

В.Б. ДІСТАНОВ, канд. хім. наук, доц., НТУ «ХП»,

О.Д. РОШАЛЬ, канд. хім. наук, доц., інститут хімії ХНУ

ім. В.М. Каразіна, Харків,

Т.С. ДЮБКО, канд. біол. наук, ст. наук. співр., ІПКіК НАНУ, Харків,

Т.В. ФАЛАЛЄЄВА, ст. викладач, НТУ «ХП»

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ – ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН.

2. ДОСЛІД-ЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 4-МОР-ФОЛІНОНАФТАЛІМІДУ В ЯКОСТІ ФЛУОРЕСЦЕНТНИХ ЗОНДІВ

В даній статті розглянуті питання можливості використання похідних 4-мофолінонафталевої кислоти в якості флуоресцентних зондів для виявлення деяких захворювань на ранній стадії. Багато яких похідних цієї кислоти мають різноманітну біологічну активність. В залежності від присутності в структурі молекули замісників різної природи (електронодонорні або електроноакцепторні) змінюється вплив на можливу взаємодію речовини з організмом людини. Розглянуті деякі аспекти до цього підходу.

Ключові слова: 4-морфолінонафталева кислота, флуоресцентний зонд, біологічна активність, люмінесценція, рання діагностика.

Вступ. Як відомо з літературних джерел, азафеналенові барвники, іншими словами, похідні 1,8-нафталіндикарбонової кислоти, або нафталевої кислоти, мають суттєве значення в науці і техніці. Це обумовлено тим, що такі похідні легкодоступні в виробництві завдяки тому, що вихідною сировиною є аценафтен, який добувається з кам'яновугільної смоли в достатній кількості. Окрім того на даний час розроблені методики синтезу багатьох похідних нафталевої кислоти, які не потребують складного обладнання і технологічна схема виробництва досить проста. Іншими словами ці продукти високотехнологічні. Ще одною вадою цих сполук є те, що вони мають дуже позитивні люмінесцентні властивості (максимум люмінесценції, інтенсивність випромінювання світла, квантовий вихід тощо).

Галузь застосування похідних нафталевої кислоти досить широка: вони можуть бути використані в якості люмінесцентних складових денних флуоресцентних пігментів різного призначення (денні флуоресцентні краски, для забар-

влення полімерних матеріалів (поліетилен, поліпропілен, поліефіри, полікапроаміди тощо), в якості флуоресцентних складових матеріалів для люмінесцентної дефектоскопії, як аналітичні реагенти для визначення деяких елементів, наприклад, срібла в будь яких умовах, як легуючі добавки до водорозчинних монокристалів, наприклад, калійдигідрофосфат, які використовуються для створення пристроїв для детектування іонізуючого випромінювання на атомних електростанціях, в якості люмінесцентних складових люмінесцентних чорнил для лавсану, які використовуються в аерогеології при створенні відповідних карт зйомок земної поверхні тощо. Одним з перспективних напрямків використання 4-заміщених нафталімідів є дуже велика перспектива їх застосування в якості флуоресцентних зондів для медико-біологічних досліджень. Впродовж багатьох років деякі похідні на фталевої кислоти були досліджені в такій якості. Наприклад оксіоктилмід 4-діетаноламінонафталевої кислоти був використаний в якості флуоресцентного зонду для визначення кількості альбуміну [1]. Деякі похідні нафталевої кислоти, в тому числі, 3-сульфо-4-морфоліно-1,8-нафтоілен-бензімідазолу є ефективними флуоресцентними зондами для визначення ранішньої діагностики патологічних змін крові людини при вагітності різної тяжкості та тиреотоксикози, а також можуть бути прийнятні і до визначення інших захворювань [2 – 4].

Враховуючи, що похідні нафталевої кислоти за своїми характеристиками повністю відповідають можливості їх використання для медико-біологічних досліджень, метою даної роботи є синтез і дослідження деяких водорозчинних 4-морфолінозаміщених 1,8-нафталін-дикарбонової кислоти.

Як, нами раніше було показано [4], водорозчинні похідні нафталевої кислоти підходять до визначення деяких захворювань. Для підтвердження висновків, які були зроблені, треба було провести квантово-хімічні розрахунки, а також змоделювати просторову будову цих сполук.

Такі розрахунки дають можливість визначити наскільки запропоновані сполуки будуть ефективними при взаємодії з білком.

По перше, геометрична та просторова будова сполук моделювалась всевалентним полуімперичним методом AM1, а також методом молекулярної механіки з поправкою на ефекти спряження в рамках π -електронного приближення VESCF в силовому полі MMX–M, реалізоване в пакеті PCModel та показана на рисунках 1 – 3.

По друге, необхідно було визначити полярність речовин, дипольний момент, чутливість до полярності середовища, геометричні розміри молекул та

їхній заряд, а також здатність до утворення водневих зв'язків.

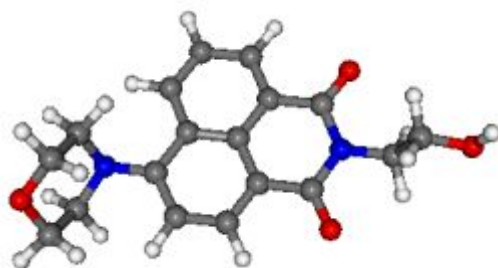


Рис. 1 – Геометрична будова N- β -оксіетил-4-морфолінонафталіміду

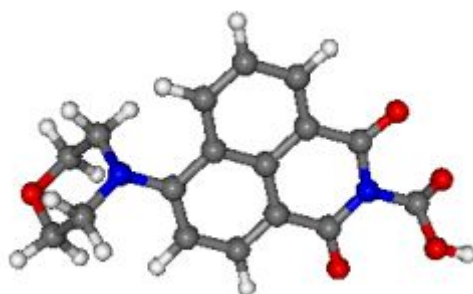


Рис. 2 – Геометрична будова N-(*p*-карбоксіфеніл)-4-морфоліно-нафталіміду

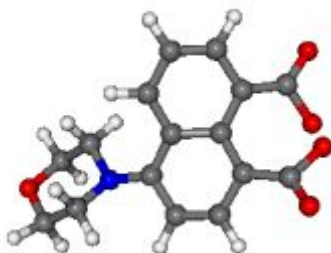


Рис. 3 – Геометрична будова динатрієвої солі 4-морфолінонафталенової кислоти

Ці дані наведені в таблиці 1.

Якщо атоми азоту утворюють значну кількість менш міцних водневих зв'язків, чим атоми кисню – водневого зв'язування атомів азоту не враховувалось.

На підставі цього можна зробити висновок, що дипольний момент сполук 1 і 2 при збудженні зростає в 1,76 і 1,66 разів, відповідно. При цьому ці сполуки повинні бути чутливими до полярності середовища. Діаніон 3 збільшує дипольний момент при збудженні в 1.1 рази, але цього недостатньо. Однак, діаніон може бути чуйним до поляризованості і електрофільності середовища. Дана інформація може бути отримана тільки після сольватохромних досліджень.

Таблиця 1 – Квантово-хімічні розрахунки синтезованих сполук

	Потенціал іонізації, eV	Заряд	Дипольний момент, Д	Змінення дипольного моменту при збудженні, Д	Молекулярні розміри, Å*				Макс. кількість ММ водневих зв'язків****
					<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	Середньогеометрич. діаметр**	
I	8,98	0	5.34	4,06	13,07	7,23	5,13	7,86	5
II	9,12	0	7.03	4,64	11,75	7,47	4,33	7,24	6
III	-1,44	-2	11,22***	1,62	10,59	7,68	4,68	7,25	5

* молекулярні розміри (molecular dimensions) розраховані з урахуванням Ван-дер-Ваальсових радіусів атомів.

** середньо-геометричний діаметр визначали як корінь кубічний множення молекулярних розмірів – $r = \sqrt[3]{a \times b \times c}$

*** так як структура – діаніон, її дипольний момент не є інваріантним по відношенню до вибору системи координат, і, таким чином, не має фізичного смислу. Фізичний смисл має тільки змінення дипольного моменту при збудженні.

**** кількість водневих зв'язків, які отримали з наступних розрахунків: один карбонільний (в т.ч. в карбоксильної групи) або ефірний кислород – один водневий зв'язок, карбоксилат іон або гидроксильна група (в т.ч. в складі карбоксильної групи) – два водневих зв'язка.

Як видно з спектрів люмінесценції, які вимірювались в розчинниках різної полярності, максимум люмінесценції та відносна інтенсивність синтезованих сполук суттєво змінюються в залежності від природи розчинника.

Одним з таких розчинників є вода. Невелика інтенсивність люмінесценції синтезованих сполук обумовлена тим, що вода являється дуже полярною, а полярні розчинники в своїй більшості призводять до падіння інтенсивності.

Як відомо, інтенсивність флуоресценції будь якого органічного люмінофору залежить від його концентрації в середовищі, в якому проводились вимірювання. В зв'язку з цим нами були проведені дослідження залежності інтенсивності випромінювання від концентрації САБ, результати яких наведені на рисунку 4. В даному випадку збільшення концентрації САБ призводить до підвищеної концентрації флуоресцентного зонду в розчині. Але є таке поняття, як концентраційне гасіння люмінесценції, іншими словами, при підвищеній концентрації люмінофору за рахунок отримання якихось конгломератів інтенсивність випромінювання падає. На даному графіку ми навели тільки ті значення, які дозволяють нам визначити більш оптимальну концентрацію люмінофору в розчині, який досліджується. Це не більше 250 мкл САБ в розчині. Потім інтенсивність люмінесценції різко знижується. Таким чином, ми дійшли до визначення оптимальної концентрації органічного люмінофору в

досліджених розчинах.

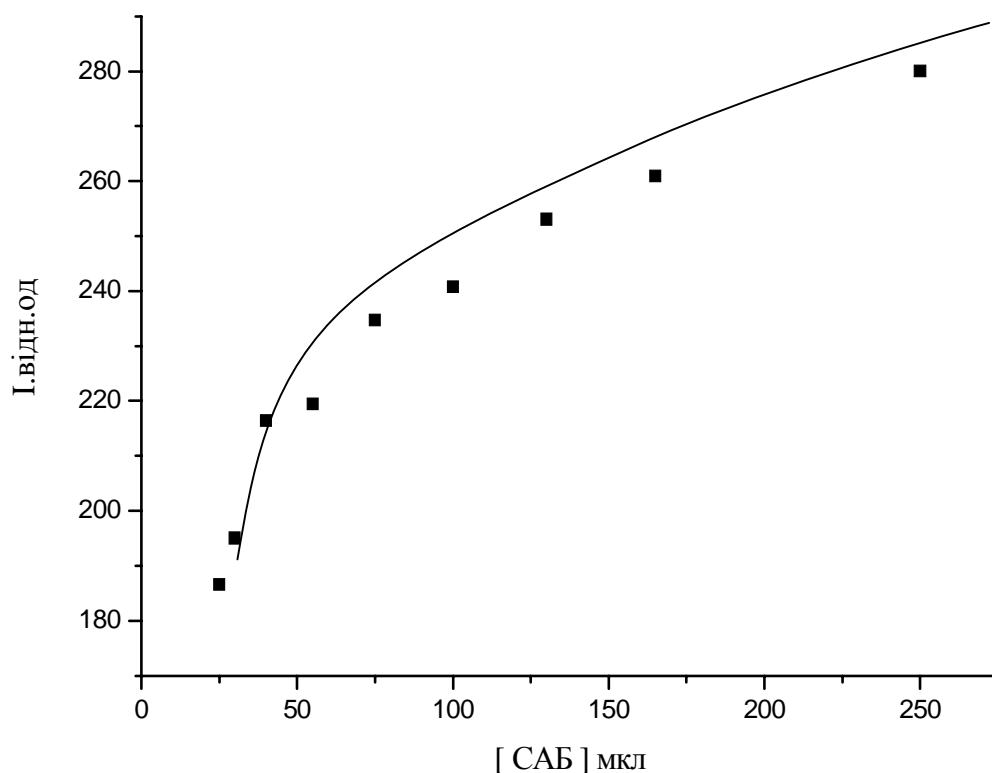


Рис. 4 – Залежність інтенсивності випромінювання в залежності від концентрації САБ

Розчинність в воді і можливість утворення хімічних зв'язків між гідроксильними та карбонільними групами з аміногрупами або карбоксильними білка дає можливість використання цих сполук в якості флуоресцентних зондів в медико-біологічних дослідженнях. Окрім того, інтенсивність флуоресценції цих сполук суттєво змінюється при переході з водного розчину в білкову молекулу і завжди супроводжується зсувом максимуму люмінесценції, що дає змогу роздільно слідкувати за спектральними змінами вільного і зв'язаного з білком зонду. Ще одною з переваг використання флуоресцентних зондів є те що при їх використанні для досліджень біоб'єктів спектри збудження і флуоресценції менш перекриваються зі спектрами дійсних хромофорів біомакромолекул (ароматичних останків білків і інших хромофорних груп).

Дослідження, які були проведені з використанням синтезованих люмінофорів на водних розчинах альбуміну – білка, який часто використовується в якості тестового при оцінці потенційних можливостей нового флуоресцентного барвника, показали, що дані речовини чутливі до незначних конфірма-

ційних змін білка, які викликані найменш руйнівним «швидким» охолодженням до температури рідкого азоту ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$). При цьому, в залежності від конкретної хімічної будови бокових радикалів, спостерігається різна реакція барвників на конфірмаційні змінення білка, що може бути пов'язане з різними механізмами їх взаємодії з макромолекулою білка і, таким чином, дозволяє досліджувати різноманітні частини білкової молекули.

Синтезовані сполуки виявили також чутливість до конформаційного стану патологічно змінених білків плазми крові хворих, які страждають токсикозами вагітності різної тяжкості і тиреотоксикозом.

Висновки.

Такий підхід до виявлення можливості застосування органічних люмінофорів в медико-біологічних дослідженнях може бути використаний при розробці експрес-методів діагностики і моніторингу цих захворювань.

Список літератури: 1. Айдыралиев Р.К. Взаимодействие флуоресцентных зондов с плазмой крови / [Р.К. Айдыралиев, Г.Е. Добрецов, Е.Н. Лапшин и др.] // Биофизика. – 1988. – Т. 33, № 2. – С. 378 – 388. 2. Дістанов В.Б. Синтез та дослідження похідних карбонових кислот – потенційних біологічно-активних речовин. 1. Синтез похідних 4-мофолінонафталіміду / [В.Б. Дістанов, В.Ф. Берданова., В.А. Шаповалов та ін.] // Вісник фармації. – 1999. – № 1 (19). – С. 17 – 20. 3. Дістанов В.Б. Синтез та дослідження деяких похідних 4-морфолінонафталенової кислоти / [В.Б. Дістанов, О.М.Гавриліна, А.Д. Рошаль та ін.] // Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії: I Міжнар. заочної наук.-практ. конф. молодих учених, 11 квіт. 2014 р.: статті. – Ніжин, 2014. – С. 49 – 53. 4. Ромоданова Э.А. Изменение конформации САЧ под влиянием замораживания и лазерного излучения по данным флуоресценции производного нафталевой кислоты / [Э.А. Ромоданова, В.А.Гаврик, А.Д. Рошаль та ін.] // Проблемы криобиологии. – 2000. – № 3. – С. 28 – 32.

References: 1. Ajdyraliev R.K. Vzaimodejstvie fluorescentnyh zondov s plazmoj krovi / [R.K. Ajdyraliev, G.E. Dobrecov, E.N. Lapshin et all.] // Biofizika. – 1988. – Т. 33, № 2. – S. 378 – 388. 2. Distanov V.B. Syntez ta doslidzhennya pokhidnykh karbonovykh kyslot – potentsiynykh biolohichno-aktyvnykh rehovyn. 1. Syntez pokhidnykh 4-mofolinonafталimidu / [V.B. Distanov, V.F. Berdanova., V.A. Shapovalov et all.] // Visnyk farmatsiyi. – 1999. – № 1(19). – S. 17 – 20. 3. Distanov V.B. Syntez ta doslidzhennya deyakykh pokhidnykh 4-morfolinonafталevoyi kysloty / [Distanov V.B., Havrylina O.M., Roshal A.D. et all.] // Fundamental'ni ta prykladni doslidzhennya v suchasniy khimiyi: I Mizhnar. zaochnoi nauk.-prakt. konf. molodykh uchenykh, 11 kvit. 2014 r.: articles. – Nizhyn, 2014. – S. 49 – 53. 4. Romodanova E.A. Changes in HAS Conformation under the Action of Freezing and Laser Radiation as Judged by Fluorescence of Naphthalic Acid Derivative / [E.A. Romodanova, V.A. Gavrik, A.D. Roshal et all.] // Problems of cryobiology. – 2000. – № 3. – S. 28 – 32.

УДК: 577.352.336: 613.165: 621.373.8

Синтез та дослідження похідних карбонових кислот – потенційних біологічно активних речовин. 2. Дослідження біологічної активності деяких похідних 4-морфолінонафталіміду в якості

флуоресцентних зондів / В.Б. ДІСТАНОВ, О.Д. РОШАЛЬ, Т.С. ДЮБКО, Т.В. ФАЛАЛЄЄВА // Вісник НТУ «ХПІ». – 2014. – № 53 (1095). – (Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія). – С. 22 – 28. – Бібліогр.: 4 назв. – ISSN 2079-0821.

В данной статье рассмотрены вопросы возможности использования производных 4-морфолинонафталевой кислоты в качестве флуоресцентных зондов для выявления некоторых заболеваний на ранней стадии. Многие производные этой кислоты обладают различной биологической активностью. В зависимости от наличия в структуре молекулы заместителей различной природы (электродонорные или электроноакцепторные) изменяется влияние соединения на возможное взаимодействие с организмом человека. Рассмотрены некоторые аспекты к этому подходу.

Ключевые слова: 4-морфолинонафталевая кислота, флуоресцентный зонд, биологическая активность, люминесценция, ранняя диагностика.

UDC 577.352.336: 613.165: 621.373.8

Synthesis and investigation of carboxylic acid derivatives – potential biologically active substances. 2. Study of biological activity of certain derivatives 4- morpholinonaphthalimide as fluorescent probe / DISTANOV V.B., ROSHAL A.D., DYUBKO T.S., FALALEEVA T.V. // Visnyk NTU «KhPI». – 2014. – № 53 (1095). – (Series: Khimiya, khimichna tekhnolohiya ta ecolohiya). – P. 22 – 28. – Bibliogr.: 4 names. – ISSN 2079-0821.

This article discusses issues of possible usage of 4-morpholinonaphthalic acid derivatives as fluorescent probes for determination of some diseases on early stages. Many derivatives of this acid have different biological activity. Depending on presence of different substitutes (electron donor or electron acceptor) in molecules structure substance influence on possible interaction with human organism is changed. Some aspects of this approach were considered.

Keywords: 4-morpholinonaphthalic acid, fluorescent probe, biological activity, fluorescence, early detection.

УДК 544.77:66.063.6(063)

В.Б. ДИСТАНОВ, канд. хим. наук, доц., НТУ «ХПИ»,
М.Н. ТОКАРЕВ, канд. техн. наук, доц., ХНУСА, Харьков,
Т.Т. НАЛИВАЙКО, ас., ХНУСА, Харьков

ПОВЫШЕНИЕ ПРОЧНОСТИ И ПЛОТНОСТИ СТЕКЛОБЕТОНА

Проведен анализ применения стекловолокна для дисперсного армирования композиционных материалов. Указаны показатели прочности волокнистых материалов. Представлены особенности жидкого натриевого стекла в качестве пропитывающей жидкости. Разработана технология интенсивной пропитки стеклобетона жидким натриевым стеклом. Продемонстрирована визуализация полноты пропитки бетона с помощью люминесцентного препарата. Показано улучшение физико-механических характеристик стеклобетона.

Ключевые слова: бетон, прочность бетона, дисперсное армирование, волокнистые материалы, пропитка.