

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра высокомолекулярных соединений

ЯКОВЕЦ
Полина Сергеевна

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 7-НИТРОБЕНЗОФУРАЗАНА И АНИЛИНА**

Дипломная работа

Научный руководитель:

Доц., к.х.н., в.н.с. ЛБЛП НИИ ФХП БГУ

Фалетров Я.В. _____

Рецензент:

Доц., к.х.н.

Белов Д.А. _____

Допущена к защите

« ____ » _____ 2022 г.

Зав. кафедрой высокомолекулярных соединений

Проф., д.х.н., зав. ЛКПП НИИ ФХП БГУ

С.В. Костюк _____

Минск, 2022

РЕФЕРАТ

Объём дипломной работы: 91 страница, содержит 89 рисунков, 14 схем, 4 таблицы, 89 литературных источников.

Ключевые слова: NBD, галогензамещенные анилины, пиперазин, пиколиламин, биоортогональные электрофильные фрагменты, лизосомотропные агенты, флуоресценция, дрожжи, альбумин, сольватохромизм, микроскопия, *in silico* анализ проницаемости мембран, докинг.

В данной работе синтезированы некоторые производные 7-нитробензофуразана и анилина, дополнительно содержащие биоортогональные электрофильные или нуклеофильные фрагменты. Структуры некоторых соединений подтверждены с помощью ЯМР, масс-спектрометрии, спектрофотометрии и ТСХ. В ходе работы было изучено взаимодействие ряда полученных веществ с бычьим сывороточным альбумином и оценен их сольфатохромный эффект, а также влияние кислотной и щелочной среды на спектры поглощения и флуоресценции выбранных соединений. Методом молекулярного докинга определялись параметры взаимодействия с выборочным набором PDB-структур катепсинов и всеми белками дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. (4-(2-Бромэтил)пиперазин-1-ил)-7-нитробензофуразан аффинно связывался с катепсином S и некоторыми белками дрожжей со значениями энергии связывания от -7.9 до -6.9 ккал/моль и локализацией атома брома у цистеина. Посредством компьютерных расчетов дополнительно была оценена проницаемость соединений через фосфолипидную мембрану. Полученные соединения могут проникать через мембрану. По результатам микробиологического исследования производные 4-броманилина (в том числе NBD-производное) ингибировали рост дрожжей *Yarrowia lipolytica*, на основании чего можно сказать, что данные соединения обладают противогрибковой активностью.

РЭФЕРАТ

Аб'ём дыпломнай работы: 91 старонка, змяшчае 89 малюнкаў, 14 схем, 4 табліцы, 89 літаратурных крыніц.

Ключавыя словы: NBD, галагензамешчаныя аніліны, піперазін, піколіламін, біяртаганальныя электрафільныя фрагменты, лизосомотропныя агенты, флуарэсцэнцыя, дрожджы, альбумін, сольватахразм, мікраскапія, *in silico* аналіз пранікальнасці мембран, докінг.

У дадзенай рабоце сінтэзаваны некаторыя вытворныя 7-нітрабензафуразану і аніліну, якія дадаткова змяшчаюць біяртаганальныя электрафільныя або нуклеафільныя фрагменты. Структуры некаторых злучэнняў пацверджаны з дапамогай ЯМР, мас-спектраметрыі, спектрафатометрыі і ТПХ. У ходзе работы было вивучана ўзаемадзеянне шэрагу атрыманых рэчываў з бычыным сываратным альбумінам і ацэнены іх сольфатахразны эфект, а таксама ўплыў кіслотнага і шчолачнага асяроддзя на спектры паглынання і флуарэсцэнцыі выбраных злучэнняў. Метадам малекулярнага докінгу вызначаліся параметры ўзаемадзеяння з выбарачным наборам PDB-структур катэпсінаў і ўсімі белкамі дрожджаў *Saccharomyces cerevisiae*. (4-(2-Бромэтил)піперазін-1-ил)-7-нітрабензофуразан звязваўся з катэпсінам S і некаторымі белкамі дрожджаў са значэннямі энергіі звязвання ад -7.9 да -6.9 ккал/моль і лакалізацыяй атама броду каля цистеіна. З дапамогай кампутарных разлікаў дадаткова была ацэнена пранікальнасць злучэнняў праз фасфаліпідную мембрану. Атрыманыя злучэнні могуць пранікаць праз мембрану. Па выніках мікрабіялагічнага даследавання вытворныя 4-браманіліну (у тым ліку NBD-вытворнае) інгібіравалі рост дрожджаў *Yarrowia lipolytica*, на падставу чаго можна сказаць, што дадзеныя злучэнні валодаюць супраць-грыбковай актыўнасцю.

ABSTRACT

The volume of the thesis: 91 pages, contains 89 figures, 14 diagrams, 4 tables, 89 references.

Keywords: NBD, halogenated anilines, piperazine, picolylamine, bioorthogonal electrophilic fragments, lysosomotropic agents, fluorescence, yeast, albumin, solvatochromism, microscopy, *in silico* analysis of membrane permeability, docking.

In this work, some derivatives of 7-nitrobenzofurazan and aniline, additionally containing bioorthogonal electrophilic or nucleophilic fragments, were synthesized. The structures of some compounds were confirmed by NMR, mass spectrometry, spectrophotometry and TLC. In the course of the work, the interaction of a number of obtained substances with bovine serum albumin was studied and their solvatochromic effect was evaluated, as well as the effect of acidic and alkaline media on the absorption and fluorescence spectra of selected compounds. Molecular docking was used to determine the parameters of interaction with a selective set of cathepsin PDB structures and all proteins of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. (4-(2-Bromoethyl)piperazin-1-yl)-7-nitrobenzofurazan bound affinity to cathepsin S and some yeast proteins with binding energies from -7.9 to -6.9 kcal/mol and localization of the bromine atom near cysteine. By means of computer calculations, the permeability of the compounds through the phospholipid membrane was additionally evaluated. The resulting compounds can permeate the membrane. According to the results of a microbiological study, 4-bromoaniline derivatives (including the NBD derivative) inhibited the growth of *Yarrowia lipolytica* yeast, on the basis of which it can be said that these compounds have antifungal activity.