



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,
комплексобразование,
PASS online,
молекулярный докинг.

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

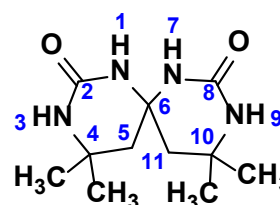


Рис. 1. Структурная формула 4,4,10,10-тетрамethyl-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона



спиробиспиримидиновое строение [2]. Спирокарбон обладает набором уникальных биологических свойств: низкой токсичностью ($LD_{50} = 3000$ мг/кг) [3], мембранотропностью [4], цитотоксичностью по отношению к лейкоцитам 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 α -синуклеина, которые взаимодействуют с β -амилоидом и усиливают его нейротоксичность [9]. α -Синуклеин способен усиливать окислительный стресс и воспаление, нарушая синаптическую передачу [10]. Ацетилхолинэстераза также ускоряет агрегацию β -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 α -синуклеином можно выдвинуть гипотезу о том, что спирокарбон облегчает симптомы и замедляет нейродегенеративные 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 использовали: 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 «Экротхим», 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 °С.

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^{2+}	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	0,1330	0,2649
Zn^{2+}	ZnCl_2	0,1020	0,1806
Mn^{2+}	MnCl_2	0,1110	0,2119
Co^{2+}	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0,1460	0,2408
Cd^{2+}	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,1450	0,1132
La^{3+}	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0,1390	0,1541

Оптимальное соотношение количеств веществ составило 1:1 для комплексов Sk с Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} и 1:2 в случае Cu^{2+} , Co^{2+} , La^{3+} (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 апротонных 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.).

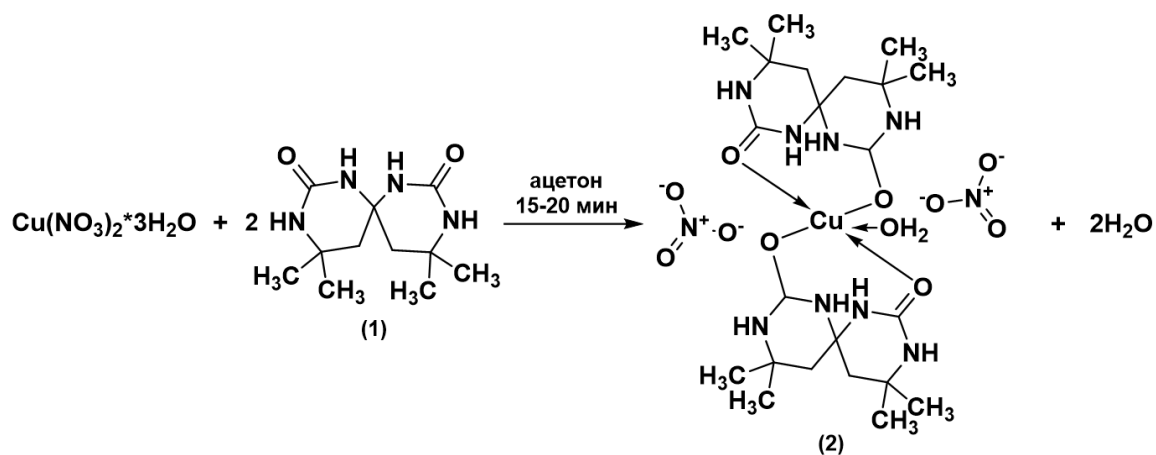


Схема 1. Получение комплекса 2

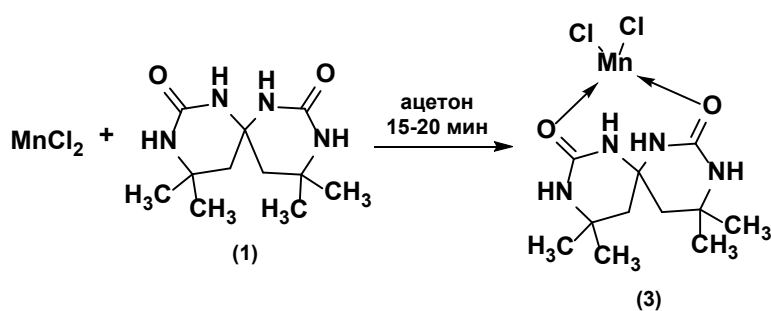


Схема 2. Получение комплекса 3

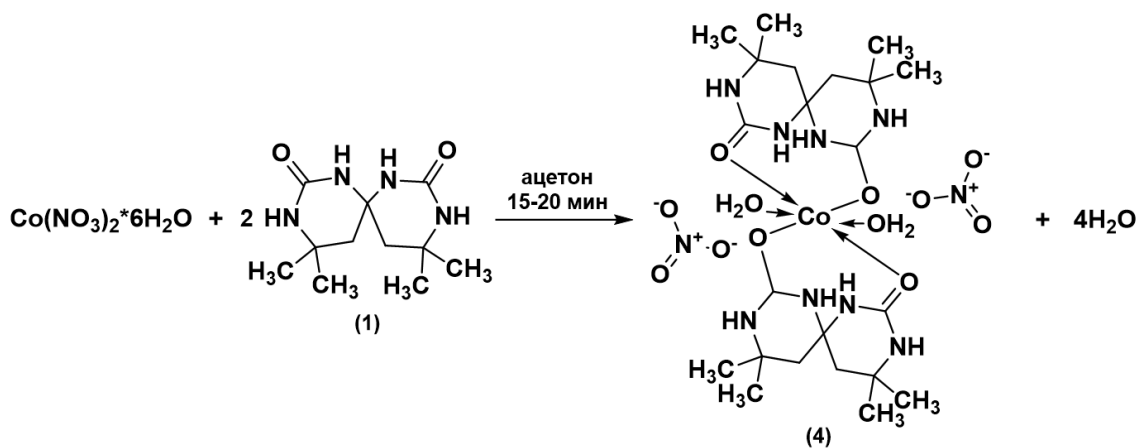


Схема 3. Получение комплекса 4

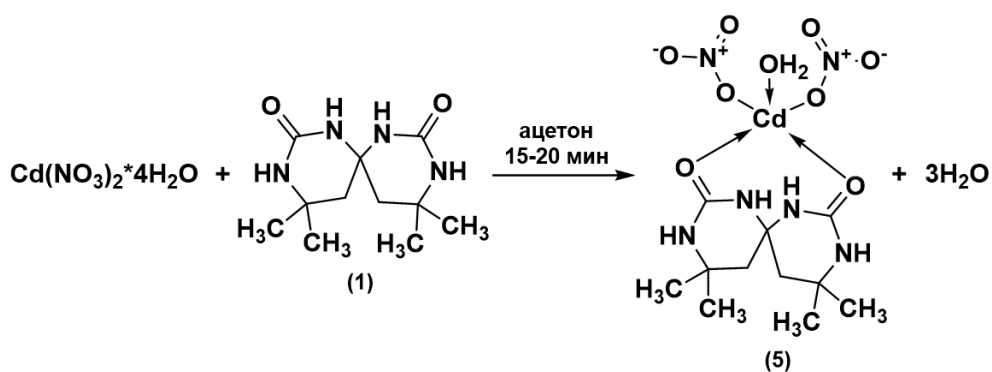


Схема 4. Получение комплекса 5

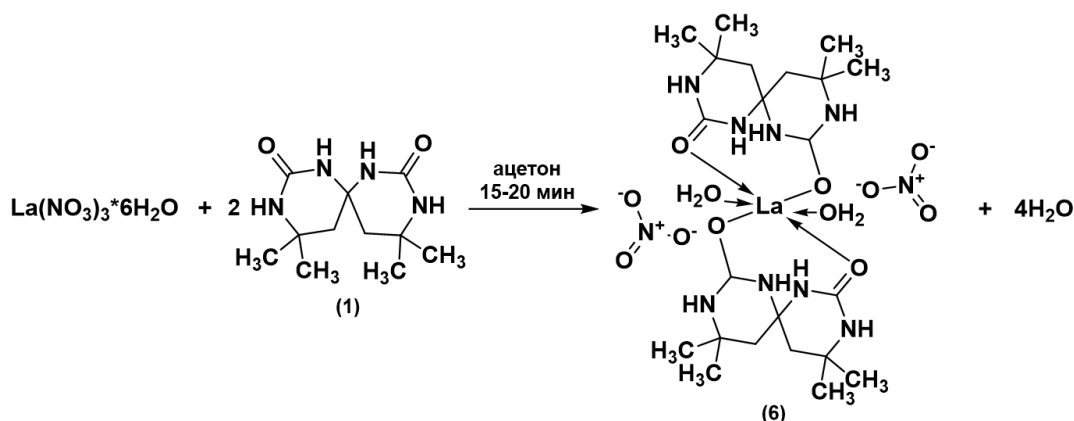


Схема 5. Получение комплекса 6

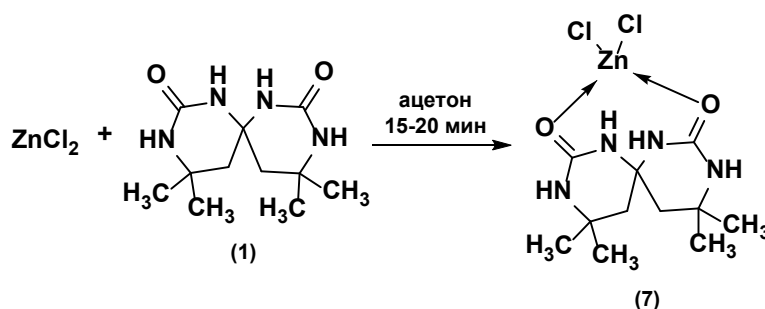


Схема 6. Получение комплекса 7

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, %: С 54,81; Н 8,34; N 23,33. Вычислено, %: С 54,98; Н 8,39; N 23,32. ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 3310, 3295, 3203 (N-H), 3075 (CH_2), 2970, 2925 (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, %: С 38,76; Н 6,23; N 19,66. Вычислено, %: С 38,51; Н 6,17; N 19,71. ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 3630 (H_2O); 3285 (N-H); 3087, 2956, 2896 (CH_2 , CH_3); 1621, 1642 (C=O , амид I); 1446 (C-N); 825 (NO_3^-). $\lambda_{\text{макс}} = 243$ нм.

$[\text{MnCl}_2 \cdot \text{Sk}]$ (3). Выход 87% (0,2807 г). Бежевые кристаллы. Найдено, %: С 37,08; Н 6,51; N 20,30. Вычислено, %: С 37,99; Н 6,38; N 20,14. ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 3354, 3302, 3263, 3235 (N-H); 2940, 2891 (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, %: С 38,64; Н 6,99; N 20,66. Вычислено, %: С 38,26; Н 6,28; N 20,28. ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 3650 (H_2O), 3296 (N-H), 2975, 2922, 2880 (CH_3 , CH_2), 1622 (C=O , амид I), 1034, 1369, 753, 827 (NO_3^-), 1447 (C-N). $\lambda_{\text{макс}} = 515$ нм.

$[\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{Sk}(\text{H}_2\text{O})]$ (5). Выход 90% (0,2095 г). Белые кристаллы. Найдено, %: С 26,68; Н 4,21; N 16,89. Вычислено, %: С 26,71; Н 4,48; N 16,99. ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 3570, 1501 (H_2O); 3303 (N-H); 3080 2975, 2900 (CH_2 , CH_3); 1617 (C=O , амид I); 832 (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, %: С 21,96; Н 4,07; N 16,32. Вычислено, %: С 21,97; Н 4,02; N 16,30. ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 3660 (H_2O); 3240 (N-H); 3076, 2955, 2901, 2870 (CH_2 , CH_3); 1636 (C=O , амид I); 1478 (C-N), 1390 (N=O), 1500 (H_2O), 1270, 1050, 803, 776 (NO_3^-). $\lambda_{\text{макс}} = 263$ нм.



[ZnCl₂-Sk] (7). Выход 89% (0,2517 г). Коричневые кристаллы. Найдено, %: С 35,16; Н 5,11; N 14,77. Вычислено, %: С 35,08; Н 5,35; N 14,88. ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3375, 3331, 3329, 3260 (N-H); 3079, 2974, 2890 (CH₂, CH₃); 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).

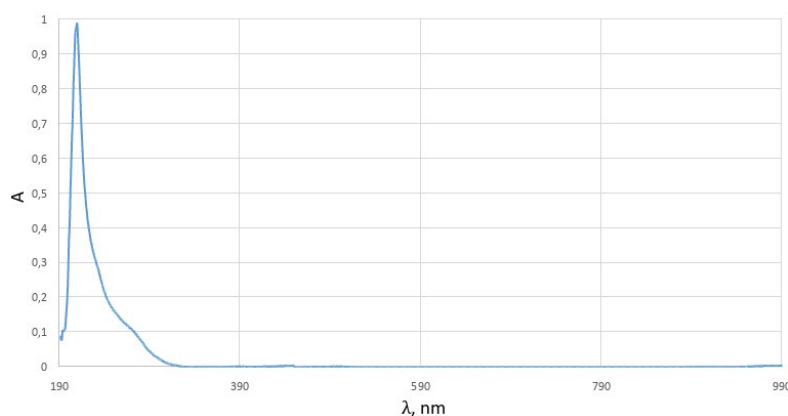


Рис. 2. УФ-спектр спирокарбона

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

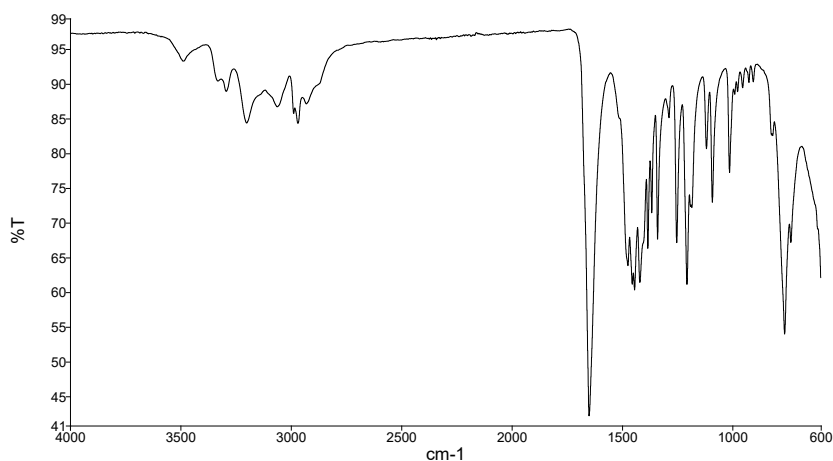


Рис. 3. ИК-спектр спирокарбона

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].

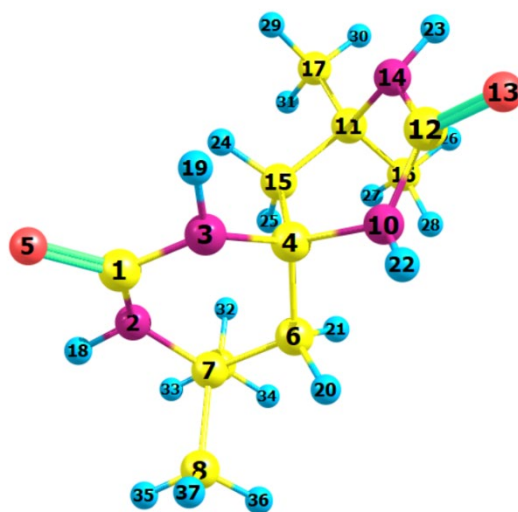


Рис. 6. Оптимизированная геометрия молекулы спирокарбона

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 так же атомом водорода (NH) и MET`116 /O, GLU`114/HN (см. рис. 7).

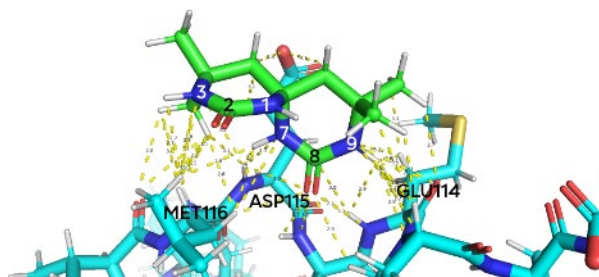


Рис. 7. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 1)

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-индуцированный 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.

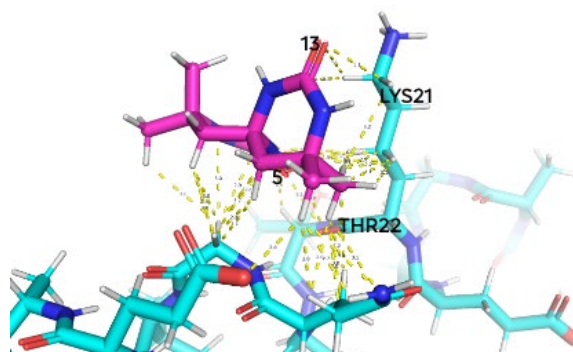


Рис. 8. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 2)

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.

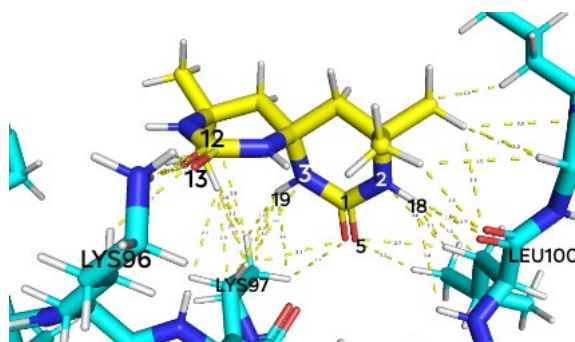


Рис. 9. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 3)

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.

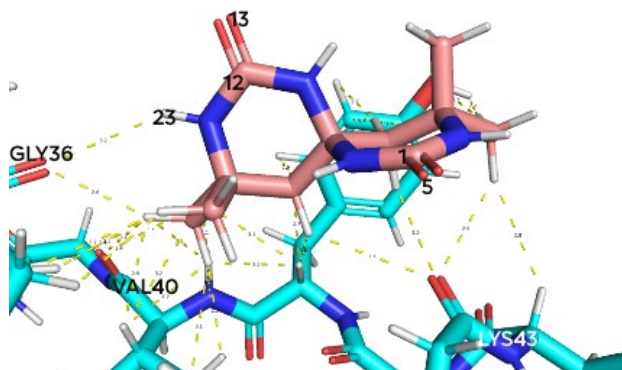


Рис. 10. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 4)

**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.

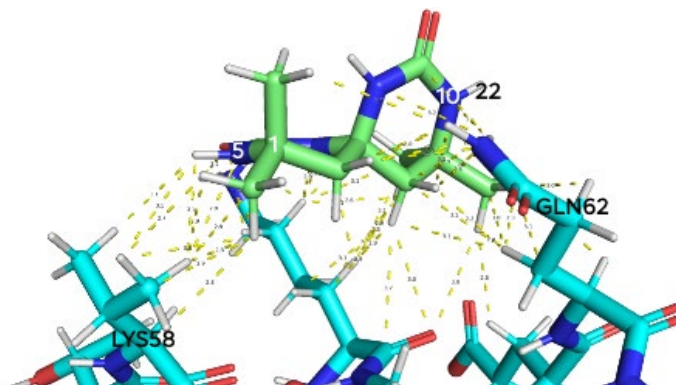


Рис. 11. Образование связи 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро[5.5]ундекан-2,8-диона с активным центром фермента (конформация 5)

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 ($\Delta E_{\text{max}} = 0,12$ 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 мембраны, 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 $-\text{NH}$. Значение липофильности <1 указывает на умеренную способность свободной молекулы спирокарбона проникать через клеточные мембраны. 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 $-\text{NH}$ 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 $\log D$).

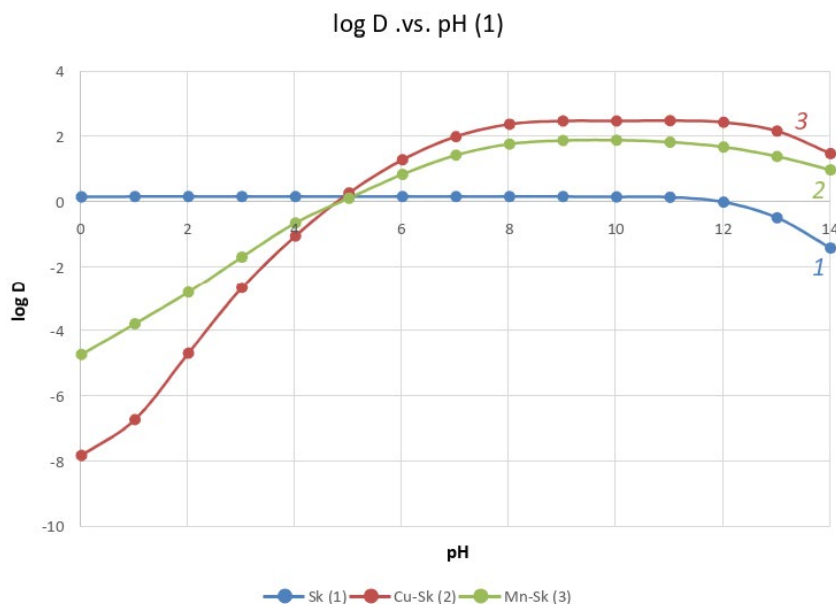


Рис. 12. График зависимости $\log D$ от pH для Sk (1), $[CuSk_2(H_2O)](NO_3)_2$, $[ZnCl_2 \cdot Sk]$

Соединение с Co^{2+} (4) (рис. 13 кривая 4) демонстрирует низкий рост $\log D$ в диапазоне низких значений pH , что связано с постепенно депротонирующейся слабой основной группы ($-NH$ 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 мембраны.

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.

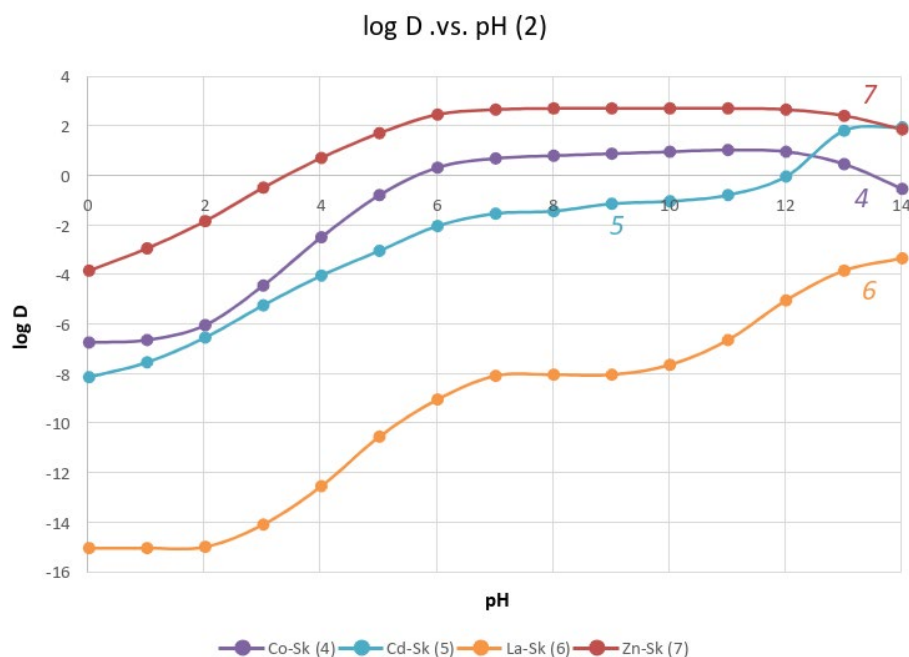


Рис. 13. График зависимости $\log D$ от pH для $[\text{Cd}(\text{NO}_3)_2\text{Sk}(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{LaSk}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_3]$, $[\text{CoSk}(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cd}(\text{NO}_3)_2\text{Sk}(\text{H}_2\text{O})]$

Выводы

Синтезированы комплексные соединения спирокарбона с катионами Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , 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 см^{-1} (Cu^{2+}), 15 см^{-1} (Zn^{2+}), 5 см^{-1} (Mn^{2+}), 28 см^{-1} (Co^{2+}), 32 см^{-1} (Cd^{2+}) и 14 см^{-1} (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 – α -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 Zn^{2+} , 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 Heterocyklen, 8. Mitt.: Über 6,6'-Spirobis-(2-oxo-bzw. 2-thionohexahydropyrimidine). *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, 36-42. DOI: 10.1007/BF00905481.
3. Alam M., Ahmad M., Rasheed A., Ahmad A. Biopharmaceutical studies of spirobishexahydropyrimidine. *Indian J. Exp. Biol.*, 1992, 30(12), 1181-1183.
4. Дудок К.П., Федорович А.М., Дудок Т.Г., Речицкий 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. Старикович Л.С., Старикович М.А., Речицкий 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., Старикович М.А., Речицкий 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., Семьяшкина А.А., Дашевский 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, α -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 β -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., Maalik 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. Нетребя 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., Glorizova 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