

Таблица 2 – Результаты двухфакторного дисперсионного анализа для общего количества стеблей и количества продуктивных стеблей

Кол-во стеблей						
	SS	V	MS			Вывод
Фактор А (Режим облучения)	4,52	1	4,52	45,74	4,35	Влияет
Фактор Б (Доза, кГр)	1,09	4	0,27	2,76	2,87	Не влияет
Взаимодействие А и В	1,50	4	0,38	3,81	2,87	Влияет
Ошибка внутри группы	1,98	20	0,09			
Кол-во продуктивных стеблей						
	SS	V	MS			Вывод
Фактор А (Режим облучения)	1,02	1	1,02	14,2136	4,35	Влияет
Фактор Б (Доза, кГр)	0,34	4	0,08	1,1823	2,87	Не влияет
Взаимодействие А и В	0,17	4	0,043	0,5958	2,87	Не влияет
Ошибка внутри группы	1,44	20	0,072			

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафронова В.Ю. Радиационная экология / В.Ю. Сафронова. – Оренбург: Издательский центр ОГАУ, 2005. – 312 с.
2. Vorobyov M.S., Koval N.N., Sulakshin S.A. An electron source with a multiaperture plasma emitter and beam extraction into the atmosphere // Instrum. Exp. Tech. 2015. 58. No. 5. P. 687-695
3. Гатаулина, Г. Г. Практикум по растениеводству / Гатаулина Г. Г., Обьедков М. Г. - Москва : КолосС, 2013. – 304 с.

СИНТЕЗ СЕКО-ПРОИЗВОДНЫХ АДЕНОЗИНА И УРИДИНА SYNTHESIS OF SECO-DERIVATIVES OF ADENOSINE AND URIDINE

Е. И. Квасюк^{1,2}, Я. Н. Грецкая^{1,2}, В. И. Ярошевич^{1,2}, М. А. Ханчевский^{1,2}
E. I. Kvasyuk^{1,2}, Y. N. Gretskaia^{1,2}, V. I. Yaroshevich^{1,2}, M. A. Khanchevskii^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
kbb@iseu.by, ekvasyuk.inbox.ru

¹Belarusian State University, BSU

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Проведен сравнительный анализ эффективности методов превращения природных рибонуклеозидов аденозина **16** и уридина **17** в соответствующие нуклеозид-дигидриды **18** и **19**. В качестве реагентов использовались NaIO₄ и анионообменная смола Дауэкс 1х2 (100–200 меш) в IO₄⁻-форме. Выход продуктов реакции составил 70–83 %. Показано, что реакция периодатного окисления рибонуклеозидов с помощью ионообменной смолы в IO₄⁻-форме обладает преимуществами перед методом, в котором используется NaIO₄. Взаимодействием нуклеозид-дигидридов **18** и **19** с NaBH₄ получены нуклеозид-триолы **20** и **21**, выделенные с выходом 50 и 45%, соответственно.

The effectiveness of the different methods for transformation of the natural ribonucleosides adenosine **16** and uridine **17** into its nucleoside dialdehydes **18** and **19** was studied. NaIO₄ and anion exchange resin Dowex 1x2 (100–200 mesh) in IO₄⁻-form were used as a reagents. The nucleoside dialdehydes **18** and **19** were obtained with the yield 70–83%. It was shown that the reaction of periodate oxidizing of ribonucleosides with anion exchange resin in IO₄⁻-form has preference to the method which used NaIO₄. Reaction of dialdehydes **18** and **19** with NaBH₄ results in formation of nucleosides triols **20** and **21** with 50 and 45% yields, respectively.

Ключевые слова: аденозин, уридин, секо-нуклеозиды, синтез, биологическая активность.

Keywords: adenosine, uridine, seco-nucleosides, synthesis, biological activity.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-1-212-216>

Стабильно высокое число онкологических, вирусных и бактериальных заболеваний обусловлено рядом причин, одной из которых является возникновение опухолевых клеток, вирусов и штаммов бактерий, устойчивых к существующим лекарственным средствам. Эти обстоятельства служат стимулом к поиску новых биологически активных соединений, создания на их основе лекарственных препаратов, а также разработки новых стратегий лечения заболеваний с использованием комбинаций уже известных лекарственных средств. Используемые в фармакопии медицинские препараты принадлежат к различным классам органических соединений. В настоящее время не существует общепринятых и научно обоснованных подходов к предсказанию типа биологической активности для вновь синтезированных соединений.

Анализ литературных данных и структурных особенностей соединений, используемых в качестве противоопухолевых, противовирусных и антибактериальных препаратов свидетельствует о том, что большое число антиметаболитов на основе модифицированных компонентов нуклеиновых кислот (гетероциклические пуриновые и пиримидиновые основания, нуклеозиды и нуклеотиды) обладают одним из этих видов биологической активности. Среди антиметаболитов этого класса соединений, модифицированных в гетероциклическом основании, углеводном фрагменте, по фосфатному остатку или одновременно по нескольким положениям молекулы, присутствует большое число противоопухолевых и противовирусных препаратов [1, 2]. К числу наиболее эффективных и распространённых противоопухолевых соединений, используемых в настоящее время, относятся, например, фторурацил **1**, тиогуанин **2**, гемцитабин **3**, флударабинфосфат **4**, кладрибин **5** и другие (Рис. 1).

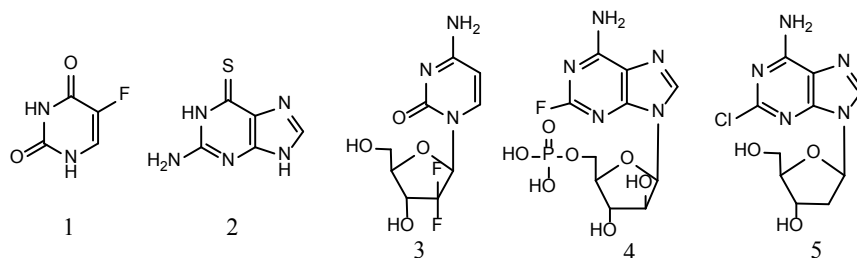


Рисунок 1 – Структурные формулы некоторых современных противоопухолевых соединений.

1 – Фторурацил, **2** – тиогуанин, **3** – гемцитабин, **4** – флударабинфосфат, **5** – кладрибин.

Практическое применение в качестве противовирусных средств получили: диданозин **6**, азидотимидин **7**, ацикловир **8**, ганцикловир **9** и другие (Рис. 2).

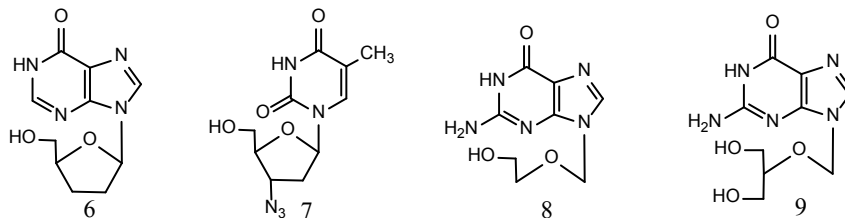


Рисунок 2 – Структурные формулы некоторых современных противовирусных соединений.

6 – Диданозин, **7** – азидотимидин, **8** – ацикловир, **9** – ганцикловир, **8** – ацикловир, **9** – ганцикловир.

Все перечисленные соединения получены в результате сложных и порой многостадийных химических реакций с использованием химических реагентов, опасных для здоровья человека и наносящих непоправимый вред окружающей среде. В последние годы наблюдается повышенный интерес исследователей к попыткам использования давно известной реакции периодатного окисления 1,2-диольных группировок в соответствующие диальдегидные производные так как некоторые из диальдегидных аналогов нуклеозидов обладают противоопухолевой и противовирусной активностью [3]. Создание альдегидных групп в молекулах нуклеозидов и нуклеотидов позволяет получить разнообразные аналоги, за счёт многочисленных химических реакций, характерных для альдегидных групп. Наличие высоко реакционноспособных альдегидных групп, отсутствующих в структуре природных нуклеозидов и нуклеотидов, придают этим синтетическим аналогам новые свойства, что должно отразиться на характере биологической активности таких антиметаболитов. В подавляющем большинстве случаев антиметаболиты на основе нуклеозидов и нуклеотидов проявляют противоопухолевую активность путём ингибирования синтеза ДНК или РНК после превращения соединений в соответствующие нуклеозид-5'-трифосфаты [1]. Возможной мишенью диальдегидных производных нуклеозидов являются ферменты обмена нуклеиновых кислот, а также ферменты, участвующие в процессах пролиферации и дифференциации клеток [4]. Различие в механизмах проявления биологической активности нуклеозид-диальдегидов в сравнении с другими антиметаболитами приводит к избирательности действия диальдегидов. Так диальдегиды на основе уридина **10**, 3'-O-β-D-рибофуранозил-2'-дезокситимидина (**11**) и 1-β-D-эритрофуранозилурацила (**12**) (Рис. 3) оказывали выраженное токсическое действие на культивированные клетки опухоли яичника человека (линия SKOV-3), не оказывая заметного влияния на выживаемость культивируемых нормальных фибробластов лёгких человека [4].

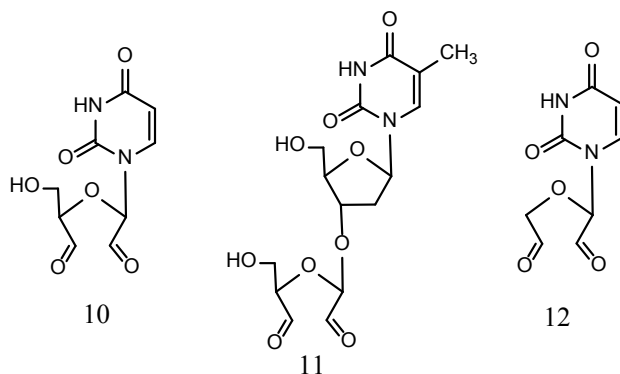


Рисунок 3 – Структурные формулы биологически активных пиримидиновых нуклеозид-диальдегидов на основе уридина **10**, 3'-O-β-D-рибофуранозил-2'-дезокситимидина (**11**) и 1-β-D-эритрофуранозилурацила (**12**).

Сравнение цитотоксичности соединений **10–12** при действии на изученные культуры клеток по отношению к таковой для доксорубина, используемого в качестве контроля, показало их высокую избирательность действия по отношению к опухолевым клеткам. Это свидетельствует о различиях в механизмах цитотоксического действия диальдегидных аналогов нуклеозидов на опухолевые и нормальные клетки [4]. Несмотря на то, что нуклеозид-диальдегиды обладают разнообразной биологической активностью, они не нашли до настоящего времени практического применения. Это обусловлено несколькими обстоятельствами. Эти соединения, получившие название секо-нуклеозиды, или ациклические нуклеозиды, могут существовать в нескольких структурных формах. В зависимости от условий это может быть непосредственно диальдегид **13**, его циклическое 1,4-диоксановое производное (**14**) или полимерная структура **15** (Рис. 4).

Такое поведение нуклеозид-диальдегидов является результатом высокой реакционной способности альдегидных групп, способных в данном случае к реакциям гидратации, взаимодействию с гидроксильными группами и к реакциям полимеризации. С другой стороны, синтез секо-нуклеозидов, несмотря на кажущуюся простоту реакции окисления диольной группировки, часто не позволяет получить соединения, достаточно чистые и пригодные для биологических исследований.

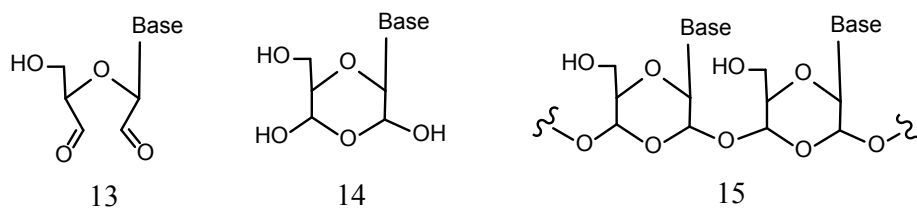


Рисунок 4 – Структурные формулы возможных форм существования нуклеозид-диальдегидов. Base – гетероциклическое пуриновое или пиримидиновое основание

Более устойчивыми являются восстановленные производные нуклеозид-диальдегидов, которые также относят к секо-производным нуклеозидов. Исходя из структурных особенностей таких соединений, правильнее относить их к алкилированным пуриновым или пиримидиновым гетерооснованиям, имеющим в составе молекул 1–3 гидроксильные группы. В отличие от природных рибо- или дезоксирибонуклеозидов, в которых положение гидроксильных групп фиксировано в циклической структуре углеводного фрагмента, в триолах и диолах алкилированных нуклеозидов гидроксильные группы связаны с атомами углерода, не обладающими асимметрией. Такая структурная особенность, например, триолов секо-нуклеозидов, приводит к различиям между ними и природными рибонуклеозидами не только в химических, но и проявляемых ими биологических свойствах. К гидроксилсодержащим ациклическим нуклеозидам относятся сильнейшие противовирусные препараты, такие, как ацикловир **8**, ганцикловир **9** и их производные (Рис. 2). Однако, в сравнение с классическими антиметаболитами на основе нуклеозидов и нуклеотидов, биологические свойства полиолов ациклических нуклеозидов изучены недостаточно.

В этой связи целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение эффективности существующих методов синтеза секо-нуклеозидов на основе природных нуклеозидов аденозина и уридина.

Синтез секо-нуклеозидов на основе аденозина **16** и уридина **17** осуществляли в соответствии со схемой, представленной на рисунке 5. Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых продуктов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках из алюминиевой фольги, покрытой слоем силикагеля Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия), содержащим флуоресцентный индикатор. В качестве элюента использовали смесь хлороформ / метанол (4:1 об/об). Визуализацию соединений осуществляли просмотром пластинок в ультрафиолетовом свете или с использованием цветной реакции после опрыскивания пластинок 0,2% спиртовым раствором нафторезорцина в присутствии серной кислоты с последующим её прогревом при 90–100°C до появления окрашенных пятен продуктов. УФ-спектры водных растворов синтезированных соединений записывали на спектрофотометре Shimadzu UV-1650 PC UV-visible.

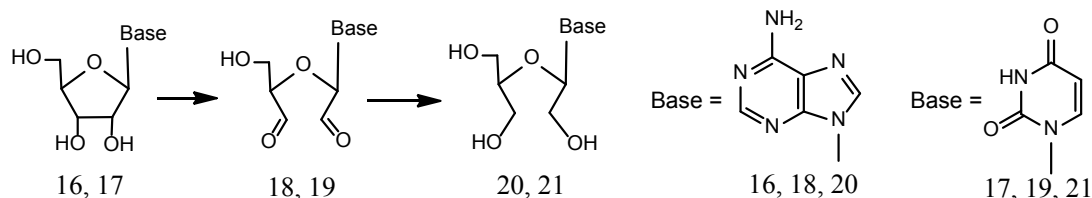


Рисунок 5 – Схема синтеза секо-нуклеозидов на основе аденозина и уридина

Реакцию взаимодействия нуклеозидов **16** и **17** с избытком натрия периодата (NaIO_4) проводили в воде при комнатной температуре в течение 15–30 минут. Избыток NaIO_4 разрушали, добавляя к реакционной среде расчётное по отношению к избытку периодата натрия количество этиленгликоля. Образующийся на этой стадии натрий иодат (NaIO_3) существенно затрудняет выделение нуклеозид-дialдегидов, поэтому иодат ион (IO_3^-) осаждали в виде бариевой соли добавлением расчётного по отношению к NaIO_4 количества водного раствора бария хлорида (BaCl_2). Выпавший в виде осадка бария иодат $\text{Ba}(\text{IO}_3)_2$, отфильтровывали. Фильтрат упаривали досуха на ротаторном испарителе, при температуре 30–40°C. К остатку добавляли метанол и отфильтровывали не растворившийся осадок натрия хлорида. Метанол упаривали досуха. Нуклеозид-дialдегиды **18** и **19** выделяли в виде аморфного порошка с выходом 70 и 74%, соответственно.

Для упрощения процедуры выделения нуклеозид-дialдегидов в качестве окислителя вместо NaIO_4 использовали ионообменную смолу Дауэкс 1x2 (100–200 меш) в IO_4^- -форме, которую добавляли при перемешивании к раствору нуклеозида. Образующийся в этом случае ион IO_3^- оказывался связанным с полимерной матрицей ионообменной смолы, а нуклеозид-дialдегид находился в водном растворе. Ионообменную смолу отфильтровывали, промывали водой, и объединённые водные растворы упаривали досуха. Выход нуклеозид-дialдегидов **18** и **19** составил 80 и 83%, соответственно.

Попытка использовать ионообменные смолы Дауэкс 50x8 (100–200 меш) в H^+ -форме и Дауэкс 1x2 (100–200 меш) в ацетатной форме для удаления неорганических ионов в реакции окисления нуклеозидов действием NaIO_4 не привели к положительному результату из-за образования сложной смеси продуктов, разделить которые не представлялось возможным.

Для получения триолов аденозина и уридина **20** и **21** из аденозина и уридина к реакционной смеси после окисления исходных нуклеозидов действием NaIO_4 и удаления иодат ионов в виде их бариевой соли добавляли восстановитель NaBH_4 . По завершению реакции восстановления dialдегидов **18** и **19** в соответствующие триолы **20** и **21** реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1 н раствора соляной кислоты, упаривали до небольшого объёма и охлаждали льдом. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали спиртом. Спиртовой раствор упаривали досуха. Триолы **20** и **21** получены в виде аморфных порошков с выходом 50 и 45 %, соответственно.

Синтез нуклеозид-дialдегидов **18** и **19** с использованием в качестве реагента NaIO_4 .

Пример 1. Получение аденозин-дialдегида **18**. К раствору аденозина **16** (1 г, 3.74 ммоль) в 40 мл дистиллированной воды при перемешивании с помощью магнитной мешалки добавляли порошок NaIO_4 (0.96 г, 4.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 15 минут, осуществляя контроль за ходом реакции. Избыток периодата натрия разрушали добавлением к реакционной смеси 1 мл этиленгликоля. Затем к реакционной смеси добавляли раствор BaCl_2 (0.93 г, 4.49 ммоль) в минимальном количестве дистиллированной воды. Выпавший осадок бариевой соли отфильтровывали, промывали на фильтре дистиллированной водой (2x2 мл). Объединенные растворы упаривали досуха на ротаторном испарителе при температуре 30–40°C. К остатку добавляли метанол 10 мл, и не растворившийся осадок NaCl отфильтровывали. Осадок снова промывали метанолом (2x2 мл). Объединенные растворы упарили до небольшого объёма. Содержимое оставляли в холодильнике на 18–20 часов. Выпавший осадок аденозин-дialдегида **18** отфильтровывали и высушивали при комнатной температуре. Получили 0.69 г dialдегида **18** (выход 70%). Полученный продукт по данным ТСХ не содержал примесей. УФ-спектр в воде: λ_{max} 260 нм.

Пример 2. Получение уридин-дialдегида **19**. По методике, описанной в примере 1 из уридина **17** (1 г, 4.09 ммоль) и NaIO_4 1.05 г (4.9 ммоль) получили 0.74 г dialдегида **19**. Выход продукта реакции составил 74%. УФ-спектр в воде: λ_{max} 261 нм.

Синтез нуклеозид-дialдегидов **18** и **19** с использованием в качестве реагента ионообменной смолы Дауэкс 1x2 (100–200 меш) в IO_4^- -форме.

Пример 3. Получение аденозин-дialдегида **18**. К раствору аденозина **16** (1 г, 3.74 ммоль) в 40 мл дистиллированной воды добавляли 10 см³ ионообменной смолы Дауэкс 1x2 (100–200 меш) в IO_4^- -форме.

Суспензию перемешивали при комнатной температуре с помощью магнитной мешалки в течение 20 минут, переносили в хроматографическую колонку и элюировали дистиллированной водой до отсутствия поглощения элюата в УФ-свете. Объединенный раствор упаривали досуха. Остаток обрабатывали метанолом и выделяли продукт, как описано в примере 1. Получили 0.82 г (выход 80%) dialдегида **18**, не содержащего по данным ТСХ посторонних примесей.

Пример 4. Получение уридин-диальдегида **19**. По методике, описанной в примере 3 из уридина **17** (1 г, 4.09 ммоль) и 10 см³ ионообменной смолы Дауэкс 1х2 (100–200 меш) в IO₄[–]-форме получили 0.82 г диальдегида **19**. Выход продукта реакции составил 83%.

Синтез тригидрокси-нуклеозидов **20** и **21**.

К раствору нуклеозид-диальдегидов **18** или **19**, полученному после удаления осадка Ba(IO₃)₂, как описано в Примере 1, добавляли порциями при перемешивании на магнитной мешалке NaBH₄ (0.4 г, 10.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5–1 часа, нейтрализовали добавлением 1 н раствора HCl и упаривали досуха. Остаток экстрагировали этиловым спиртом (3х10 мл). Спиртовой экстракт фильтровали и упаривали досуха. Осадок сушили при комнатной температуре на воздухе, затем в вакууме до постоянного веса. Получали 0.5 г тригидрокси-аденозина **20** и 0.45 г тригидрокси-уридина **21**. Выход тригидрокси-нуклеозидов составил 50 и 45%, соответственно. Сравнение методов получения диальдегид-нуклеозидов **18** и **19** свидетельствует о том, что метод окисления нуклеозидов с помощью ионообменной смолы Дауэкс 1х2 (100–200 меш) в IO₄[–]-форме имеет преимущества перед методом, использующим NaIO₄.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metabolism, biochemical action, and chemical synthesis of anticancer nucleosides, nucleotides, and base analogs / J. Shelton [et al.] // Chem. Rev. – 2016. – Vol. 116. – P. 14379–14455.
2. De Clercq, E. Approved antiviral drugs over the past 50 years / E. De Clercq, G. Li // Clinical Microbial. Rev. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 695–747.
3. Ермолинский, Б. С. Реакция периодатного окисления в химии нуклеиновых кислот. Диальдегидные производные нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов / Б. С. Ермолинский, С. Н. Михайлов // Биоорганическая химия. – 2000. – Т. 26, № 7. – С. 483–504.
4. Избирательное токсическое действие диальдегидных производных пиримидиновых нуклеозидов на опухолевые клетки человека / А. С. Ефремова и др. // Биомед. химия. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 497–502.
5. Harrison, C. R. Polymer-supported periodate and iodate as oxidizing agents / C. R. Harrison, P. Hodge // J. Chem. Soc. – 1982. – Vol. 2. – P. 509–511.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ МОЛЕКУЛЫ N-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-4-МЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОАМИДА QUANTUM-CHEMICAL CALCULATION MOLECULE OF N-(2-HYDROXYPHENYL)-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE

А. В. Свирская^{1,2}, Е. Л. Серенкова^{1,2}, Б. А. Музыченко^{1,2}
A. Svirskaya^{1,2}, E. Serenkova^{1,2}, B. Muzychenko^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
kaf_immunal@iseu.by, alesjswirskay@mail.ru

¹Belarusian State University, BSU

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

В публикации представлены теоретические расчеты, применяемые к N-(2-гидроксифенил)-4-метилбензолсульфонамиду для определения оптимизированного состояния, прогнозирования его свободной энергии и определения молекулярных орбиталей, участвующих в формировании спектра.

The publication presents theoretical calculations applied to N-(2-hydroxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide to determine the optimized state, predict its free energy and determine the molecular orbitals involved in the formation of the spectrum.

Ключевые слова: компьютерная химия, PM6, N-(2-гидроксифенил)-4-метилбензолсульфонамид, УФ спектр.

Keywords: computer chemistry, PM6, N-(2-hydroxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide, UV spectrum.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-1-216-219>