

УДК 547.583.44

В. С. КАРПУШЕНКОВА, Я. В. ФАЛЕТРОВ, В. М. ШКУМАТОВ
Беларусь, Минск, БГУ

ПРИМЕНЕНИЕ НИТРОБЕНЗОКСАДИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И МЕДИЦИНЕ: МИНИОБЗОР

В настоящее время вместе с другими N-гетероциклическими соединениями активно изучается группа нитробензоксадиазольных (нитробензофуразановых, или NBD) соединений. Интерес к этим веществам возник в 1960-е гг. и был связан с поисками антиартритных лекарств, а пионерами в их получении и изучении стали П. Гош, Б. Тернай и М. Уайтхаус. В ходе исследования связи структуры и свойств были открыты флуоресцентные характеристики нитробензофуразанов [1].

Изучение NBD-производных активно продолжается и в настоящее время, однако имеется достаточно мало русскоязычных литературных источников, обобщающих данные о биологических свойствах бензофуразановых производных и их применении. Цель работы – привести краткий перечень свойств NBD-производных, описанных в научной литературе.

В биохимических исследованиях наиболее интересно применение флуоресцентных свойств NBD-производных. Способность к активной флуоресценции у нитробензофуразанов проявляется вследствие наличия гетероатомов в положениях 1, 2 и 3 и нитрогруппы в положении 7 бензофуразанового кольца (рисунок 1) [1–3].

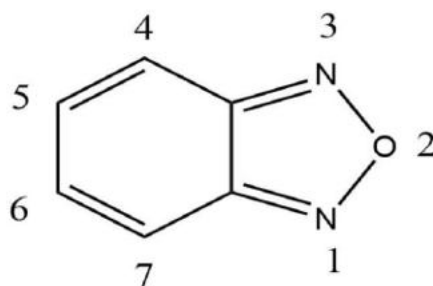


Рисунок 1 – Структура и нумерация атомов бензофуразана

В структуре NBD-соединений могут присутствовать различные дополнительные функциональные группы, которые влияют на характеристики наблюдаемой флуоресценции. В качестве примеров можно привести такие флуоресцентные реагенты, как 4-нитро-7-N-пиперазинобензофуразан, 4-(N,N-диметиламиносульфонил)-7-N-пиперазинобензофуразан, 4-(N,N-диметиламиносульфонил)-7-кадаверинобензофуразан, N-(4-нитробензофуразан)-N-метил-2-аминоацетогидразид, которые подробно описаны в [4].

4-хлоро-7-нитробензоксадиазол (NBD-Cl) (рисунок 2) широко используется в качестве флуоресцентной метки для протеинов, лекарственных средств и других биомолекул. Также данное соединение способно формировать флуоресцирующий аддукт, реагируя с амино- и тиольной группами, что позволяет детектировать NBD-производные таких веществ с использованием флуориметрии [4].

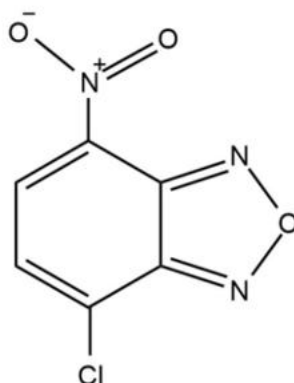


Рисунок 2 – Структура 4-хлоро-7-нитробензоксадиазола

Более подробный обзор флуоресцентных свойств реагентов с бензофуразановым скелетом был проделан в 2001 г. Uchiyama et al. [5] и в 2021 г. Chenyang Jiang et al. [6]. Относительно стероидных производных рекомендуем к прочтению работы [7; 8].

В настоящее время NBD-производные привлекают исследователей, вовлеченных в создание новых лекарств и средств диагностики [9]. Показано, что некоторые NBD-производные способны проявлять противоопухолевые, иммуносупрессивные, а также мутагенные свойства [1; 10].

Для ряда NBD-производных заявлены противомикробные свойства. Было показано, что продукт фосфорилирования 4-хлор-5-нитробензофуразана представляет собой стабильный азот-центрированный радикал, который может проявлять антибактериальную активность [11]. На данный момент аминобензофуразан-2,1,3-тиадиазол является действующим веществом в лекарственном препарате антиспастического действия «Тизанидин» [11].

Помимо антибактериальной активности бензофуразанов, разными авторами отмечены случаи выраженной гербицидной, фунгицидной, альгицидной, акарицидной активности данных соединений [1]. Чаще всего такую активность проявляют производные нитробензофуразанов с галоген-, циано-, тиокарбамоильной или тиоалкильной группами. Такое действие обусловлено цитотоксической активностью, которая в комбинации с другими механизмами тормозит пролиферацию микроорганизмов [1].

Таким образом, NBD-соединения в большей степени применяются в качестве флуоресцентных меток для анализа различных биологических и лекарственных соединений в биохимических исследованиях, и, совсем мало, в качестве действующих веществ лекарственных препаратов. Нитробензофуразаны активно используют для исследования патологических процессов, происходящих в клетках и связанных с патогенезом раковых и других заболеваний. Перспективы дальнейших исследований (нитро)бензоксадиазольной групп как фармакофоров на основании цитируемой литературы можно связать с попытками уменьшения мультирезистентности опухолевых клеток к известным широко применяемым противораковым препаратам, улучшению цитостатических свойств лекарственных химиотерапевтических веществ против различных агентов (паразитов, патогенных микроорганизмов), использование их флуоресцирующих производных при создании новых диагностических систем.

Авторы благодарят ГПНИ (задание № г.р. 20210560) и компанию Wargaming за финансовую поддержку.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghosh, P. Benzofurazans and Benzofuroxans: Biochemical and Pharmacological Properties / P. Ghosh, B. Ternai, M. Whitehouse // *Medicinal Research Reviews*. – 1981. – Vol. 1, № 2. – P. 159–187.
2. Ghosh, P. B. 7-Chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole: a New Fluorogenic Reagent for Amino Acids and other Amines / P. B. Ghosh, M. W. Whitehouse // *Biochem. J.* – 1968. – Vol. 108, № 1. – P. 155.
3. Взаимодействие нитробензоксадиазольных производных пиперазина и анилина с бычьим сывороточным альбумином *in silico* и *in vitro* / Я. В. Фалетров [и др.] // *Журн. Белорус. гос. ун-та. Химия*. – 2021. – № 2. – С. 25–35.
4. N-(4-nitro-2,1,3-benzoxadiazoyl-7-yl)-N-methyl-2-aminoacetohydrazide (NBD-CO-Hz) as a precolumn fluorescent derivatization reagent for carboxylic acids in high-performance liquid chromatography / T. Santa [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1998. – Vol. 17. – P. 1065–1070.
5. Fluorogenic and fluorescent labeling reagents with a benzofurazan skeleton / S. Uchiyama [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2001. – Vol. 15. – P. 295–318.
6. NBD-based synthetic probes for sensing small molecules and proteins: design, sensing mechanisms and biological applications / C. Jiang [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2021. – Vol. 50. – P. 7436–7495.
7. Флуоресцирующие производные стероидов и липофильные красители для исследования свойств белков и клеток / Я. В. Фалетров [и др.] // *Свиридовские чтения : сб. ст. / редкол.: О. А. Ивашкевич (пред.) [и др.]*. – Минск : Красико-принт, 2021. – Вып. 17. – С. 139–154.

8. Effect of the NBD-group position on interaction of fluorescently-labeled cholesterol analogues with human steroidogenic acute regulatory protein STARD1 / K. V. Tugaeva [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2018. – Vol. 497, № 1. – P. 58–64.

9. The structure-based traceless specific fluorescence labeling of the smoothed receptor / D. Xue [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – № 17. – P. 6136–6142.

10. A new nitrobenzoxadiazole-based GSTP1-1 inhibitor with a previously unheard of mechanism of action and high stability / C. Fulci [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 32, №1. – P. 240–247.

11. Спиридонова, М. П. Синтез, строение и биологическая активность новых функционально замещенных бензофуроксанов и бензофуранов : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.08 / М. П. Спиридонова ; Хим. ин-т им. А. М. Бутлерова Казан. (Приволж.) федер. ун-та. – Казань, 2013. – 22 с.

УДК 539.18

П. Б. КАЦ, А. А. КУНАШКО

Беларусь, Брест, БрГУ имени А. С. Пушкина

ПОСТОЯННЫЕ ЭКРАНИРОВАНИЯ ДЛЯ К-СЛОЯ И L₃-УРОВНЯ

Закон Мозли для характеристических рентгеновских спектров представляют обычно в одной из двух математических форм. Первый вариант – формула (1):

$$\frac{1}{\lambda_{12}} = R \left(\frac{(Z - \sigma_1)^2}{n_1^2} - \frac{(Z - \sigma_2)^2}{n_2^2} \right) \quad (1)$$

Второй вариант – формула (2):

$$\frac{1}{\lambda_{12}} = R(Z - \sigma_{12})^2 \left(\frac{1}{n_1^2} - \frac{1}{n_2^2} \right), \quad (2)$$

Так как в общем случае тяжелого атома поведение электрона не описывается точно нерелятивистским уравнением Шредингера и даже для водородоподобного атома уровни энергии определяются не только главным квантовым числом, но и внутренним квантовым числом [1, с. 26], в данной

УДК 37+54+66+372+373+378+535+537+538+539+541+543+544+546+547+
 +574+577+581+620+631+632+633+664+666+685+691
 ББК 24.1+24.2+24.4+24.5
 М 50

*Рекомендовано редакционно-издательским советом учреждения образования
 «Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина»*

Редакционная коллегия:

кандидат технических наук, доцент **Э. А. Тур**
 кандидат биологических наук, доцент **Е. Г. Артемук** (отв. ред.)
 кандидат технических наук, доцент **Н. С. Ступень**

Рецензенты:

доцент кафедры инженерной экологии и химии
 УО «Брестский государственный технический университет»,
 кандидат технических наук, доцент **С. В. Басов**
 доцент кафедры ботаники и экологии
 УО «Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина»,
 кандидат биологических наук, доцент **Н. М. Матусевич**

М 50 Менделеевские чтения – 2022 : сб. материалов Респ. науч.-
 практ. конф. по химии и хим. образованию с междунар. участием,
 Брест, 25 февр. 2022 г. / Брест. гос. ун-т им. А. С. Пушкина ; редкол.:
 Э. А. Тур, Е. Г. Артемук (отв. ред.), Н. С. Ступень. – Брест : БрГУ,
 2022. – 209 с.
 ISBN 978-985-22-0436-1.

В материалах сборника освещаются актуальные проблемы химии и экологии, а также отражен опыт преподавания соответствующих дисциплин в высших и средних учебных заведениях.

Материалы могут быть использованы научными работниками, преподавателями, аспирантами, магистрантами и студентами высших учебных заведений, учителями химии и другими специалистами системы образования.

УДК 37+54+66+372+373+378+535+537+538+539+541+543+544+546+547+
 +574+577+581+620+631+632+633+664+666+685+691
 ББК 24.1+24.2+24.4+24.5

ISBN 978-985-22-0436-1

© УО «Брестский государственный
 университет имени А. С. Пушкина», 2022