УДК 547.94:834.23+544.165+577.322.23

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.7

IN SILICO ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА (–)-ЦИТИЗИНА© Д. О. Цыпышев^{1,2}, А. В. Ковальская¹, И. П. Цыпышева^{1*}¹Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

²Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

Тел.: +7 (347) 235 52 88.

*Email: tsipisheva@anrb.ru

С целью разработки новых противовирусных агентов – потенциальных ингибиторов репродукции вируса лихорадки Денге 2 типа, получены новые *N*-пропил-, -пентил-, -гексил-, -нонил- производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина, а также их тиоаналоги. Проведена *in silico* оценка способности полученных соединений взаимодействовать с активными сайтами вирусных мишеней DENV2: протеазы NS3pro, геликазы NS3, метилтрансферазы NS5 и РНК-зависимой РНК полимеразы RdRp. Показано, что метилцитизин-2-тион **8** превосходит по значению ΔG_{bind} референсный лиганд *S*-аденозил-*L*-гомоцистеин, реализуя, возможно, иной режим связывания с 2P3Q активным сайтом метилтрансферазы NS5 DENV2.

Ключевые слова: хинолизидиновые алкалоиды, (–)-цитизин, тионирование, вирус лихорадки Денге, молекулярный докинг.

Введение

Вызывающий лихорадку Денге вирус DENV (*Flaviviridae*), переносчиками которого являются комары *Aedes aegypti* L. и *Ae. albopictus*, представляет собой реальную опасность для жителей стран Азии, Карибского бассейна, Центральной и Южной Америки и в последнее время России [1–2]. Из-за отсутствия средств вакцинации и лекарственной терапии, а также заметного расширения ареала *Aedes*, начиная с 2009 г., ВОЗ регулярно включает DENV в список глобальных вирусных угроз [3]. Поэтому разработка новых средств химиотерапии этого опасного инфекционного заболевания, в т.ч. на основе веществ растительного происхождения, не теряет своей актуальности.

Ранее нами было показано, что амиды, карбоксамиды и некоторые аддукты Дильса-Альдера, полученные на основе алкалоида (–)-цитизина, проявляют выраженную противовирусную активность [4–6], что послужило основанием для направленного поиска анти-DENV агентов среди его новых производных. В настоящей статье представлен синтез ряда новых *N*-алкилцитизинов и соответствующих им тиоаналогов (дополняющих библиотеку полученных ранее соединений [7]) с последующей *in silico* оценкой их способности взаимодействовать с вирусными белками, регулирующими жизненный цикл DENV2: протеазой NS3pro, геликазой NS3, метилтрансферазой NS5 и РНК-зависимой РНК полимеразой RdRp.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах ALUGRAM®. Колоночная хроматография (КХ) выполнена на силикагеле

(0.05–0.1 мм) (MACHEREY–NAGEL, Germany). Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 LC – натриевая лампа с длиной волны 589 нм. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН – импульсный спектрометр Bruker Avance III с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H) и 125.47 МГц (¹³C). Алкалоид (–)-цитизин (CAS 485-35-8) и реагент Лавессона (CAS 19172-47-5) – коммерчески доступны. Синтез производных **2–8** описан нами ранее [7].

(1R,5S)-3-Пропил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (9). К раствору 0.2 г (1.1 ммоль) (–)-цитизина **1** в 20 мл ацетона, добавили 0.3 мл (3.3 ммоль) *n*-пропилбромид и 0.450 г (3.3 ммоль) K₂CO₃. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровали, промыли горячим ацетоном (3×10 мл). Ацетоновый экстракт сконцентрировали и хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH=98:2). Выделили 0.19 г продукта **9** с выходом 78%. $[\alpha]_D^{20} = -182.4$ (CHCl₃, *c* 7.0). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 11.37 (C3'), 19.61 (C2'), 25.94 (C12), 27.99 (C5), 35.47 (C1), 50.04 (C6), 59.44 (C1'), 60.12 (C4), 60.27 (C2), 104.52 (C11), 116.26 (C9), 138.61 (C10), 151.76 (C11a), 163.56 (C8). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Гц): 0.66 (т, 3H, ³J_{3'-2'} = 7.4, H-3'), 1.29 (м, 2H, ³J_{2'-3'} = 7.4, H-2'), 1.78 (дтд, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12анти-1} = 3.3, ³J_{12анти-5} = 3.3, ⁴J_{12анти-бэндо} = 1.0, H_{анти-12}), 1.87 (дтд, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12син-1} = 3.4, ³J_{12син-5} = 3.4, ⁴J_{12син-2эндо} = 1.7, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.7, H_{син-12}), 2.17 (м, 2H, H-1'), 2.26 (ддд, 1H, ²J = 11.0, ³J_{4экзо-5} = 2.2, ⁴J_{4экзо-6экзо} = 1.0, H_{экзо-4}), 2.27 (дд, 1H, ²J = 10.8, ³J_{2экзо-1} = 2.2, H_{экзо-2}), 2.42 (м, 1H, H-5),

2.87 (ддд, 1H, $^2J = 10.8$, $^3J_{2\text{эндо}-1} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-2}$), 2.92 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-4}$), 2.95 (м, 1H, H-1), 3.87 (ддд, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо}-6}$), 4.03 (дт, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.0$, $N_{\text{эндо}-6}$), 5.99 (дд, 1H, $^3J_{11-10} = 6.8$, $^4J_{11-9} = 1.4$, H-11), 6.41 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 9.0$, $^4J_{9-11} = 1.4$, H-9), 7.27 (дд, 1H, $^3J_{10-11} = 6.8$, $^3J_{10-9} = 9.0$, H-10).

(1R,5S)-3-Пентил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (10). Получили из 0.2 г (1.1 ммоль) (–)-цитизина **1** и 0.4 мл (3.3 ммоль) амилбромид по методике для **9**. Выделили 0.27 г продукта **10** с выходом 98%. $[\alpha]_D^{20} = -189.8$ (CHCl₃, *c* 5.0). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 14.04 (C5'), 22.30 (C4'), 25.95 (C2'), 26.00 (C12), 28.02 (C5), 29.07 (C3'), 35.49 (C1), 50.05 (C6), 57.49 (C1'), 60.18 (C4), 60.24 (C2), 104.56 (C11), 116.36 (C9), 138.60 (C10), 151.70 (C11a), 163.60 (C8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Гц): 0.78 (т, 3H, $^3J_{5'-4'} = 7.4$, H-5'), 1.04 (м, 2H, $^3J_{3'-2'} = 7.4$, $^3J_{3'-4'} = 7.4$, H-3'), 1.15 (м, 2H, $^3J_{4'-3'} = 7.4$, $^3J_{4'-5'} = 7.4$, H-4'), 1.28 (м, 2H, $^3J_{2'-1'} = 7.4$, $^3J_{2'-3'} = 7.4$, H-2'), 1.78 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти}-1} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}} = 1.0$, $N_{\text{анти}-12}$), 1.88 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син}-1} = 3.4$, $^3J_{12\text{син}-5} = 3.4$, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син}-4\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{син}-12}$), 2.21 (м, 2H, H-1'), 2.27 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо}-5} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо}-4}$), 2.28 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 2.2$, $N_{\text{экзо}-2}$), 2.42 (м, 1H, H-5), 2.88 (ддд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо}-1} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-2}$), 2.93 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-4}$), 2.95 (м, 1H, H-1), 3.87 (ддд, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо}-6}$), 4.03 (дт, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.0$, $N_{\text{эндо}-6}$), 5.99 (дд, 1H, $^3J_{11-10} = 6.8$, $^4J_{11-9} = 1.4$, H-11), 6.42 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 9.0$, $^4J_{9-11} = 1.4$, H-9), 7.27 (дд, 1H, $^3J_{10-11} = 6.8$, $^3J_{10-9} = 9.0$, H-10).

(1R,5S)-3-Гексил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (11). Получили из 0.2 г (1.1 ммоль) (–)-цитизина **1** и 0.44 мл (3.2 ммоль) гексилбромид по методике для **9**. Выделили 0.28 г продукта **11** с выходом 98%. $[\alpha]_D^{20} = -188.7$ (CHCl₃, *c* 4.75). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 14.02 (C6'), 22.54 (C5'), 25.98 (C12), 26.34 (C2'), 26.49 (C3'), 28.04 (C5), 31.47 (C4'), 35.52 (C1), 50.08 (C6), 57.49 (C1'), 60.20 (C4), 60.30 (C2), 104.54 (C11), 116.31 (C9), 138.59 (C10), 151.76 (C11a), 163.59 (C8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Гц): 0.80 (т, 3H, $^3J_{6'-5'} = 7.4$, H-6'), 1.07 (м, 2H, $^3J_{3'-2'} = 7.4$, $^3J_{3'-4'} = 7.4$, H-3'), 1.11 (м, 2H, $^3J_{4'-3'} = 7.4$, $^3J_{4'-5'} = 7.4$, H-4'), 1.17 (м, 2H, $^3J_{5'-4'} = 7.4$, $^3J_{5'-6'} = 7.4$, H-5'), 1.27 (м, 2H, $^3J_{2'-1'} = 7.4$, $^3J_{2'-3'} = 7.4$, H-2'), 1.77 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти}-1} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}} = 1.0$, $N_{\text{анти}-12}$), 1.87 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син}-1} = 3.4$, $^3J_{12\text{син}-5} = 3.4$, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син}-4\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{син}-12}$), 2.19 (м, 2H, H-1'), 2.25 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо}-5} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо}-4}$), 2.26 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 2.2$, $N_{\text{экзо}-2}$), 2.41 (м, 1H, H-5), 2.87 (ддд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо}-1} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-2}$), 2.92 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-4}$), 2.93 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-4}$), 2.94 (м, 1H, H-1), 3.87 (ддд, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо}-6}$), 4.02 (дт, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.0$, $N_{\text{эндо}-6}$), 5.98 (дд, 1H, $^3J_{11-10} = 6.8$, $^4J_{11-9} = 1.4$, H-11), 6.41 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 9.0$, $^4J_{9-11} = 1.4$, H-9), 7.26 (дд, 1H, $^3J_{10-11} = 6.8$, $^3J_{10-9} = 9.0$, H-10).

$^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-4}$), 2.94 (м, 1H, H-1), 3.87 (ддд, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо}-6}$), 4.02 (дт, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.0$, $N_{\text{эндо}-6}$), 5.98 (дд, 1H, $^3J_{11-10} = 6.8$, $^4J_{11-9} = 1.4$, H-11), 6.41 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 9.0$, $^4J_{9-11} = 1.4$, H-9), 7.26 (дд, 1H, $^3J_{10-11} = 6.8$, $^3J_{10-9} = 9.0$, H-10).

(1R,5S)-3-Нонил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (12). Получили из 0.2 г (1.1 ммоль) (–)-цитизина **1** и 0.44 мл (3.2 ммоль) нонилбромид по методике для **9**. Выделили 0.27 г продукта **12** с выходом 82%. $[\alpha]_D^{20} = -141.6$ (CHCl₃, *c* 3.3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 14.13 (C9'), 22.66 (C8'), 26.02 (C12), 26.44 (C2'), 26.88 (C3'), 28.06 (C5), 29.25 (C5'), 29.32 (C4'), 29.51 (C6), 31.87 (C7'), 35.57 (C1), 50.08 (C6), 57.57 (C1'), 60.25 (C4), 60.35 (C2), 104.44 (C11), 116.40 (C9), 138.55 (C10), 151.80 (C11a), 163.58 (C8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Гц): 0.87 (т, 3H, $^3J_{9'-8'} = 7.4$, H-9'), 1.06 (м, 2H, $^3J_{3'-2'} = 7.4$, $^3J_{3'-4'} = 7.4$, H-3'), 1.13-128 (м, 12H, H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-2'), 1.76 (уш.д, 1H, $^2J = 12.8$, $N_{\text{анти}-12}$); 1.87 (уш.д, 1H, $^2J = 12.8$, $N_{\text{син}-12}$), 2.18 (м, 2H, H-1'), 2.24-2.25 (м, 2H, $N_{\text{экзо}-2}$, $N_{\text{экзо}-4}$), 2.41 (м, 1H, H-5), 2.92 (уш.д, 1H, $^2J = 11.0$, $N_{\text{эндо}-4}$), 2.87 (уш.д, 1H, $^2J = 10.7$, $N_{\text{эндо}-2}$), 2.93 (м, 1H, H-1), 3.88 (дд, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.7$, $N_{\text{экзо}-6}$), 4.02 (уш.д, 1H, $^2J = 15.2$, $N_{\text{эндо}-6}$), 5.98 (уш.д, 1H, $^3J_{11-10} = 6.8$, H-11), 6.41 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 9.0$, $^4J_{9-11} = 1.4$, H-9), 7.26 (дд, 1H, $^3J_{10-11} = 6.8$, $^3J_{10-9} = 9.0$, H-10).

(1R,5S)-3-Пропил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-тион (13). К суспензии 0.2 г (0.86 ммоль) *N*-пропилцитизина **9** в 5 мл толуола добавили 0.5 ммоль реагента Лавессона и кипятили с обратным холодильником до окончания реакции (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу упарили, остаток растворили в минимальном количестве воды, нейтрализовали кристаллическим Na₂CO₃ и экстрагировали CHCl₃ (3×20 мл), Органические слои объединили и высушили над Na₂SO₄. Хлороформ упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент C₆H₆:MeOH=98:2).

Выделили 0.16 г продукта **13** с выходом 74%. $[\alpha]_D^{20} = -410.0$ (CHCl₃, *c* 1.1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 11.38 (C3'), 19.58 (C2'), 25.49 (C12), 29.09 (C5), 36.63 (C1), 58.49 (C6), 59.33 (C1'), 59.95 (C4), 60.16 (C2), 113.25 (C11), 133.31 (C10), 133.32 (C9), 154.84 (C11a), 179.33 (C8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Гц): 0.64 (т, 3H, $^3J_{3'-2'} = 7.4$, H-3'), 1.27 (м, 2H, $^3J_{2'-3'} = 7.4$, H-2'), 1.84 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти}-1} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}} = 1.0$, $N_{\text{анти}-12}$), 1.90 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син}-1} = 3.4$, $^3J_{12\text{син}-5} = 3.4$, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син}-4\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{син}-12}$), 2.17 (м, 2H, H-1'), 2.29 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо}-5} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо}-4}$), 2.32 (дд, 1H, $^2J = 10.8$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 2.2$, $N_{\text{экзо}-2}$), 2.53 (м, 1H, H-5), 2.87 (ддд, 1H, $^2J = 10.8$, $^3J_{2\text{эндо}-1} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-2}$), 2.96 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $N_{\text{эндо}-4}$), 3.07 (м, 1H, H-1), 4.26 (ддд, 1H, $^2J =$

16.0, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.7$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-6}}$, 4.53 (дт, 1Н, $^2J = 16.0$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо-6}}$, 6.51 (дд, 1Н, $^3J_{11-10} = 7.1$, $^4J_{11-9} = 1.6$, Н-11), 7.14 (дд, 1Н, $^3J_{10-11} = 7.1$, $^3J_{10-9} = 8.6$, Н-10), 7.64 (дд, 1Н, $^3J_{9-10} = 8.6$, $^4J_{9-11} = 1.6$, Н-9).

(1R,5S)-3-Пентил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-тион

(14). Получили из 0.2 г (0.77 ммоль) *N*-амилцитизина по методике для **13**. Выделили 0.17 г продукта **14** с выходом 80%. $[\alpha]_D^{20} = -420.0$ (CHCl₃, *c* 0.7). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 14.02 (C5'), 22.30 (C4'), 25.50 (C12), 25.97 (C2'), 29.11 (C3'), 29.11 (C5), 36.66 (C1), 57.39 (C1'), 58.48 (C6), 60.00 (C4), 60.17 (C2), 113.20 (C11), 133.25 (C10), 133.42 (C9), 154.75 (C11a), 179.49 (C8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.78 (т, 3Н, $^3J_{5'-4'} = 7.4$, Н-5'), 1.02 (м, 2Н, $^3J_{3'-2'} = 7.4$, $^3J_{3'-4'} = 7.4$ Н-3'), 1.14 (м, 2Н, $^3J_{4'-3'} = 7.4$, $^3J_{4'-5'} = 7.4$, Н-4'), 1.25 (м, 2Н, $^3J_{2'-1'} = 7.4$, $^3J_{2'-3'} = 7.4$, Н-2'), 1.83 (дтд, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.0$, $H_{\text{анти-12}}$, 1.90 (дтт, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-12}}$, 2.20 (м, 2Н, Н-1'), 2.29 (ддд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-4}}$, 2.32 (дд, 1Н, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.2$, $H_{\text{экзо-2}}$, 2.53 (м, 1Н, Н-5), 2.88 (ддд, 1Н, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-2}}$, 2.97 (ддд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-4}}$, 3.06 (м, 1Н, Н-1), 4.26 (ддд, 1Н, $^2J = 16.0$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.7$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-6}}$, 4.52 (дт, 1Н, $^2J = 16.0$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо-6}}$, 6.49 (дд, 1Н, $^3J_{11-10} = 7.1$, $^4J_{11-9} = 1.6$, Н-11), 7.13 (дд, 1Н, $^3J_{10-11} = 7.1$, $^3J_{10-9} = 8.6$, Н-10), 7.65 (дд, 1Н, $^3J_{9-10} = 8.6$, $^4J_{9-11} = 1.6$, Н-9).

(1R,5S)-3-Гексил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-тион

(15). Получили из 0.2 г (0.73 ммоль) *N*-гексилцитизина по методике для **13**. Выделили 0.14 г продукта **15** с выходом 66%. $[\alpha]_D^{20} = -453.0$ (CHCl₃, *c* 1.7). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 14.05 (C6'), 22.54 (C5'), 25.46 (C12), 26.25 (C2'), 26.51 (C3'), 29.05 (C5), 31.45 (C4'), 36.60 (C1), 57.36 (C1'), 58.48 (C6), 59.97 (C4), 60.13 (C2), 113.25 (C11), 133.30 (C10), 133.32 (C9), 154.80 (C11a), 179.29 (C8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81 (т, 3Н, $^3J_{6'-5'} = 7.4$, Н-6'), 1.02 (м, 2Н, $^3J_{3'-2'} = 7.4$, $^3J_{3'-4'} = 7.4$, Н-3'), 1.11 (м, 2Н, $^3J_{4'-3'} = 7.4$, $^3J_{4'-5'} = 7.4$, Н-4'), 1.18 (м, 2Н, $^3J_{5'-4'} = 7.4$, $^3J_{5'-6'} = 7.4$, Н-5'), 1.26 (м, 2Н, $^3J_{2'-1'} = 7.4$, $^3J_{2'-3'} = 7.4$, Н-2'), 1.84 (дтд, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.0$, $H_{\text{анти-12}}$, 1.90 (дтт, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-12}}$, 2.19 (м, 2Н, Н-1'), 2.29 (ддд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-4}}$, 2.31 (дд, 1Н, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.2$, $H_{\text{экзо-2}}$, 2.53 (м, 1Н, Н-5), 2.88 (ддд, 1Н, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-2}}$, 2.96 (ддд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-4}}$, 3.08 (м, 1Н, Н-1), 4.26 (ддд, 1Н, $^2J = 16.0$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.7$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-6}}$, 4.53 (дт, 1Н, $^2J = 16.0$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо-6}}$, 6.51 (дд, 1Н,

$^3J_{11-10} = 7.1$, $^4J_{11-9} = 1.6$, Н-11), 7.14 (дд, 1Н, $^3J_{10-11} = 7.1$, $^3J_{10-9} = 8.6$, Н-10), 7.65 (дд, 1Н, $^3J_{9-10} = 8.6$, $^4J_{9-11} = 1.6$, Н-9).

(1R,5S)-3-Нонил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-тион

(16). Получили из 0.2 г (0.63 ммоль) *N*-нонилцитизина по методике для **13**. Выделили 0.13 г продукта **16** с выходом 64%. $[\alpha]_D^{20} = -374.0$ (CHCl₃, *c* 1.6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 14.14 (C9'), 22.66 (C8'), 25.47 (C12), 26.31 (C2'), 26.88 (C3'), 29.05 (C5), 29.26 (C5'), 29.29 (C4'), 29.49 (C6'), 31.85 (C7'), 36.61 (C1), 57.41 (C1'), 58.48 (C6), 59.96 (C4), 60.14 (C2), 113.23 (C11), 133.29 (C10), 133.34 (C9), 154.79 (C11a), 179.31 (C8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 (т, 3Н, $^3J_{9'-8'} = 7.4$, Н-9'), 1.03 (м, 2Н, $^3J_{3'-2'} = 7.4$, $^3J_{3'-4'} = 7.4$, Н-3'), 1.13-1.26 (м, 12Н, Н-4', Н-5', Н-6', Н-7', Н-2', Н-8'), 1.83 (дтд, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.0$, $H_{\text{анти-12}}$, 1.90 (дтт, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-12}}$, 2.19 (м, 2Н, Н-1'), 2.28 (ддд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-4}}$, 2.31 (дд, 1Н, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.2$, $H_{\text{экзо-2}}$, 2.53 (м, 1Н, Н-5), 2.88 (ддд, 1Н, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-2}}$, 2.96 (ддд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.1$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-4}}$, 3.07 (м, 1Н, Н-1), 4.26 (ддд, 1Н, $^2J = 16.0$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.7$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-6}}$, 4.52 (дт, 1Н, $^2J = 16.0$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо-6}}$, 6.50 (дд, 1Н, $^3J_{11-10} = 7.1$, $^4J_{11-9} = 1.6$, Н-11), 7.14 (дд, 1Н, $^3J_{10-11} = 7.1$, $^3J_{10-9} = 8.6$, Н-10), 7.65 (дд, 1Н, $^3J_{9-10} = 8.6$, $^4J_{9-11} = 1.6$, Н-9).

Молекулярный докинг синтезированных соединений в сайты связывания протеазы NS3pro, геликазы NS3, метилтрансферазы NS5 и РНК-зависимой РНК полимеразы RdRp DENV2 проведен с использованием модулей программного комплекса Schrödinger Suites 2018-1 (Schrödinger Release 2018-1: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018). Соответствующие перечисленным вирусным белкам PDB коды: 2M9Q, 2BHR, 2P3Q и 5K5M загружены из базы данных RCSB PDB [8], референсные лиганды – РМС, ANP, AdoHCyt и соединение **27** (рис. 1) [9–12].

Для подготовки производных **2–16** и референсных лигандов применили модуль 'LigPrep', геометрическая оптимизация силовым полем OPLS3e [13]. Для подготовки протенинов – модули 'Protein Preparation Wizard' [14] и 'Prime' [15–16].

Процедуру докинга **2–16** проводили сначала в режиме 'Glide' (протокол 'Extra Precision') в соответствующие 2M9Q, 2BHR, 2P3Q и 5K5M сайты вкупе с референсными лигандами [17–19], а затем в режиме 'nduced Fit Docking'. После чего «улучшенные» позы **2–16** были подвергнуты оценке ММ-GBSA (в 'Prime') для расчета значений ΔG_{bind} : на данном этапе оценки применялась модель сольватации VSGB (OPLS3e), все аминокислотные остатки в радиусе 3Å от лигандов рассматривались как «гибкие».

Результаты и их обсуждение

Соединения **2–8** синтезированы по литературным методикам [7]. Производные **9–12** получены кипячением **1** с соответствующими галоидными алкилами в ацетоне в присутствии K_2CO_3 по методу [20]. Последующее тионирование до **13–16** осуществлено действием реагента Лавессона (LR) в толуоле при 110 °С. Отметим, что соединения **8–12** и **13–16** получены с высокими и количественными выходами (схема). Соединения **9–16** были выделены методом КХ на SiO_2 и полностью охарактеризованы с помощью ИК и ЯМР спектроскопии, а также элементного анализа.

In silico оценка способности соединений **2–16** взаимодействовать с белками, регулирующими жизненный цикл DENV2, проведена методом молекулярного докинга в 2M9Q, 2BHR, 2P3Q и 5K5M сайты связывания протеазы NS3pro, геликазы NS3, метилтрансферазы NS5 и РНК-зависимой РНК полимеразы RdRp [8]. Структуры референсных лигандов для перечисленных вирусных мишеней:

PMC, ANP, *S*-аденозил-*L*-гомоцистеина (AdoHCyt) и соединения **27** – приведены на рис 1.

Способность соединений **2–16** взаимодействовать с активными сайтами перечисленных выше вирусных мишеней оценивали путем сравнения: рассчитанных величин ΔG_{bind} с таковой для лиганда сравнения, количества совпадающих взаимодействий с аминокислотами сайта связывания (режим связывания) и способов локации внутри него (сравнение докинг-поз).

В результате выполненных расчетов установлено, что большинство синтезированных соединений демонстрируют умеренную тенденцию к связыванию с 2P3Q активным сайтом метилтрансферазы DENV2. Рассчитанные для них значения ΔG_{bind} лежат в интервале от –56.94 до –24.70 ккал/моль. В то же время соединение **8** является лидирующим (табл.), превосходя по этому показателю даже референсный лиганд 2P3Q – AdoHCyt (–56.94 vs –49.03 ккал/моль).

Схема

Рис. 1. Соединение **8** и референсные лиганды 2M9Q, 2BHR, 2P3Q и 5K5M сайтов связывания протеазы NS3pro, геликазы NS3, метилтрансферазы NS5 и РНК-зависимой РНК полимеразы RdRp

Таблица

Результаты молекулярного докинга соединения **8** и референсных лигандов в сайты связывания протеазы NS3pro, геликазы NS3, метилтрансферазы NS5 и РНК-зависимой РНК полимеразы RdRp DENV2

Mol ID	Водородные связи	Иные взаимодействия	ΔG_{bind} (MM-GBSA), ккал/моль
Сайт 2M9Q			
PMC	ILE97 THR109 THR114	–	–79.63
8	GLN88	–	–60.96
Сайт 2BHR			
ANP	LYS199 THR200 LYS201 ARG202 THR397 LYS418 ARG463	солевой мостик: LYS199 LYS201	–42.95
8	–	Pi-Cat: LYS201	–30.00
Сайт 2P3Q			
AdoHCyt	SER56 TRP87 LYS105 HIA110 GLU111 VAL132 ASP146	солевой мостик: ASP146 π - π -стэкинг: HIS110	–49.03
8	LYS105	–	–56.94
Сайт 5K5M			
Соед. 27	ARG729 THR794 TRP795 LYS800 GLU802	π -катионное: HIS711; π - π -стэкинг: ARG729	–91.63
8	LEU512	–	–52.90

Рис. 2. Докинг позы соединения **8** в 2BHR активном сайте геликазы NS3 (А) и в 2P3Q активном сайте метилтрансферазы NS5 (В) вируса лихорадки Денге 2.

В то же время результаты докинга метилцититин-2-тиона **8** в 2M9Q, 2BHR и 5K5M активные сайты основных вирусных белков оказались неудовлетворительными. Согласно данным табл., ни в одном из случаев производное **8** не воспроизвело полностью режим связывания референсных лигандов с 2M9Q, 2BHR и 5K5M сайтами вирусных белков DENV2; совпадения найдены только для двух мишеней: геликазы NS3 (это солевой мостик с LYS201) и для метилтрансферазы NS5 (это водородная связь с LYS105) (табл., рис. 2А и 2В). Однако, учитывая рассчитанное для **8** значение ΔG_{bind} , которое превосходит референсное на 7.91 ккал/моль, можно предположить, что связывание **8** с консервативной аминокислотной последовательностью 2P3Q активного сайта метилтрансферазы (NS5) DENV2 реализуется за счет альтерна-

тивных типов нековалентных взаимодействий, например, гидрофобных.

Выводы

На основе хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина получены новые *N*-алкильные производные, а также их тиоаналоги. Методом молекулярного докинга осуществлена *in silico* оценка способности новых и полученных ранее соединений взаимодействовать с 2M9Q, 2BHR, 2P3Q и 5K5M активными сайтами вирусных мишеней DENV2 – протеазы NS3pro, геликазы NS3, метилтрансферазы NS5 и РНК-зависимой РНК полимеразы RdRp. Показано, что метилцититин-2-тион **8** превосходит по значению ΔG_{bind} *S*-аденозил-*L*-гомоцистеин – референсный лиганд 2P3Q активного сайта метилтрансферазы NS5 DENV2, реализуя, возможно,

иной режим связывания с его ключевой аминокислотной последовательностью.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект №18-53-52004_МНТ а.

ЛИТЕРАТУРА

- Kyle J. L., Harris E. Global spread and persistence of dengue // *Ann. Rev. Microbiol.* 2008. Vol. 62. Pp. 71–92.
- Sergeeva E. I., Ternovoi V. A., Chausov E. V., Berillo S. A. Imported cases of dengue fever in Russia during 2010–2013 // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2015. Vol. 8. Pp. 90–93.
- URL: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
- Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Zarubaev V. V., Karpinskaya L. A., Petrenko I. A., Nikolaeva E. A., Yunusov M. S. Search for compounds with antiviral activity among synthetic (-)-cytosine derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2013. V. 48. No. 6. Pp. 1042–1046.
- Fedorova V. A., Kadyrova R. A., Slita A. V., Muryleva A. A. Antiviral activity of amides and carboxamides of quinolizidine alkaloid (-)-cytosine against human influenza virus A(H1N1) and parainfluenza virus type 3 // *Nat. Prod. Res.* 2019. DOI:10.1080/14786419.2019.1696791.
- Tsypysheva I., Koval'skaya A., Petrova P., Lobov A., Borisevich S., Tsypyshev D., Fedorova V., Gorbunova E., Galochkina A., Zarubaev V. Diels-Alder Adducts of 3-*N*-substituted Derivatives of (-)-Cytosine as Influenza A/H1N1 Virus Inhibitors; Stereodifferentiation of antiviral Properties and Preliminary Assessment of Action Mechanism // *Tetrahedron*, 2019. Vol. 75. Pp. 2933–2943.
- Koval'skaya A. V., Petrova P. R., Tsypyshev D. O., Lobov A. N., Tsypysheva I. P. Thionation of quinolizidine alkaloids and their derivatives via Lawesson's reagent // *Nat. Prod. Res.* 2021. DOI:10.1080/14786419.2020.1868460.
- URL: <https://www.rcsb.org>
- Powers C. N., Setzer W. N. An In-Silico Investigation of Phytochemicals as Antiviral Agents Against Dengue Fever // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2016. Vol. 19. No. 7. Pp. 516–536.
- Luo D., Xu T., Watson R. P., Scherer-Becker D., Sampath A., Jahnke W., Lescar J. Insights into RNA unwinding and ATP hydrolysis by the flavivirus NS3 protein // *The EMBO Journal.* 2008. Vol. 27. No. 23. Pp. 3209–3219.
- Egloff M.-P., Decroly E., Malet H., Selisko B., Benarroch D., Ferron F., Canard B. Structural and Functional Analysis of Methylation and 5'-RNA Sequence Requirements of Short Capped RNAs by the Methyltransferase Domain of Dengue Virus NS5 // *J. Mol. Biol.* 2007. Vol. 372. No. 3. Pp. 723–736.
- Lim S. P., Noble C. G., Seh C. C., Soh T. S., El Sahili A., Chan G. K. Y., Yokokawa F. Potent Allosteric Dengue Virus NS5 Polymerase Inhibitors: Mechanism of Action and Resistance Profiling // *PLOS Pathogens.* 2016. Vol. 12. No. 8. P. e1005737.
- Harder E., Damm W., Maple J., Wu C., Reboul M., Xiang J. Y., Wang L., Lupyan D., Dahlgren M. K., Knight J. L., Kaus J. W., Cerutti D., Krilov G., Jorgensen W. L., Abel R., Friesner R. A. OPLS3: a force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins // *J. Chem. Theory Comput.* 2016. Vol. 12. Pp. 281–296.
- Sastry G. M., Adzhigirey M., Day T., Annabhimoju R., Sherman W. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments // *J. Comput. Aid. Mol. Des.* 2013. Vol. 27. No. 3. Pp. 221–234.
- Jacobson M. P., Pincus D. L., Rapp C. S., Day T. J. F., Honig B., Shaw D. E., Friesner R. A. A Hierarchical Approach to All-Atom Protein Loop Prediction // *Proteins.* 2004. Vol. 55. Pp. 351–367.
- Jacobson M. P., Friesner R. A., Xiang Z., Honig B. On the Role of Crystal Packing Forces in Determining Protein Sidechain Conformations // *J. Mol. Biol.* 2002. Vol. 320. Pp. 597–608.
- Friesner R. A., Murphy R. B., Repasky M. P., Frye L. L., Greenwood J. R., Halgren T. A., Sanschagrin P. C., Mainz D. T. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. Pp. 6177–6196.
- Halgren T. A., Murphy R. B., Friesner R. A., Beard H. S., Frye L. L., Pollard W. T., Banks J. L. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. Pp. 1750–1759.
- Friesner R. A., Banks J. L., Murphy R. B., Halgren T. A., Klicic J. J., Mainz D. T., Repasky M. P., Knoll E. H., Shaw D. E., Shelley M., Perry J. K., Francis P., Shenkin P. S. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. Pp. 1739–1749.
- Przybyl A. K., Kubicki M. A comparative study of dynamic NMR spectroscopy in analysis of selected *N*-alkyl-, *N*-acyl-, and halogenated cytosine derivatives // *J. Mol. Struct.* 2011. Vol. 985, No 2–3. Pp. 157–166.

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.7

**IN SILICO SEARCH FOR POTENTIAL INHIBITORS OF DENGUE
VIRUS REPRODUCTION AMONG DERIVATIVES
OF THE ALKALOID (–)-CYTISINE**

© D. O. Tsypyshev^{1,2}, A. V. Koval'skaya¹, I. P. Tsypysheva^{1*}

¹*Ufa Chemistry Institute, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

²*Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 235 52 88.

*Email: tsipisheva@anrb.ru

The DENV2 virus (*Flaviviridae*) that causes Dengue fever is an emerging threat to the population of Asia, the Caribbean, Central and South America, and, more recently, Russia. Due to the lack of vaccination and drug therapy, as well as the marked expansion of the *Aedes* mosquitoes (them being carriers of DENV2) habitable area since 2009, the WHO has been regularly including DENV2 in the list of global viral threats. Therefore, the development of anti-DENV agents for this dangerous disease does not lose its urgency. This article presents the synthesis of a number of new *N*-alkylated derivatives of quinolizidine alkaloid (–)-cytisine and their corresponding thio analogues, followed by *in silico* assessment of their ability to interact with viral proteins that regulate the life cycle of DENV2 – NS3 protease, NS3 helicase, NS5 methyltransferase, and RNA-dependent RNA polymerase. *N*-propyl-, -pentyl-, -hexyl-, -nonylcytisine, as well as products of their thionation, were obtained using well-known literature methods with quantitative yields. The ability of the (–)-cytisine's derivatives to interact with viral proteins that regulate the DENV2 life cycle was evaluated by *in silico* approach – via molecular docking into the 2M9Q, 2BHR, 2P3Q, and 5K5M binding sites of NS3pro protease, NS3 helicase, NS5 methyltransferase, and RNA-dependent RNA polymerase RdRp. As a result of the calculations performed, it was found that methylcytisine-2-thione is the 'hit-compound' with the ΔG_{bind} value exceeded the same of reference ligand. Despite the fact that methylcytisine-2-thione does not completely reproduce the docking pose of the reference (only the hydrogen bond with LYS105 is registered), it can be assumed that it can inhibit the NS5 methyltransferase activity due to alternative types of interactions with the key amino acids of 2P3Q active site, for example, such as hydrophobic ones.

Keywords: quinolizidine alkaloids, (–)-cytisine, thionation, Dengue virus, molecular docking.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Kyle J. L., Harris E. Ann. Rev. Microbiol. 2008. Vol. 62. Pp. 71–92.
2. Sergeeva E. I., Ternovoi V. A., Chausov E. V., Berillo S. A. Asian Pac. J. Trop. Med. 2015. Vol. 8. Pp. 90–93.
3. URL: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
4. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Zarubaev V. V., Karpinskaya L. A., Petrenko I. A., Nikolaeva E. A., Yunusov M. S. Chem. Nat. Compd. 2013. Vol. 48. No. 6. Pp. 1042–1046.
5. Fedorova V. A., Kadyrova R. A., Slita A. V., Muryleva A. A. Nat. Prod. Res. 2019. DOI:10.1080/14786419.2019.1696791.
6. Tsypysheva I., Koval'skaya A., Petrova P., Lobov A., Borisevich S., Tsypyshev D., Fedorova V., Gorbunova E., Galochkina A., Zarubaev V. Tetrahedron, 2019. Vol. 75. Pp. 2933–2943.
7. Koval'skaya A. V., Petrova P. R., Tsypyshev D. O., Lobov A. N., Tsypysheva I. P. Nat. Prod. Res. 2021. DOI: 10.1080/14786419.2020.1868460.
8. URL: <https://www.rcsb.org>
9. Powers C. N., Setzer W. N. Comb. Chem. High Throughput Screen. 2016. Vol. 19. No. 7. Pp. 516–536.
10. Luo D., Xu T., Watson R. P. The EMBO Journal. 2008. Vol. 27. No. 23. Pp. 3209–3219.
11. Egloff M.-P., Decroly E., Malet H., Selisko B., Benarroch D., Ferron F., Canard B. J. Mol. Biol. 2007. Vol. 372. No. 3. Pp. 723–736.

12. Lim S. P., Noble C. G., Seh C. C., Soh T. S., El Sahili A., Chan G. K. Y., Yokokawa F. PLOS Pathogens. 2016. Vol. 12. No. 8. P. e1005737.
13. Harder E., Damm W., Maple J., Wu C., Reboul M., Xiang J. Y., Wang L., Lupyan D., Dahlgren M. K., Knight J. L., Kaus J. W., Cerutti D., Krilov G., Jorgensen W. L., Abel R., Friesner R. A. J. Chem. Theory Comput. 2016. Vol. 12. Pp. 281–296.
14. Sastry G. M., Adzhigirey M., Day T., Annabhimoju R., Sherman W. J. Comput. Aid. Mol. Des. 2013. Vol. 27. No. 3. Pp. 221–234.
15. Jacobson M. P., Pincus D. L., Rapp C. S., Day T. J. F., Honig B., Shaw D. E., Friesner R. A. Proteins. 2004. Vol. 55. Pp. 351–367.
16. Jacobson M. P., Friesner R. A., Xiang Z., Honig B. J. Mol. Biol. 2002. Vol. 320. Pp. 597–608.
17. Friesner R. A., Murphy R. B., Repasky M. P., Frye L. L., Greenwood J. R., Halgren T. A., Sanschagrin P. C., Mainz D. T. J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. Pp. 6177–6196.
18. Halgren T. A., Murphy R. B., Friesner R. A., Beard H. S., Frye L. L., Pollard W. T., Banks J. L. J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. Pp. 1750–1759.
19. Friesner R. A., Banks J. L., Murphy R. B., Halgren T. A., Klicic J. J., Mainz D. T., Repasky M. P., Knoll E. H., Shaw D. E., Shelley M., Perry J. K., Francis P., Shenkin P. S. J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. Pp. 1739–1749.
20. Przybyl A. K., Kubicki M. J. Mol. Struct. 2011. Vol. 985, No 2–3. Pp. 157–166.

Received 11.05.2021.