

УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ ОТРИМАННЯ ЕНАНТІОМЕРІВ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ ЗА ДОПОМОГОЮ МІКРОСОМАЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ ПЕЧІНКИ СВИНІ

Войтенко Е.І.

Науковий керівник – проф. каф. “Органічних і фармацевтичних технологій”
док. біол. наук Романовська І.І.

Відомо, що енантіомери біологічно активних речовин, які мають подібні хімічні і фізичні властивості, можуть відрізнятися за своєю фармакологічною активністю. Оскільки методи асиметричного синтезу і розділення енантіомерів пов'язані з рядом труднощів, перспективна розробка більш доступних ферментативних методів їх отримання. Карбоксилестераза (КФ 1.1.1.) печінки свині є ферментом, який найбільш широко використовується для отримання цілого ряду структурно відмінних сполук, в тому числі енантіомерів лікарських речовин.

Метою даного дослідження було вдосконалення методу отримання S-енантіомера 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону за допомогою карбоксилестерази у складі мікросомальної фракції печінки свині.

З печінки свині методом низькошвидкісної седиментації в присутності іонів Ca^{2+} виділена мікросомальна фракція і встановленні її біохімічні характеристики: вихід білка 38,0 мг/г тканини, естеразна активність (за 1-нафтилацетатом) 17,25 мкмоль/мг білка за хв.

Для зменшення стадійності процесу при проведенні енантіоселективного гідролізу було замінено розчинник з диметилсульфоксиду на метилцелозольв, що дозволило скоротити час проведення процесу на 4 год. Також модифікація носія для колоночної хроматографії активованим силікатом цинку дозволяє візуалізувати процес розділення похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону під час хроматографії за допомогою УФ-опромінення, тобто відмовитися від використання стадії детекції продуктів гідролізу методом тонкошарової хроматографії. Виявлено, що заміна елюенту хлороформ:етилацетат (1,5:2,5) на хлороформ:ацетонітрил (3:0,5) приводить до значно кращого розділення похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону за допомогою колоночної хроматографії.

В результаті одержано S-енантіомер 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону з виходом 26 %, енантіомерною чистотою 95 %.