



УДК 678.664:678.01:547.551

© 2010

О. С. Андрюшина, Н. А. Галатенко, Р. А. Рожнова,
Т. О. Кисельова

Розробка шляхів хімічної модифікації поліуретанів фолієвою кислотою

(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедєвим)

Розроблено шляхи хімічної іммобілізації фолієвої кислоти на поліуретанах на прикладі модельних реакцій фолієвої кислоти з фенілізоціанатом та фолієвої кислоти з аніліном. Хімічну будову продуктів модельних реакцій було доведено методами ІЧ- та ¹Н ЯМР-спектроскопії.

Здоров'я людини в сучасному світі розглядається як один з найважливіших чинників соціально-економічного розвитку країни. Тому на сьогодні приділяється багато уваги створенню нових полімерних матеріалів для медицини і біології. Важливим завданням даного напрямку є розробка біологічно активних матеріалів з лікувальною дією. За сукупністю фізико-хімічних та біологічних властивостей клас поліуретанів — найбільш придатний як основа при створенні біологічно активних матеріалів — макромолекулярних терапевтичних систем.

У більшості випадків лікарські препарати іммобілізовані за допомогою фізичних (водневих) зв'язків [1–3]. Розробка підходів хімічної взаємодії поліуретанового носія з лікарською речовиною є актуальною, тому що це дасть змогу подовжити термін дії ліків та запобігти їх інактивації в організмі.

Мета нашої роботи полягала в розробці шляхів хімічної модифікації поліуретанів на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ, ММ = 1002), 2,4- і 2,6-толуїлендізоціанату (ТДІ 80/20) та діамінів різної будови фолієвою кислотою (ФК). У зв'язку з цим було вивчено можливість хімічної іммобілізації фолієвої кислоти на поліуретановому носії шляхом проведення модельних хімічних реакцій взаємодії фенілізоціанату (ФІЦ) з ФК та взаємодії аніліну з ФК. При виборі лікарської речовини перевагу надавали фолієвій кислоті (N-птерол-L-глутаміновій кислоті), яка бере участь у процесі біосинтезу пуринових основ, що дуже важливо для подальшого синтезу нуклеїнових кислот (РНК та ДНК). Участь ФК у синтезі РНК, ДНК та здатність до стимуляції процесів регенерації [4] визначили її використання як біологічно активної речовини для іммобілізації на поліуретановому носії. Для проведення хімічної реакції між ФК (Fluka) і ФІЦ (рис. 1) ФК розчиняли у диметилацетаміді

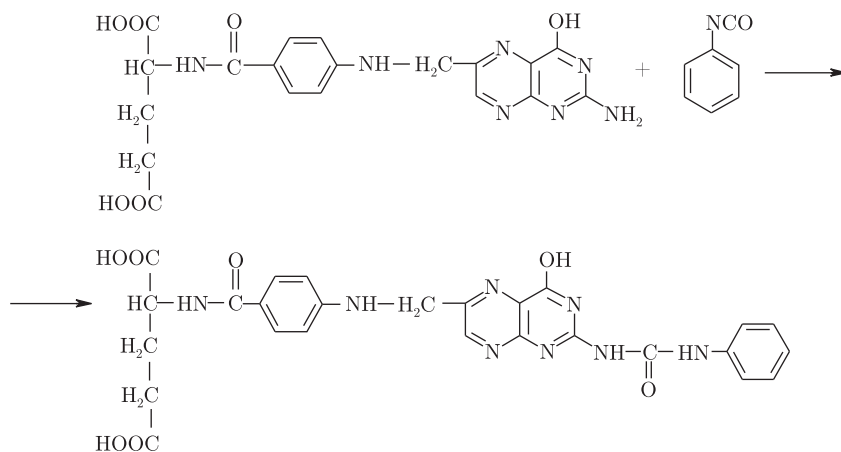


Рис. 1. Схема хімічної взаємодії між ФК та ФІЦ

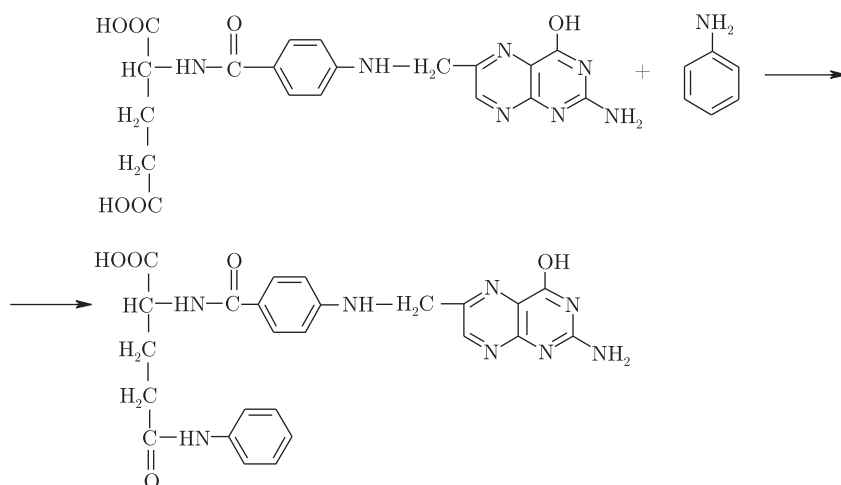


Рис. 2. Схема хімічної взаємодії між ФК та аніліном

(ДМАА) та додавали до отриманого розчину триетиламіну (ТЕА) при мольному співвідношенні ФК : ТЕА = 1 : 2 для блокування кислотних груп ФК. Потім до цього розчину при перемішуванні додавали ФІЦ при мольному співвідношенні компонентів ФК : ФІЦ = 1 : 1 ($t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 5\text{ хв}$). Перебіг реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп ($\nu_{\text{NCO}} = 2250\text{ см}^{-1}$) — до досягнення повної конверсії. Розчинник упарювали у вакуумі до утворення в'язкої рідини. Для виділення ФК, яка не прореагувала, отриману рідину висаджували у воду. При цьому випадали кристали (I) жовтого кольору. Вихід 28,35%. При подальшому упарюванні маточного розчину на водяній бані утворилося масло. Отримане масло висаджували в хлороформ. Випадали кристали (II) коричневого кольору. Вихід 50,23%. При порівнянні ІЧ-спектрів ФК та кристалів (I) було встановлено, що вони є ідентичними ($\nu_{\text{NH-зв'яз.}} = 3500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$; $\delta_{\text{C=O}} = 1694\text{ см}^{-1}$ (амід I); $\delta_{\text{NH}} = 1606\text{ см}^{-1}$ (амід II); $\nu_{\text{NH}} = 3110\text{ см}^{-1}$; $\delta_{\text{NH}} = 1338\text{ см}^{-1}$). Таким чином, можна зробити висновок, що кристали (II) є продуктом реакції між ФК та ФІЦ. Для проведення хімічної реакції між ФК (Fluka) та аніліном (рис. 2) ФК розчиняли у ДМАА, потім до отриманого розчину при перемішуванні додавали анілін при мольному співвідношенні

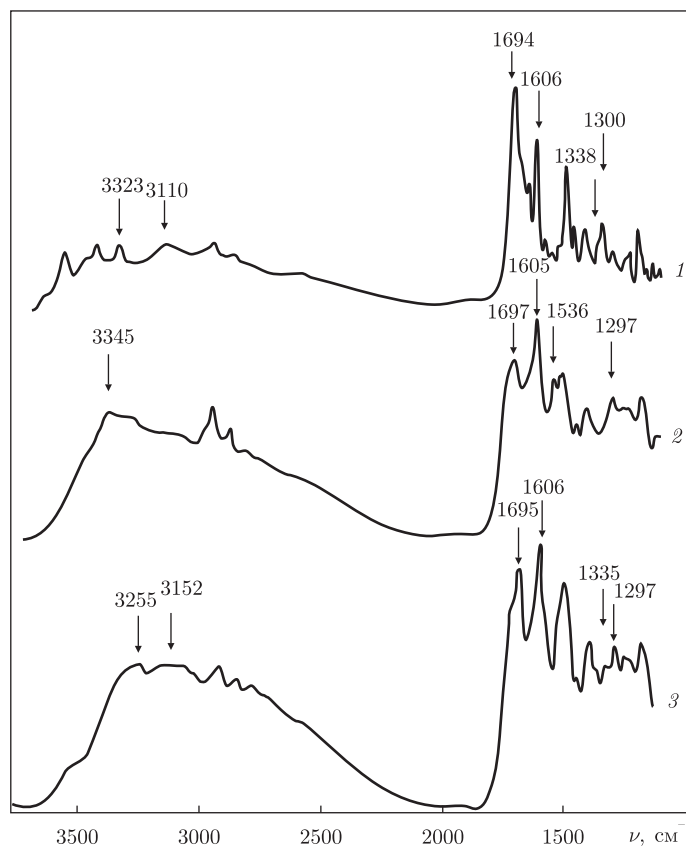


Рис. 3. Фрагменти ІЧ-спектрів: 1 – ФК; 2 – ФК з ФІЦ; 3 – ФК з аніліном

ФК : Анілін = 1 : 1 ($t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 5\text{ хв}$). Проходження реакції контролювали за вмістом вільних NCO-груп методом ІЧ-спектроскопії ($\nu_{\text{NCO}} = 2250\text{ см}^{-1}$) – до досягнення повної конверсії. Розчинник упарювали у вакуумі до утворення в'язкої рідини, яку висаджували у воду. Випадали кристали темно-коричневого кольору, які ідентифікували як продукт взаємодії ФК з аніліном. Хімічну будову синтезованих продуктів взаємодії ФК з ФІЦ та ФК з аніліном досліджували методами ІЧ- (рис. 3) та ^1H ЯМР-спектроскопії (рис. 4).

ІЧ-спектри записували на ІЧ-спектрометрі з фур'є-перетворенням "Tensor-37" в області $650\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ методом багаторазового порушеного повного внутрішнього відображення (БППВВ) з використанням призми-трапеції з KRS-5 (число відображень $N = 4$), таблетованим з KBr.

Фрагменти ІЧ-спектрів ФК (спектр 1), продукту взаємодії ФК з ФІЦ (спектр 2) і продукту взаємодії ФК з аніліном (спектр 3) для порівняння ілюструє рис. 3. Віднесення смуг поглинання зроблено відповідно до [5, 6]. ІЧ-спектри свідчать про наявність у структурі всіх речовин активної NH-групи: $\nu_{\text{NH-зв'яз.}} = 3500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ (для всіх спектрів); $\delta_{\text{C=O}} = 1694\text{ см}^{-1}$ (амід I) та $\delta_{\text{NH}} = 1606\text{ см}^{-1}$ (амід II) (для спектра 1); $\nu_{\text{C=O}} = 1697\text{ см}^{-1}$ (амід I) та $\delta_{\text{NH}} = 1605\text{ см}^{-1}$ (амід II) (для спектра 2); $\nu_{\text{C=O}} = 1695\text{ см}^{-1}$ (амід I) та $\delta_{\text{NH}} = 1606\text{ см}^{-1}$ (амід II) (для спектра 3). На спектрі 2 можна побачити інтенсивну смугу $\delta_{\text{NH}} = 1536\text{ см}^{-1}$ (амід II), яка не спостерігається на спектрах 1 й 3, що свідчить про додаткове утворення сечовинної групи. ІЧ-спектри вказують на наявність у структурі всіх речовин вторинних амінів: $\nu_{\text{NH}} = 3323\text{ см}^{-1}$, $\delta_{\text{NH}} = 1300\text{ см}^{-1}$ (для спектра 1); $\nu_{\text{NH}} = 3345\text{ см}^{-1}$, $\delta_{\text{NH}} = 1297\text{ см}^{-1}$

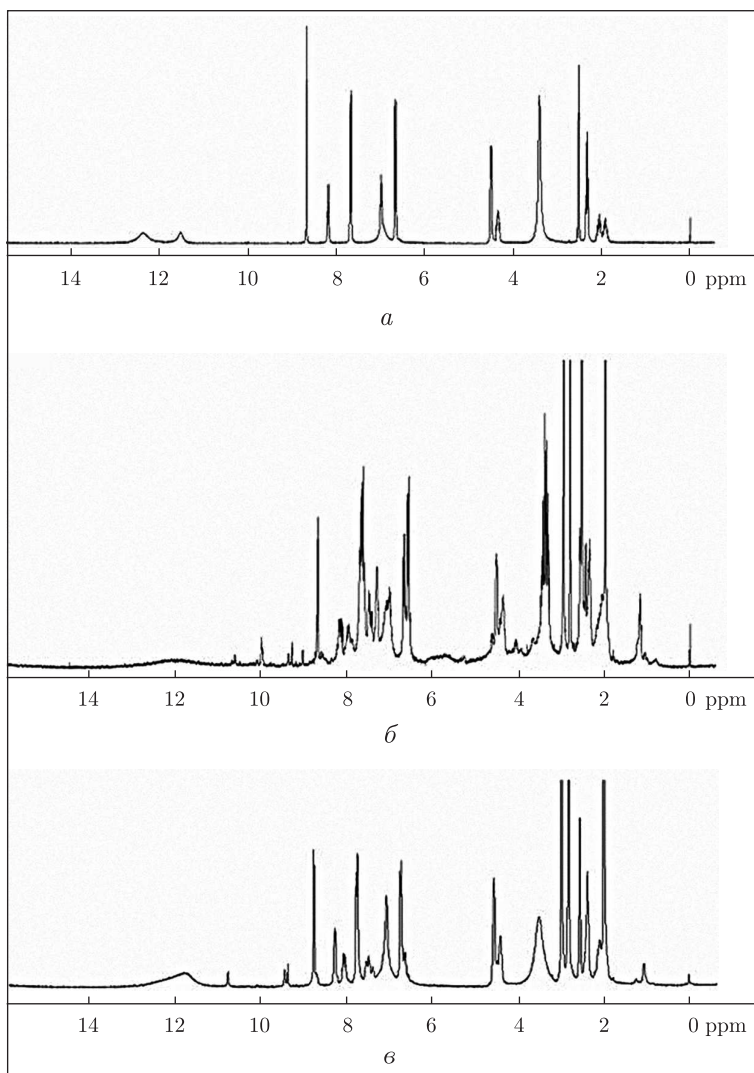


Рис. 4. ^1H ЯМР-спектри ФК (а), продукту взаємодії ФК з ФЦ (б) та продукту взаємодії ФК з аніліном (в)

(для спектра 2); $\nu_{\text{NH}} - 3255 \text{ cm}^{-1}$, $\delta_{\text{NH}} - 1297 \text{ cm}^{-1}$ (для спектра 3). На спектрах 1 й 3 можна побачити додаткові смуги: $\nu_{\text{NH}} - 3110 \text{ cm}^{-1}$, $\delta_{\text{NH}} - 1338 \text{ cm}^{-1}$ (для спектра 1); $\nu_{\text{NH}} - 3152 \text{ cm}^{-1}$, $\delta_{\text{NH}} - 1335 \text{ cm}^{-1}$ (для спектра 3), які свідчать про присутність у структурі даних речовин первинних амінів. Отже, можна зробити висновок, що в ході реакції ФК з ФЦ (див. рис. 1) утворюється сечовинна група $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ за рахунок хімічної взаємодії NH_2 -групи ФК з NCO -групою ФЦ, а в ході реакції ФК з аніліном (див. рис. 2) — амідна група $-\text{NH}-\text{CO}-$ за рахунок хімічної взаємодії COOH -групи ФК з NH_2 -групою аніліну. Отримані результати підтверджуються даними ^1H ЯМР-спектроскопії.

Спектри ^1H ЯМР реєстрували на спектрометрі “Varian VXR-300” у розчині повністю дейтерованого DMSO-d_6 , внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Віднесення смуг поглинання зроблено згідно з даними роботи [6].

^1H ЯМР-спектри отриманих продуктів взаємодії ФК з ФЦ і продукту взаємодії ФК з аніліном наведено на рис. 4. Для порівняння використовували ^1H ЯМР-спектри ФК.

На ^1H ЯМР-спектрі ФК (див. рис. 4, а) присутні такі сигнали: 2,0–2,3 м. ч. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (4H); 4,5 м. ч. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ (2H); 6,6–6,7 м. ч., 7,6–7,7 м. ч. $-\text{Ar}-$ (4H); 6,9 м. ч. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ (1H); 7,0 м. ч. $-\text{NH}_2$ (2H); 8,1–8,2 м. ч. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (1H); 8,7 м. ч. сигнали птеридинового кільця (1H); 11,5 м. ч. $-\text{OH}$ (1H); 12,3 м. ч. сигнали двох кислотних груп $-\text{COOH}$ (2H). Сигнали в області 2,5 м. ч., 3,3 м. ч., 4,3 м. ч. були віднесені до сигналів присутніх розчинників — диметилсульфоксиду, залишкової води та етанолу відповідно.

При порівнянні ^1H ЯМР-спектра продукту взаємодії ФК з ФІЦ (див. рис. 4, б) з ^1H ЯМР спектром ФК (див. рис. 4, а) відзначається відсутність сигналів коливання протонів первинної NH_2 -групи ФК. З'являються сигнали в області 9,0–10,1 м. ч., які були віднесені до сигналів протонів сечовинної групи $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ (2H). В області 6,5–7,4 м. ч. можна побачити сигнали коливання протонів бензольного кільця $-\text{Ar}$ (5H).

На ^1H ЯМР-спектрі продукту взаємодії ФК з аніліном (див. рис. 4, в) присутні сигнали коливань протонів груп ФК, але виявляються додаткові сигнали в області 6,5–7,4 м. ч. та 9,3–9,4 м. ч., які віднесені до сигналів коливання протонів бензольного кільця $-\text{Ar}$ (5H) та амідної групи $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (1H) відповідно. Сигнали (див. рис. 4, б, в) в області 2,0–3,0 м. ч. віднесені до коливань протонів присутнього розчинника — диметилацетаміду.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що при проходженні реакції ФК з ФІЦ (див. рис. 1) відбувається взаємодія між амінною групою ФК та ізоціанатною групою ФІЦ з утворенням сечовинної групи. При проходженні реакції ФК з аніліном (див. рис. 2) відбувається взаємодія між кислотною групою ФК та амінною групою аніліну з утворенням амідної групи.

Таким чином, хімічна іммобілізація ФК на поліуретановому носії може проходити в двох напрямках — шляхом утворення сечовинних та амідних зв'язків. Розроблені шляхи та доведена можливість проходження хімічної іммобілізації ФК на поліуретановому носії на прикладі модельних реакцій ФК з ФІЦ та ФК з аніліном.

1. *Фельдштейн М. М., Якубович В. С., Раскина Л. П., Даурова Т. Т.* Полимерные покрытия для лечения ран и ожогов // Химия и технология мед.-биол. полимеров. Сер. химия и технология высокомолекул. соединений. — Москва: ВИНТИ, 1981. — Т. 16. — С. 120–167.
2. *Полимеры в фармации* / Под ред. А. И. Тенцовой, М. Т. Алюшина. — Москва: Медицина, 1985. — 256 с.
3. *Pessenhofer H., Stangl M.* The effect on wound healing of venous leg ulcers of a two-layered polyurethane foam wound dressing // *Arzneimittelforschung.* — 1987. — **39**, No 9. — P. 1173–1177.
4. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Ч. 1. — Москва: Медицина, 1998. — 736 с.
5. *Беллами Л.* Инфракрасные спектры молекул. — Москва, 1957. — 444 с.
6. *Преч Э., Бюльманн Ф., Аффолер К.* Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных: Пер. с англ. — Москва: Мир; БИНОМ. Лаб. знаний, 2006. — 438 с.

*Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України, Київ*

Надійшло до редакції 07.05.2009

O. S. Andrushina, N. A. Galatenko, R. A. Roznova, T. O. Kiselova

Development of ways of chemical modification of polyurethanes by folic acid

Ways of chemical immobilization of folic acid on polyurethanes by the example of model reactions of folic acid with phenylisocyanate and with aniline are developed. The chemical structure of products of model reactions is researched by IR- and ^1H NMR-spectroscopies.