

УДК 541.697: 547.466

МЕТАКРИЛОВІ ЕСТЕРИ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ТИРОЗИНУ, ЇХ ПОЛІМЕРИЗАЦІЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Н.М.Юхименко, О.Ю.Колендо, Л.С.Бобкова*, О.П.Колядич, О.П.Шумейко*

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 60. E-mail: yunata@univ.kiev.ua

* Інститут фармакології і токсикології АМН України

*Ключові слова: тирозин; пептиди; естери; мономери; полімеризація; кополімеризація; антиракова дія**Отримані нові похідні тирозину та його пептидів, мономери на їх основі, вивчена їх полімеризація та кополімеризація, досліджено біологічну активність представника цього класу сполук, виявлено антиракову дію.***METHACRYLIC ESTERS OF SOME TYROSINE DERIVATIVES, THEIR POLYMERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY****N.M.Yukhimenko, O.Yu.Kolendo, L.S.Bobkova, O.P.Kolyadych, O.P.Shumeyko***New tyrosine derivatives and its peptides, as well as monomers based on them have been obtained, their polymerization and copolymerization have been studied, the biological activity of a representative of this class of compounds has been investigated, its anticancer action has been revealed.***МЕТАКРИЛОВЫЕ ЭФИРЫ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИРОЗИНА, ИХ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ****Н.Н.Юхименко, А.Ю.Колендо, Л.С.Бобкова, Е.П.Колядич, Е.П.Шумейко***Получены новые производные тирозина и его пептидов, мономеры на их основе, изучена их полимеризация и сополимеризация, исследовано биологическую активность представителя этого класса соединений, выявлено антираковое действие.*

Похідні тирозину, як і інших амінокислот, виявляють виразу біологічну активність. Одержання мономерів, зокрема метакрилових естерів на основі їх фенольних груп, відкриває перспективу створення полімерів, що матимуть пролонговану дію відповідних біологічних властивостей [1, 2].

Результати та їх обговорення

Вихідний фталімідотирозин **Ia** одержано конденсацією еквімолярних кількостей фталевого ангідриду та *L*-тирози́ну. Пептиди **Ib-Ie** синтезували взаємодією фталімідотирозину або фталімідофенілаланіну з *L*-фенілаланіном, *L*-тирози́ном або бензиламіном після попередньої активації карбоксильної групи фталімідовмісної похідної гідроксисукцинімідом [3].

Мономери **IIa-IIe** одержані ацилюванням сполук **Ia-Ie** ангідридом метакрилової кислоти.

Для доведення будови синтезованих сполук використані дані ПМР- та УФ-спектроскопії. У ПМР ("Bruker-400", DMSO-*d*₆) спектрах сполук **Ia-Ie** сигнали ароматичних протонів тирозину знаходяться близько 6,93-7,00 м.ч. (дублет) та 7,17-7,25 м.ч. (дублет). У спектрах метакрилатів сигнал протонів метильної групи знаходиться при 2,03 м.ч. (синглет), а метиленової — при 5,76-5,82 та 6,20-6,29 м.ч. (дублет) (схема 1).

З метою вивчення полімеризаційної здатності нових мономерів нами було досліджено кінетику

радикальної термоініційованої гомополімеризації нових мономерів ділатометричним методом у розчині ДМФА при температурі 80°C у присутності 1% АІБН (рис. 1).

На основі кінетичних даних розраховані швидкості росту, наведену швидкість та сумарну константу швидкості полімеризації, що відображено в табл. 2. Як видно з рис. 1 та табл. 2, всі нові мономери полімеризуються в розчині при ініціюванні АІБН з більшою швидкістю, ніж незаміщений фенілметакрилат (ФМА), але повільніше, ніж раніше вивчений фталімідофенілметакрилат (п-ФТІФМА). Найбільш активними в полімеризації є мономер **IIa**, його бензильна похідна **IIb** і **IIc** та його фенілаланіновмісний дипептид **IIe**, а найменш активними — мономери **IIb** і **IId** з трьома та чотирма π-електронними системами. Мономери, що мають близьку молекулярну масу, полімеризуються з майже однаковою швидкістю.

Вивчення кінетики радикальної гомополімеризації мономера **IIa** з різним вмістом ініціатора (АІБН) (рис. 2) показало, що на другій стаціонарній ділянці (20-100 хв) порядок за ініціатором складає 0,5, а протягом перших 20 хв залежності швидкості процесу від вмісту ініціатора майже немає. Тому було проведено експеримент без ініціатора (рис. 2). Полімеризація мономера відбувається, але з малою швидкістю ($K_{\Sigma} = 0.66 \cdot 10^{-3}$) та конверсією (близько 10% за 100 хв).

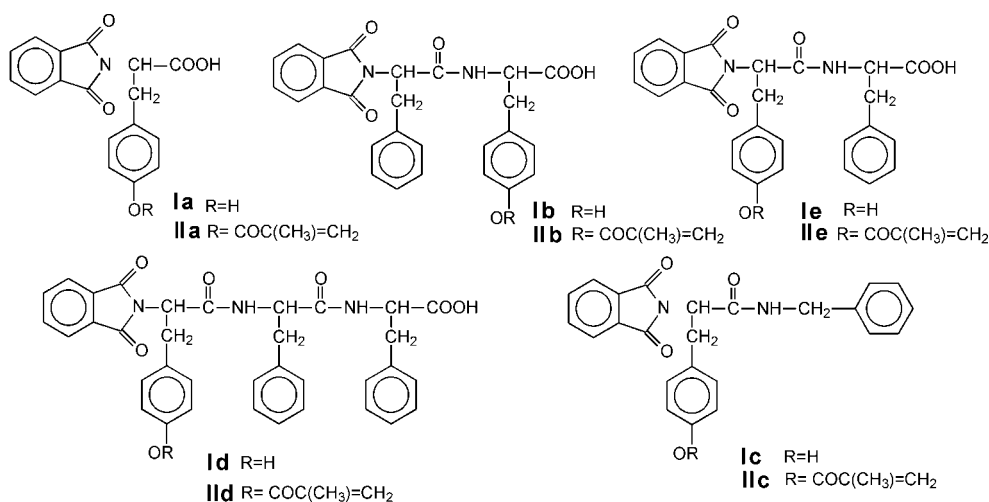


Схема 1

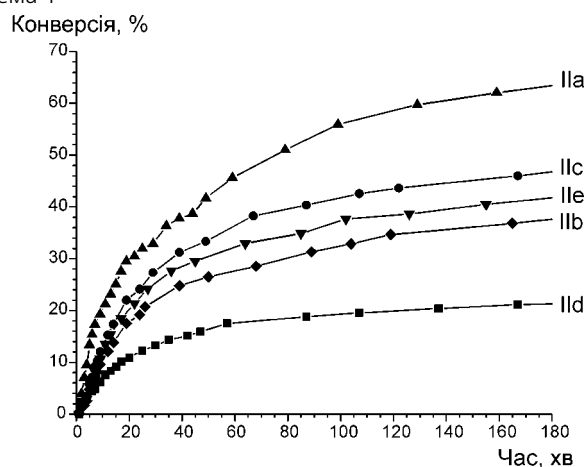


Рис. 1. Кінетичні криві радикальної гомополімеризації 10% розчинів мономерів IIa-IIe в ДМФА при 80°C та 1% АІБН.

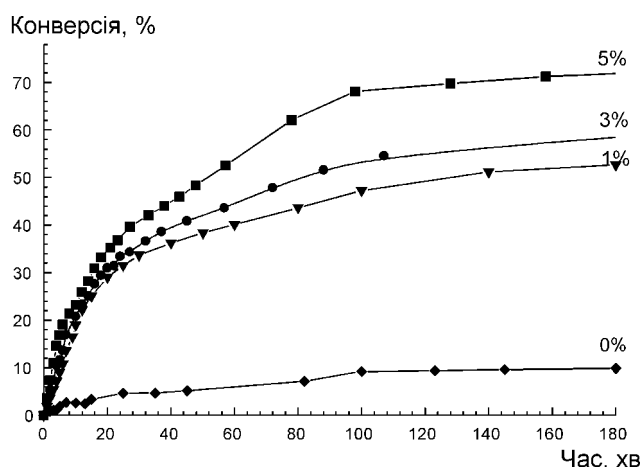


Рис. 2. Кінетичні криві радикальної гомополімеризації 10% розчину мономера IIa при 80°C з 1, 3, 5% АІБН та без додавання ініціатора.

Дилатометричне дослідження кінетики радикальної фотоініційованої полімеризації мономера **IIa** (15% розчин в ДМФА, 30°C) показало (рис. 3), що він полімеризується, як при ініціюванні бензоїном (5%) — ($K\Sigma = 1,47 \cdot 10^{-3}$), причому швидше за подібний за будовою, але без спейсера п-фталімідофенілметакрилат — ($K\Sigma = 1,30 \cdot 10^{-3}$), так і без додавання фотоініціатора — ($K\Sigma = 0,34 \cdot 10^{-3}$). Останнє значення трохи менше за відповідне для м-ацетиламінофенілметакрилату ($K\Sigma = 0,50 \cdot 10^{-3}$), що має близький сумарний електронний ефект замісника.

Оскільки мономер **IIa** здатний до фотополімеризації без ініціатора за рахунок утворення віль-

них радикалів при освітленні, було цікаво перевірити можливість утворення щеплених кополімерів [4]. Відомо, що під впливом УФ-світла в частині полімерних ланок, які містять ацилоксифенільний або ациламінофенільний фрагмент, відбувається фотоперегрупування Фріса, при цьому утворюються вільні радикали двох типів (схема 2).

Нами показано, що полімеризація метилметакрилату у присутності полі-**IIa** проходить з утворенням лінійного полі метилметакрилату (схема 3).

А у присутності м- або п-ацетиламінофенілметакрилату утворюється щеплений кополімер, оскільки

Таблиця 1

Властивості вихідних тирозиновмісних сполук та їх метакрилатів

Шифр	М.м.	Т.пл., °C	Вихід, %	Шифр	М.м.	Т.пл., °C	Вихід, %
Ia	310	195	74	IIa	378	168	74
Ib	457	-	63	IIb	525	124	65
Ic	399	206	78	IIc	467	126	78
Id	604	117	53	IIe	672	157	62
Ie	457	-	71		525	123	69

Таблиця 2

Кінетичні параметри термоініційованої радикальної полімеризації мономерів IIa-IIe, фенілметакрилату та п-фталімідофенілметакрилату (80°C, 10% в ДМФА, 1% АІБН)

Шифр сполуки	Скорочена назва	Мол. маса	$V_{пр} \cdot 10^4, c^{-1}$	$V_p \cdot 10^4, \text{ моль/л} \cdot c$	$K\Sigma \cdot 10^3$
IIa	Pht-TyrMA	378	2,45	0,81	3,64
IIa**	Pht-TyrMA**	378	0,52	0,14	0,66
IIb	Pht-Phe-L-TyrMA	525	1,17	0,23	2,18
IIc	Pht-TyrMA-Benz	467	2,35	0,51	2,8
IId	Pht-TyrMA-L-Phe-L-Phe	672	1,22	0,18	1,45
IIe	Pht-TyrMA-L-Phe	525	1,89	0,36	2,26
	ФМА	162	0,61	0,37	1,1
	п-ФТІФМА	307	4,14	1,35	7,5

** - полімеризація без ініціатора.

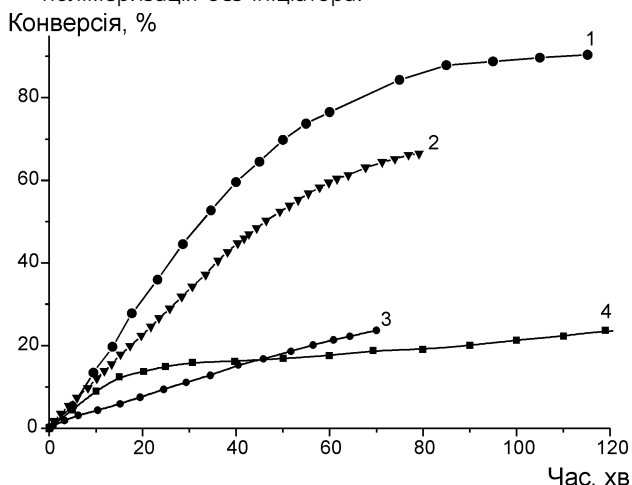


Рис. 3. Кінетичні криві фотоініційованої полімеризації 15% розчину Pht-TyrMA (крива 1), п-ФТІФМА (крива 2), п-ААФМА (крива 3) (бензоїн 5%) та без ініціатора для Pht-TyrMA (крива 4) в ДМФА при 30°C.

ки полімеризацію ініціюють ариловмісні радикали, що виходять з “клітки” (схема 4).

За допомогою даних ПМР спектрів та віскозиметричних досліджень встановлено, що в останньому випадку співвідношення ланок ММА:п-ААФМА у кополімері складає 3:1.

За даними спектрів фосфоресценції показано, що в усіх одержаних гомо- та кополімерах зберігається ефект перенесення енергії збудження.

Проведені біологічні дослідження сполуки **IIa**. Гостра токсичність визначена на білих мишах масою (20,89±3,73) г за методом Лічфілда-Вілкоксона (табл. 3) [5, 6]. Значення ЛД₅₀ (внутрішньоочеревинно) (245,0±6,63) мг/кг (термін спостереження — 14 діб).

Визначено, що загроза загибелі білих мишей після внутрішньоочеревинного введення сполуки **IIa** в токсичних дозах 2000, 1500, 1000, 500 мг/кг є найбільш вірогідною у терміни спостереження від 24-ої до 72-ої години.

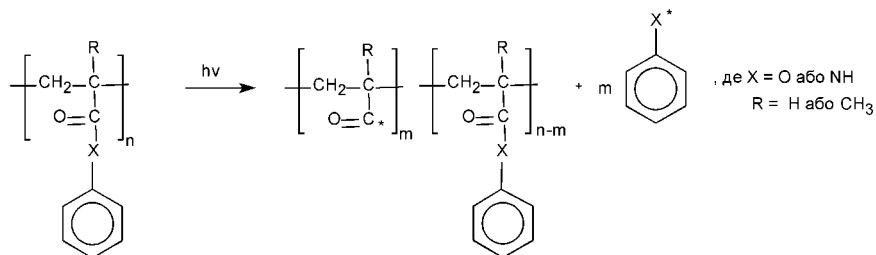


Схема 2

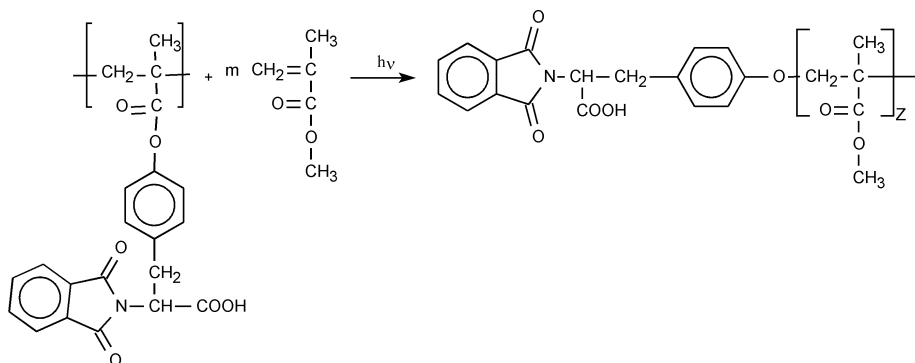


Схема 3

Таблиця 3

Токсикометричні характеристики сполуки Іа

Показник	ЛД ₉₅	ЛД ₈₄	ЛД ₅₀ ^{h336}	ЛД ₁₆	ЛД ₁₀	Lim _{ac}	ОБРВ
Значення показника, мг/кг	780,0	490,0	245,0±6,63	115,0	95,5	34,3	3,68

Таблиця 4

Характер кумулятивних ефектів сполуки Іа (білі миші)

функціональний	Кумулятивний ефект	
	при дозі ЛД ₅₀ (багаторазово), мг/кг	коефіцієнт кумуляції
	12,5	19,6
матеріальний	ступінь кумуляції	
	7,1	зона смертельної дії доз
		6-18

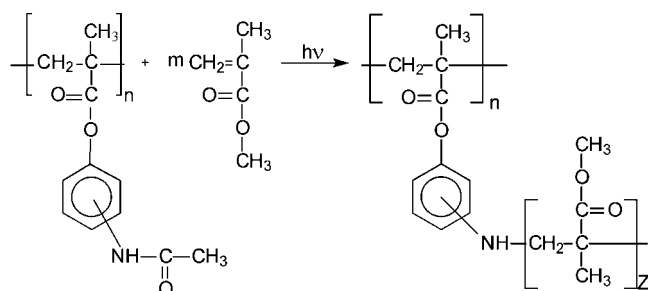


Схема 4

Вивчення характеру кумулятивних ефектів, викликаних сполукою **Іа**, показало мінімальну матеріальну кумуляцію (табл. 4).

Сполука **Іа** проявляє певну протипухлинну дію. Так, гальмування росту пухлин саркоматозного процесу (лімфосаркома Пліса, саркома 45) сполукою **Іа** знаходиться на рівні (21,0±2,1)% та (15,1±5,2)% відповідно.

Література

- Savchenko I., Syromiatnikov V., Kolendo A. *Polymers and their models with aminoacid residues // Polish-Ukrainian Conference "Polymers of special applications" Book of abstracts. — Radom, Poland, 2000. — P. 104.*
- Юхименко Н.Н., Колендо А.Ю., Сыромятников В.Г. // *Вопр. химии и хим. технол. — 2002. — №3. — С. 136-138.*
- Гершкович А.А., Кибирев А.А. *Химический синтез пептидов. — К.: Наук. думка, 1992. — 359 с.*
- Пат. 72080 (2005). Україна // Б.В. — 2005. — №1.
- Шумейко В., Овруцький В. *Пухлинна хвороба. Напрями протидії інтоксикації: Монографічні нотатки. — К.: Екорегіо-ЕТХІ, 2001. — 105 с.*
- Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ / Е.М.Трещалина, А.М.Гарин, А.С.Смирнова и др. — М.: ФЦ МЗ РФ, 2000. — 7 с.*
- Akashi M., Yashima E., Uchida S. et al. // *IUPAC 32-nd Int. Symp. Macromol., Kyoto, 1-6 Aug., 1988. Prepr. — P. 596.*

Надійшла до редакції 20.01.2010 р.

Таким чином, проведені біологічні дослідження передбачають подальше вивчення сполуки **Іа** та хімічну модифікацію даної структури. При цьому слід враховувати, що протипухлинна активність зазвичай вища у полімерів і особливо у деяких кополімерів, ніж у мономерів — метакрильних похідних біологічно активних сполук [7].

Висновки

Синтезовані нові тирозиновмісні пептиди і мономери на їх основі. Будову всіх продуктів вивчено спектральними методами і показано, що у присутності нових мономерів та їх полімерів відбувається процес радикальної полімеризації метилметакрилату як при $T > 60^\circ\text{C}$, так і при освітленні УФ-світлом при кімнатній температурі. Вивчені кінетичні закономірності радикальної термо- та фотоініційованої полімеризації метакрилових похідних. Проведені біологічні дослідження виявили перспективність подальшого дослідження цього класу полімерних сполук.