **7.1**, X=O (а), **7.2**, X=O (б), **7.4** по атому Нітрогену оксазольного циклу (в), **7.4** по атому Нітрогену піридинового циклу (г) з модельною молекулою H₃C-O-H, стабілізовані водневим зв'язком

Можна припустити, що сила водневого зв'язку, а отже й стабільність [НВ]-комплексу буде залежати від величини загального заряду двокоординованого атома Нітрогену. Раніше було досліджено [5, 18, 30], наскільки енергія стабілізації комплексу залежить від хімічної будови молекули фармакофора **7.1-7.6**. Тут ми обмежимося комплексами, утвореними за рахунок тільки одного водневого зв'язку. В молекулах **7.1-7.6** величина заряду на атомі Нітрогену, який бере участь в утворенні водневого зв'язку, залежить від природи гетероатома X (в молекулах **7.1** і **7.2**); від того, чи знаходиться такий атом у п'ятичленному (оксазольному) циклі чи в шестичленному (піридиновому) циклі. У випадку ізомерів **7.3-7.6** було також зроблено розрахунки величини заряду на атомі Нітрогену і, відповідно, енергії зв'язування, які змінюються від положення атома Нітрогену в піридиновому циклі (*мета*-, *орто*- чи *пара*-ізомери).

Спочатку розглянемо [НВ]-комплекси гетероциклів **7.1** та **7.2** з одним атомом двокоординованого Нітрогену, щоб дослідити залежність їх стабільності від природи протонно-донорної модельної молекули H₃C-Y-H та від хімічної будови самих гетероциклів. Обчислені енергії таких [НВ]-комплексів зібрані в таблиці 7.7, з якої насамперед видно, що на атомі двокоординованого Нітрогену зосереджений порівняно великий негативний заряд; порівняння зарядів в гетероаналогах показує, що заміна гетероатома X як в п'ятичленних гетероциклах **7.1**, так в їх анельованих похідних **7.2** супроводжується зміною заряду. Розрахунки показують, що в першому випадку абсолютна величина негативного заряду на атомі Нітрогену зростає на 0,01 при переході від піразолу (**7.1**, X = NH) до оксазолу (X = O); при

переході до тiazолу **7.1** ($X = S$), навпаки, зменшується на 0,073. В анельованих гетероциклах **7.2** спостерігається та ж тенденція, щоправда, самі величини зарядів дещо зростають. Безсумнівно, така зміна заряду впливає на стабільність можливих [НВ]-комплексів.

Таблиця 7.7

Енергії водневих зв'язків в [НВ]-комплексах похідних **7.1** та **7.2**

Сполука	X	Y	z, e.o.	l, Å	$E_{\text{мол}}$, а.о.	$E_{\text{компл}}$, а.о.	$E_{\text{зв'язув}}$, ккал/моль	
7.1	O	HN	-0,430	2,434	-245,99201966	-341,83384393	-7,92	
		O	-0,430	1,949	-245,99201966	-361,69004740	-8,22	
		S	-0,430	2,283	-245,99201966	-684,670094108	-6,57	
	NH	O	-0,449	1,922	-226,14680348	-341,84861032	-10,59	
	S	O	-0,359	1,973	-568,95108484	-684,67167322	-22,37	
7.2	O	HN	-0,474	2,503	-399,59471000	-495,43507943	-7,02	
		O	-0,474	1,978	-399,59471000	-515,29509165	-9,69	
		S	-0,474	2,454	-399,59471000	-838,27501006	-7,96	
	NH	O	-0,500	1,943	-379,74775712	-495,45252479	-12,44	
	S	O	-0,417	1,959	-722,57396433	-838,27228655	-8,40	
	H ₃ C-OH					-115,684935020		
	H ₃ C-NH ₂					-95,8292016383		
H ₃ C-SH					-438,667606391			
Примітки: $E_{\text{мол}}$ – оптимізована енергія молекул; а.о. – атомні одиниці; $E_{\text{зв'язув}}$ – енергія зв'язування [НВ]-комплексу; z – заряд на атомі Нітрогену, e.o. – електронні одиниці; l – довжина водневого зв'язку, Å								

На прикладі оксазолу **7.1** та його анельованого похідного **7.2**, найстабільніші комплекси утворюються з окси-групою модельної молекули H₃C-O-H, причому енергія [НВ]-комплексу зростає при розширенні спряженої системи молекули фармакофора. Перехід до аміно- чи тіагрупи в модельній молекулі H₃C-Y-H зменшує стабільність комплексу, сформованого за рахунок водневого зв'язку. Тому надалі, при моделюванні [НВ]-комплексів, будемо будувати модельні комплекси з найбільш чутливою ОН-групою.

Заміна гетероатома X в моноциклічних молекулах **7.1** супроводжується зростанням енергії зв'язування для обох гетероаналогів **7.1** ($X = \text{NH}, \text{S}$), однак у випадку анельованих похідних тіааналог **7.2** ($X = \text{S}$), виявляється менш стабільним (таблиця 7.7). Це зумовлено як впливом розширення циклу, а отже і зміною порядку π -та n -рівнів, так і енергією n -рівнів гетероатома Y в модельній

функціональній групі -Y-N. Причому, при утворенні [НВ]-комплексу довжина водневого зв'язку залежить від природи гетероатомів X та Y (як енергії орбіталей, так і загального заряду на атомі двокоординованого Нітрогену).

Наведені в таблиці 7.7 результати показують, наскільки важливим для стабільності [НВ]-комплексу (і, відповідно, для біологічної афінності) є хімічна будова фармакофорів і природа функціональних груп, здатних формувати водневі зв'язки.

Наостанок, проаналізуємо вплив положення атома Нітрогену в піридиновому циклі сполук **7.3-7.6** на стабільність [НВ]-комплексів, враховуючи, що в цьому випадку можуть формуватися 2 типи [НВ]-комплексів: по атому Нітрогену в п'ятичленному оксазольному циклі та по атому Нітрогену (з тією ж електронною конфігурацією) в шестичленному піридиновому циклі. Обчислені енергії зв'язування для комплексів молекул **7.3-7.6** з модельною молекулою $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{H}$ наведені в таблиці 7.8.

Насамперед, розрахунки показують, що абсолютна величина негативного заряду на атомі двокоординованого Нітрогену в п'ятичленному оксазольному циклі молекул **7.3-7.6** тільки незначно зростає при порівнянні як з моноциклічними молекулами **7.1**, так і з біциклічними похідними **7.1**. З таблиці 7.8 також видно, що заряди на відповідному атомі Нітрогену в піридиновому циклі практично такі, як в іншому циклі.

З розрахованих даних (таблиця 7.8) видно, що стабілізація [НВ]-комплексів з піридооксазолами дійсно чутлива до положення атома Нітрогену в ізомерах. Порівнювати стабілізацію зручно з відповідною величиною для бензоксазолу **7.2** ($X = \text{O}$) з такою ж розгалуженою спряженою системою; зміна загальної геометрії фармакофору при заміні однієї СН-групи атомом Нітрогену порівняно незначна і нею можна знехтувати, особливо при порівнянні ізомерів **7.3-7.6**.

Дані в таблиці 7.8 показують, що при переході від бензоксазолу **7.2** ($X = \text{O}$) до піридооксазолів **7.3-7.6** в [НВ]-комплексах, сформованих водневими зв'язками по атому Нітрогену оксазольного циклу, енергія зменшується незначно для ізомерів **7.3** (на 0,25 ккал/моль) і **7.5** (на 0,15 ккал/моль); в той час як для двох інших ізомерів ефект суттєво більший: відповідно 2,39 ккал/моль для ізомера **7.4** та 1,61 ккал/моль для ізомера **7.6**. Варто відзначити, що подібну чутливість до природи

ізомера розрахунки дають для енергій комплексів, сформованих π -стековою взаємодією.

Таблиця 7.8

Енергії водневих зв'язків в [НВ]-комплексах сполук **7.3-7.6**
з модельною молекулою $\text{H}_3\text{C-O-H}$

Сполука	$E_{\text{мол}}, \text{ а.о.}$	ЦИКЛ в мол*	$z, \text{ е.о.}$	$l, \text{ \AA}$	$E_{\text{компл}}, \text{ а.о.}$	$E_{\text{зв'язув}},$ ккал/моль
7.3	-415,62782517	5	-0,478	2,022	-531,32932042	-9,44
		6	-0,497	1,993	-531,32647723	-7,66
7.4	-415,62046583	5	-0,470	1,874	-531,31855442	-7,30
		6	-0,453	1,943	-531,32139244	-9,08
7.5	-415,62131992	5	-0,468	2,042	-531,321452678	-9,54
		6	-0,455	1,931	-531,32148928	-8,61
7.6	-415,62275070	5	-0,441	2,017	-531,32208240	-8,08
		6	-0,481	1,987	-531,32293404	-8,62
$\text{H}_3\text{C-OH}$					-115,684935020	

Примітки: * – двокоординований атом Нітрогену в 5-ти або 6-ти членному циклі; z – заряд на атомі Нітрогену, е.о. – електронні одиниці; l – довжина водневого зв'язку, \AA

Енергія [НВ]-комплексів іншого типу (утворення водневого зв'язку з атомом Нітрогену в піридиновому циклі), також чутлива до ізомеризації. Для сполуки **7.3** більш стабільним є [НВ]-комплекс, утворений водневим зв'язком з атомом Нітрогену в оксазольному циклі, а при формуванні [НВ]-комплексу з атомом Нітрогену в піридиновому циклі енергія зв'язування зменшується майже на 2 ккал/моль. Такий же ефект розрахунки показують і для ізомера **7.5**, хоча він при локалізації водневого зв'язку по атому Нітрогену в шестичленному циклі менший: приблизно 1 ккал/моль. Для двох інших ізомерів ефект протилежний: НВ-комплекси з водневим зв'язком по атому Нітрогену в піридиновому циклі стабільніші приблизно на 1,8 ккал/моль для ізомера **7.4** та на 0,54 ккал/моль для ізомера **7.6**.

З таблиці 8 видно, що довжина водневого зв'язку чутлива до положення атомів Нітрогену, проте зміна довжини порівняно незначна (співмірна з можливими ефектами впливу сусідніх залишків амінокислот) у порівнянні з ефектами зміни хімічної будови фармакофора. Варто зауважити, що для ізомерів піридооксазолів також можливе одночасно утворення комплексів – з двома водневими зв'язками по обох атомах Нітрогену: це, без сумніву, повинно приводити до додаткової стабілізації [Pharm–BioM] комплексів.

Отже, теоретичний *in silico* аналіз взаємодії між молекулами фармакофорів на основі біциклічних азотистих гетероциклів з біомолекулами показує, що, крім гідрофобної взаємодії, стабілізацію комплексів [Pharm–BioM] забезпечують стекова взаємодія між π -системами молекул фармакофора та ароматичних залишків амінокислот в поліпептидних ланцюгах та водневі зв'язки між неподіленими парами двокоординованого атома Нітрогену та функціональними –OH, –NH₂, –SH групами амінокислот. Встановлено, що π -стекова взаємодія анелюваних похідних оксазолу з модельними донорними залишками триптофану більша, ніж з модельними залишками фенілаланіну. При утворенні комплексів за допомогою водневих зв'язків найбільш стабільними виявились [НВ]-комплекси з ОН-групою, найменш стабільними з SH-групою. Розширення спряженої системи анелюванням супроводжується зростанням акцепторних властивостей азотистих гетероциклів як фармакофорів, особливо при анелюванні піридином, внаслідок чого стабільність комплексів зростає. Перехід до біциклічних спряжених систем з двома двокоординованими атомами Нітрогену забезпечує додаткову стабілізацію [Pharm–BioM] комплексів за рахунок можливого утворення двох водневих зв'язків.

Список літератури

1. Kakkar S., Narasimhan B. A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives. *BMC Chemistry*. 2019. Vol. 13. P. 171–195.
2. 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. 444–491.
3. Shaabani A., Nazeri M.T., Afshari R. 5-Amino-pyrazoles: potent reagents in organic and medicinal synthesis. *Molecular diversity*. 2019. Vol. 23, N 3. P. 751–807.
4. Yan X., Wen J., Zhou L., Fan L., Wang X., Xu Z. Current scenario of 1,3-oxazole derivatives for anticancer activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 20, N 21. P. 1916–1937.
5. Kachaeva M.V., Hodyna D.M., Obernikhina N.V., Pilyo S.G., Kovalenko Y.S., Prokopenko V.M., Kachkovsky O.D., Brovarets V.S. Dependence of the anticancer activity of 1,3-oxazole derivatives on the

donor/acceptor nature of his substituents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019. Vol. 56, N 10. P. 3122–3134.

6. Lubbers T., Angehrn P., Gmunder H., Herzig S., Kulhanek J. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of ATP analogues as DNA gyrase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2000. Vol. 10, N 8. P. 821–826.

7. Velihina Ye.S., Pil'ko S.G., Zhabrev V.S., Brovarets V.S. Synthesis and evaluation of the antiviral activity of 2-(dichloromethyl)pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2019. № 7. P. 75–80.

8. Li Y.W., Fitzgerald L., Wong H., Lelas S., Zhang G., Lindner M.D., Wallace T., McElroy J., Lodge N.J., Gilligan P., Zaczek R. The pharmacology of DMP696 and DMP904, non-peptidergic CRF1 receptor antagonists. *CNS Drug Review*. 2005. Vol. 11, N 1. P. 21–51.

9. Nie Zh., Perreta C., Erickson Ph., Margosiak S., Almasy R., Lu J., Averill A., Yager K., Chu Sh. Structure based design, synthesis, and study of pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine derivatives as potent inhibitors of protein kinase CK1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007. Vol. 17, N 15. P. 4191–4195.

10. 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*. 2001. Vol. 319. P. 27–35.

11. Sasse F., Steinmetz H., Schupp T., Petersen F., Memmert K., Hofmann H., Heusser C., Brinkmann V., Von Matt P., Hofle G., Reichenbach H. Argyrins, immunosuppressive cyclic peptides from myxobacteria. I. Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *The Journal of Antibiotics*. 2001. Vol. 55. N 6. P. 543–551.

12. Dahlqvist A., Leffler H., Nilsson U.J. C1-Galactopyranosyl Heterocycle Structure Guides Selectivity: Triazoles Prefer Galectin-1 and Oxazoles Prefer Galectin-3. *ACS Omega*. 2019. Vol. 4, N 4. P. 7047–7053.

13. Rodnina M.V., Savelsbergh A., Matassova N.B., Katunin V.I., Semenov Yu.P., Wintermeyer W. Thiostrepton inhibits the turnover but not the GTPase of elongation factor G on the ribosome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999. Vol. 96, N 17. P. 9586–9590.

14. Mortenson P.N., Erlanson D.A., Esch de I.J.P., Jahnke W., Johnson C.N., Fragment-to-Lead Medicinal Chemistry Publications in 2017.

Journal of Medicinal Chemistry (Perspective). 2019. Vol. 62, N 8. P. 3857–3871.

15. Souza Neto de L.R., Moreira-Filho J.T., Neves B.J., Maidana R.L.B.R., Guimarães A.C.R., Furnham N., Silva F.P. *In silico* Strategies to Support Fragment-to-Lead Optimization in Drug Discovery. *Frointers in Chemistry*. 2020. Vol. 8, N 93. P. 1–18.

16. Lamoree B., Hubbard R. Current perspectives in fragment-based ligand discovery (FBLD). *Essays in Biochemistry*. 2017. Vol. 61, N 5. P. 453–464.

17. Kachaeva M.V., Obernikhina N.V., Veligina E.S., Zhuravlova M.Yu., Prostota Ya.O., Kachkovsky O.D., Brovarets V.S. Estimation of biological affinity of nitrogen-containing conjugated heterocyclic pharmacophores. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. Vol. 55, N 4-5. P. 448–454.

18. Zhuravlova M.Yu., Obernikhina N.V., Pilyo S.G., Kachaeva M.V., Kachkovsky O.D., Brovarets V.S. *In silico* binding affinity studies of phenyl-substituted 1,3-oxazoles with protein molecules. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2020. Vol. 15, N 1. P. 12–19.

19. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. Synthesis, characterization, and *in vitro* anticancer evaluation of 2-substituted 5-arylsulfonyl-1,3-oxazole-4-carbonitriles. *Medicinal Chemistry Research*. 2019. Vol. 28, N 1. P. 71–80.

20. Velihina Ye., Scattolin T., Bondar D., Pil’o S., Obernikhina N., Kachkovskyi O., Semenyuta I., Caligiuri I., Rizzolio F., Brovarets V., Karpichev Ye., Nolan St.P. Synthesis, *in silico* and *in vitro* Evaluation of Novel Oxazolopyrimidines as Promising Anticancer Agents. *Helvetica Chimica Acta*. 2020. Vol. 103, N 11. P. E200169.

21. Schobert R., Biersack B., Dietrich A., Effenberger K., Knauer S., Mueller T. 4-(3-Halo/amino-4,5-dimethoxyphenyl)-5-aryloxazoles and -N-methylimidazoles that are cytotoxic against combretastatin A resistant tumor cells and vascular disrupting in a cisplatin resistant germ cell tumor model. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 53, N 18. P. 6595–6601.

22. Velihina Ye.S., Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. Synthesis, Characterization, and *In vitro* Anticancer Evaluation of 7-Piperazin-Substituted [1,3]Oxazolo[4,5-D]pyrimidines. *Der Pharma Chemica*. 2018. Vol. 10, N 9. P. 1–10.

23. Morris G.M., Goodsell D.S., Haliday R.S., Huey R., Hart W.E., Belew R.K., Olson A.J. Automated docking using a Lamarckian genetic

algorithm and empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*. 1998. Vol. 19, N 14. P. 1639–1661.

24. Christensen C., Bruun-Schiødt C., Tækker-Foged N., Meldal M. Solid phase combinatorial library of 1,3-azole containing peptides for the discovery of matrix metallo proteinase inhibitors. *QSAR & Combinatorial Science*. 2003. Vol. 22, N 7. P. 754–766.

25. Semenyuta I., Kovalishyn V., Tanchuk V., Pilyo S., Ziyabrev V., Blagodatnyy V., Metelytsia L. 1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: Computer modeling and experimental study. *Computational Biology and Chemistry*. 2016. Vol. 65. P. 8–15.

26. Azad I., Jafri A., Khan T., Akhter Y., Arshad M., Hassan F., Nasibullah M. Evaluation of pyrrole-2,3-dicarboxylate derivatives: Synthesis, DFT analysis, molecular docking, virtual screening and in vitro anti-hepatic cancer study. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1176. P. 314–334.

27. Kachaeva M.V., Hodyna D.M., Semenyuta I.V., Pilyo S.G., Prokopenko V.M., Kovalishyn V.V., Metelytsia L.O., Brovarets V.S. Design, synthesis and evaluation of novel sulfonamides as potential anticancer agents. *Computational Biology and Chemistry*. 2018. Vol. 74. P. 294–303.

28. Velihina Ye.S., Pil’o S.G., Ziyabrev V.S., Moskvina V.S., Shablykina O.V., Brovarets V.S. 2-(Dichloromethyl)pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines: synthesis and anticancer activity. *Biopolymers and Cell*. 2020. Vol. 36, N 1. P. 61–74.

29. Murugavel S., Ravikumar C., Jaabil G., Alagusundaram P. Synthesis, crystal structure analysis, spectral investigations (NMR, FT-IR, UV), DFT calculations, ADMET studies, molecular docking and anticancer activity of 2-(1-benzyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methoxypyridine – A novel potent human topoisomerase II α inhibitor. *Journal of Molecular Structure*. 2018. Vol. 1176. P. 729–741.

30. Obernikhina N., Zhuravlova M., Kachkovsky O., Kobzar O. Brovarets V., Pavlenko O., Kulish M. Dmytrenko O. Stability of fullerene complexes with oxazoles as biologically active compounds. *Applied Nanoscience*. 2020. Vol. 10. P. 1345–1353.

31. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. «Астропринт», Одесса, 2004. 720 с.

32. Boyd M.R., Paull K.D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug

discovery screen. *Drug Development Research*. 1995. Vol. 34, N 1. P. 91–109.

33. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 2003. Vol. 3, N 5. P. 330–338.

34. Sheldrick G.A. Short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A*. 2008. Vol. 64. P. 112–121.

35. Frisch M., Trucks G., Schlegel H., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Montgomery Jr.J., Vreven T., Kudin K., Burant J., Millam J. *Gaussian 03, Revision B. 05*, Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, Ringraziamenti, 2003.

36. Оберніхіна Н.В., Ніколаєв Р.О., Качковський О.Д., Ткачук З.Ю. π -Електронна афінність азотистих основ нуклеїнових кислот. *Доповіді НАН України*. 2019. № 6. С. 75–81.

37. Obernikhina N., Kachaeva M., Shchodryi V., Prostota Ya., Kachkovsky O., Brovarets V., Tkachuk Z. Topological Index of Conjugated Heterocyclic Compounds as Their Donor/Acceptor Parameter. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2020. Vol. 40, N 4. P. 1196–1209.

38. Obernikhina N., Pavlenko O., Kachkovsky A., Brovarets V. Quantum-Chemical and Experimental Estimation of Non-Bonding Level (Fermi Level) and π -Electron Affinity of Conjugated Systems. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2020. DOI: 10.1080/10406638.2019.1710855

39. Kachkovskii A.D. The nature of electronic transitions in linear conjugated systems. *Russian Chemical Reviews*. 1997. Vol. 66, N 8. P. 647–664.

40. Shapiro B.I. Molecular assemblies of polymethine dyes. *Russian Chemical Reviews*. 2006. Vol. 75, N 5. P. 433–456.

41. Dewar M.J.S. The molecular orbital theory of organic chemistry. New York: McGraw Hill, 1969. 484 p.

42. Neidle S. Principles of nucleic acid structure. The School of Pharmacy University of London, 2008. 302 p.

Блюм Ярослав Борисович - академік НАН України, доктор біологічних наук, професор, Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України,
Броварець Володимир Сергійович - доктор хімічних наук, професор, завідувач відділом, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Васецька О.П. - Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України

Велігіна Євгенія С. – інженер, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Вовк Андрій Іванович - головний науковий співробітник, доктор хімічних наук, член-кореспондент НАН України, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Вовк М.В. Інститут органічної хімії НАН України

Герус Ігор Іванович - Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Гринишин Є.В., Інститут органічної хімії НАН України

Демидчук Богдан Андрійович - науковий співробітник, кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Ємець А.І. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,

Жмілько П.Г. Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України

Качаєва Марина Володимирівна - науковий співробітник, кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Качковський Олексій Дмитрович - старший науковий співробітник, доктор хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Кашковський Володимир Ілліч - завідувач відділом, кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Кобзар Олександр Леонідович - старший науковий співробітник, кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Кобижча Наталія Іванівна - Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Музичка Любов Володимирівна - кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Оберніхіна Наталія Володимирівна – кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри медичної біохімії та молекулярної біології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Смолій Олег Борисович - доктор хімічних наук, завідувач відділом, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Сорочинський Олександр Євгенович - кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Тарасенко Карен Володимирович - кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Ткаченко Тетяна Вікторівна - кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Циганкова Вікторія Анатоліївна - доктор хімічних наук, провідний науковий співробітник, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Цизорик Н.М. - Інститут органічної хімії НАН України

Шайтанова Олена Миколаївна - кандидат хімічних наук, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

ЗМІСТ

Передмова.....	3
Розділ 1. Хлоровмісні 2-аза-1,3-бутадієни у синтезі азотовмісних гетероциклічних сполук (Б.А. Демидчук, В.С. Броварець).....	7
1.1. Методи одержання хлоровмісних 2-аза-1,3-бутадієнів.....	7
1.1.1. Методи одержання 1-хлор-2-аза-1,3-бутадієнів.....	7
1.1.2. Методи одержання 3-хлор-2-аза-1,3-бутадієнів.....	13
1.1.3. Методи одержання 4-хлор-2-аза-1,3-бутадієнів.....	15
1.1.4. Методи одержання поліхлор-2-аза-1,3-бутадієнів.....	16
1.2. Використання хлоровмісних 2-аза-1,3-бутадієнів для синтезу азотовмісних гетероциклічних сполук.....	16
1.2.1. Нуклеофільне заміщення в 1-хлор-2-аза-1,3-бутадієнах і реакції гетероциклізації.....	18
1.2.2. Приєднання галогенів до 2-аза-1,3-дієнів.....	32
1.2.3. Специфічні реакції 2-аза-1,3-бутадієнів.....	33
1.2.4. Дія нуклеофілів на 3-хлор-2-аза-1,3-бутадієни.....	35
1.2.5. Взаємодія 1,3-дихлор-2-аза-1,3-бутадієнів та тетрахлор-2-аза-1,3-бутадієнів з нуклеофілами і синтез функціоналізованих п'яти і шестичленних гетероциклів та їх конденсованих систем.....	36
1.2.6. Дієновий синтез (реакція Дільса-Альдера).....	45
Список літератури.....	46
Розділ 2. Синтез поліфлуороалкілвмісних піролів як будівельних блоків для отримання флуоровмісних алкалоїдів піролідинового ряду (О.М. Шайтанова, О.Є. Сорочинський, К.В. Тарасенко, І.І. Герус).....	54
2.1. Методи синтезу трифлуорометилвмісних алкалоїдів.....	55
2.2. Інші типи флуоровмісних похідних індолізидину та хінолізидину.....	63
2.3. Піроли як прекурсори у синтезі флуоровмісних алкалоїдів...	64
2.3.1. Синтез β-поліфлуороалкіл піролів.....	62
2.3.2. Синтез 5-поліфлуороалкілпірол-2-карбоксилатів.....	64
2.3.3. N-(β-Поліфлуороацил)вінілопохідні проліну та N-заміщені гліцини як будівельні блоки для синтезу піролів.....	71
Список літератури.....	78

Розділ 3. 7<i>H</i>-Піроло[2,3-<i>d</i>]піримідини: синтез, дослідження та перспективи (О.Б. Смолій, Л.В. Музичка).....	83
3.1. Синтетичні підходи до отримання 7 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>d</i>]піримідинів.....	85
3.1.1. Методи синтезу похідних 7 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>d</i>]піримідину на основі функціонально заміщених піримідинів.....	86
3.1.2. Синтези похідних 7 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>d</i>]піримідину на основі функціоналізованих піролів.....	89
3.2. Біологічна активність похідних 7 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>d</i>]піримідину	91
3.2.1. Протипухлинна активність похідних 7 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>d</i>]піримідину.....	91
3.2.1.1. Похідні 7 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>d</i>]піримідину як інгібітори кіназ..	93
3.2.2. Протизапальна дія 7 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>d</i>]піримідинів на прикладі інгібіторів янус-кіназ (JAK).....	98
Список літератури.....	100
Розділ 4. Піразоло[1,5-<i>a</i>]піразини : методи одержання, синтетичний та біологічний потенціал (Є.В. Гринишин, Н.М. Цизорик, М.В. Вовк).....	110
4.1. Методи синтезу піразоло[1,5- <i>a</i>]піразинів.....	110
4.1.1. Анелювання піразиногового циклу до піразольного ядра.....	110
4.1.1.1. Синтез похідних піразоло[1,5- <i>a</i>]піразин-4(5 <i>H</i>)-ону.....	110
4.1.1.2. Синтез 4-незаміщених піразоло[1,5- <i>a</i>]піразинів.....	114
4.1.1.3. Синтез похідних піразоло[1,5- <i>a</i>]піразин-6(7 <i>H</i>)-ону.....	117
4.1.2. Анелювання піразольного циклу до піразиногового ядра....	117
4.1.3. Інші способи синтезу.....	120
4.2. Хімічні перетворення піразоло[1,5- <i>a</i>]піразинових сполук.....	121
4.2.1. Реакції за участю піразиногового циклу.....	121
4.2.2. Реакції за участю піразольного циклу.....	129
4.2.3. Гетерофункціоналізація 4-заміщених піразоло[1,5- <i>a</i>]піразинів.....	132
4.3. Біологічні властивості піразоло[1,5- <i>a</i>]піразинів.....	136
Список літератури.....	140
Розділ 5. <i>O</i>-ацилзаміщені похідні і структурні аналоги вітаміну В₁ (А.І. Вовк, О.Л. Кобзар, Ю.М. Пархоменко).....	147
5.1. Природні і синтетичні похідні та структурні аналоги тіаміну.....	147

5.2. Перетворення <i>O</i> -ацилзаміщених похідних тіаміну в модельних окисно-відновних системах.....	151
5.3. Зв'язування <i>O</i> -ацилзаміщених структурних аналогів тіаміну модельними мембранними структурами.....	158
5.4. Біоактивність <i>O</i> -ацилзаміщених структурних аналогів тіаміну як інгібіторів холінестераз.....	160
Список літератури.....	168
Розділ 6. Нові спіроциклічні піримідин-2,4,6-тріони: синтез та властивості (Н.І. Кобижча, Т.В. Ткаченко, В.І. Кашковський).....	176
6.1. Синтез спіропіримідин-2,4,6-тріонів.....	176
6.1.1. Спірофункціоналізація по атому вуглецю в положенні 5 піримідинового кільця.....	177
6.1.2. Отримання 5-спіротригідроксипіримідинів з інших сполук.....	189
6.2. Реакція метатезису із закриттям циклу для синтезу нових спіропіримідин-2,4,6-тріонів.....	191
6.3. Дослідження анальгетичної активності.....	199
6.4. Дослідження гострої токсичності.....	201
6.4.1. Комп'ютерне вивчення гострої токсичності методом QSAR-аналізу.....	201
6.4.2. Експериментальне дослідження гострої токсичності.....	202
Список літератури.....	203
Розділ 7. Особливості взаємодії азотовмісних гетероциклів з фрагментами біологічно активних молекул (Є.С. Велігіна, Н.В. Оберніхіна, М.В. Качаєва, О.Д. Качковський).....	211
7.1. Хімічна будова молекул та методологія квантово-хімічного моделювання.....	213
7.2. Внутрішньомолекулярні характеристики азотовмісних гетероциклів.	217
7.2.1. Планарність молекул та їх геометричні розміри.....	217
7.2.2. Орбіталі неподілених пар: <i>n</i> -молекулярні рівні.....	218
7.2.3. Індекс ϕ_0 – кількісна характеристика донорно-акцепторних властивостей.....	220
7.3. Можливі взаємодії модельних гетероциклів з фрагментами біомолекул.....	222
7.3.1. Молекулярний докінг.....	225

7.3.2. Стекова π - π -взаємодія з ароматичними залишками амінокислот.....	226
7.3.3. Комплекси, стабілізовані водневими зв'язками.....	231
Список літератури.....	236
Розділ 8. Перспективи розробки в Україні регуляторів росту рослин на основі азолів, азинів та їх конденсованих похідних (В.А. Циганкова, В.С. Броварець, А.І. Ємець, Я.Б. Блюм).....	241
8.1. Пошук ауксин- та цитокінін-споріднених сполук природного або синтетичного походження.....	243
8.2. Дослідження фізіологічних та молекулярних механізмів дії регуляторів росту рослин природного та синтетичного походження	249
8.3. Пошук нових ефективних регуляторів росту рослин серед азолів, азинів та їх конденсованих похідних.....	253
8.4. Застосування азолів, азинів та їх конденсованих похідних як нових регуляторів росту рослин у біотехнології.....	259
Список літератури.....	267
Розділ 9. Біологічна активність і токсикологічні властивості регуляторів росту рослин – метильних похідних піридин-<i>N</i>-оксиду (О.П. Васецька, П.Г. Жмінько).....	284
9.1. Гостра токсичність, залежність «структура–токсичність», кумулятивна дія регуляторів росту рослин на основі метильних похідних піридин- <i>N</i> -оксиду.....	286
9.2. Токсикологічні властивості деяких РРР на основі похідних піридин- <i>N</i> -оксиду.....	292
9.2.1. Вплив на центральну нервову систему.....	293
9.2.2. Вплив на периферичну систему крові.....	294
9.2.3. Вплив на гепатобіліарну систему.....	295
9.2.4. Вплив на монооксигеназну систему і неспецифічну реактивність.....	296
9.2.5. Мембранотропна активність.....	297
9.2.6. Вплив на білоксинтетичні процеси.....	299
9.2.7. Комбінований вплив РРР з пестицидами і можливий механізм дії.....	301
9.2.8. Віддалені ефекти дії.....	304
9.3. «Парадоксальні» ефекти.....	306
Список літератури.....	312