

6 Pat. DE102004059041A1 Germany. Use of a bactericide such as formaldehyde or formaldehyde releasing compound in a composition to combat Mycobacterium / Steinhauer K., Beilfuss W., Krull I. et al.; publ. 08.06.06. – 7 p.

7 Ponomarenko, O.V., Pan'shina, S.Yu., Bakibaev, A.A., & Tashenov, A.K. (2019). Sintez i identifikaciya efirov biciklicheskih bismochevin [Synthesis and identification of bicyclic bisurea esters]. Vestnik Evrazijskogo nacional'nogo universiteta imeni L.N. Gumileva. – Bulletin of the L.N. Gumilyov Eurasian National University, 129, 3, 70–75. [in Russian].

8 Panshina, S.Y. Ponomarenko, O.V., Bakibaev, A.A., Sidelnikov, V.S., Kurgachev, D.A., & Malkov, V.S., et al. (2021). A study of products of tetrakis(hydroxymethyl)glycoluril dehydroxylation in aqueous solutions. *Russian Chemical Bulletin*, 70, 140–147. <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3068-8>

УДК 547.78

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА НА ОСНОВЕ 3-АМИНОПИРИДОНА

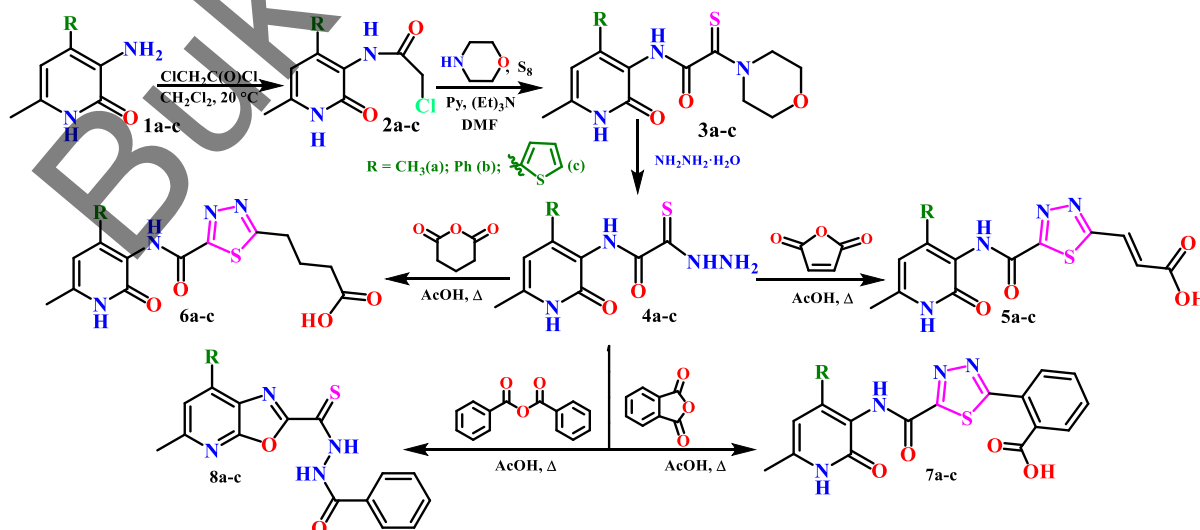
Паламарчук И.В.¹, Шульгау З.Т.², Кулаков И.В.^{1,2},
Сергазы Ш.Д.², Раманкулов Е.М.²

¹Тюменский государственный университет, г.Тюмень,

²Национальный Центр Биотехнологии г.Астана

В продолжении нашего научного исследования, связанного с химической модификацией монотиоксамидных производных на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-она 1а-с, которые в первичных биологических испытаниях *invitro* показали высокую противодиабетическую активность [1], мы провели синтез аналогичных производных 1,3,4-тиадиазола, используя ангидриды одноосновных и двухосновных кислот (Схема 1).

Схема 1



Было установлено, что взаимодействие тиогидразидов оксаминовой кислоты 4a-сс ангидридами двухосновных кислот (малеиновый, глутаровый, фталевый) также, как и ранее нами было описано в [1] на единственном примере янтарного ангидрида приводит к внутримолекулярной циклизации тиогидразидного фрагмента до производного 1,3,4-тиадиазола 5-7a-сс сохранением кислотного линкера. При использовании же бензойного ангидрида проходило только бензоилирование тиогидразидного фрагмента до бензоилгидразина с одновременной циклизацией амидного фрагмента пиридона до соответствующих производных оксазоло[5,4-b]пиридина 8a-с.

Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений 5-8a-с подтверждена данными ИК-, ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрией высокого разрешения. При анализе масс-спектра продукта 7a циклизации с фталевым ангидридом, было установлено, что на масс-спектре имеется пик молекулярного ион с $[M+H]^+=371.0831$, что соответствует расчетному значению $m/z = 371.0809$ ($C_{13}H_{12}O_4N_4S$)⁺ соединения 7a. Также при анализе масс-спектра соединения 8b выявлен пик молекулярного иона с $[M+H]^+=389.1083$, что соответствует расчетному значению $m/z = 389.1067$ ($C_{19}H_{18}O_4N_4S$)⁺ продукта циклизации с бензойным ангидридом 8b.

Для оценки предполагаемой противодиабетической активности все синтезированные производные были протестированы методом молекулярного докинга. Молекулярная стыковка — это вычислительный инструмент, который в значительной степени используется в структурной молекулярной биологии и компьютерном проектировании будущих лекарств для поиска и прогнозирования возможных преобладающих механизмов связывания между состыкованным лигандом и биологическим белком-мишенью [2,3]. В качестве белка-мишени был выбран фермент α -глюкозидаза (идентификатор PDB: 3W37) [4].

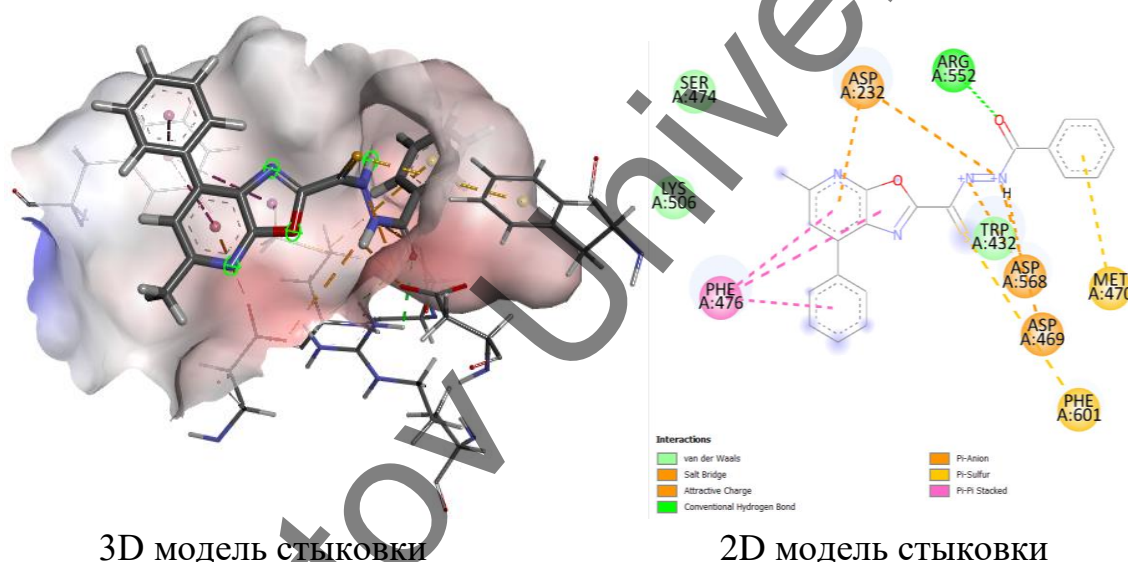
Результаты докинга показали (табл. 1), что для исследованных структур свободные энергии (ккал/моль) комплексов с выбранным рецептором не превышают свободные энергии комплексов этого белка с соответствующим нативным лигандом.

По результатам проведенного компьютерного докинга наилучшие результаты по энергии связывания (-9.2 kcal/mol) имеет комплекс соединения **8b** с ферментом α -глюкозидаза (PDB: 3W37) за счет образования трех π - π Stacked взаимодействий между аминокислотным остатком PHE476 с пиридоновым, оксазольным и фенильным кольцом. Кроме того, образуются прочная водородная связь: между карбонильным атомом кислорода бензильного фрагмента и аминокислотным остатком ARG552.

Таблица 1. Аффинность связывания (ккал/моль) комплекса белка 3W37 с нативным лигандом и соединениями **5-8a-c**.

Лиганд \ Рецептор	3W37		Рецептор \ Лиганд
Акарбоза	-8.3	-8.2	7a
5a	-7.7	-8.8	7b
5b	-9.0	-8.5	7c
5c	-8.3	-7.7	8a
6a	-7.5	-9.2	8b
6b	-8.0	-7.8	8c
6c	-7.8		

При этом аминокислотные остатки ASP232, ASP568 и ASP469 образуют π -анионное взаимодействие с пиридоновым кольцом атомом водорода и азота аминогруппы амидного фрагмента (рисунок 1).



3D модель стыковки

2D модель стыковки

Рисунок 1. Комплекс между **8b** и рецептором 3W37

Таким образом, полученные производные 1,3,4-тиадиазола содержащие как оксазоло[5,4-b]пиридиновый цикл в соединении **8b**, так и остаток фталевой кислоты в соединениях **7a-c** способствует более сильному взаимодействию этих соединений в кармане связывания фермента α -глюкозидазы, стабилизируя образующийся лиганд-рецепторный комплекс.

Исследование профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН AP14871433).

Литература

1. Palamarchuk I.V, Shulgau Z.T., Dautov A.Y., Sergazy Sh.D., Kulakov I.V. Design, synthesis, spectroscopic characterization, computational analysis, and in vitro α -amylase and α -glucosidase evaluation of 3-aminopyridin-2(1H)-one based

novel monothiooxamides and 1,3,4-thiadiazoles // *Organic & Biomolecular Chemistry*, - 2022. - Vol 20. - pp. 8962-8976.

2. Rifaioglu A.S., Atas H., Martin M.J., Cetin-Atalay R., Atalay V., Doğan T. Recent applications of deep learning and machine intelligence on in silico drug discovery: methods, tools and databases // *Briefings Bioinform.*, - 2019, - Vol. 20. - pp. 1878-1912.

3. Meng X.Y., Zhang H.X., Mezei M., Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery // *Curr Comput Aided Drug Des.* - 2011. - Vol. 7(2). - pp. 146-157.

4. Tagami T., Yamashita K., Okuyama M., Mori H., Min Y., Kimura A. Molecular basis for the recognition of long-chain substrates by plant α -glucosidases // *J. Biol. Chem.* - 2013, - Vol. 288. - pp. 19296-19303.

ВЛИЯНИЕ ПЛОТНОСТИ ЗАГРУЗКИ НА ТОПОГРАФИЮ И МИКРОРЕЛЬЕФ Ni-P ПОКРЫТИЙ

Петухов И.В., Медведева Н.А., Султанов А.А.

Пермский государственный национальный исследовательский университет

Процесс химического никелирования находит широкое применение благодаря тому, что позволяет осаждать равномерные покрытия на детали сложной конфигурации, на диэлектрики. Покрытия имеют достаточно высокую коррозионную стойкость, твердость, износостойкость.

В настоящее время оптическое волокно (ОВ) используется не только для передачи информации, но и для изготовления датчиков различных физических величин (температуры, напряжений, давления и т.д.) в нефтяной, газовой промышленности, атомной энергетике. Условия эксплуатации датчиков могут включать в себя температуры до 600⁰С, агрессивные среды. Повышение температурной и коррозионной стойкости ОВ представляет актуальную задачу.

Обычно ОВ изготавливается с полимерным защитно-упрочняющим покрытием, которое защищает его от внешних механических воздействий и влаги. Такое оптическое волокно может работать при температурах до 200⁰С. Для повышения рабочей температуры используют металлизированные ОВ, в которых защитно-упрочняющее покрытие из меди или алюминия наносится непосредственно в башне вытяжки из расплавленного металла. Рабочая температура таких волокон на воздухе составляет 350-400⁰С.

Для повышения коррозионной стойкости и термостойкости можно поверх металлизированного слоя из меди наносить слой никелевого покрытия. Это может осуществляться электрохимическим или химическим никелированием. В первом случае потребуются непрерывная протяжка волокна через ванну никелирования, во втором случае, благодаря особенностям процесса можно покрытие наносить на моток оптического волокна.