



Научная статья

УДК 577.112

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-3-91-105

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СПИРОКАРБОНА И ЕГО КОМПЛЕКСОВ С КАТИОНАМИ РЯДА ПЕРЕХОДНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

А. А. Шубина, Т. Н. Орлова, В. Ю. Орлов

Анна Александровна Шубина, студент; Татьяна Николаевна Орлова, канд. хим. наук, доцент; Владимир Юрьевич Орлов, доктор хим. наук, профессор  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», 150003, Россия, г. Ярославль, ул. Советская, д. 14; *annashubina100@gmail.com, orl@bio.uniyar.ac.ru, eagle0802@mail.ru*

**Ключевые слова:**  
спирокарбон,  
ИК спектроскопия,  
электронная  
спектроскопия,  
переходные металлы,  
комплексообразование,  
PASS online,  
молекулярный докинг.

**Аннотация.** Проведен синтез лиганда – спирокарбона (4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона) и координационных соединений спирокарбона с катионами переходных металлов:  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ . Образование координационных соединений подтверждено данными ИК и УФ-спектроскопии. В электронных спектрах комплексных соединений зафиксирован батохромный сдвиг полосы, соответствующей лиганду, а также появление новых максимумов поглощения в длинноволновой области. На основании результатов молекулярного докинга было показано, что найденная биологическая мишень –  $\alpha$ -синуклеин, связывается с лигандом (спирокарбоном) посредством водородных связей между атомами кислорода и водорода амидной группы 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона и атомами водорода и кислорода аминокислотных остатков белка. Исследована зависимость липофильности от  $\text{pH}$  среды комплексных соединений спирокарбона.

### Для цитирования:

Шубина А.А., Орлова Т.Н., Орлов В.Ю. Синтез и исследование биологической активности спирокарбона и его комплексов с катионами ряда переходных элементов // От химии к технологиям шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 3. С. 91-105. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6423/view>

### Введение

Спирокарбон или 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-дион относится к конденсированным бициклическим бисмочевинам спиранового ряда (см. рис. 1).

Спирокарбон (Sk; 1) впервые синтезировали конденсацией ацетона и мочевины в 1901 г. [1]. Позже Цигойнер и коллеги доказали его

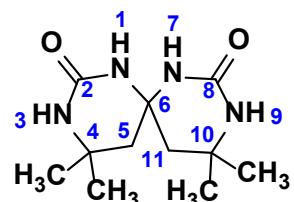


Рис. 1. Структурная формула 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона



спиробиспиримидиновое строение [2]. Спирокарбон обладает набором уникальных биологических свойств: низкой токсичностью ( $LD_{50} = 3000$  мг/кг) [3], мембранотропностью [4], цитотоксичностью по отношению к лейкозным клеткам линий L1210 мышей и СЕМ-Т4 человека [5], влияет на физико-химические и функциональные свойства гемоглобина, состояние антиоксидантной системы регулирования внутриклеточных процессов через  $NO\cdot$  и его производные [6]. Также применение спирокарбона в качестве регулятора роста позволяет увеличить количество белка [7] и снизить крахмалистость в зерне овса [8].

Известно, что при болезни Альцгеймера наблюдается образование агрегатов  $\alpha$ -синуклеина, которые взаимодействуют с  $\beta$ -амилоидом и усиливают его нейротоксичность [9].  $\alpha$ -Синуклеин способен усиливать окислительный стресс и воспаление, нарушая синаптическую передачу [10]. Ацетилхолинэстераза также ускоряет агрегацию  $\beta$ -амилоида, что способствует образованию токсических комплексов на поверхности нейронов [11]. Следовательно, ингибиторы ацетилхолинэстеразы повышают уровень ацетилхолина, что улучшает передачу сигналов в мозге [12], а донорно-акцепторные группы в активных фармацевтических субстанциях могут оказывать антиоксидантный эффект [13].

В работе [14] спирогетероциклические соединения, включая спирокарбон, изучали в качестве ингибиторов холинэстеразы (активность Sk в качестве ингибитора проверяли на микротитре методом ИФА). Результаты скрининга показали значительный потенциал ингибирования ацетилхолинэстеразы. Таким образом, на основе спирокарбона могут быть синтезированы производные – активные фармацевтические субстанции против болезни Альцгеймера. Более того, предложены [15] перспективы применения комплексных соединений редкоземельных элементов со спирокарбоном в качестве агентов для доставки лекарств.

Таким образом, в случае наличия низкой энергии связывания спирокарбона с  $\alpha$ -синуклеином можно выдвинуть гипотезу о том, что спирокарбон облегчает симптомы и замедляет нейродегеративные процессы в организме человека. Показано, что синтез комплексных соединений спирокарбона обоснован с точки зрения повышения биодоступности по сравнению с несвязанной лигандной формой.

**Целью настоящей работы** является синтез и исследование спектральных и биологических свойств комплексных соединений  $La^{3+}$  и  $d$ -элементов с органическим лигандом – спирокарбоном.

### Экспериментальная часть

Для проведения синтезов использовались: карбамид ч.д.а. (АО «ЛенРеактив»), ацетон х.ч. (АО «ЭКОС-1»), серная кислота х.ч. (АО «ЛенРеактив»), нитрат лантана (III) гексагидрат х.ч. (АО «ЛенРеактив») и остальные х.ч. растворимые соли  $d$ -элементов:



нитрат меди (II) тригидрат, хлорид цинка (II) безводный, хлорид марганца (II) безводный, нитрат кобальта (II) гексагидрат, нитрат кадмия (II) тетрагидрат.

Спектры поглощения синтезированных продуктов получены на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ компании «Экросхим», в качестве растворителя использовали этиловый спирт. Функциональный анализ выполнен методом НПВО на ИК-спектрометре с Фурье-преобразованием Spectrum 65 фирмы Perkin Elmer. Элементный анализ выполнен с использованием C,H,N,S-анализатора FLASH EA 1112. Температура плавления лиганда измерена на приборе Stuart SMO10.

Синтез спирокарбона (4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5,5]ундекан-2,8-диона) осуществляли по общеизвестной методике [17]. Полученное соединение выделяли и очищали от остаточных примесей методом перекристаллизации из водного раствора. Температура плавления спирокарбона составила 241-243 °C.

**Методика синтеза комплексных соединений спирокарбона (Sk) с растворимыми солями *d*-элементов, нитратом лантана (III).** Навеску гидрата соответствующей соли (или безводного хлорида) растворяли в 20 мл ацетона и приливали к растворенной в ацетоне навеске лиганда, см. схемы 1-6. Массы компонентов указаны в табл. 1.

Таблица 1. Навески веществ для синтезов комплексов

Комплексообразователь	Формула исходной соли	Масса навески соли, г	Масса навески спирокарбона, г
Cu <sup>2+</sup>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	0,1330	0,2649
Zn <sup>2+</sup>	ZnCl <sub>2</sub>	0,1020	0,1806
Mn <sup>2+</sup>	MnCl <sub>2</sub>	0,1110	0,2119
Co <sup>2+</sup>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0,1460	0,2408
Cd <sup>2+</sup>	Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	0,1450	0,1132
La <sup>3+</sup>	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0,1390	0,1541

Оптимальное соотношение количеств веществ составило 1:1 для комплексов Sk с Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> и 1:2 в случае Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, La<sup>3+</sup> (полноту связывания лиганда проверяли методом электронной спектроскопии). Раствор перемешивали 5-15 минут на магнитной мешалке до образования вязкого раствора. Вязкий раствор отфильтровывали, фильтрат хранился в плотно закупоренном сосуде. Через 2-3 недели образовывались прозрачные призматические кристаллы, которые отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Полученные комплексные соединения проявляют наилучшую растворимость в аprotонных биполярных растворителях: очень легко растворимы в ДМФА и ДМСО, легко растворимы в спиртах и ацетонитриле, малорастворимы в воде, практически нерастворимы в неполярных органических растворителях (гексан и др.).

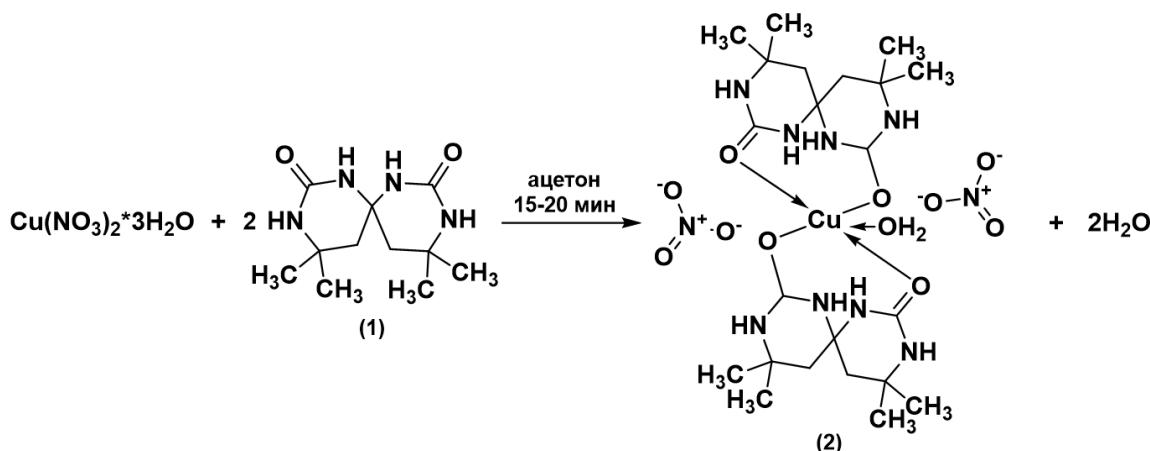


Схема 1. Получение комплекса 2

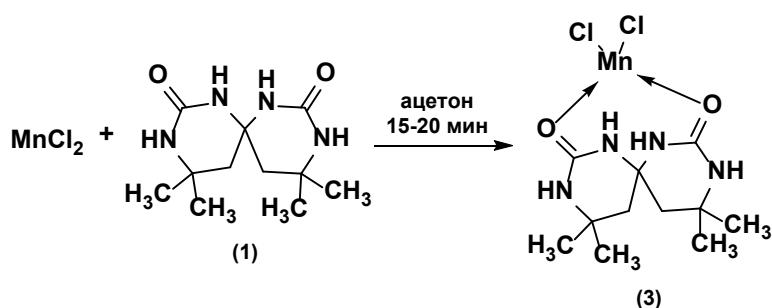


Схема 2. Получение комплекса 3

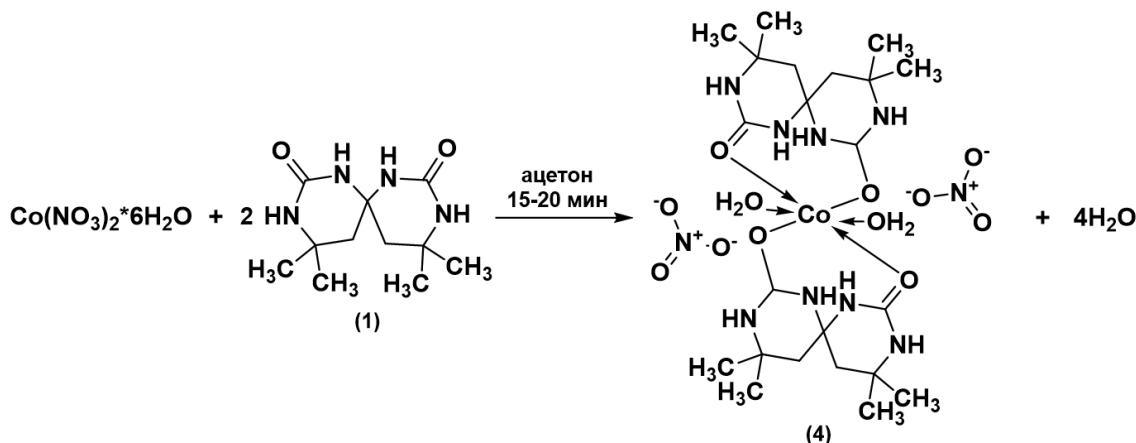


Схема 3. Получение комплекса 4

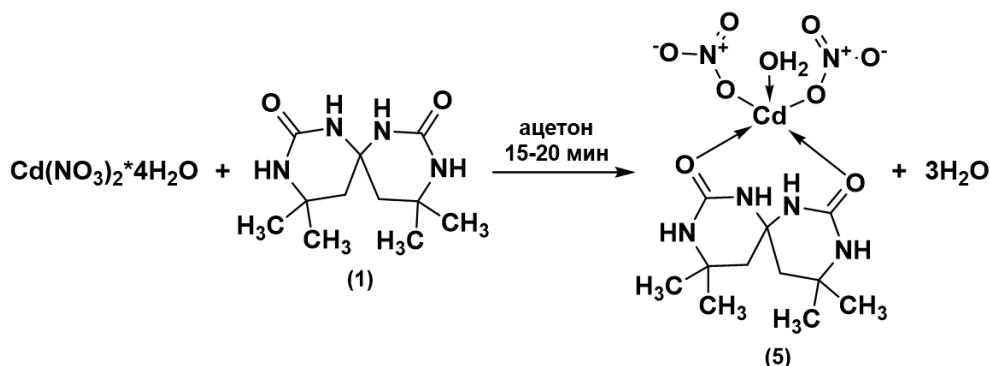


Схема 4. Получение комплекса 5

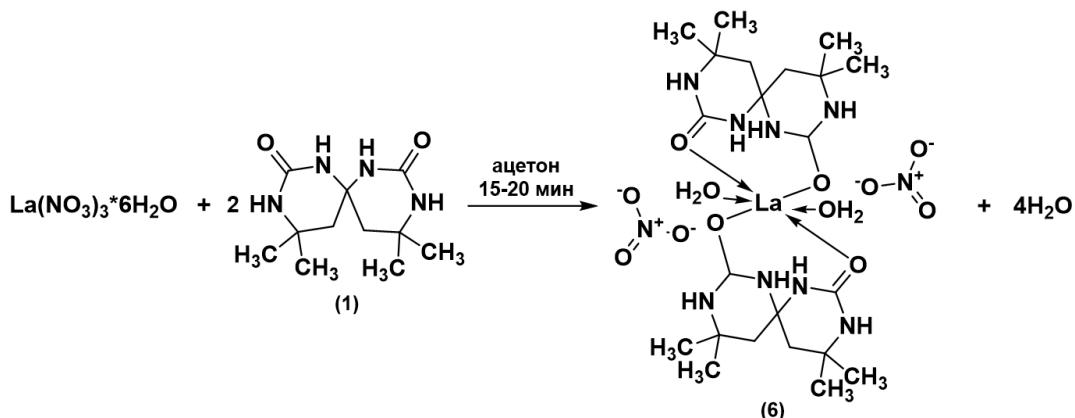


Схема 5. Получение комплекса 6

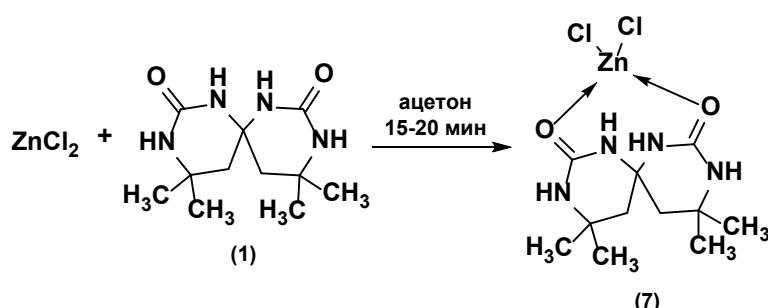


Схема 6. Получение комплекса 7

Sk (1; лиганд; брутто-формула  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ ). Выход 96% (1,12 г). Белый мелкокристаллический порошок. Найдено, %: C 54,81; H 8,34; N 23,33. Вычислено, %: C 54,98; H 8,39; N 23,32. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3310, 3295, 3203 (N-H), 3075 ( $\text{CH}_2$ ), 2970, 2925 ( $\text{CH}_3$ ), 1650 (C=O), 1420 (C-N).  $\lambda_{\text{макс}} = 206$  нм.

$[\text{CuSk}_2(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2$  (2). Выход 82% (0,3099 г). Бледно-голубые кристаллы. Найдено, %: C 38,76; H 6,23; N 19,66. Вычислено, %: C 38,51; H 6,17; N 19,71. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3630 ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 3285 (N-H); 3087, 2956, 2896 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1621, 1642 (C=O, амид I); 1446 (C-N); 825 ( $\text{NO}_3^-$ ).  $\lambda_{\text{макс}} = 243$  нм.

$[\text{MnCl}_2\text{Sk}]$  (3). Выход 87% (0,2807 г). Бежевые кристаллы. Найдено, %: C 37,08; H 6,51; N 20,30. Вычислено, %: C 37,99; H 6,38; N 20,14. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3354, 3302, 3263, 3235 (N-H); 2940, 2891 ( $\text{CH}_3$ ); 1645 (C=O, амид I); 1478 (C-N).  $\lambda_{\text{макс}} = 269$  нм.

$[\text{CoSk}_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  (4). Выход 75% (0,2560 г). Лиловые кристаллы. Найдено, %: C 38,64; H 6,99; N 20,66. Вычислено, %: C 38,26; H 6,28; N 20,28. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3650 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 3296 (N-H), 2975, 2922, 2880 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1622 (C=O, амид I), 1034, 1369, 753, 827 ( $\text{NO}_3^-$ ), 1447 (C-N).  $\lambda_{\text{макс}} = 515$  нм.

$[\text{Cd}(\text{NO}_3)_2\text{Sk}(\text{H}_2\text{O})]$  (5). Выход 90% (0,2095 г). Белые кристаллы. Найдено, %: C 26,68; H 4,21; N 16,89. Вычислено, %: C 26,71; H 4,48; N 16,99. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3570, 1501 ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 3303 (N-H); 3080, 2975, 2900 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1617 (C=O, амид I); 832 ( $\text{NO}_3^-$ ).  $\lambda_{\text{макс}} = 269$  нм.

$[\text{LaSk}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_3]$  (6). Выход 92% (0,2530 г). Прозрачные призматические кристаллы. Найдено, %: C 21,96; H 4,07; N 16,32. Вычислено, %: C 21,97; H 4,02; N 16,30. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3660 ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 3240 (N-H); 3076, 2955, 2901, 2870 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1636 (C=O, амид I); 1478 (C-N), 1390 (N=O), 1500 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 1270, 1050, 803, 776 ( $\text{NO}_3^-$ ).  $\lambda_{\text{макс}} = 263$  нм.



[ZnCl<sub>2</sub>·Sk] (7). Выход 89% (0,2517 г). Коричневые кристаллы. Найдено, %: C 35,16; H 5,11; N 14,77. Вычислено, %: C 35,08; H 5,35; N 14,88. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3375, 3331, 3329, 3260 (N-H); 3079, 2974, 2890 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>); 1635 (C=O, амид I); 1505 (амид II), 1446 (C-N).  $\lambda_{\text{макс}} = 235$  нм.

### Основная часть

Синтезирован органический лиганд – спирокарбон, состав и структура которого подтверждены данными спектральных методов. УФ-спектр характеризуется максимумом поглощения при  $\lambda_{\text{макс}} = 206$  нм (см. рис. 2).

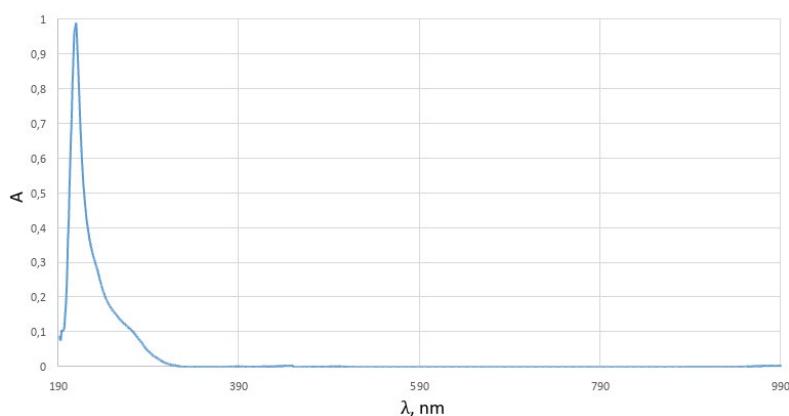


Рис. 2. УФ-спектр спирокарбона

В ИК-спектре соединения 1 (см. рис. 3) наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний, соответствующие функциональным группам спирокарбона: карбонильная ( $1650$   $\text{см}^{-1}$ ), аминогруппа ( $3310$ ,  $3295$ ,  $3203$   $\text{см}^{-1}$ ), присутствует подтверждение наличия связи C-N ( $1420$   $\text{см}^{-1}$ ). Спектральные характеристики полностью соотносятся с литературными данными [16].

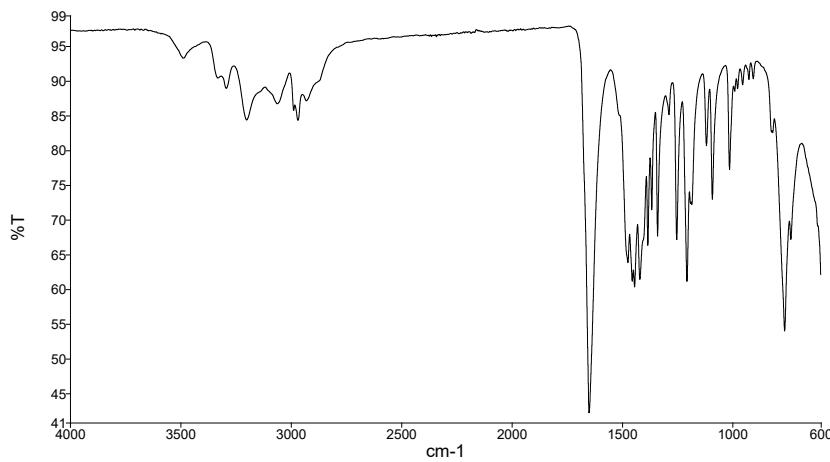


Рис. 3. ИК-спектр спирокарбона

Как показывает анализ ИК-спектров комплексов спирокарбона, во всех случаях подтверждается координация металла с лигандом через кислород амидной группы –CO–NH–, о чем свидетельствует смещение полосы C=O в длинноволновую область спектра. Это подтверждают данные электронной спектроскопии: наблюдается серия батохромных сдвигов, соответствующих  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходам (см. рис. 4, 5).

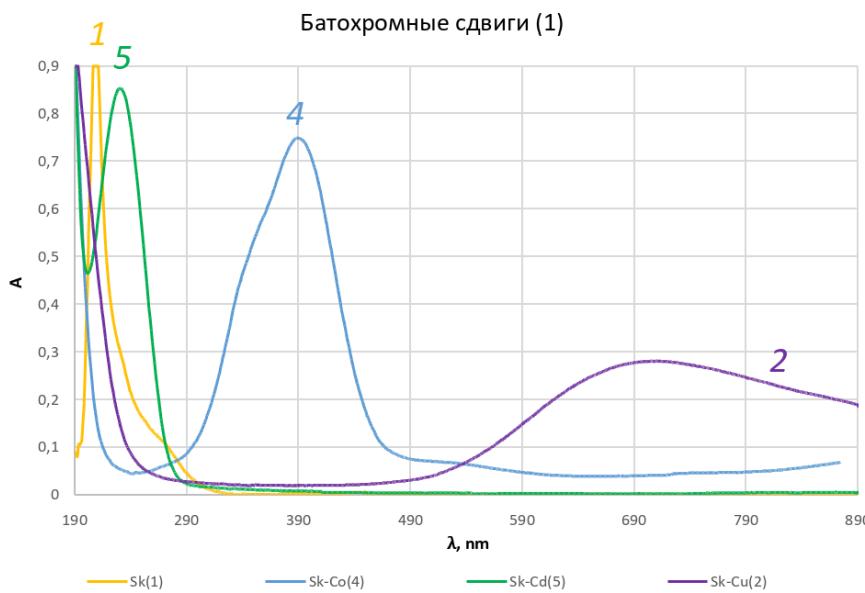


Рис. 4. Электронные спектры соединений 1, 4, 5, 2

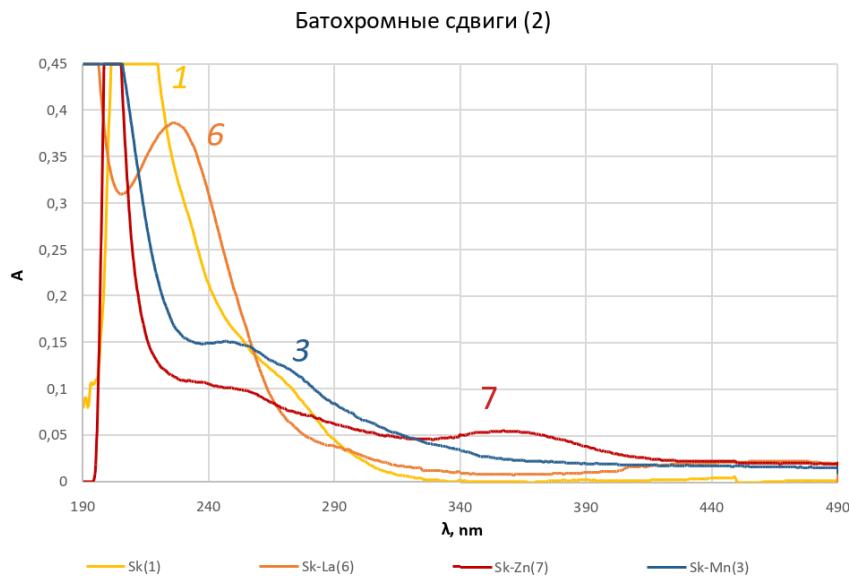


Рис. 5. Электронные спектры соединений 1, 6, 7, 3

Идентификация биологических мишеней спирокарбона проводилась с использованием веб-сервиса PASS Online [17], который на основе анализа молекулярной структуры соединения предсказывает вероятность его взаимодействия с различными молекулярными мишенями. В таблице 2 указан список белков, прогнозируемых как возможные прямые цели для взаимодействия с лигандом.

Таблица 2. Предсказание взаимодействия с молекулярными мишенями

Название	Вероятность реализации взаимодействия с биомишенями
α-Синуклеин	0,8237
Серин/треонин-протеинкиназа PLK3	0,3635
Протеинкиназа C iota	0,3443
Нейрональный ацетилхолиновый рецепторный белок α7	0,3227
ADAMTS-4	0,3266



В результате анализа программа предоставила таблицу, содержащую перечень вероятных молекулярных мишеней, отсортированных в порядке убывания значения Confidence (вероятности взаимодействия лиганда с мишенью). В качестве приоритетных мишеней рассматривались белки, значения Confidence для которых превышали установленный пороговый уровень 0,7. Данному условию удовлетворяет белок Alpha-synuclein [18].

С целью подготовки структуры лиганда к дальнейшему проведению докинга осуществлялась оптимизация геометрии через программу Firefly [19] методом PM3. Результат оптимизации геометрии (см. рис. 6) молекулы в формате \*.out визуализировали через программу Chemcraft [20].

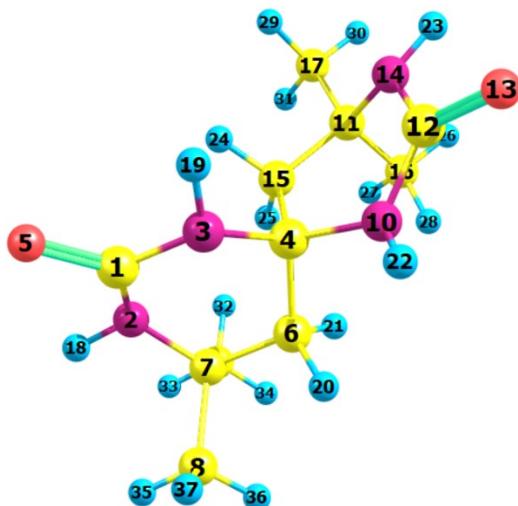


Рис. 6. Оптимизированная геометрия молекулы спирокарбона

Молекулярный докинг проведен для оценки механизма действия спирокарбона вследствие отсутствия или ограниченного количества прямых аналогов данной структуры среди известных биологически активных соединений. В результате докинга с использованием программного обеспечения SwissDock [21] выявлено несколько возможных конформаций, то есть вариантов пространственного расположения лиганда в комплексе с белком, различающихся энергией связывания. Наиболее близкие по геометрии конформации объединены в кластеры, а их усреднённые характеристики ранжированы по энергии связывания (ранг кластера), что отражено в таблице 3.

Таблица 3. Энергетические характеристики конформаций лиганда.

Конформация	Кластер	Ранг кластера	Energy (ккал/моль)
1	0	0	-6,34
2	4	3	-6,27
3	23	0	-6,25
4	12	0	-6,22
5	6	3	-5,91

Были отобраны конформации с наиболее низким (отрицательным) значением энергии, отражающим наиболее стабильное взаимодействие лиганда с белком для дальнейшего анализа.



### Конформация 1

Cluster: 0

ClusterRank: 0

Energy: -6,34 ккал/моль

Произошло образование водородной связи между атомом кислорода амидной группы 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона и атомом водорода (HN) группы ASP'115/HN, MET'116/HN, GLU'114/HN, а также атомом водорода (NH) и MET'116 /O, GLU'114/HN (см. рис. 7).

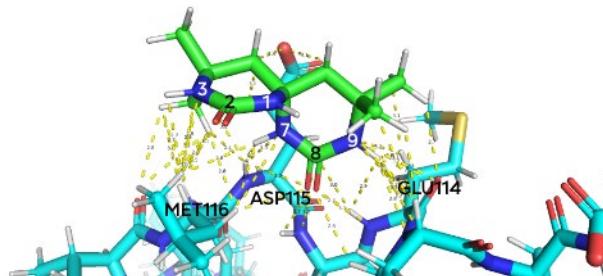


Рис. 7. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 1)

### Конформация 2

Cluster: 4

ClusterRank: 3

Energy: -6,27 ккал/моль

Произошло образование следующих связей (см. рис. 8):

• Диполь дипольные взаимодействия: LYS'21/C=O с C=O лиганда.

• Диполь-индукционный диполь: карбонильная группа (C=O) – полярная. Она может индуцировать диполь в соседней C-H связи. Это приведет к слабому притягивающему взаимодействию: THR'22/H и C=O лиганда, LYS'21/H и C=O лиганда.

• Множество Ван-дер-Ваальсовых сил (дисперсионные силы) между C-H...H-C; C-H...N.

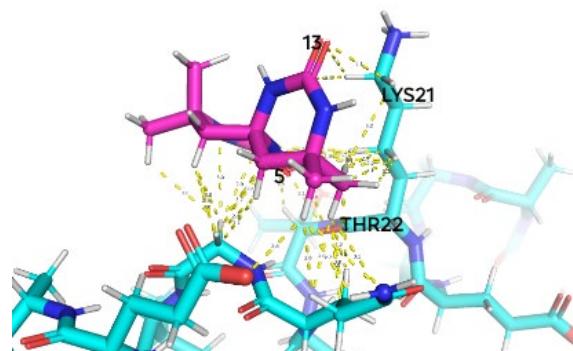


Рис. 8. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 2)

### Конформация 3

Cluster: 23

ClusterRank: 0



Energy: -6,25 ккал/моль

Произошло образование связей (см. рис. 9):

- Водородные связи: LYS'96/N-H и C=O лиганда, LEU'100/O и N-H.
- Диполь-индуцированный диполь: карбонильная группа (C=O) – полярная. Она может индуцировать диполь в соседней C-H связи. Это приведет к слабому притягивающему взаимодействию: LYS'96/H и C=O лиганда, LYS'97/H и C=O лиганда, LEU'100/H и C=O лиганда.
- Множество Ван-дер-Ваальсовы силы (дисперсионные силы, силы Лондона) между C-H...H-C; C-H...N.

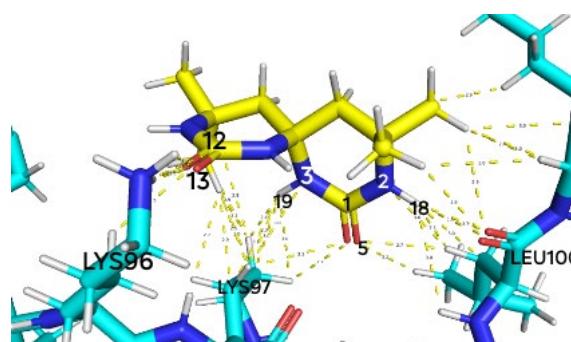


Рис. 9. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 3)

#### Конформация 4

Cluster: 12

ClusterRank: 0

Energy: -6,22 ккал/моль

Произошло образование связей (см. рис. 10):

- Водородные связи: LYS'43/O и NH лиганда.
- Множество Ван-дер-Ваальсовы силы (дисперсионные силы, силы Лондона) между C-H...H-C; C-H...N; C-H ... O.
- Диполь-индуцированный диполь: Карбонильная группа (C=O) – полярная. Она может индуцировать диполь в соседней C-H связи. Это приведет к слабому притягивающему взаимодействию: /LYS'43/C=O и C-H лиганда, GLY'36/C=O и C-H лиганда, VAL'40/C=O и C-H лиганда.

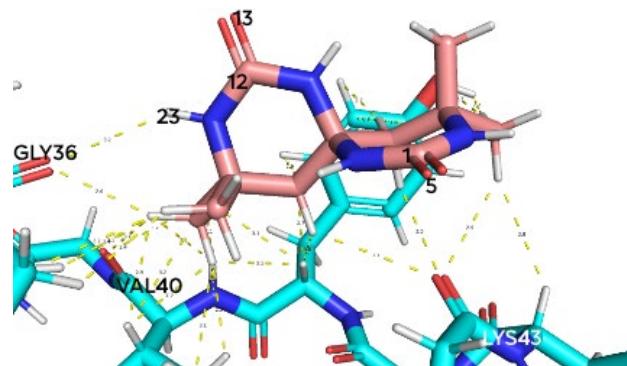


Рис. 10. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 4)



## Конформация 5

Cluster: 6

ClusterRank: 3

Energy: -5,91 ккал/моль

Произошло образование связей (см. рис. 11):

- Водородные связи: LYS'58/N-H и C=O лиганда, GLN'62/N-H и N лиганда.
- Множество Ван-дер-Ваальсовы силы (дисперсионные силы) между C-H...H-C; C-H...N; C-H ... O.

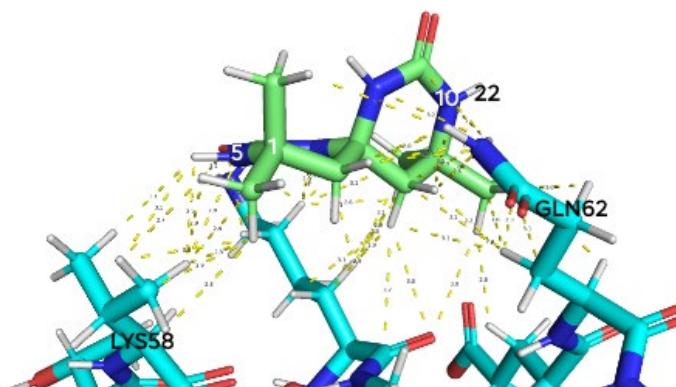


Рис. 11. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 5)

Полученные данные о способах связывания лиганда с мишенью позволяют прийти к следующему выводу: наиболее предпочтительной является конформация 1 вследствие принадлежности к нулевому кластеру и обладания наиболее низкой отрицательной энергией связывания. Также наблюдается сходство в энергиях в конформациях 1-4 ( $\Delta E_{\max} = 0,12$  ккал/моль), что может свидетельствовать о возможном наличии альтернативных путей связывания лигандов с активным центром мишени.

Для оценки лекарственного потенциала спирокарбона и его производных исследована липофильность с использованием программного комплекса [22] при различных рН с целью прогнозирования проницаемости через мембранны, биодоступности и фармакокинетики, см. рис. 12 и 13.

Липофильность спирокарбона (1) (рис. 12, кривая 1) мало зависит от значения рН, однако в щелочной среде  $\log D$  (коэффициент распределения соединения между липидной и водной фазой; мера липофильности) резко уменьшается, что связано с наличием основной группы  $-NH$ . Значение липофильности  $<1$  указывает на умеренную способность свободной молекулы спирокарбона проникать через клеточные мембранны. Амидная группа почти не ионизируется в диапазоне рН = 2-12, она мало влияет на изменение  $\log D$  в данном диапазоне.

В комплексе с  $Cu^{2+}$  (2)  $\log D$  (рис. 12, кривая 2) растет при низких значениях рН до 7, что происходит вследствие слабой основной группы, которая постепенно депротонируется, что увеличивает липофильность молекулы. Протонирование происходит из-за наличия основной группы  $-NH$  или протонирования молекулы воды, координационно связанной с металлом. На участке рН от 7 до 12 основная группа депротонирована полностью, и нет других ионизирующихся групп (амидная не



ионизируется в данном диапазоне, образует водородные связи). Липофильность  $>2$ , что дает информацию о хорошей абсорбции, биодоступности [23].

Комплекс с  $Mn^{2+}$  (3) (рис. 12, кривая 3) имеет слабую постепенно депротонирующуюся основную группу  $-NH$ , что увеличивает липофильность молекулы, в диапазоне  $pH = 6-11$  значение постоянное. Значение 1,9 демонстрирует хорошую абсорбцию и биодоступность, что может быть связано с отсутствием координированной воды, которая является гидрофильной (чем больше молекул воды и чем сильнее связь «металл- $H_2O$ », тем ниже  $\log D$ ).

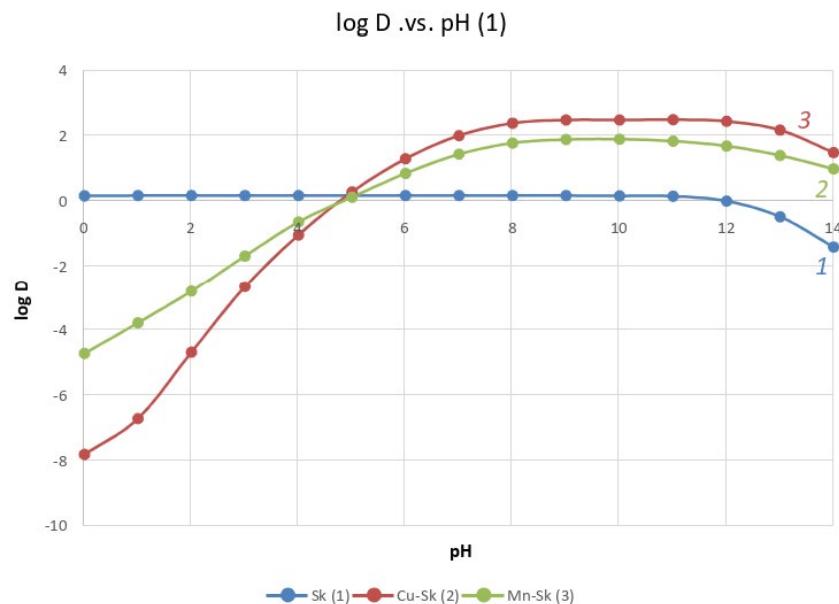


Рис. 12. График зависимости  $\log D$  от  $pH$  для Sk (1),  $[CuSk_2(H_2O)](NO_3)_2$ ,  $[ZnCl_2 \cdot Sk]$

Соединение с  $Co^{2+}$  (4) (рис. 13 кривая 4) демонстрирует низкий рост  $\log D$  в диапазоне низких значений  $pH$ , что связано с постепенно депротонирующемся слабой основной группой ( $-NH$  или координационной водой). В области  $pH = 6-11$  липофильность возрастает незначительно. В области более высоких  $pH$  липофильность  $<2$  означает среднюю абсорбцию и биодоступность (причина: две гидрофильные молекулы координационной воды).

Комплекс с  $Cd^{2+}$  (5) (рис. 13, кривая 5) характеризуется возрастанием липофильности во всем рассматриваемом диапазоне  $pH = 0-12$ , что связано не только с гидрофильностью, которую повышают координированные нитрат-анионы, но и стерические эффекты, препятствующие проникновению комплекса в липидные среды.

Комплекс  $La^{3+}$  со спирокарбоном (6) (рис. 13 кривая 6) характеризуется самыми низкими (в целом по диапазону  $pH = 0-12$ ) значениями  $\log D$ . Это связано с гидрофильностью и стерическими эффектами (свойства, возникающие вследствие наличия нитрат-анионов). Значение  $\log D < 0$  указывает на плохую проницаемость через клеточные мембранны.

Соединение  $Zn^{2+}$  со спирокарбоном (7) (рис. 13 кривая 7) демонстрирует постепенное увеличение  $\log D$  в диапазоне  $pH$  от низких значений до 7 вследствие наличия слабой основной группы  $NH$ , которая постепенно депротонируется. Следовательно, липофильность повышается. В области  $pH = 6-11$  липофильность



постоянна. Значение липофильности  $>2$  свидетельствует о хорошей абсорбции и биодоступности. Такое значение  $\log D$  может быть связано с отсутствием координированной воды, которая является гидрофильной.

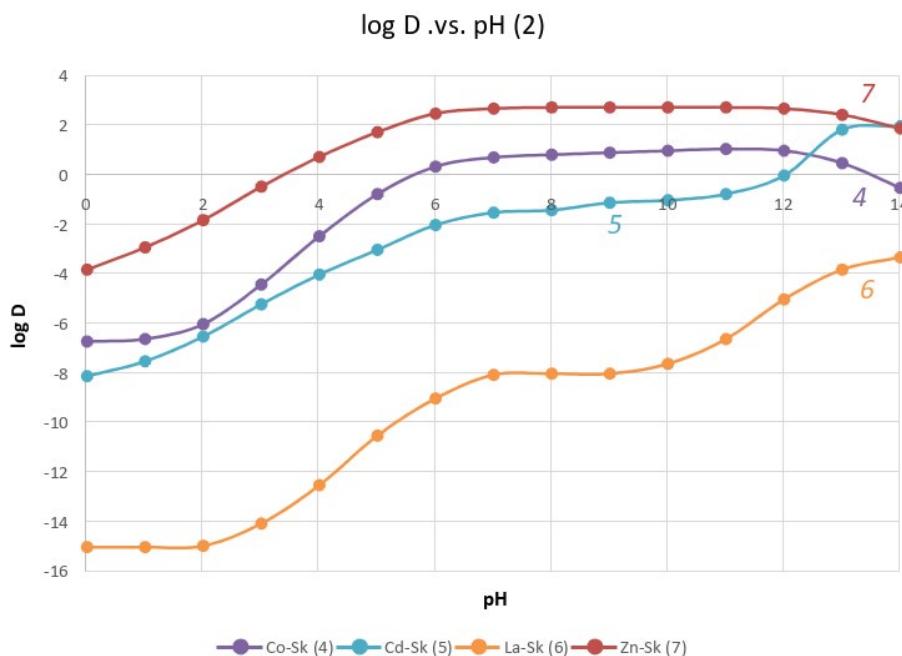


Рис. 13. График зависимости  $\log D$  от pH для  $[\text{Cd}(\text{NO}_3)_2\text{Sk}(\text{H}_2\text{O})]$ ,  $[\text{LaSk}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_3]$ ,  $[\text{CoSk}(\text{H}_2\text{O})]$ ,  $[\text{Cd}(\text{NO}_3)_2\text{Sk}(\text{H}_2\text{O})]$

## Выводы

Синтезированы комплексные соединения спирокарбона с катионами  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ . Анализ ИК-спектров подтвердил координацию металла с лигандом через атом кислорода амидной группы, о чем свидетельствует смещение полосы  $\text{C}=\text{O}$  в дальневолновую область. Величина смещения составила  $29 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{Cu}^{2+}$ ),  $15 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{Zn}^{2+}$ ),  $5 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{Mn}^{2+}$ ),  $28 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{Co}^{2+}$ ),  $32 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{Cd}^{2+}$ ) и  $14 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{La}^{3+}$ ). Максимумы поглощения:  $\lambda_{\text{max}1} = 243 \text{ нм}$ ;  $\lambda_{\text{max}2} = 235 \text{ нм}$ ;  $\lambda_{\text{max}3} = 269 \text{ нм}$ ;  $\lambda_{\text{max}4} = 515 \text{ нм}$ ,  $\lambda_{\text{max}5} = 269 \text{ нм}$ ,  $\lambda_{\text{max}6} = 263 \text{ нм}$ . На основании результатов докинг-анализа было показано, что найденная биологическая мишень –  $\alpha$ -синуклеин связывается с лигандом (спирокарбоном) посредством водородных связей между атомами кислорода и водорода амидной группы 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона и атомами водорода и кислорода аминокислотных остатков белка. Исследование на липофильность показало хорошую абсорбцию и биодоступность для комплексов с  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  в диапазоне pH = 6-11 (для лиганда показатели умеренные). Полученные данные дают широкие перспективы для дальнейшего биомедицинского применения спирокарбона и комплексов металла на основе данного лиганда.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.



## Список источников

1. Weinschenk A.U. Condensation von Aceton mit Harnstoff. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1901, 34(2), 2185-2187.
2. Zigeuner G., Fuchs E., Brunetti H. Über Heterocyclen, 8. Mitt.: Über 6,6'-Spirobis-(2-oxo-bzw. 2-thionohexahdropyrimidine). *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, 36-42. DOI: 10.1007/BF00905481.
3. Alam M., Ahmad M., Rasheed A., Ahmad A. Biopharmaceutical studies of spirobishexahdropyrimidine. *Indian J. Exp. Biol.*, 1992, 30(12), 1181-1183.
4. Дудок К.П., Федорович А.М., Дудок Т.Г., Речицький О.Н., Єресько В.А., Шкаволяк А.В., Сибірна Н.О. Вплив спірокарбону та похідних піролопіримідиндіонів на фізико-хімічні характеристики лігандних форм гемоглобіну *in vitro*. *Studia biologica*, 2009, 3(2), 23-34.
5. Старикич Л.С., Старикич М.А., Речицький А.Н., Єресько В.А., Косяк Т.Ю., Сибирная Н.А. Дослідження впливу спірокарбону та похідних піролопіримідиндіонів на лейкозні клітини. *Studia biologica*, 2009, 3(2), 93-98.
6. Дудок К.П., Старикич М.А., Речицький А.Н., Шкаволяк А.В., Сибирная Н.А. Роль похідних піролопіримідиндіонів у регуляції фізико-хімічних характеристик гемоглобіну й активності окремих ферментів антиоксидантного захисту крові людей *in vitro*. *Вісник Львівського унів. Сер. біол.*, 2012, 60, 126-136.
7. Мусатов А.Г., Семяшкина А.А., Дащевский Р.Ф. Факторы оптимизации формирования продуктивности растений и качества зерна ярового ячменя и овса. *Хранение и переработка зерна*, 2007, 7, 38-41.
8. Злобин А.И. Морфофизиологические и биохимические изменения у растений ячменя при обработке регуляторами роста, дис.канд. биол. наук. М., 1994, 18 с.
9. Wagner W.J., Gross M.L. Using mass spectrometry-based methods to understand amyloid formation and inhibition of alpha-synuclein and amyloid beta. *Mass spectrom. rev.*, 2024, 43(4), 782-825. DOI: 10.1002/mas.21814.
10. Li S., Liu, Y., Lu S., Xu J., Liu X., Yang D. A crazy trio in Parkinson's disease: metabolism alteration,  $\alpha$ -synuclein aggregation, and oxidative stress. *Mol. Cell. Biochem.*, 2025, 480(1), 139-157. DOI: 10.1007/s11010-024-04985-3.
11. Zueva I.V., Vasilieva E.A., Gaynanova G.A., Moiseenko A.V., Burtseva A.D. Can activation of acetylcholinesterase by  $\beta$ -amyloid peptide decrease the effectiveness of cholinesterase inhibitors? *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(22), 16395. DOI: 10.3390/ijms242216395.
12. Gajendra K., Pratap G.K., Poornima D.V., Shantaram M., Ranjita G. Natural acetylcholinesterase inhibitors: a multi-targeted therapeutic potential in Alzheimer's disease *Eur. J. Med. Chem. Rep.*, 2024, 11, 100154. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2024.100154.
13. Mortada S., Karrouchi K., Hamza E.H., Oulmidi A., Bhat M.A., Mamad H. Synthesis, structural characterizations, *in vitro* biological evaluation and computational investigations of pyrazole derivatives as potential antidiabetic and antioxidant agents. *Sci. Rep.*, 2024, 14(1), 1312. DOI: 10.1038/s41598-024-51290-6.
14. Hadda T.B., Deniz F.S., Orhan I.E., Zgou H., Rauf A., Mabkhot Y.N., Malik A. Spiro heterocyclic compounds as potential anti-alzheimer agents (Part 2): Their metal chelation capacity, POM analyses and DFT studies. *Med. Chem.*, 2021, 17(8), 834-843. DOI: 10.2174/1573406416666200610185654.
15. Шубина А.А., Орлова Т.Н. Синтез и особенности структуры комплексных соединений La(III) с органическими лигандами. *Cifra. Химия*. 2024, 1(1), 1-13. URL: <https://chemistry.cifra.science/archive/1-1-2024-april/10.18454/CHEM.2024.1.5> (дата обращения: 20.07.2025).
16. Нетреба Е.Е., Федоренко А.М., Павлов А.А. Синтез и исследование молекулярно-кристаллической структуры 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро(5.5)ундекан-2,8-диона. *Наук. вісник Уж. унів. Сер.: Хімія*, 2011, 1, 107-116.
17. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2014, 50(3), 444-457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.
18. Ulmer T.S., Bax A., Cole N.B., Nussbaum R.L. Structure and dynamics of micelle-bound human alpha-synuclein. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280(10), 9595-9603. DOI: 10.1074/jbc.M411805200.



19. **Granovsky A.A.** Firefly version 7.1.G, URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> (дата обращения: 20.07.2025).
20. **Zhurko G., Zhurko D.** Chemcraft: graphical software for visualization of quantum chemistry computations. Version 1.8 (build 682). Chemcraft website. 2025. URL: <https://www.chemcraftprog.com> (дата обращения: 20.07.2025).
21. **Grosdidier A., Zoete V., Michielin O.** SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Res.*, 2011, 39 (Web Server issue), 270-277. DOI: 10.1093/nar/gkr366.
22. **ChemAxon** Log D vs. pH Predictor. ChemAxon. URL: <https://chemaxon.com/products/logd-predictor> (дата обращения: 20.07.2025).
23. **Wu K., Kwon S., Zhou X., Fuller C., Wang X., Vadgama J., Wu Y.** Overcoming Challenges in Small-Molecule Drug Bioavailability: A Review of Key Factors and Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 6, 25(23), 13121. DOI: 10.3390/ijms252313121.

Поступила в редакцию 23.07.2025

Одобрена после рецензирования 27.08.2025

Принята к опубликованию 09.09.2025