

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-ГИДРОКСИ-3-(3-ОКСО-1-АРИЛ-3-(4-
АМИНОФЕНИЛ)ПРОПИЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНОВ С
N-НУКЛЕОФИЛАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Мухомодьяровой Динары Маратовны

Научный руководитель
доцент, к.х.н.

подпись, дата

Д. Н. Ибрагимова

Зав. кафедрой
профессор, д.х.н., профессор

подпись, дата

А. Ю. Егорова

Саратов 2024

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. В современной органической химии наиболее прогрессивной областью является синтез новых биологически активных соединений. Высокой фармакологической активностью обладают вещества, имеющие в своем составе хромен-2-оновый (кумариновый) фрагмент, являющийся ключевым составляющим многих природных и синтетических объектов. Внедрение различных азануклеофильных реагентов в структуру органических соединений предполагает не только дополнительную функционализацию с возможной последующей гетероциклизацией, но и расширение ряда их биологической активности за счет появления новых фармакофорных фрагментов в молекуле.

Таким образом, **целью** настоящей работы явилось изучение взаимодействия 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов с N-нуклеофилами, а также исследование биологической активности полученных соединений.

Задачами исследования явились:

1. Синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов в условиях реакции Михаэля;
2. Осуществление реакций 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов с N-нуклеофилами (гидразин гидрат, 5-амино-2-метил-1,3-тиазол);
3. Установление состава и строения синтезированных соединений методами элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H , COSY, HSQC и HMBC спектроскопии;
4. Осуществление виртуального скрининга биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS;
5. Исследование полученных соединений методом молекулярного докинга.

Основное содержание работы

Анализ литературных источников подтвердил ограниченное содержание различных публикаций, где бы описывалось взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений, основанных на 4-гидроксикумарине с N-нуклеофилами и исследование их фармакологической значимости, что является существенным упущением. Внедрение различных азануклеофильных реагентов в структуру органических соединений предполагает увеличение числа фармакологических свойств, что приведёт к открытию систем с потенциально высокой биологической активностью. Поэтому мы решили исследовать взаимодействие 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов, в качестве удобных исходных материалов, с N-нуклеофилами для создания новых биологически активных форм.

1 Синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов

Наличие в молекуле 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она метиленовой группы, активированной действием электроноакцепторных фрагментов, позволяет ему вступать во взаимодействие с разнообразными электрофилами по C3-атому углерода. Примером такого взаимодействия является осуществлённая нами конденсация Михаэля 4-гидроксикумарина **1** с 1-(4-аминофенил)-3-арилпроп-2-ен-1-онами (**2-4**) в среде этилового спирта с добавлением триэтиламина в качестве основного катализатора при нагревании по известной методике, результатом которой явилось выделение 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов (**5b-7b**), стабилизированных в енольной форме, состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии (табл. 1).

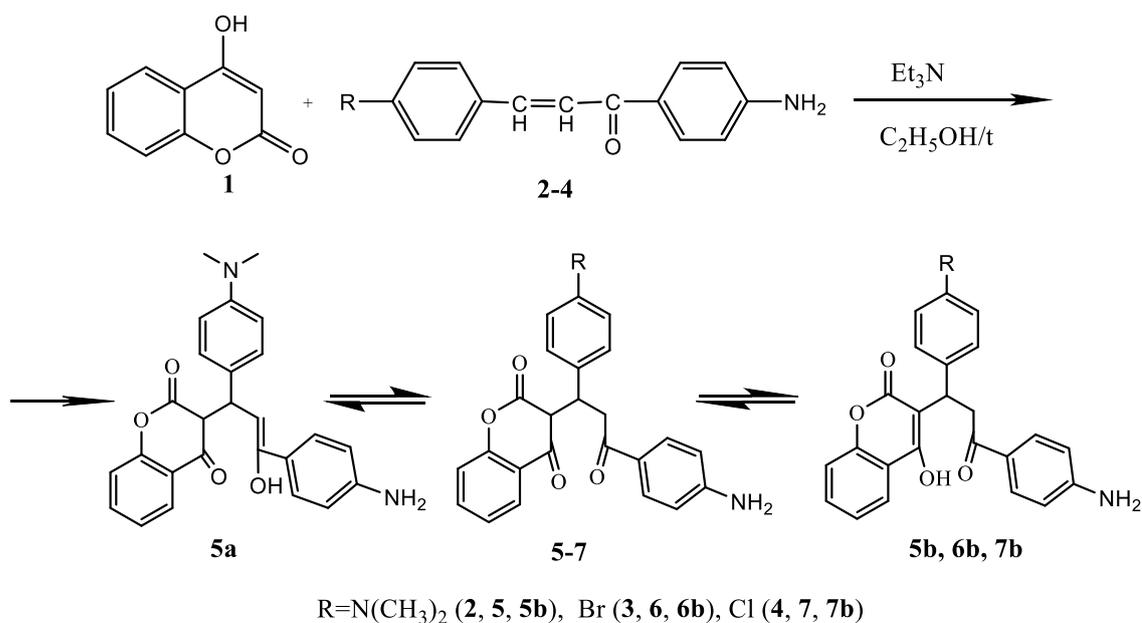


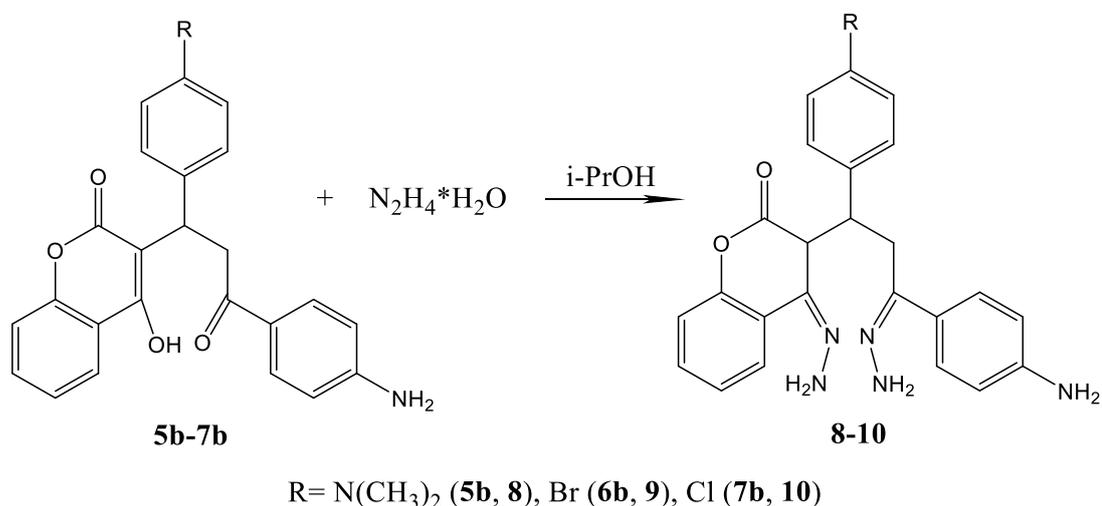
Таблица 1 – Физико-химические характеристики соединений **5**, **5a**, **5b**, **6b**, **7**

№	Найдено/ Вычислено, %			ИК, см ⁻¹	ЯМР ¹ H, δ, м.д.
	C	H	N		
5a	<u>72.93</u> 72.88	<u>6.04</u> 5.65	<u>6.15</u> 6.54	Соединение 5 1706 (C=O лакт.) 1616, 1594 (C=O) 1168 (C-O-C) 1443 (CH ₃) 2916, 2882 (CH) 1351, 2802 (N-CH ₃) 3362, 3469 (NH ₂)	2.87 (с, 6H, CH ₃) 3.91 (с, 2H, NH ₂) 4.15 (т. 1H, CH, J=10 Гц) 4.48 (д. 1H, CH, J=10 Гц) 5.30 (д. 1H, =CH, J=10 Гц) 6.27-7.88 (м, 12H, CHар.) 8.04 (с, 1H, OH)
	<u>72.93</u> 72.88	<u>6.04</u> 5.65	<u>6.15</u> 6.54		2.81 (с, 6H, CH ₃) 3.70-3.75 (кв, 1H, CH ₂) 3.91 (с, 2H, NH ₂) 4.28-4.32 (кв, 1H, CH ₂) 4.60-4.61 (д.д., 1H, CH) 6.27-7.88 (м, 12H, CHар.) 11.47 (с, 1H, OH)

6b	<u>61.93</u> 62.08	<u>4.03</u> 3.91	<u>3.34</u> 3.02	Соединение 6 1679 (C=O лакт.) 1557, 1606 (C=O) 1182 (C-O-C) 2926, 2863 (CH) 3343, 3462 (NH ₂) 1104 (C-Br)	3.04-3.17 (д.д., 1H, CH) 3.28-3.46 (кв, 1H, CH ₂) 3.62-3.72 (д.д., 1H, CH) 4.22 (с, 2H, NH ₂) 6.55-8.05 (м, 12H, CHар.) 8.90 (с, 1H, OH)
7	<u>68.35</u> 68.66	<u>3.98</u> 4.32	<u>3.61</u> 3.34	1647 (C=O лакт.) 1535, 1600 (C=O) 1175 (C-O-C) 2955, 2856 (CH) 3343, 3460 (NH ₂) 1107 (C-Cl)	—

1.2 4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-оны в реакциях с N-нуклеофилами

Из большого ряда различных методов получения азагетероциклов одним из самых широко используемых является взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений с азануклеофилами. Получение систем, базирующихся на замещенных хромен-2-онах является важным направлением синтеза, как со стороны фундаментальной химии, так и с позиций прикладного аспекта, учитывая высокую вероятность проявления биологической активности данными соединениями. Так, при введении 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-онов (**5b-7b**) в реакцию с гидразин гидратом при кипячении в изопропиловом спирте происходит образование 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхроман-2-онов (**8-10**) с выходом 65, 73 и 52% соответственно.



Образование соединения **8** подтверждено присутствием в ИК-спектре колебаний простой эфирной связи при 1177 см^{-1} . Также были обнаружены сигналы валентных колебаний NH_2 -группы при 3365 и 3435 см^{-1} . В отличие от субстрата **5b** отмечено отсутствие кетонных групп кумаринового и нециклического фрагментов молекулы, а для сигнала лактонного карбонила наблюдается bathochromic shift с 1706 до 1601 см^{-1} (табл. 2), данная полоса уширена, так как содержит также сигнал валентных колебаний $C=N$ связи.

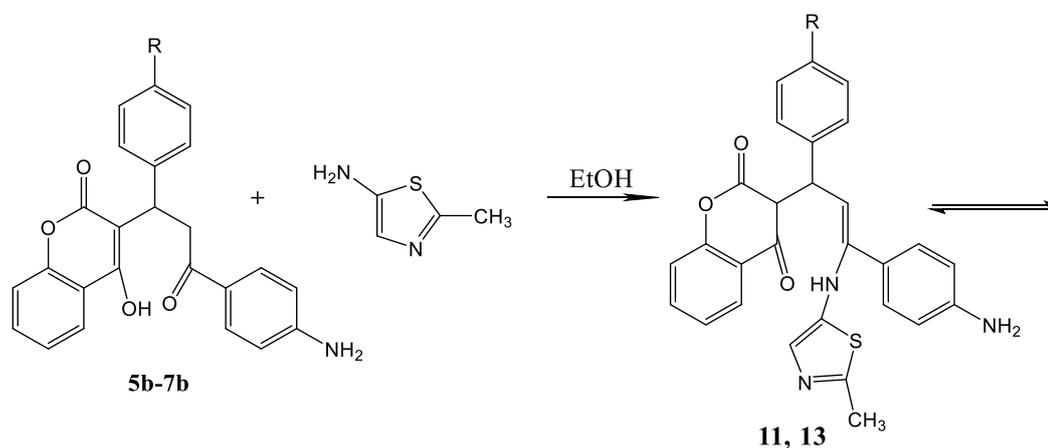
Аналогичная картина наблюдается и для бромзамещенного продукта **9**. Сигналы лактонной карбонильной группы и связи $C=N$ проявляются в виде уширенной полосы при 1611 см^{-1} . Также в ИК-спектре обнаружены колебания простой $C-O-C$ эфирной связи и $C-Br$ при 1177 и 1107 см^{-1} , соответственно.

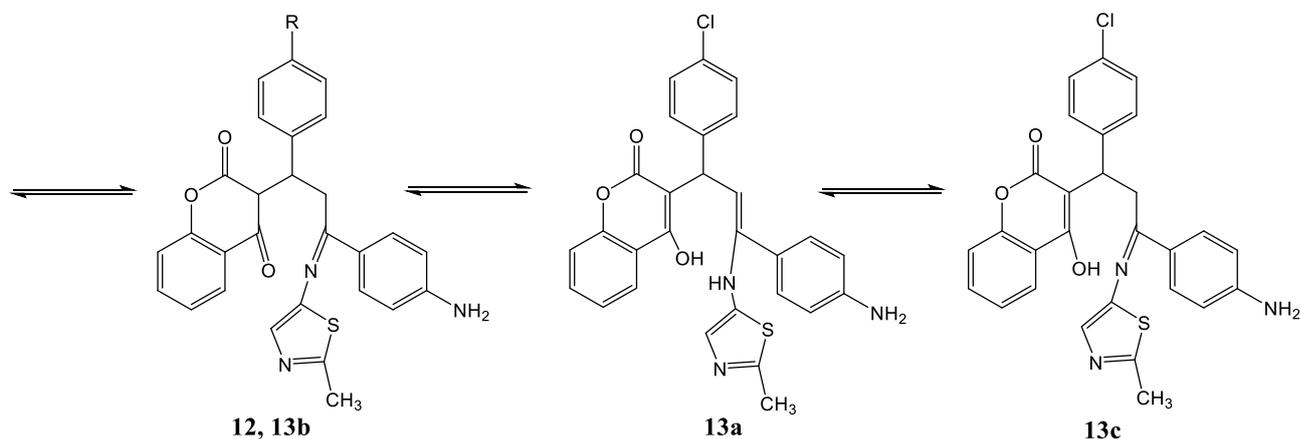
В ИК-спектре соединения **10** были обнаружены полосы поглощения $C=N$ группы и $C=O$ лактонной группы при 1604 и 1623 см^{-1} , соответственно. Также обнаружены валентные колебания простой $C-O-C$ эфирной связи при 1177 см^{-1} и связи $C-Cl$ при 1107 см^{-1} .

Таблица 2 – Физико-химические характеристики соединений **8-10**

№	<u>Найдено, %</u> <u>Вычислено, %</u>			ИК, см ⁻¹
	C	H	N	
8	<u>68.70</u> 68.40	<u>6.55</u> 6.18	<u>18.52</u> 18.41	ушир. 1601 (C=O, лакт. + C=N) 1177 (C-O-C) 1443 (CH ₃) 2912, 2882 (CH) 1362, 2802 (N-CH ₃) 3365, 3435 (NH ₂)
9	<u>58.53</u> 58.55	<u>4.97</u> 4.50	<u>14.54</u> 14.22	ушир. 1611 (C=O, лакт. + C=N) 1177 (C-O-C) 2921, 2860 (CH) 3355, 3460 (NH ₂) 1107 (C-Br)
10	<u>64.80</u> 64.36	<u>4.52</u> 4.95	<u>15.20</u> 15.64	1623 (C=O лакт.) 1604 (C=N) 1177 (C-O-C) 2948, 2858 (CH) 3352, 3434 (NH ₂) 1107 (C-Cl)

В дальнейшем исследовании нами было проведено взаимодействие 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов (**5b-7b**) с 5-амино-2-метил-1,3-тиазолом в среде этилового спирта при нагревании. В результате происходит формирование 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онов **11c-13c** с хорошими выходами.





Анализ ИК-спектра соединения **11** показал наличие лактонного карбонила при 1612 см^{-1} , C=N связи при 1575 см^{-1} , C=O при 1597 см^{-1} , колебаний простой эфирной связи при 1168 см^{-1} , NH₂-группы при 3369 и 3467 см^{-1} и NH-группы при 3435 см^{-1} (табл. 3).

ИК-спектр продукта **12** аналогичен выше представленному, за исключением дополнительной полосы поглощения C=N группы ввиду стабилизации молекулы в иминной форме.

ИК-спектр соединения **13** подтверждает наличие нескольких таутомерных форм продукта, о чем свидетельствуют две полосы лактонного карбонила при 1645 и 1630 см^{-1} и полоса кетогруппы кумаринового фрагмента при 1605 см^{-1} , а также уширенный сигнал енольного гидроксила при 3503 см^{-1} . Полосы поглощения C=N были обнаружены при 1574 и 1545 см^{-1} , что доказывает не только наличие в структуре тиазольного фрагмента, но и стабилизацию молекулы в иминной форме.

Таблица 3 – Элементный анализ и ИК-спектры соединений **11-13**

№	Вычислено, %				ИК, см ⁻¹	ЯМР ¹ H, δ, м.д.
	Найдено, %					
	C	H	N	S		
11	<u>68.68</u> 68.50	<u>5.38</u> 5.39	<u>10.68</u> 10.55	<u>6.11</u> 5.85	1612 (C=O, лакт.) 1597 (C=O) 1575 (C=N) 1168 (C-O-C) 3369, 3467 (NH ₂) 1346, 2802 (N-CH ₃) 1436 (CH ₃) 2919, 2917 (CH) 3435 (NH)	1.52-1.62 (д.д., 1H, CH-Ar) 2.16 (с., 3H, CH ₃ (тиазол)) 2.99 (с., 6H, N-CH ₃) 3.74 (д., 1H, CH (кумарин)) 6.19 (д., 1H, CH) 6.61 (с., 1H, CH (тиазол)) 6.93 (с., 2H, NH ₂) 7.01-7.79 (м., 12H, CHар.) 8.22 (с., 1H, NH)
12	<u>60.01</u> 60.39	<u>3.96</u> 4.21	<u>7.50</u> 7.12	<u>5.72</u> 5.34	1676 (C=O, лакт.) 1606 (C=O) 1558, 1522 (C=N) 1182 (C-O-C) 3323, 3427 (NH ₂) 1434 (CH ₃) 2858, 2927 (CH) 1107 (C-Br)	1.53-1.63 (кв., 1H, CH ₂) 2.16 (с., 3H, CH ₃) 2.31-2.40 (кв., 1H, CH ₂) 2.98-3.07 (м., 1H, CH-Ar) 4.34 (д., 1H, CH) 6.16 (с., 2H, NH ₂) 6.56 (с., 1H, CH (тиазол)) 6.59-7.92 (м., 12H, CHар.)
13	<u>65.17</u> 65.42	<u>4.30</u> 3.99	<u>8.14</u> 8.51	<u>6.21</u> 6.14	13b, 13c 1645, 1630 (C=O, лакт.) 1605 (C=O) 1574, 1545 (C=N) 1177 (C-O-C) 3340, 3460 (NH ₂) 1441 (CH ₃) 2970, 2855 (CH) 3503 (OH) 1088 (C-Cl)	13, 13a 2.18 (с., 3H, CH ₃) 6.15 (д., 1H, CH (енамин)) 6.72 (с., 1H, CH (тиазол)) 7.50 (с., 2H, NH ₂) 8.71 (с., 1H, NH) 6.57-7.87 (м., 12H, CHар.) 13 : 2.79 (д., 1H, CH (кумарин)) 13 : 2.97 (т., 1H, CH-Ar) 13a : 3.03 (д., 1H, CH-Ar) 13a : 9.65 (с., 1H, OH)

При анализе ЯМР ¹H спектра соединения **11** выявлено, что оно стабилизировано в DMSO в кето-енаминной форме. Строение продукта было доказано наличием дублета метиновой группы кумаринового фрагмента при 3.74 м.д. Также были найдены синглеты метильных групп диметиламина при 2.99 м.д. и тиазольного кольца при 2.16 м.д., дублет дублетов протона СН-

группы в области 1.52-1.62 м.д., дублет винильного протона при 6.19 м.д. и синглет протона тиазольного кольца при 6.61 м.д. Синглеты протонов первичной и вторичной аминогрупп обнаружены при 6.93 и 8.22 м.д., соответственно. Мультиплет ароматических протонов найден в области 7.01-7.79 м.д.

При рассмотрении ЯМР ^1H спектра 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**12**) найдены синглеты метиновых групп при 4.34, 6.56 м.д. и мультиплет в интервале 2.98-3.07 м.д. Метиленовая группа проявляется в спектре в виде двух квадруплетов в области 1.53-1.63 и 2.31-2.40 м.д. Также был обнаружен синглет метильной группы тиазольного кольца при 2.16 м.д., синглет протонов аминогруппы при 6.16 м.д. Мультиплет ароматических протонов найден в области 6.59-7.92 м.д. Исходя из данных спектра полученный продукт стабилизирован в кето-иминной форме.

При анализе ЯМР ^1H спектра соединения **13** выявлено, что оно стабилизировано в DMSO в кето-енаминной **13** и енол-енаминной формах **13a** в соотношении 1,7:1 соответственно. Форме **13a** соответствует дублет метиновой группы при 3.03 м.д. и синглет гидроксильной группы при 9.65 м.д. Для таутомера **13** найдены следующие сигналы: триплет метиновой группы при 2.97 м.д. и дублет метиновой группы при 2.79 м.д. Обеим формам соответствует дублет винильного протона при 6.15 м.д. и протона тиазольного цикла при 6.72 м.д. Синглеты протонов первичной и вторичной аминогрупп и метильной группы обнаружены при 7.50, 8.71 и 2.18 м.д., соответственно. Мультиплет ароматических протонов находится в области 6.57-7.87 м.д.

1.3 Прогнозирование биологической активности полученных соединений

Для осуществления прогнозирования биологической активности синтезированных соединений мы прибегли к помощи интернет-ресурса PASS Online. Результаты расчета приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Прогноз биологической активности соединений 8-13, проведенный в программе PASS Online

Соединение	Pa	Pi	Вид активности
8	0,677	0,037	Субстрат CYP2
	0,523	0,054	Ингибитор экспрессии HIF1A
	0,506	0,047	Спазмолитическое, мочегонное
	0,478	0,008	Ингибитор IRES HCV
	0,456	0,005	Лечение сердечной недостаточности
	0,432	0,032	Антигипертензивное
	0,430	0,107	Общий ингибитор помпы
9	0,448	0,006	Лечение сердечной недостаточности
	0,507	0,118	Субстрат CYP2
	0,486	0,062	Ингибитор экспрессии HIF1A
	0,424	0,073	Спазмолитическое, мочегонное
	0,408	0,038	Антигипертензивное
	0,369	0,031	Субстрат CYP2A11
	0,322	0,004	Ингибитор IRES HCV
10	0,537	0,047	Ингибитор экспрессии HIF1A
	0,507	0,118	Субстрат CYP2
	0,498	0,027	Субстрат CYP1A2
	0,481	0,005	Лечение сердечной недостаточности
	0,472	0,057	Спазмолитики, мочегонное
	0,465	0,033	Ингибитор IRES HCV
	0,463	0,082	Общий ингибитор помпы
11	0,706	0,004	Лечение сердечной недостаточности
	0,520	0,009	Ингибитор рибонуклеазы поджелудочной железы
	0,519	0,037	Ингибитор бета-глюкуронидазы
	0,414	0,200	Субстрат CYP2H
	0,402	0,039	Антигипертензивный
	0,391	0,029	Ингибитор IRES HCV
	0,366	0,057	Антиметастатический
12	0,719	0,004	Лечение сердечной недостаточности
	0,596	0,038	Ингибитор оксидоредуктазы
	0,460	0,027	Антигипертензивное средство
	0,393	0,198	Ингибитор глицерофосфотрансферазы CDP-глицерина
	0,384	0,111	Ингибитор экспрессии HIF1A
	0,356	0,106	Спазмолитическое, мочевыделительное
	0,354	0,238	Ингибитор IRES HCV
13	0,728	0,004	Лечение сердечной недостаточности
	0,524	0,009	Ингибитор рибонуклеазы поджелудочной железы

	0,523	0,032	Ингибитор бета-глюкуронидазы
	0,461	0,139	Ингибитор фосфатазы
	0,406	0,048	Противогрибковое средство
	0,404	0,039	Антигипертензивное средство
	0,391	0,049	Ингибитор IRES HCV

При детальном рассмотрении результатов скрининга предполагаемой биологической активности нами было обнаружено, что продукты синтеза, в большей степени **8-10**, проявляют себя как субстраты широкого класса СУР. Неотъемлемыми функциями ферментов этого большого семейства СУР являются синтез и метаболизм липидов, а также биотрансформации ксенобиотиков. Ферменты СУР также играют немаловажную роль в синтезе и метаболизме холестерина и желчных кислот, а также витамина А и витамина D.

Выявление активности в качестве субстратов СУР в полученных соединениях крайне важно для фармацевтической сферы. Подобные и многие другие родственные ферменты в составе лекарственных препаратов играют решающую роль в метаболизме лекарств, способствующую разрушению их в печени и выведению их из организма после полного цикла метаболитического расщепления.

Одной из самых интересных особенностей проведенного скрининга является проявление у всех продуктов синтеза **8-13** активности в качестве ингибитора IRES HCV или ингибитора сайта входа во внутреннюю рибосому вируса гепатита С. Вирус гепатита С представляет собой одноцепочечный РНК-положительный вирус, содержащий в своей структуре сайт внутреннего входа. Учёными уже давно поставлена цель поиска ингибитора IRES, благодаря которому проникновение в рибосому вируса гепатита С снизится. Следовательно, проявление такой важной биологической активности делает полученные нами вещества интересными для дальнейшего изучения и возможного применения в производстве лекарственных препаратов в будущем.

Продукты **11-13** вероятно могут успешно использоваться в лечении сердечной недостаточности и потенциально могут входить в состав антигипертензивных средств.

Одно из направлений первичной профилактики рака – это биохимическая профилактика, включающая снижение активности ферментных систем мочи, участвующих в метаболизме канцерогенов. Все продукты в результате скрининга показали активность, при которой полученные нами соединения могут выступать в качестве ингибиторов β -глюкуронидазы.

Основная биологическая функция указанного фермента состоит в гидролизе β -глюкуронидов, содержащихся в различных ксенобиотиках, содержащих канцерогенные фрагменты, высвобождение которых приводит к развитию опухолей. Очевидно, возникает острая необходимость в ингибировании β -глюкуронидазы.

При общем рассмотрении результатов скрининга мы обнаружили, что наличие большинства биологических активностей повторяется от продукта к продукту, и сделали вывод, что общий результат исследования, вероятно, зависит от неизменного содержания в структуре основополагающих фармакофорных фрагментов. Сравнение результатов скрининга биологической активности для субстратов и продуктов **8-13** показало, что внедрение в структуру азануклеофильных реагентов положительно влияет на разнообразие расчетных показателей.

2.4 Молекулярный докинг

Среди результирующего ряда вероятной биологической активности, нам представилось интересным выявить ингибирующую способность полученных соединений к ферменту β -глюкоронидазе при помощи молекулярного докинга в программе Nex 8.0.0, позволяющей также вычислить энергию взаимодействия лиганда с центром связывания фермента и с возможным учетом стерических особенностей в трехмерном пространстве при помощи программы Chimera.

Бактериальные β -глюкуронидазы, в частности β -глюкуронидаза *E.coli*, содержатся в кишечнике человека и экскретируются симбиотической микрофлорой. Находясь в различных отделах кишечника человека, β -глюкуронидаза *E.coli* (eGUS) приводит к увеличению содержания канцерогенов, облегчая рециркуляцию токсинов, гормонов и ксенобиотических веществ. Повышенный уровень активности указанного фермента приводит к раку толстого кишечника. Доказано, что введение ингибитора eGUS способствует уменьшению новых опухолевых образований.

Основополагающим путем детоксикации в печени является глюкуронирование гидрофобных ксенобиотиков и эндобиотиков, повышая их растворимость. Глюкуронид в кишечнике подвергается воздействию бактериальной β -глюкуронидазы, которая удаляет глюкуроновую кислоту, высвобождая свободные радикалы, что приводит к повышенному содержанию активных токсинов и увеличению периода выведения этих веществ из кровотока. Стремительное развитие β -глюкуронидазы в организме во многом влияет на физиологическую активность и проявление токсичности различных лекарств и ксенобиотиков. Следовательно, в настоящее время стоит цель в разработке новых подходов по созданию и внедрению ингибиторов исследуемого фермента в лекарственные препараты для лечения рака, что может стать «революционным открытием» в сфере медицины.

К натуральным ингибиторам глюкуронидаз следует отнести байкалин, вогонозид, мукусизофлаван А и скополетин. Скополетин, в частности, имеет сходство со структурой полученных нами продуктов в виде кумаринового фрагмента. Поэтому в качестве лиганда-сравнения нами был взят 7-гидрокси-6-метокси-2*H*-1-бензопиран-2-он (**14**), также называемый скополетин или хризатропиновая кислота с выявленной высокой ингибирующей активностью по отношению к β -глюкуронидазе. В качестве биологической мишени нами была выбрана β -глюкуронидаза *E.coli* (eGUS). Её структурные данные были взяты в международной базе данных белков Protein Data Bank с

идентификационным кодом 3LPG. Молекулярные 3D структуры ингибиторов в pdb-формате генерировали и оптимизировали с помощью программы Avogadro v.1.1.0.

Полученные оценочные величины энергий комплексов рассматриваемого рецептора и лигандов **8-14** представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты молекулярного докинга

№	Энергия связывания, ккал/моль
8	-323.57
9	-235.08
10	-231.76
11	-355.87
12	-265.59
13	-255.45
14	-210.21

Рассчитанные данные свидетельствуют о том, что все полученные нами соединения **8-13** обладают лучшей ингибирующей способностью каталитического действия β -глюкуронидазы в сравнении со скополетином **14**, но наилучшие результаты показали соединения **8** и **11**, имеющие в структуре диметиламинный фрагмент. Наблюдается тенденция к увеличению сродства к рецептору при переходе от гидразонов к продуктам, включающим тиазольный фрагмент. Полученные нами вещества могут быть перспективными для будущих исследований в качестве прикладных медикаментов при химиотерапии онкологических заболеваний, связанных с активностью фермента β -глюкоронидазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Осуществлен синтез 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов в присутствии катализатора триэтиламина;
2. Проведены реакции 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2*H*-хромен-2-онов с азануклеофилами (гидразин гидратом и 5-амино-2-метил-1,3-тиазолом);
3. Получены 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхроман-2-оны – продукты нуклеофильного замещения сразу по обеим карбонильным группам 1,5-дикарбонильного фрагмента субстрата.
4. Получены 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оны – продукты нуклеофильного замещения по оксогруппе нециклического фрагмента субстрата.
5. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H, COSY, HSQC и HMBC спектроскопии;
6. Проведен предварительный скрининг биологической активности синтезированных соединений с помощью интернет-ресурса PASS Online.
7. Осуществлён расчет молекулярного докинга полученных соединений.