

УДК 547.495.3+539.192

В.К. Абросимов, А.В. Краснов, Ю.А. Жабанов, Е.В. Иванов

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И ЭНТАЛЬПИЯ СУБЛИМАЦИИ 2,4,6,8-ТЕТРА-
МЕТИЛГЛИКОЛЬУРИЛА – ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «МЕБИКАР»**

(Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
Ивановский государственный химико-технологический университет)
e-mail: vxa@isc-ras.ru

Методом масс-спектрометрии в сочетании с эффузионным методом Кнудсена определена стандартная молярная энтальпия сублимации 2,4,6,8-тетраметилгликольурилы (лекарственный препарат «Мебикар»): $\Delta_{\text{sub}}H^\circ(298)=108\pm 3$ кДж/моль. С использованием квантовохимических расчетов определены структурные параметры молекулы 2,4,6,8-тетраметилгликольурилы.

Ключевые слова: 2,4,6,8-тетраметилгликольурил, температура плавления, теплота плавления, стандартная энтальпия сублимации, структурные параметры молекулы

Химия бициклических бисмочевин октанового ряда (гликольурилов) является одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей современной химии гетероциклических соединений и охватывает множество направлений. Одно из них связано с обнаружением у многих представителей данного класса соединений разнообразной биологической и фармакологической активности. В плане изыскания фармакологически активных веществ и создания оригинальных биологически активных препаратов и лекарственных средств немаловажным является исследование структуры и термодинамических свойств указанных соединений.

В настоящее время в медицинской и сельскохозяйственной практике успешно используется лекарственный препарат «Мебикар» – [2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион] или 2,4,6,8-тетраметилгликольурил (далее по тексту ТМГУ). Однако установление причин фармакологической активности ТМГУ и других гликольурилов затруднено недостаточным объемом надежных данных о структуре их молекул. Отсутствие данных по термодинамическим свойствам этих веществ в кристаллическом состоянии не позволяет получить детальное описание особенностей сольватации фармакофорных центров (гидрофобные области, доноры и акцепторы водородной связи) молекул ТМГУ.

В настоящей работе сообщаются результаты экспериментального исследования процесса

сублимации ТМГУ с использованием эффузионного метода Кнудсена с масс-спектрометрическим контролем состава пара, а также результаты квантово-химических расчетов структурных параметров свободных молекул ТМГУ.

Определение энтальпий сублимации ТМГУ выполнено с использованием масс-спектрометра МИ 1201, реконструированного для термодинамических исследований [1,2]. Сублимацию образцов осуществляли из молибденовой эффузионной ячейки с отношением площади эффузионного отверстия к площади испарения 1:1000. Выбор оптимального диапазона температур сделан на основе термического анализа образца, выполненного на универсальном дифференциальном сканирующем калориметре DSC 204 F1 *Phoenix* (Netzsch-Gerätebau GmbH, Germany). Измерения показали, что плавление образца происходит в узком диапазоне температур $\Delta T=8,34$ К без разложения. Температура плавления ТМГУ четко фиксируется на кривой ДСК и составляет $T_{\text{fus}}=507.33$ К. Обработка ДСК-кривой позволила определить молярную энтальпию плавления ТМГУ: $\Delta_{\text{fus}}H^\circ(T_{\text{fus}})=36.37$ кДж/моль.

На основании анализа температурной зависимости логарифма интенсивности ионного потока в масс-спектре насыщенных паров ТМГУ по второму закону термодинамики рассчитана энтальпия сублимации 2,4,6,8-тетраметилгликольурилы: $\Delta_{\text{sub}}H^\circ(298)=108\pm 3$ кДж/моль.

В работе [3] строение молекулы ТМГУ было исследовано методом газовой электроногра-

фии и с помощью квантово-химических расчетов с использованием теории функционала плотности (функционал B3LYP/6-3G(d)). Авторы [3] определили, что молекула ТМГУ обладает равновесной структурой симметрии C_2 и рассчитали ее основные геометрические параметры. Для сравнения данные расчетов авторов [3] приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Валентные углы в молекуле 2,4,6,8-тетраметилгликольурила
Table 1. Valence angles in 2,4,6,8-tetramethylglycoluril molecule

Угол / град	\angle_a	\angle_e	\angle_e	\angle_e
	Метод			
	[2]	[2]	cc-pVTZ	cc-pVQZ
N4-C5-C1	103,0(5)	103,2	103,4	103,4
C5-C1-N2	102,9	103,0	103,3	103,3
C5-N4-C3	111,6(3)	111,4	112,0	111,9
C3-N2-C1	112,8	112,7	112,9	112,9
C5-N4-C10	122,5	122,4	122,9	122,7
C3-N4-C10	120,0	119,9	120,9	120,9
C1-N2-C9	124,8	124,7	124,5	124,4
C3-N2-C9	122,2	122,1	122,4	122,6
N4-C3-N2	108,7	107,7	107,8	107,8

Таблица 2

Межъядерные расстояния, $r/\text{\AA}$, в молекуле 2,4,6,8-тетраметилгликольурила
Table 2. Internuclear distances, $r/\text{\AA}$, in 2,4,6,8-tetramethylglycoluril molecule

Связь	Метод			
	[2]	[2]	cc-pVTZ	cc-pVQZ
	r_g	r_e	r_e	r_e
C1—C5	1,576(3)	1,564	1,562	1,561
C5—N4	1,467	1,455	1,449	1,449
C1—N2	1,453	1,441	1,440	1,439
C10—N4	1,462	1,450	1,446	1,446
C9—N2	1,458	1,446	1,444	1,443
C3—N4	1,395(4)	1,392	1,385	1,385
C3—N2	1,386	1,384	1,379	1,378
C=O	1,211(5)	1,220	1,215	1,214
C—H	1,090	1,095	1,088	1,087

В настоящей работе проведены квантово-химические расчеты строения и электронного спектра молекулы ТМГУ с помощью современного высокоуровневого метода теории функционала плотности: функционал B3LYP в комбинации с валентно-трехэкспонентными базисными наборами cc-pVTZ и валентно-четырёхэкспонентными базисными наборами cc-pVQZ [4]. Электронный спектр рассчитывали методом нестационарной теории функционала плотности TDDFT в приближении B3LYP/cc-pVQZ.

Наши результаты подтвердили сделанный в [3] вывод, что молекула 2,4,6,8-тетраметилгли-

кольурила обладает равновесно структурой симметрии C_2 . Расхождение в численных значениях валентных углов и межъядерных расстояний, полученных нами и авторами [3], побудило нас предположить, что исследуемая в указанной работе паровая фаза может содержать молекулы ТМГУ симметрии C_2 и C_{2v} . Однако расчет показал, что разность между энергиями структур C_2 и C_{2v} составляет всего 0.03 кДж/моль. Из расчета частоты колебаний молекулы ТМГУ в состоянии C_{2v} было обнаружено, что эта частота мнимая. Это указывает на то, что структура симметрии C_{2v} не является конформером. Возможно, что эта структура есть переходное состояние между двумя энантиомерными формами симметрии C_2 , которые сосуществуют в парах ТМГУ.

На рисунке представлен 2D-мерный образ равновесной молекулярной структуры 2,4,6,8-тетраметилгликольурила.

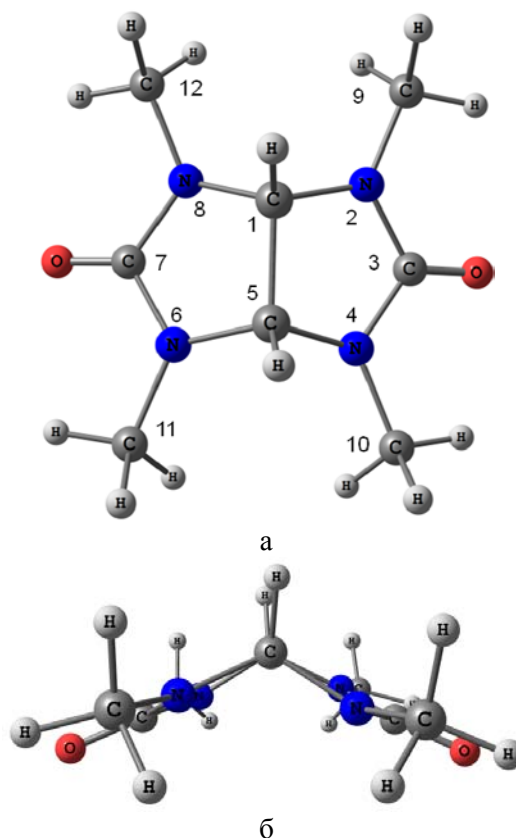


Рис. Молекулярная структура 2,4,6,8-тетраметилгликольурила. Вид перпендикулярно (а) и параллельно (б) плоскости бицикла

Fig. The molecular structure of 2,4,6,8-tetramethylglycoluril. A view being perpendicular (a) and parallel (b) to the bicycle plane

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: грант № 13-03-00716-а.

Данные ДСК-анализа получены на оборудовании центра коллективного пользования «Верхне-

волжский региональный центр физико-химических исследований».

ЛИТЕРАТУРА

1. Badelin V.G., Tyunina E.Yu., Krasnov A.V., Tyunina V.V., Giricheva N.I., Girichev G.V. // Russ. J. Phys. Chem. A 2012. V. 86. N 3. P. 457-462.
2. Tyunina V.V., Krasnov A.V., Tyunina E.Yu., Badelin V.G., Girichev G.V. // J. Chem. Thermodyn. 2014. V. 74. P. 221-226.
3. Atavin E.G., Golubinskii A.V., Vilkov L.V., Kravchenko A.N., Lebedev O.V. // J. Struct. Chem. 2005. V. 46. N 3. P. 417-421.
4. Dunning T.H., Jr. // J. Chem. Phys. 1989. V. 90. N 2. P. 1007-1023.

УДК 547.963.3

С.В. Марутян, А.Л. Навасардян, Л.А. Навасардян

ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ДНК ДРОЖЖЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ ПРИ РАЗНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

(Ереванский государственный университет)
e-mail: marsed@ysu.am

*Осуществлено выделение ДНК из клеток дрожжей *C.guilliermondii* НП-4 и исследование изменений ее флуоресцентных параметров под воздействием рентгеновского облучения дрожжевых клеток при различных температурах. Показано, что облучение клеток при температуре 0 °С приводит к большей поврежденности двуцепочечной структуры ДНК, чем облучение при комнатной температуре, а в случае репарированной ДНК наблюдается дальнейшее увеличение поврежденности облученной ДНК.*

Ключевые слова: ДНК, рентгеновское облучение, репарация, флуоресценция

Эукариотические клетки реагируют на внешние факторы, в том числе и на облучение, посредством сложного механизма взаимодействующих сигнальных систем. Несмотря на проводимые в настоящее время многочисленные эксперименты, направленные на понимание всех сторон биологического действия облучения, пока не удается формировать единую картину повреждения и восстановления структуры ДНК.

Целью настоящей работы являлось выделение ДНК дрожжей и исследование изменений ее флуоресцентных параметров в условиях облучения и пострадиационной репарации клеток. Облучение клеток проводилось при температуре 0 °С с целью подавления активности ферментов, участвующих в процессе восстановления повреждений ДНК в течение облучения. Было осуществлено также выделение и сравнительное исследование флуоресцентных параметров ДНК из дрожжей, которые подвергались облучению при комнатной температуре, а облученные клетки затем оставлялись при температуре 0 °С на 1ч, когда, согласно литературным данным, значительно уменьшается степень поврежденности ДНК [1].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования являлись дрожжевые клетки *C.gulliermondii* НП-4, выращенные в жидкой культуральной среде [2].

Облучение проводилось на рентгеновской установке Дрон 3. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 27 кВ, анодный ток – 17 мА. Источником облучения послужил анод Сс, длина волны облучения составляла $1.54 \cdot 10^{-8}$ см, общая доза облучения - 45кР.

Выделение и очистка ДНК из дрожжевых клеток было осуществлено по модификации [2] метода Мармура [3].

Исследование флуоресцентных параметров ДНК было осуществлено на флуоресцентном спектрофотометре FluoroMaxTM. В качестве флуоресцентного зонда нами был использован бромистый этидий. Обработка данных и построение графиков было осуществлено с использованием программы DM3000F.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование флуоресцентных спектров ДНК, полученных до и после рентгеновского об-