

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 4-ГИДРОКСИ-2*H*-ХРОМЕН-2-ОНА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы  
направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Вахрушиной Виктории Александровны

Научный руководитель  
доцент, к.х.н.

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Д. Н. Ибрагимова

Зав. кафедрой, д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

подпись, дата

А. Ю. Егорова

Саратов 2025

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и цель работы.** Синтез кислородсодержащих гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре хромен-2-оновый фрагмент, является очень важным в связи с их широким спектром биологической активности.

Соединения с кумариновым фрагментом используются для создания эффективных и малотоксичных лекарств с антикоагулянтными, антиоксидантными, антибактериальными, противоопухолевыми, противовирусными свойствами, а также проявляют способность ингибировать ВИЧ-интегразу.

1,5-Дикарбонильные соединения представляют важный класс органических молекул. Благодаря наличию двух реакционных центров они являются основой для синтеза новых соединений. Особый интерес представляют их реакции с нуклеофилами, которые позволяют получать циклические и ациклические потенциально биологически активные продукты, фрагменты которых часто встречаются в фармацевтических препаратах.

В связи с вышесказанным, **целью** данной работы является получение потенциально биологически активных соединений, путем нуклеофильной атаки 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить ряд **задач**:

1. Провести синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она в условиях реакции Михаэля в присутствии катализатора триэтиламина;
2. Осуществить реакции 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она с N-нуклеофилами (2-амино-5-(метилтио)-1,3,4-тиадиазолом, 5-амино-1*H*-1,2,4-тиазолом и 3-амино-5-метил-1*H*-пиразолом);

3. Установить состав и строение синтезированных соединений при помощи элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC и HMBC спектроскопии;
4. Осуществить прогнозирование биологической активности синтезированных соединений с помощью интернет-ресурса PASS Online;
5. Исследовать полученные соединения методом молекулярного докинга.

### **Основное содержание работы**

При изучении литературных данных, касающихся взаимодействия 1,5-дикарбонильных соединений с нуклеофилами было обнаружено большое количество информации. Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении реакций 1,5-дикарбонильных соединений, некоторые аспекты остаются недостаточно исследованы. В частности, менее изучены реакции взаимодействия 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих в своей структуре кумариновый фрагмент, с азануклеофилами. Кроме того, в литературе мало информации о биологической активности продуктов таких реакций. Поэтому мы решили исследовать взаимодействие 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она с *N*-нуклеофилами для создания новых потенциально биологически активных соединений.

#### **1 Синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она**

Нами была проведена реакция конденсации Михаэля по известной методике 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (1) с 1-(4-аминофенил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-оном (2) в среде этилового спирта с добавлением триэтиламина в качестве катализатора при нагревании. В ходе реакции происходит выделение продукта – 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она (3), стабилизированного в енольной форме. Состав и строение полученного соединения подтверждены данными

элементного анализа, ЯМР- и ИК- спектроскопии (таблица 1).

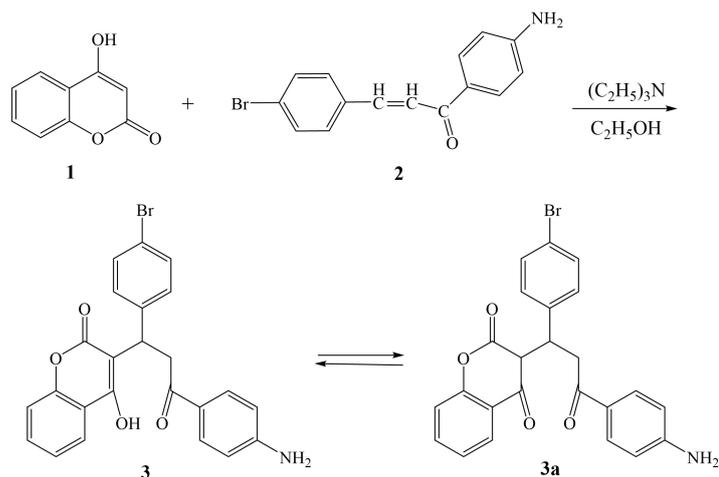


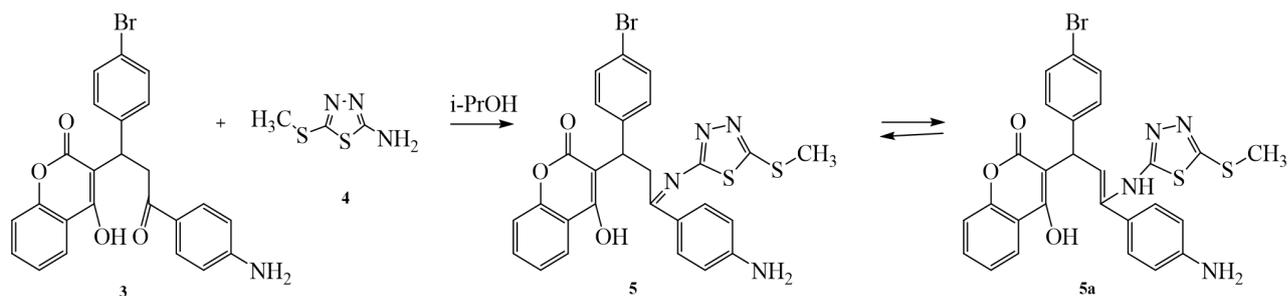
Таблица 1 – Физико-химические характеристики соединения 3

Найдено/ Вычислено, %			ИК, см <sup>-1</sup>	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.
C	H	N		
61,93/ 62,08	3,93/ 3,91	3,43 /3,02	1679 (C=O лакт.) 1557, 1606 (C=O) 1182 (C-O-C) 2926, 2863 (CH) 3343, 3462 (NH <sub>2</sub> ) 1104 (C-Br)	3.04-3.17 (д.д., 1H, CH) 3.28-3.46 (кв., 1H, CH <sub>2</sub> ) 3.62-3.72 (д.д., 1H, CH) 4.22 (с., 2H, NH <sub>2</sub> ) 6.55-8.05 (м., 12H, CH <sub>ар.</sub> ) 8.90 (с., 1H, OH)

## 1.2 Взаимодействие 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-она с азануклеофилами

Взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений с N-нуклеофилами приводит к образованию потенциально биологически активных соединений за счет добавления новых функциональных групп, которые могут найти применение в фармацевтике и органическом синтезе, что является особенно актуальным вопросом в настоящее время. Так, при проведении реакции 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-она (3) с 2-амино-5-(метилтио)-1,3,4-тиадиазолом (4) при кипячении в изопропиловом спирте нами был получен 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-((5-(метилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-

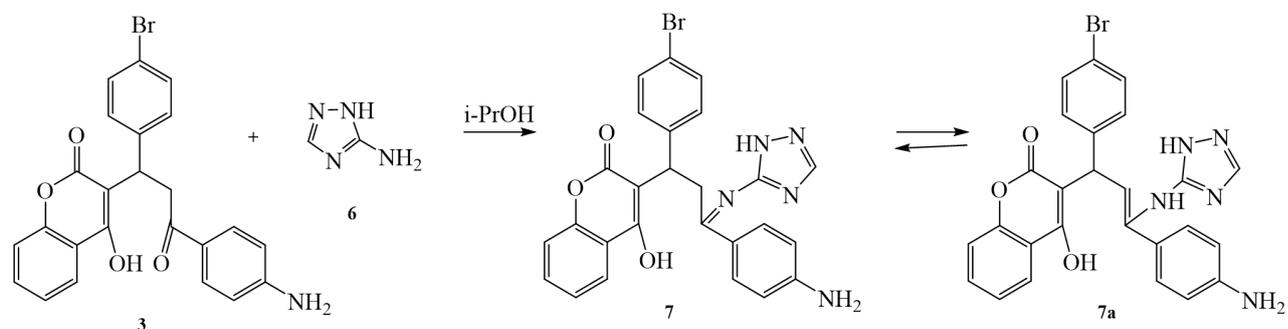
он (**5**) с выходом 45%.



Образование соединения **5** подтверждено присутствием в ИК-спектре колебаний простой эфирной и NH<sub>2</sub>-группы при 1218 см<sup>-1</sup> и 3501 см<sup>-1</sup> соответственно. Отличительными от субстрата сигналами являются колебания C=N связи при 1669 см<sup>-1</sup>, CH<sub>3</sub>-группы при 1454 см<sup>-1</sup> и C-S связей при 1281 см<sup>-1</sup>. Таким образом, в условиях записи ИК-спектров данный и последующие продукты стабилизированы в енол-иминной форме.

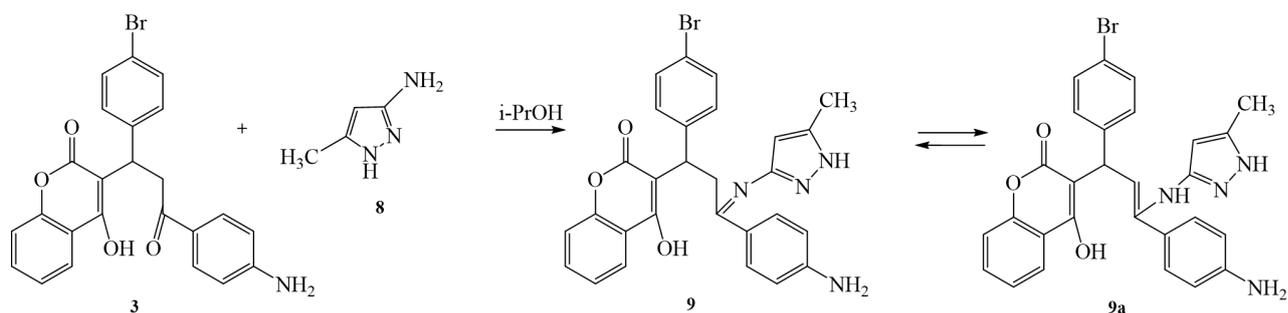
При записи ЯМР-спектров в CDCl<sub>3</sub> исследуемое соединение стабилизируется в енол-енаминной форме **5a**. Строение продукта было доказано наличием сигнала гидроксильной группы в ЯМР <sup>1</sup>H спектре при 11,54 м.д. Также был найден синглет вторичной аминогруппы при 11,34 м.д. и дублет винильного протона при 6,02 м.д.

В дальнейшем исследовании нами была проведена реакция 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-она (**3**) с 5-амино-1H-1,2,4-тиазолом (**6**) в тех же условиях. В результате происходит образование продукта реакции - 3-(3-((1H-1,2,4-тиазол-5-ил)имино)-3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-она (**7**) с выходом 37%.



В ИК-спектре соединения **7** были обнаружены полосы поглощения C=N связи при 1659 см<sup>-1</sup>. Также были обнаружены сигналы простой эфирной связи при 1218 см<sup>-1</sup>, C-N<sub>гет.</sub> при 1332 см<sup>-1</sup> и NH<sub>гет.</sub> при 1584 и 3501 см<sup>-1</sup>.

Реакция 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она (**3**) с 3-амино-5-метил-1*H*-пиразолом (**8**) протекала при кипячении в среде изопропилового спирта с образованием 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-((5-(метил-1*H*-пиразол-3-ин)имино)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**9**).



Анализ ИК-спектра соединения **9** показал наличие лактонного карбонила при 1638 см<sup>-1</sup>, C=N связи при 1663 см<sup>-1</sup>, колебаний простой эфирной связи при 1218 см<sup>-1</sup>, NH<sub>2</sub>-группы при 3349 см<sup>-1</sup>, CH<sub>3</sub>-группы при 1446 см<sup>-1</sup> и NH<sub>гет.</sub> при 1611 см<sup>-1</sup>.

При рассмотрении ЯМР <sup>1</sup>H спектра 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-((5-(метил-1*H*-пиразол-3-ин)имино)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**9**) найден синглет енольного гидроксила при 11,86 м.д. Синглеты аминогрупп гетероциклического и ациклического фрагментов молекулы были обнаружены при 11,49 и 10,72 м.д. соответственно. Сигнал дублета винильного протона нециклического фрагмента молекулы проявляется при 5,09 м.д. Исходя из совокупности данных ЯМР-спектров, записанных в DMSO-d<sub>6</sub>, полученный продукт стабилизирован в енол-енаминной форме **9a**.

### 1.3 Прогнозирование биологической активности полученных соединений

Определение прогнозирования биологической активности синтезированных соединений мы осуществляли с помощью интернет-ресурса PASS Online.

В результате исследования выявлена вероятная активность соединений **3**,

**5, 7, 9** в виде ингибиторов оксидоредуктазы. Ингибиторы оксидоредуктазы используются для изучения механизмов ферментативных реакций и разработки новых лекарственных средств, а также исследуются для лечения хронической сердечной недостаточности.

Скрининг показал антигипертензивную активность для соединений **5, 7, 9**. Также они могут быть ингибиторами HIF-1A и использоваться для подавления роста и распространения опухолей.

ВИЧ-инфекция – это хроническое инфекционное заболевание, которое провоцирует вирус иммунодефицита человека, поражающий иммунную систему, а именно клетки CD4 (Т-лимфоциты, Т-хелперы), которые играют ключевую роль в ответе организма на инфекции. В настоящее время выделяют два типа вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по своим структурным характеристикам. Продукты **5, 7, 9** показали активность, при которой полученные нами соединения могут выступать в качестве ингибиторов ВИЧ-1 протеазы и ВИЧ-2 ретропепсина.

Современные анти-ВИЧ препараты значительно улучшили прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов, настолько, что теперь ВИЧ-инфекция считается хроническим заболеванием, а соблюдение режима приема лекарств позволяет поддерживать в организме неопределяемое количество вируса. Однако ВИЧ по-прежнему способен приобретать лекарственную устойчивость.

В связи с этим возникает острая необходимость в поиске новых, более мощных и долгодействующих ингибиторов ВИЧ с улучшенными фармакологическими свойствами.

#### **1.4 Молекулярный докинг**

Из всего ряда биологической активности, нам представилось интересным исследовать ингибиторную способность синтезированных соединений **5, 7, 9** в отношении протеазы ВИЧ-1 с помощью молекулярного докинга в программе Chimera, позволяющей также вычислить энергию взаимодействия лиганда с центром связывания фермента и учитывающей стерические особенности.

Протеаза ВИЧ-1 является ключевым ферментом в жизнедеятельности

ВИЧ, играя решающую роль в созревании новых вирусных частиц. Фермент отвечает за расщепление белков-предшественников, вырабатываемых вирусом, на их функциональные компоненты, необходимые для репликации и инфекционности. Ингибирование протеазы стало успешной стратегией в разработке антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции.

Одним из самых популярных ингибиторов протеазы ВИЧ-1 на данный момент является дарунавир. Дарунавир обладает высоким генетическим барьером для развития резистентности и активен в отношении ВИЧ-1 дикого типа и штаммов ВИЧ, которые больше не чувствительны к некоторым более старым ингибиторам протеазы. Он был взят нами в качестве лиганда-сравнения (рис. 1). В качестве биологической мишени нами была выбрана протеаза ВИЧ-1. Её структурные данные были взяты в международной базе данных белков Protein Data Bank с идентификационным кодом 3KDB. Молекулярные 3D структуры ингибиторов и лиганда-сравнения в pdb-формате генерировали и оптимизировали с помощью программы Avogadro v.1.1.0. Моделирование и визуализацию взаимодействия ингибитора с аминокислотами белка в формате 3D осуществляли в программе BIOVIA Discovery Studio.

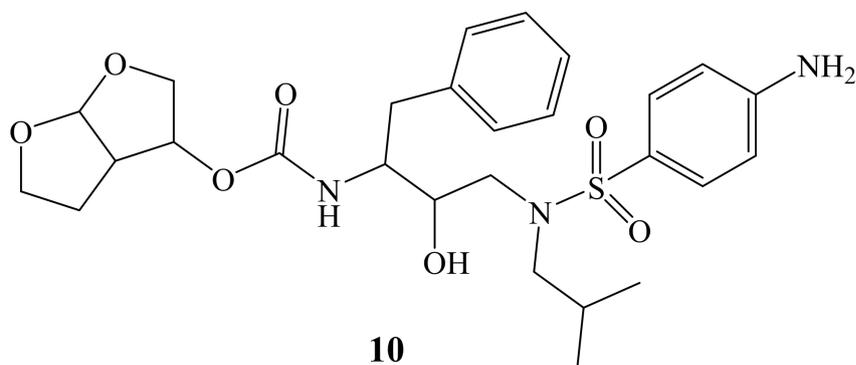


Рисунок 1 – Структурная формула дарунавира **10**

Полученные величины энергий комплексов рассматриваемого рецептора и лигандов **5, 7, 9, 10** представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты молекулярного докинга

№	Энергия связывания, ккал/моль
<b>5</b>	-7,6
<b>7</b>	-8,5
<b>9</b>	-8,2
<b>10</b>	-8,9

Рассчитанные нами данные свидетельствуют о том, что все полученные соединения **5**, **7**, **9** демонстрируют ингибирующую активность в отношении протеазы ВИЧ-1 сопоставимую с дарунавиром. Наиболее близкое к лиганду-сравнения **10** значение энергии связывания наблюдается у соединения **7** ввиду образования различных взаимодействий с аминокислотными остатками сайта связывания используемого фермента. Это делает продукт **7** перспективным для дальнейшего исследования в качестве прикладного медикамента для профилактики и лечения ВИЧ-1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Осуществлен синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она в условиях реакции Михаэля в присутствии катализатора триэтиламина;

2. Проведены реакции 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она с N-нуклеофилами (2-амино-5-(метилтио)-1,3,4-тиадиазолом, 5-амино-1*H*-1,2,4-тиазолом и 3-амино-5-метил-1*H*-пиразолом);

3. Получены 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-((5-(метилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он, 3-(3-((1*H*-1,2,4-тиазол-5-ил)имино)-3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он и 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-((5-(метил-1*H*-пиразол-3-ин)имино)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он – продукты нуклеофильного замещения по оксогруппе ациклического фрагмента субстрата;

4. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HSQC и HMBC спектроскопии;

5. Проведен предварительный скрининг биологической активности синтезированных соединений с помощью интернет-ресурса PASS Online;

6. Осуществлён расчет молекулярного докинга полученных соединений. Выявлена высокая вероятность проявления ингибиторной активности по отношению к протеазе ВИЧ-1.