

ТЕХНОЛОГІЯ ПРОДУКТІВ БРОДІННЯ, БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦІЯ

УДК.547.673

О.П. Сабадах, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрух*

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
*Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

АМІНОКИСЛОТНІ ПОХІДНІ 9,10-АНТРАХІНОНУ. ЇХ СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ

© Сабадах О.П., Тарас Т.М., Болібрух Л.Д., 2007

Розглянуто методики синтезу амінокислотних похідних антрахінону – 9,10. На основі α -аміноантрахінону і амінокислотами (тирозином і триптофаном) приєднанням по діазогрупі. Структуру одержаних сполук підтверджено даними ІЧ-спектроскопії.

The obtaining techniques of synthesis aminoacids disubstituted anthraquinone – 9,10. On the basis of α - aminoanthraquinone and aminoacids (Tyrosine and Tryptophan) by connection on diazogroup. The structure of the got connections is confirmed given IR-spectrum.

Постановка проблеми. Останніми роками у світі набула бурхливого розвитку фотодинамічна терапія злоякісних пухлин, що є новим методом, який ґрунтується на здатності фотосенсибілізаторів селективного нагромадження в тканині пухлин і під час локальної дії лазерного опромінювання певної довжини хвилі генерувати синглетний кисень або кисневмісні радикали, які спричиняють загибель ракових клітин. Метод фотодинамічної терапії вигідний тим, що при високій вибірковості ураженої пухлини відсутні важкі місцеві і систематичні ускладнення.

Серед природних похідних антрахінону виявлено достатню кількість сполук, що володіють антибактеріальними і антивірусними властивостями. Останніми роками були отримані сполуки – похідні антрахінону, що стимулюють імунітет проти злоякісних пухлин, а також володіють радіосенсибілізуючими властивостями – підвищують чутливість ракових клітин до іонізуючого випромінювання, що дає змогу використовувати їх у променевої терапії [2]. Відомо [1], що сполуки антрахінону володіють фотохромними властивостями. Саме тому ми поставили за мету поєднати фотохромні властивості сполук антрахінону і знайти серед амінокислотних похідних антрахінону препарати, які можна використовувати у фотодинамічній терапії раку.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Похідні 9,10-антрахінону володіють різноманітною фізіологічною активністю, серед яких виділені групи оксипохідних антрахінону, що володіють антинеопластичною активністю і використовуються для діагностування онкологічних захворювань [3]. Похідні антрахінону знайшли широке застосування у різноманітних галузях завдяки своїй фотоактивності [2]. Серед них є люмінофори, їх використовують як перетворювач енергії для активних лазерних середовищ, як адсорбери для світлофільтрів у виробках для захисту очей [4]. Здатність молекул антрахінону з нижнім триплетним n,π^* - рівнем до фотозбудження знайшли застосування у фотохімічних реакціях.

Відомий і фотохромізм сполук ряду антрахінон – 9,10. Фотохромізм – це зворотне перетворення однієї хімічної сполуки в іншу під дією. Фотохромні властивості – похідних антрахінону – 9,10 ґрунтуються на здатності до цис-транс-ізомери у разі опромінення перетворюються на цис-ізомери, а зворотні перетворення протікають як темнові реакції.

Фотодинамічна терапія ґрунтується на закономірностях фотохімічних реакцій. Речовина – сенсибілізатор нагромаджується переважно в уражених тканинах. Під дією світла відбувається

активація сенсibiliзатора, і залежно від структури речовини сенсibiliзатора або виділяється сегментний кисень із мембран клітин, що зумовлює енергетичний "вибух", або відбувається взаємодія з мембранами змінних клітин, що як в першому, так і в другому випадку призводить до того, що з мембран клітини падає захисна оболонка і вона стає здатною для розпізнання імунною системою організму.

Мета роботи. Підібрати оптимальні умови синтезу амінокислотних похідних антрахінону-9,10, та синтезувати відповідні сполуки. Дослідити отримані речовини.

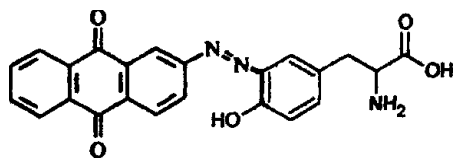
Опис методики експериментів.

I. Методика синтезу амінокислотних похідних антрахінону – 9,10.

1. Приєднання амінокислоти (тирозиу) до аміноантрахінону.

Розчиняють 23,5 г (0,1 моль) 95%-го α -аміноантрахінону під час нагрівання на водяній бані у 125 мл концентрованої сірчаної кислоти. Отриманий розчин виливають у 1 л холодної води, а осад, що випав, відфільтровують і промивають водою до нейтральної реакції промивних вод. Отриману пасту змішують із 60 мл концентрованої соляної кислоти і 445 мл води.

Утворену суспензію, охолоджену до 10–11°C, діазотують 10%-им водним розчином нітрату натрію (7,24 г NaNO_2) до позитивної проби на йод-крохмальному папері. Під час діазотування діазосполука випадає у формі пластинчастих кристалів. Після закінчення діазотування до реакційної маси приливають 450 мл води і під час помішування масу обережно підігрівають на водяній бані до повного розчинення кристалів діазосполуки (температура реакційної маси не повинна перевищувати 25 – 30°). Отриманий розчин швидко відфільтровують, а фільтрат використовують, прибавляючи його при 10 – 12 ° С до розчину 16,7 г тирозину і 136 г NaOH у 300 мл води. Після завантаження діазосполуки масу розмішують 30 хв і витримують 3 – 4 год. Отриману після фільтрування фіолетову пасту, переносять в круглодонну колбу, додають 90 г безводного вуглекислого натрію і 500 мл води. Отриманий червоний осад відфільтровують і промивають дистильованою водою до нейтральної реакції промивних вод. Пасту змішують із 20 мл концентрованої соляної кислоти під час нагрівання на водяній бані, а потім висушують при 100°C до постійної маси.

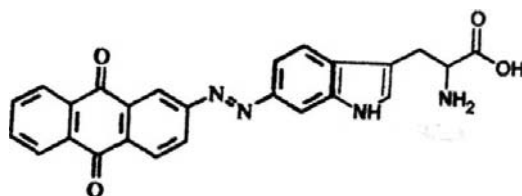


(I)

2. Приєднання амінокислоти (триптофану) до аміноантрахінону.

Розчиняють 23,5 г (0,1 моль) 95%-го α -аміноантрахінону під час нагрівання на водяній бані у 125 мл концентрованої сірчаної кислоти. Отриманий розчин виливають у 1 л холодної води, а осад, що випав, відфільтровують і промивають водою до нейтральної реакції промивних вод. Отриману пасту змішують із 60 мл концентрованої соляної кислоти і 445 мл води.

Утворену суспензію, охолоджену до 10–11°C, діазотують 10%-им водним розчином нітрату натрію (7,24 г NaNO_2) до позитивної проби на йод-крохмальному папері. Під час діазотування діазосполука випадає у формі пластинчастих кристалів. Після закінчення діазотування до реакційної маси приливають 450 мл води і під час помішування масу обережно підігрівають на водяній бані до повного розчинення кристалів діазосполуки (температура реакційної маси не повинна перевищувати 25 – 30°). Отриманий розчин швидко відфільтровують, а фільтрат використовують, прибавляючи його при 10 – 12 ° С до розчину 16,7 г триптофану і 136 г NaCOOH у 300 мл води. Після завантаження діазосполуки масу розмішують 30 хв і витримують 3 – 4 год. Отриману після фільтрування фіолетову пасту переносять в круглодонну колбу, додають 90 г безводного вуглекислого натрію і 500 мл води. Отриманий червоний осад відфільтровують і промивають дистильованою водою до нейтральної реакції промивних вод. Пасту змішують із 20 мл концентрованої соляної кислоти під час нагрівання на водяній бані, а потім висушують при 100°C до постійної маси.



(II)

Результати досліджень та їх обговорення. Кожен продукт за фізичними властивостями є темно-фіолетовим порошком, який не розчинний у воді, але добре розчинний у більшості органічних розчинників. Будова отриманих речовин підтверджена даними ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектри знімали на приладі “Sperord M80” у діапазоні 400–4000 cm^{-1} , використовували методику таблетування досліджуваного зразка з КВг. В ІЧ- спектрах одержаних сполук (I-II) присутня смуга поглинання 1560 – 1640 cm^{-1} , яка характерна для коливань зв’язку –NH₂ плоскі деформаційні коливання є однаковими у R – NH₂ і Ar – NH₂ [5]. У сполуці (I), присутня смуга поглинання при 1650–1750 cm^{-1} , яка характерна для групи COOH. Також проявляється група – OH у вигляді інтенсивних смуг при поглинанні 1250 cm^{-1} .

У сполуці (II) інтенсивні смуги поглинання присутні при 1580 – 1660 cm^{-1} , які характерні для бензольних кілець антрахінону. Смуга 1250 cm^{-1} характерна для C – O фенольної OH групи. Також у сполуці (II) присутня плоска деформаційна 3290 cm^{-1} – коливання зв’язаної групи – NH у амінокислоті.

Висновки. Отже, під час роботи було розроблено методи синтезу і синтезовано амінокислотні похідні антрахінону - 9,10, будову яких підтверджено даними ІЧ-спектроскопії. Використовували дві амінокислоти – тирозин та триптофан.

1. Горелик М.В. *Химия антрахинонов и их производных.* – М.: Химия, 1983. – 296 с. 2. Файн В.Я. *9,10-Антрахиноны и их применение.* – М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с. 3. Вартамян Р.С. *Синтез основных лекарственных средств.* – М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – 845 с. 4. Vanse J.D. – *US Pat. 4 643 537(1987); С.А., 1987, v.107,41313a.* 5. Наканисм К. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений / Под ред. канд. хим. наук А.А. Мальцева.* – М.: Мир, 1965. – 210 с. 6. Качан А.А., Шрубович В.А. *Фотохимическое модифицирование синтетических полимеров* – К.: Наукова думка, 1973 – 159 с. 7. Замотаев П.В., Лицов Н.И., Николаевская В.И., Качан А.А. // *Высокомолек. соединения.* – Сер. Б, 1983. – Т. 25. – №5. – С. 324–327. 8. Warashina F., Kai F. – *Jap. Plast. Age,* 1972. – V.10. – №7. – P. 19–24; *РЖХим,* 1973, 1. – 748 с. 9. *Методы получения химических реактивов и препаратов.* – М.: 1961. – №3.