

Исмаилова Гулзира Орынбаевна, Юлдашев Насирджан Мухамеджанович,
Рахимова Гулнора Рахимовна, Харисова Индира Исаковна

ВКЛАД ЯДРА И ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2?-ЗАМЕЩЕННЫХ ХАЛКОНОВ В АКТИВНОСТЬ ВЕЩЕСТВ С УЧЁТОМ ИХ ПОЛОЖЕНИЯ

В статье рассматривается спектральный анализ "структура вещества - биологическая активность" синтезированных производных 2?-замещенных халконов на основе современной системы 'Prediction of Activity Spectra for Substances'. Приведённые структуры доказаны рентгеноструктурным анализом, изучены их физические и термодинамические свойства. Особое внимание авторы акцентируют на связи биологической активности вещества с его структурой с точки зрения вклада неизменной части - ядра - и заместителей с учетом их положения.

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2017/2/15.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2017. № 2 (116). С. 55-60. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2017/2/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net
Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

УДК 547.814.5

Химические науки

В статье рассматривается спектральный анализ «структура вещества – биологическая активность» синтезированных производных 2'-замещенных халконов на основе современной системы 'Prediction of Activity Spectra for Substances'. Приведённые структуры доказаны рентгеноструктурным анализом, изучены их физические и термодинамические свойства. Особое внимание авторы акцентируют на связи биологической активности вещества с его структурой с точки зрения вклада неизменной части – ядра – и заместителей с учетом их положения.

Ключевые слова и фразы: 2'-замещенные халконы; ядро; функциональные группы; рентгеноструктурный анализ; структура; биологическая активность.

Исмаилова Гулзира Орынбаевна, к. хим. н., доцент

Юлдашев Насирджан Мухамеджанович, д. биол. н., профессор

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

ismailova.gulzira@mail.ru

Рахимова Гулнора Рахимовна, к. фарм. н.

Ташкентский фармацевтический институт, Республика Узбекистан

ismailova.gulzira@mail.ru

Харисова Индира Исаковна

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

ismailova.gulzira@mail.ru

ВКЛАД ЯДРА И ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2'-ЗАМЕЩЕННЫХ ХАЛКОНОВ В АКТИВНОСТЬ ВЕЩЕСТВ С УЧЁТОМ ИХ ПОЛОЖЕНИЯ

В ряду изофлавоноидов 2'-замещенные халконовые соединения привлекают внимание исследователей своим разносторонним фармакологическим влиянием на организм животных и человека.

Между биологической активностью вещества и его структурой имеется, как известно, функциональная связь в статистическом смысле. Для описания зависимости «структура – активность» применяются методы, основанные на статистическом анализе результатов эксперимента, целью которого является получение модели активности с некоторыми характеристиками вещества, обусловленными вкладом ядра (неизменной части рассматриваемых веществ) и заместителей с учетом их положения. Введение в молекулы 2'-замещенных халконов различных функциональных групп может сопровождаться появлением весьма ценных биологических свойств и химических особенностей. Для этого мы использовали новую современную систему, позволяющую осуществить прогноз спектра биологической активности вещества на основе его структурной формулы, включая фармакологические эффекты и механизмы действия.

В нашей работе использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) для предсказания спектра биологической активности веществ [5], которая позволяет прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы с использованием единого описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей «структура – активность». Она изучает связи активности вещества с его физико-химическими параметрами. Средняя точность прогноза составляет около 95%.

Биологическая активность описывается в PASS качественным образом («да»/«нет»). Выдаваемые результаты прогноза, помимо названий активности, включают в себя оценки вероятностей P_a – «быть активным» и P_i «быть неактивным», имеющие значения от 0 до 1. Эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице.

Используемый в PASS математический алгоритм, отобранный путем целенаправленного анализа и сравнения эффективности для решения подобных задач большого числа различных методов, обеспечивает получение устойчивых зависимостей «структура – активность» и, соответственно, результатов прогноза. Результаты прогноза представлены как перечень видов деятельности, соответствующих P_a и P_i , сортируется в порядке убывания разности $(P_a - P_i) > 0$.

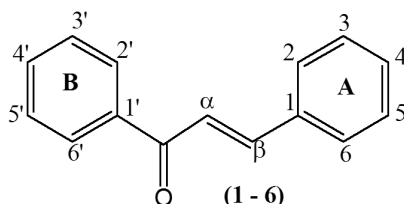
Достоинством такой программы является ее простота. Математические методы анализа «структура – активность» предсказывают биологические действия веществ на основе их химического строения и подбора такого метода, который смог бы дать понимание механизма действия лекарства.

Другими направлениями программы являются: выявление новых эффектов и механизмов действия; выбор наиболее перспективных соединений для высокопроизводительного скрининга из множества доступных образцов; определение анализов, которые являются более актуальными для конкретного соединения.

С помощью этой программы была рассмотрена связь биологической активности вещества с его структурой с точки зрения вклада неизменной части молекул уже изученных веществ (в дальнейшем ядра) в наблюдаемую активность и вклада заместителей с учетом их положения. Это показано на примере конкретного анализа «структура – активность» в сочетании с методами включения факторов, учитывающих совместное наличие двух заместителей, или методом варьирования исходными данными, позволяющими получить оценки

вкладов ядра и составляющих заместителей с учетом их положения. Такие связи активности веществ с их конкретными структурами оказались подтверждёнными результатами эксперимента.

При изучении связи активности производных халконов с вкладами ядра и заместителей исследовали структуры вида [3], обладающие широким спектром биологического действия и низкой токсичностью.



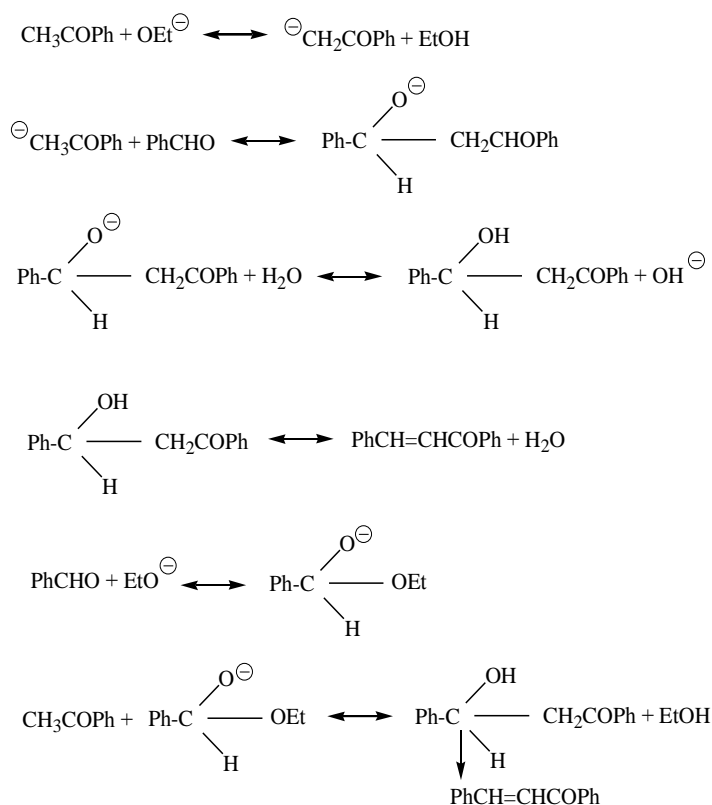
В качестве заместителей рассматриваются функциональные группы: 2'-ОН, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; 4'- OCH_3 ; 5'-F, Cl, OCH_3 ; 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 (**1-6**).

2'-ОН-халконы (**1, 2, 4-6**) обычно получают щелочной конденсацией Кляйзена-Шмидта замещенных 2-гидроксиацетофенонов с соответствующими ароматическими альдегидами в этиловом спирте в классическом варианте [2].

Механизм образования халконов в присутствии основного катализатора можно представить следующей схемой.

Схема 1.

Механизм образования халконов



Использование фенилуксусной кислоты в пиридине и тиосульфат хлориде позволяет синтезировать производные халкона (**5**) из 2'-ОН-халконов (**1, 2, 4-6**) [Там же].

Синтезированные соединения (**1-6**) – кристаллические вещества жёлтого или бледно-жёлтого цвета с блестящими оттенками (**1-4, 6**), некоторые из них – в виде лепестка тёмно-малинового цвета (**5**) (Рис. 2а), растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде.

Структуры соединений (**1-6**) доказаны рентгеноструктурным анализом, их кристаллы были выращены из раствора в изопропанолу при комнатной температуре. Кристаллографические параметры монокристаллов определены и уточнены на CCD-дифрактометре “Xcalibur”. Атомы исходных халконов находятся в одной плоскости (**1-6**), а у соединений (**3**) плоскость атомов замещённого фенильного цикла перпендикулярна к исходной плоскости.

К примеру, кристаллы 1-(2'-бензилокси-5'-метоксифенил)-3-(4-метоксифенил)-пропенона (**3**) ромбические, $a=7,263(2)$ Å, $b=12,825(2)$ Å, $c=21,031(3)$ Å, $V=1959,3(5)$ Å³, $M=374,42$, $Z=4$, $D_{\text{выч.}}=1,27$ г/см³, пр.гр. $P2_12_12_1$, $R=0,0351$ для 1792 отражений (Рис. 1).

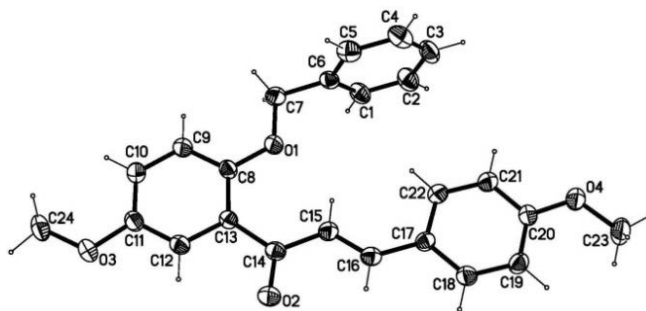
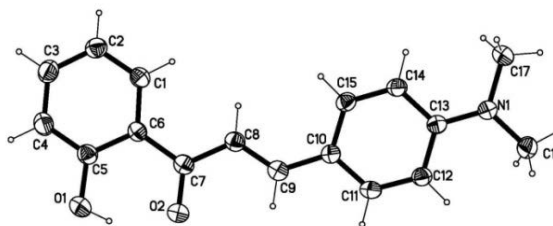


Рис. 1. Рентгеноструктурный анализ халкона (3)

Кристаллы 1-(2'-гидроксифенил)-3-(4'-диметиламинофенил)-пропенона (**5**) моноклинные, $a=12,156(2)$ Å, $b=10,277(1)$ Å, $c=12,503(2)$ Å, $\beta=115,79(2)^\circ$, $V=1406,4(4)$ Å³, $M=265,30$, $Z=4$, $D_{\text{выч.}}=1,25$ г/см³, пр.гр. $P2_1/c$, $R=0,049$ для 1322 отражений. Неводородные атомы молекулы находятся приблизительно в одной плоскости, такое состояние стабилизируется внутримолекулярными Н-связями O1-H...O2 (Рис. 2б).



а



б

Рис. 2. Рентгеноструктурный анализ халкона (5)

Так как в программе PASS используется математический алгоритм, необходимо было изучить физические и термодинамические свойства доказанных структур (**1-6**) (Табл. 1) для целенаправленного анализа и сравнения эффективности, обеспечивающие устойчивые зависимости в системе «структура – активность».

В качестве показателей биологического действия соединений (**1-6**) рассматриваются нижеследующие активности (Табл. 2), разработанные по программе PASS.

Для оценки вкладов ядра и составляющих в аддитивную модель к результатам эксперимента применен метод наименьших квадратов с учетом взаимного наличия заместителей -ОН и -ОСН₂С₆Н₅ в положении 2' кольца В соединений (**1-6**) (Табл. 1). При сравнении значения R_a вычисленных активностей было обнаружено, что они незначительно отличаются между собой по типу заместителей с учетом их положения.

Анализируя рассчитанные данные вклада ядра и типов заместителей с учетом их положения в биологическую активность 2'-замещенных халконов (**1-6**) [1; 2; 6], необходимо отметить, что весомый вклад в активность вносят само ядро и функциональные группы -ОН, -ОСН₃: повышенная активность свыше 80%. Здесь главными фармакологическими точками являются отрицательно заряженные атомы кислорода карбонила, несущего частичный положительный π -заряд, и атом кислорода, находящийся у С₂(**1-6**), играющие важную роль в биологическом эффекте.

Важное влияние на активность оказывают тип и положение заместителей. Электронодонорные заместители (-ОН и -ОСН₃) С₂; С₄; С₄ (**1-6**) оказывают положительный эффект, значительно повышая активность (до 77-83%).

Принимая во внимание величину вклада каждого заместителя в определенном положении ядра на биологическую активность, можно сделать некоторые предположения относительно взаимосвязи между строением и названными активностями в ряду халконов (**1-6**). Легко заметить, что появление в положении С₂ халконового ядра электронодонорных заместителей -ОН (**1-5**) или -ОСН₂С₆Н₅ (**6**) и в положении С₄, С₅, С₄, (**1-3**), (**6**) заместителей -ОСН₃, оказывающих положительный мезомерный эффект (+Мэффект) на сопряженную с ним карбонильную группу гетерокольца, несколько снижает активность соединений (**1-6**) по показателям.

Следовательно, влияние указанных электронодонорных заместителей приводит к увеличению, а электроакцепторных – к уменьшению электронной плотности на карбонильном атоме кислорода. Величина электронной плотности на карбонильном атоме кислорода и гетерокольца обуславливает долю вклада бетаиновой структуры. Следовательно, увеличение склонности халконов к поляризации в направлении образования биполярной структуры должно сопровождаться увеличением способности 2'-замещенных халконов (**1-6**) повышать уровень активности.

Проявление электронных эффектов заместителей в других положениях халконового ядра однозначно и носит более сложный характер. Тем не менее, анализ табличных данных соединений (**1-6**) позволяет сделать вывод об исключительно важном вкладе карбонильного фрагмента в обеспечение активности халконов молекулы в целом.

Описанные выше модели позволяют прогнозировать структуры не только производных 2'-замещенных халконов, но и их гетероциклических аналогов.

Таким образом, учитывая все достоинства программы PASS для синтезированных соединений (1-6) [1; 2; 4; 6], была установлена возможность наличия у них нескольких видов фармакологического действия, не требующая дополнительных исследований. Следовательно, эти соединения (1-6) могут служить основой для разработки лекарственных препаратов комплексного действия.

Наибольшую активность в данном тесте проявили соединения (1), (2) $P_a=93\%$ и (5) $P_a=91\%$, обладающие свойством мукоембраноидного протектора; (6) $P_a=92\%$ – агонист целостности мембран. Приведённые данные указывают на дальнейшее прогнозирование новых структур с более высокой активностью.

Таблица 1.

Физические и термодинамические свойства структур 2'-замещенных халконов (1-6)

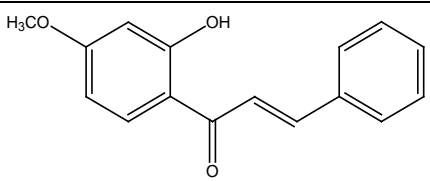
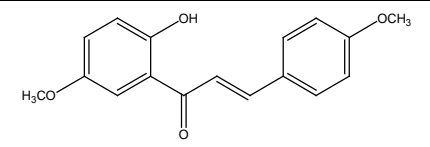
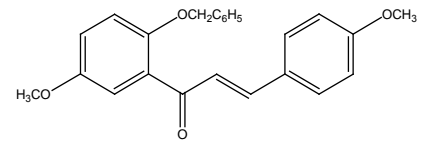
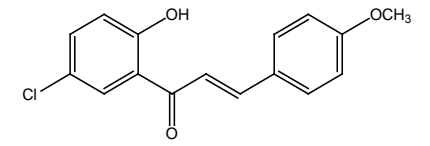
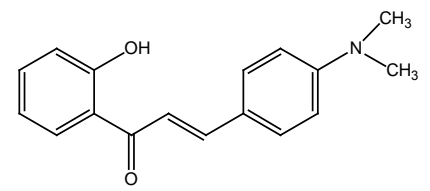
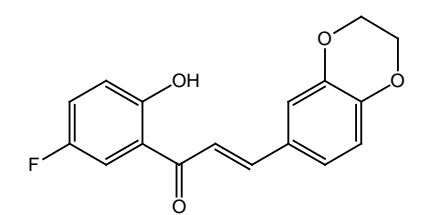
№	Структуры	Элементный анализ	Температура кипения (К)	Температура плавления (К)	Давление (ст.)	Объём (см ³ /моль)	Логарифмический коэффициент (ед.)	Индекс преломления (см ³ /моль)	Энергия Гиббса (кДж/моль)	Тепловой эффект (кДж/моль)
1		(C) 75,57 (H) 5,55 (O) 18,88	663,36	513,74	28,91	735,5	3,07	75,03	-9,290	-216,87
2		(C) 71,82 (H) 5,67 (O) 22,51	687,01	559,76	25,30	809,5	2,94	81,50	-115,5	-381,20
3		(C) 76,99 (H) 5,92 (O) 17,09	759,98	588,10	15,87	1095,5	4,94	110,88	95,84	-255,53
4		(C) 66,56 (H) 4,54 (O) 16,6 (Cl) 12,28	682,05	556,18	27,35	784,5	3,63	79,84	-30,85	-244,08
5		(C) 76,38 (H) 6,41 (O) 11,97 (N) 5,24	674,19	535,25	26,54	791,5	3,48	83,0	214,91	-37,76
6		(C) 68,0 (H) 4,36 (O) 21,31 (F) 6,33	696,11	600,21	29,41	783,5	2,86	79,74	-225,82	-501,36

Таблица 2.

Расчитанные вклады ядра и заместителей с учетом их положения в активность 2'-замещенных халконов (1-6)

№	Положение заместителя	Активность P _a (%)															
		Мукомбраноидный протектор	Ингибитор эстеразы	Агонист целостности мембран	Желчегонный	Ветрогонный	Гиперхолестеринемический	Антагонист лейкотриенов С	Ингибитор β-каротин 15, 15'-монооксигеназы	Антигипоксический	Цитопротекторный	Антагонист лейкотриенов С4	Лечение сосудистого заболевания	δ-рецептор	Ингибитор фактора транскрипции	Фибринолитический	Лечение ишемии миокарда
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2'-OH; 4'-OCH ₃	93	92	88	83	79	79	-78	-77	77	-75	-75	73	-72	75	71	-71
2	2'-OH; 4-, 5'-OCH ₃	93	93	85	82	81	78	79	78	76	-75	79	-70	75	75		72
3	2'-OCH ₂ C ₆ H ₅ ; 4-, 5'-OCH ₃	87	88	-76		-76	-73	83		-72	78	83	-70				73
4	2'-OH; 5'-Cl; 4-OCH ₃	89	84	86	-73		77			-71				74			-70
5	2'-OH; 4-N(CH ₃) ₂	91	-79	79						77					77		
6	2'-OH; 5'-F; 3,4-OCH ₂ CH ₂ O-	-77		92									75		-72		

№	Положение заместителя	Активность P _a (%)															
		Антисборейный	Противоастматический	Лечение легочной гипертензии	Противоаллергический	Лечение амиотрофического склероза	Антагонист СС хемокинов	Ингибитор тауриндегидрогеназы	Субстрат СУР1А	Субстрат СУР1А1	Ингибитор цитохрома Р450	Субстрат СУР1А2	Ингибитор альдегидоксидазы	Агонист апоптоза	Свободный радикал	Ингибитор клеточной адгезии	Ингибитор оксидоредуктазы
		17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	2'-OH; 4'-OCH ₃	71															
2	2'-OH; 4-, 5'-OCH ₃																
3	2'-OCH ₂ C ₆ H ₅ ; 4-, 5'-OCH ₃		77	75	70												
4	2'-OH; 5'-Cl; 4-OCH ₃					71											
5	2'-OH; 4-N(CH ₃) ₂						80	80									
6	2'-OH; 5'-F; 3,4-OCH ₂ CH ₂ O-								92	90	81	79	78	74	72	71	70

Примечание: (-) – снижение активности (P_i).

Список литературы

1. Жалилов Ж., Исмаилова Г. О., Юлдашев Н. М., Каримова Ш. Ф. Масс-спектрометрические характеристики синтезированных производных гетероциклических халконов // Современные наукоемкие технологии. 2013. № 9. С. 58-59.
2. Исмаилова Г. О., Талипов С. А., Камаев Ф. Г. Модифицированные методы синтеза флавоноидов. I. Синтез некоторых замещенных аналогов природных флавонов и халконов // Узбекский химический журнал. 2011. Специальный выпуск. С. 83-86.
3. Исмаилова Г. О., Узахбергенов А. А., Узакбергенова З. Д. Характер распада молекул и оценка возможных путей фрагментации строения гетероциклических производных халконов с помощью масс-спектрометрического анализа // Альманах современной науки и образования. 2016. № 2 (104). С. 48-54.
4. Исмаилова Г. О., Юлдашев Н. М., Каримова Ш. Ф., Эшшулов Д. И. Корреляционный анализ «структура химического вещества – биологическая активность» в ряду синтезированных производных халконов и 3-феноксикумаринов // Успехи современного естествознания. 2015. № 9 (3). С. 496-503.
5. Поройков В. В., Филимонов Д. А., Глорюзова Т. А., Лагунин А. А. Виртуальный скрининг биологически активных веществ на основе системы PASS // VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»: тезисы докладов. Уфа, 2010. С. 36-37.
6. Ismailova G. O., Mavlyanov S. M., Kamaev F. G. Synthesis of Structural Fragments of Natural Flavonoids and Flavolignans from 2'-Hydroxychalcones // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2012. Vol. 38. No. 3. P. 335-337.

CONTRIBUTION OF NUCLEUS AND SUBSTITUENTS OF SYNTHESIZED DERIVATIVES OF 2'-SUBSTITUTED CHALCONES IN ACTIVITY OF SUBSTANCES WITH PROVISION FOR THEIR POSITIONS

Ismailova Gulzira Orynbayevna, Ph. D. in Chemistry, Associate Professor
Yuldashev Nasirdzhan Mukhamedzhanovich, Doctor in Biology, Professor
Tashkent Pediatric Medical Institute, The Republic of Uzbekistan
ismailova.gulzira@mail.ru

Rakhimova Gulnora Rakhimovna, Ph. D. in Pharmacology
Tashkent Pharmaceutical Institute, The Republic of Uzbekistan
ismailova.gulzira@mail.ru

Kharisova Indira Iskakovna
Tashkent Pediatric Medical Institute, The Republic of Uzbekistan
ismailova.gulzira@mail.ru

The article deals with the spectral analysis “structure of substance – biological activity” of synthesized derivatives of 2'-substituted chalcones on the basis of the modern system “Prediction of Activity Spectra for Substances”. The given structures are proved by the X-ray analysis, their physical and thermodynamic properties are examined. The authors focus on biological activity of substances in connection with their structure in terms of contribution of the invariable part – the nucleus – and substituents with provision for their positions.

Key words and phrases: 2'-substituted chalcones; nucleus; functional groups; X-ray analysis; structure; biological activity.

УДК 54.063.543.34

Химические науки

В работе проведены исследования фотометрическим методом с реактивом Грисса содержания нитрит-анионов в талой воде снегового покрова. Пробы отбирались в городе Чите и окрестностях. В ходе серии экспериментов выяснено, что содержание NO_2^- в значительной мере зависит от положения пункта сбора снега, концентрации оксидов азота и пыли в воздухе. Наиболее загрязнёнными оказались пробы, собранные вблизи автодорог. Сравнение содержания в атмосферном воздухе оксидов азота по данным, полученным с двух АСК-А, и уровня загрязнённости нитритами талой воды не выявило значимых отличий.

Ключевые слова и фразы: снеговой покров; нитриты; оксиды азота; фотометрия; реактив Грисса.

Кабаев Сергей Николаевич

Бондаревич Евгений Александрович

Читинская государственная медицинская академия
bondarevich84@mail.ru

**СОДЕРЖАНИЕ НИТРИТОВ В СНЕГОВОМ ПОКРОВЕ ГОРОДА ЧИТЫ
КАК МАРКЁР ЗАГРЯЗНЁННОСТИ АТМОСФЕРЫ ОКСИДАМИ АЗОТА**

Снеговой покров является удобным объектом для исследования загрязнённости городской среды. Высокая удельная поверхность ледяных кристаллов снега приводит к активной миграции в течение морозного периода большого количества различных загрязнителей из атмосферы, в частности соединений азота. Основная их масса образуется как побочный продукт горения органического топлива и поступает в воздух в виде оксидов азота (II и IV), механизмы образования которых сложны и описываются различными моделями [2, с. 103]. Неустойчивый оксид азота (II) в воздухе достаточно быстро окисляется кислородом до диоксида азота (NO_2):

