Ханжина Е.Г., Захаров А.В.

Исследования влияния спиртов на изменение биологической активности олигомеров на основе ϵ -капролактама

Вятский Государственный Университет
(Россия, Киров)

doi: 10.18411/trnio-11-2021-275

Аннотация

Доказано увеличение биологической активности олигомеров на основе ϵ -капролактама и спиртов по сравнению с исходным ϵ -капролактамом. Активность оценена с помощью сервиса «PASS online». Определено, что наибольшую потенциальную биологическую активность ϵ -капролактама проявляет в качестве антагониста альфа2бета2 никотиновых рецепторов, сополимер с деканолом потенциально активен при лечении мукозитов, а сополимер с пропанолом в качестве ингибитора протеин-дисульфидредуктазы (глутатиона).

Ключевые слова: ϵ -капролактама, PASS online, олигомеры ϵ -капролактама, биологическая активность, биологически активные вещества.

Abstract

The article proves an increase in the biological activity of oligomers based on caprolactam and alcohols in comparison with the ϵ -caprolactam. The activity was assessed with the help of the "PASS online" service. the article shows that ϵ -caprolactam characterized as good potential biological activity as an antagonist of alpha2beta2 nicotinic receptors, a copolymer with decanol is active in the treatment of mucositis, and a copolymer with propanol as protein-disulfide reductase (glutathione) inhibitor.

Keywords: ϵ -caprolactam, PASS online, ϵ -caprolactam oligomers, biological activity, biologically active substances.

Одним из целевых продуктов синтеза являются олигомеры с невысоким числом капроамидных остатков. Помимо описанных ранее свойств, например, эффективности как модифицирующая добавка в полимерных композициях [1], подобные олигомеры могут проявлять и биологическую активность. Потенциальная биологическая активность олигомеров на основе ϵ -капролактама (ϵ -КЛ) подтверждается и тем, что они обладают значительным синтетическим потенциалом в комбинаторной химии: небольшой молекулярной массой и позволяют заполнить заместителями полностью все конформационное пространство [2]. Этим объясняется особый интерес к ϵ -капролактаму и олигомерам на его основе при поиске биологически активных соединений.

Проведение синтеза на основе ϵ -КЛ и спиртов в качестве нуклеофильных реагентов, с применением катализатора: хлорида свинца или хлоридов редкоземельных металлов, позволяет получить олигомеры с заданной молекулярной массой. Использование катализаторов позволяет проводить реакции в более мягких условиях, при этом обеспечивается высокий выход продукта с нужной степенью олигомеризации [3,4].

В ходе подобных синтезов были получены олигомеры с различным строением. Для каждого из них возможно наличие биологической активности, т.к. ϵ -КЛ, являющийся основным структурным элементом олигомера, также проявляет биологическую активность. Изучение биологической активности соединений на тест организмах крайне трудоемко, поэтому более целесообразно использование баз данных, на основе которых возможен прогноз биологической активности в зависимости от структуры соединения.

С помощью виртуального скрининга можно провести анализ соединения и определить перспективность использования конкретного олигомера как биологически активного вещества. По такому принципу работает программа компьютерного прогнозирования биологической активности органических соединений PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [5].

Работа программы PASS анализирует зависимости «структура-активность» для веществ из обучающей выборки, содержащей более 45000 разнообразных биологически активных веществ (субстанции известных лекарственных препаратов и фармакологически активные соединения). Химическая структура представлена в программе в виде оригинальных MNA дескрипторов (Mulilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескрипторы имеют универсальный характер и с достаточно хорошей точностью описывают зависимости «структура-свойство». За счет этого осуществляется прогноз спектра биологической активности органических соединений на основе их структурной формулы. Анализ результатов компьютерной обработки информации на уровне дескрипторов молекулярной структуры, позволяет отбирать наиболее перспективные и проводить отсев остальных соединений, благодаря чему значительно ускоряется поиск соединений, которые могут проявлять биологическую активность.

В качестве результатов анализа для каждого из исследованных образцов были получены таблицы, в которых для каждого из прогнозируемых видов биологических активностей вещества даны оценка вероятности наличия (P_a) и отсутствия (P_i) данной активности, выраженные в долях. Чем больше будет величина P_a и чем меньше величина P_i , тем более вероятно обнаружение данной активности в эксперименте на тест организмах [5].

Таким образом предварительный анализ на основе подобных программ позволяет определить наиболее перспективные тесты для выявления биологической активности конкретного химического соединения.

Для проверки возможной биологической активности олигомеров на основе ϵ -КЛ и спиртов в первую очередь с помощью сервиса «PASS-Online» был проанализирован ϵ -КЛ. Результаты анализа представлены в таблице 1, здесь и далее в таблицах отражены лишь те виды активности, значение P_a которых более 0,85.

Таблица 1

Прогноз биологической активности ϵ -капролактама по результатам анализа сервиса «PASS-Online»

P_a	P_i	Проявляемая биологическая активность
0,910	0,003	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
0,882	0,004	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
0,856	0,013	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor

Исходя из того, что ϵ -КЛ обладает высокой вероятной биологической активностью научный интерес представляет влияние степени олигомеризации производных олигомеров со спиртами на изменение биологической активности. Для определения такой активности были отработаны различные виды синтеза олигомеров и определена степень олигомеризации основного продукта синтеза, и подтверждено его строение методом ИК-спектроскопии, а затем проведен анализ возможных видов биологической активности.

При взаимодействии 0,3 моль ϵ -КЛ и 0,1 моль деканола в присутствии 0,01 моль $Pb(NO_3)_2$ в качестве катализатора, при температуре 220°C при времени синтеза 10 часов получен пентамер ϵ -КЛ с выходом 81% от теоретического количества. Найдено: N 9,63; Определена структура: $C_{11}H_{21}O[CO(CH_2)_5NH]_5H$. Вычислено: N 9,68. По результатам ИК спектрометрии, полученный продукт имеет следующие полосы поглощения: $\nu_{C=O}$ эфира (1731 см^{-1}); $\nu_{C=O}$ амида (1635 см^{-1}); ν_{N-H} (1545 см^{-1}), что подтверждает строение олигомера. Прогнозируемая биологическая активность представлена в таблице 2.

Таблица 2

Прогноз биологической активности олигомера $C_{11}H_{21}O[CO(CH_2)_5NH]_5H$ по результатам анализа сервиса «PASS-Online»

P_a	P_i	Проявляемая биологическая активность
0,936	0,004	Mucositis treatment
0,919	0,002	Exoribonuclease II inhibitor
0,897	0,006	Phobic disorders treatment
0,894	0,003	Lipoprotein lipase inhibitor
0,893	0,004	Fucosterol-epoxide lyase inhibitor
0,887	0,004	Protein-disulfide reductase (glutathione) inhibitor

0,88	0,006	Protein-glutamate methylesterase inhibitor
0,875	0,004	Membrane integrity antagonist
0,859	0,003	Antihypoxic
0,871	0,015	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor

При синтезе продукта с аналогичной степенью олигомеризации, полученного на основе пропилового спирта и ϵ -КЛ, в присутствии солей редкоземельных металлов в качестве катализатора образуется $C_3H_7O[CO(CH_2)_5NH]_5H$, для которого вероятны иные виды биологической активности, представленные в таблице 3.

Таблица 3

Прогноз биологической активности олигомера $C_3H_7O[CO(CH_2)_5NH]_5H$ по результатам анализа сервиса «PASS-Online»

<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	Проявляемая биологическая активность
0,948	0,002	Protein-disulfide reductase (glutathione) inhibitor
0,933	0,001	Acetylsermidine deacetylase inhibitor
0,927	0,005	Mucositis treatment
0,900	0,003	Lipoprotein lipase inhibitor
0,894	0,005	Protein-glutamate methylesterase inhibitor
0,880	0,003	Exoribonuclease II inhibitor
0,884	0,013	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,866	0,004	Arginine 2-monooxygenase inhibitor
0,871	0,011	Phobic disorders treatment
0,847	0,004	Membrane integrity antagonist
0,851	0,008	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor
0,851	0,008	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor

Анализируя полученные данные из таблиц 1-3, видно, что для ϵ -КЛ характерно лишь 3 вида биологической активности, для которых вероятность наличия выше 0,85, в то время как для олигомеров, полученных с деканолом и пропанолом, 10 и 12 соответственно. Виды активности, преобладающие у исходного ϵ -КЛ, проявляются у олигомеров на уровне вероятности ниже 0,85, но при этом спектр биологической активности значительно расширяется, причем наблюдаются значительные отличия в спектре биологической активности в зависимости от выбранного спирта. Наибольшую потенциальную биологическую активность ϵ -КЛ проявляет в качестве антагониста альфа2бета2 никотиновых рецепторов, олигомер с деканолом потенциально наиболее активен при лечении мукозитов, а олигомер с пропанолом в качестве ингибитора протеин-дисульфидредуктазы (глутатиона).

Таким образом, доказано что ϵ -КЛ может с успехом применяться в качестве центроида в синтезе биологически активных веществ с заданными свойствами. Результаты анализа позволяют сделать вывод, что используемый в синтезе олигомера спирт напрямую влияет на спектр биологической активности полученного олигомера. Подбирая спирты и условия проведения синтезов, возможно получать продукты с высоким уровнем биологической активности нужного вида.

1. Хитрин, С. В. Использование продуктов взаимодействия ϵ -капролактама со спиртами и аминами в качестве модификаторов эластомерных композиций на основе ненасыщенных каучуков / С. В. Хитрин, А. А. Токарев, Е. Г. Шехирева // Каучук и резина. – 2008. – № 2. – С. 25-28.
2. Пушкарева П.В. Компьютерное прогнозирование биологической активности ϵ -капролактама и олигомеров на его основе / Пушкарева П.В., Ханжина Е.Г. // Химия: достижения и перспективы, Сборник научных статей по материалам VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Южный федеральный университет, 2021. – С. 41-44.
3. Alcoholysis of amides, catalyzed by compounds of some metals / N. V. Kolotilova, S. V. Khitrin, S. L. Fuks, A. A. Gavrikova // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2000. – Vol. 73. – No 12. – P. 2062-2066.
4. Алкоголиз ϵ -капролактама в присутствии солей редкоземельных металлов / С. В. Хитрин, А. А. Токарев, Е. Г. Шехирева, А. А. Вихлянцева // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2009. – Т. 52. – № 5. – С. 78-82.
5. Way2Drug PASS Online // [Электронный ресурс] URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>