

Список литературы

1. *Lesnichaya M. V., Shendrik R., Sukhov B. G.* // Journal of Luminescence. 2019. Vol. 211. P. 305.
2. *Lesnichaya M. V., Malysheva S. F., Belogorlova N. A. et al.* // Russian Chemical Bulletin. 2019 Vol. 12. P. 2245–2251.
3. *Singh S. C., Mishra S. K., Srivastava R. K., Gopa R.* // Phys. Chem. C. 2010. Vol. 114. P. 17374–17384.

** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (18-316-20017 мол_а_вед). Авторы благодарят Центр коллективного пользования «Ультрамикроанализ» (ЛИН СО РАН) и Байкальский аналитический центр (ИрИХ СО РАН) за предоставленное оборудование.*

УДК 547.415.1'435.1'484.2'745.04:543.422.25

Е. И. Линькова², В. С. Гринев^{1,2}, А. Ю. Егорова²

*¹Институт биохимии и физиологии
растений и микроорганизмов РАН,
лаборатория биохимии,
410049, Россия, г. Саратов, пр. Энтузиастов, 13,
grinev@ibppm.ru,*

*²Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского
410001, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83,
alenaji2006@mail.ru*

СИНТЕЗ ПЕРГИДРОПИРРОЛОДИАЗААЛКАНОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АФФИННОСТИ К РЕЦЕПТОРАМ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА*

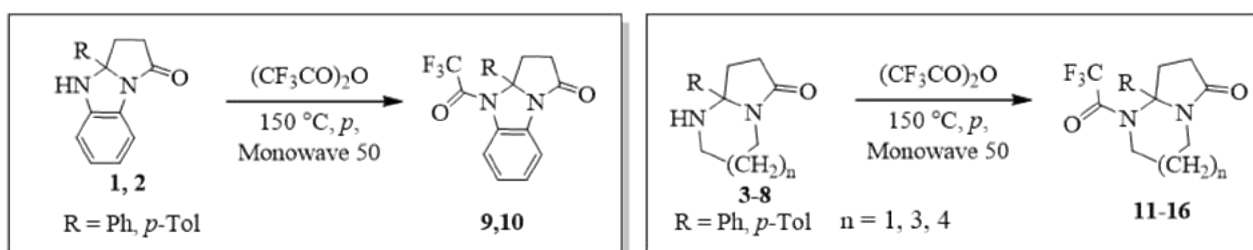
Ключевые слова: пирролопиримидиноны, пирролодiazепиноны, пирролодiazоциноны, аффинность, молекулярный докинг.

Конденсированные гетероциклические соединения различных рядов, в частности, пирролопиримидины, пирролодiazепины и пирролодiazоцины, представляют большой интерес в современной органической и биоорганической химии в связи с их обширной биологической активностью. Данные соединения обладают противовоспалительным, антиноцицептивным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием [1, 2], антиконвульсантной активностью [3], антагонистической активностью в отношении рецептора

меланокортин-4 (MC4R) [4], а также регулирующим рост растений действием [5, 6].

Введение трифторацетильного заместителя в структуру конденсированных гетероциклических соединений часто приводит к увеличению биологической активности, в том числе за счёт увеличения липофильности, позволяя проникать через биологические мембраны [7].

Нами были проведены реакции трифторацелирования 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов (1,2) и 8а-*R*-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-онов (3,4), 11а-*R*-декагидро-9*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazонин-9-онов (5,6), а также 9а-*R*-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-онов (7,8) с получением соответствующих трифторацетильных производных **9–16**:



Трифторацелирование проводилось в среде трифторуксусного ангидрида при температуре 150°C в герметичном сосуде в реакторе Monowave 50, позволяющем проводить реакции при температурах выше точки кипения растворителя, что создаёт некоторое избыточное давление в сосуде и увеличивает эффективность процесса.

Состав и строение соединений **9–16** охарактеризованы совокупностью данных элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC спектроскопии.

Для определения степени аффинности синтезируемых соединений **1–16** к мишеням, структура которых известна из данных РСА и депонирована в базе данных структур белков (PDB), доступной онлайн по адресу www.rcsb.org, нами были проведены эксперименты по моделированию комплекса рецептор-лиганд методом молекулярного докинга с помощью программы Hex 8.0.0. Одним из наиболее перспективных рецепторов для оценки степени аффинности к нему лигандов **1–16** оказался фермент циклин-зависимая киназа-2, РСА данные для которой депонированы в PDB под кодом 1DM2. Полученные оценочные величины энергий комплексов рецептора циклин-зависимой киназы-2 и лигандов **1–16** представлены в табл. 1.

Результаты молекулярного докинга. Энергия представлена во внутренних единицах программы Nex 8.0.0. Выделены энергетически наиболее выгодные комплексы

В-во	Общая энергия		В-во	Общая энергия		Разница энергий	
	1	2		1	2	1	2
1	-205.03	-334.69	9	-243.45	-403.55	38.42	68.86
2	-210.49	-361.45	10	-232.61	-425.97	22.12	64.52
3	-183.71	-270.29	11	-210.79	-412.10	27.08	141.81
4	-195.37	-307.75	12	-204.05	-419.33	8.68	111.58
5	-203.61	-309.52	13	-199.58	-371.49	-4.03	61.97
6	-170.37	-347.52	14	-190.86	-398.84	20.49	51.32
7	-223.91	-363.65	15	-234.97	-383.54	11.06	19.89
8	-192.89	-391.39	16	-220.98	-315.06	28.09	-76.33

Разница энергий – между комплексами с трифторацетилированным и исходным лигандом;

1 – энергия с учётом только стерического объёма лиганда;

2 – энергия с учётом как стерического объёма лиганда, так и электростатических взаимодействий, а также подхода DARS.

Таким образом, результаты молекулярного докинга в отношении циклин-зависимой киназы-2 показывают потенциальную возможность связывания исследованных лигандов, как модифицированных, так и исходных, имеющих разную конформационную подвижность и стерический объём.

Список литературы

1. Katritzky A. R., Qiu G., He H.-Y., Yang B. // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65, № 12. P. 3683–3689.
2. Линькова Е. И., Гринёв В. С., Егорова А. Ю. // ХГС. 2018. Т. 54 (11). С. 1023–1025.
3. Chimirri A., De Sarro A., De Sarro G. et al. // Il Farmaco. 2001. Vol. 56. P. 821–826.
4. Lee E. C. Y., Carpino P. A. // Pharm. Pat. Anal. 2015. Vol. 4, № 2. P. 95–107
5. Гринёв В. С., Любунь Е. В., Егорова А. Ю. // Агрохимия. 2011. № 3. С. 46–50.
6. Гринёв В. С., Бурухина О. В., Госенова О. Л., Апанасова Н. В., Егорова А. Ю. // Агрохимия. 2013. № 7. С. 42–48.
7. Bassetto M., Ferla S., Pertusati F. // Future Med. Chem. 2015. Vol. 7. P. 527–546.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-33-90157.