

#### BILDUNG DES SYNTHETISCHE ANALOGONS INTERLEUKINA-4

D.M. Abdrachmanova, E.K. Prokhorets, E.S. Kazanceva

Wissenschaftsleiter: Hr. Dr. A. Khlebnikov

Politechnische universität tomsk

Russland, Tomsk, Lenin av., 30, 634050

E-mail: [da-56789@mail.ru](mailto:da-56789@mail.ru)

#### СОЗДАНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4

Д.М Абдрахманова, Е.К. Прохорец, Е.С Казанцева

Научный руководитель: профессор, д.х.н., А.И. Хлебников

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г.Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: [da-56789@mail.ru](mailto:da-56789@mail.ru)

***Аннотация.** Целью исследовательской работы является описание методики создания синтетического аналога человеческого интерлейкина-4, который будет использован для нанесения на поверхность биоматериалов на основе биodeградируемых полимеров с целью придания иммуномодулирующих свойств и увеличения биосовместимости.*

Die vorliegende Arbeit ist auf die Bildung des synthetischen Analogen von menschlich Interleukin -4 (IL-4) gerichtet, der für das Auftragen auf die Oberfläche der Biomaterialien auf der Grundlage biologisch abbaubarer Polymere (der Polymilchsäure) zwecks des Verleihs von immunmodulatorischen Eigenschaften und Vergrößerung der Biokompatibilität verwendet sein wird. Das Ziel des Artikels ist die Beschreibung der Herangehensweise des Erhaltens des synthetischen Analogen von Interleukin-4.

Das Molekül-Analogen wurde aufgrund des Wissens über die kristallinische Struktur des Komplexes von Ligand-Rezeptor (IL-4/IL-4-R 1/IL-4-R2) entwickelt. Das angebotene Herangehen meint die Aufspürung der spezifischen Seiten der Wechselwirkung zwischen IL-4 und IL-4-R1 und die Prognostizierung der Struktur der möglichen Analogen IL-4. Die Wechselwirkung zwischen der angebotenen Analogen und dem Rezeptor IL-4-R1 wurde mit Hilfe der Rechenmethoden, solcher, wie molekulares Doking und die molekulare Dynamik, bewertet, die zulassen, die Stufe der strukturellen Komplementation des synthetischen Analogen zum Rezeptor zu bestimmen. Aus der Analyse des Moleküls, die am wahrscheinlichsten auf die Anordnung komplexer IL-4 / IL-4-R1 führt, war die Vereinigung N, N'-di-(4-formylphenyl)acetamid ausgewählt. Sie wurde unter Ausnutzung des Herangehens der klassischen organischen Synthese synthetisiert.

Als Ausgangsverbindung war Diphenylamin verwendet (Abb 1).

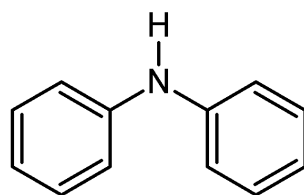


Abb.1. Diphenylamin

Der erste Schritt der Synthese ist die Acylierung der Aminogruppe, um die Nebenwirkungen zu vermeiden. Acylierungsmitteln können Säureanhydride und Säurechloride und in einigen Fällen sogar Ethern und Säureamiden sein. Als Acylierungsmittel wurde in unserem Fall Essigsäureanhydrid verwendet, weil es mehr zugänglich ist [1].

Der Schutz der Amino-Gruppen wurde durch die folgende Prozedur durchgeführt. Eine Mischung aus sekundären Amin (1 mol) Essigsäureanhydrid wurde auf 100 ° C erwärmt und dann im Laufe von 3 Stunden erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde festes Produkt in Methanol (100 ml) geschwemmt und durch Filtration isoliert.

Das flüssige Produkt wurde mit Dichlormethan (200 ml) gemischt. Die resultierende Lösung wurde mit wässrigem Natriumhydroxid extrahiert Essigsäure zu entfernen. Die organische Schicht wird isoliert und durch Destillation  $\text{CaCl}_2$  getrocknet [2].

Die zweite Stufe der Synthese ist immer Phosphoroxychlorid zu bekommen, was für nachfolgende Formylierung von acylierten Diphenylamin erforderlich ist ( Abb 2 ) [3].



Abb. 2. Die Bildung von Phosphoroxychlorid

Nach der Reaktion muss Phosphoroxychlorid von Nebenprodukten gereinigt werden.

Im dritten Schritt der Synthese wird Formylierung von acylierten Diphenylamin hergestellt. Die Formylierung erfolgt nach dem folgenden Verfahren. Destilliertes frisches Phosphoroxychlorid (12,6 ml, 82,6 mmol) wird bei 0 ° C tropfenweise mit 5,5 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Später acyliertes Diphenylamin wird mit 20 ml 1,2-Dichlorethan und der obengenannten erhaltenen Lösung gemischt und bei 90 ° C im Laufe von 48 Stunden erwärmt. Die Lösung soll weiter bis auf Raumtemperatur abgekühlt werden, in Eiswasser gegossen und durch tropfenweise Zugabe von gesättigter Natriumhydroxidlösung auf 6-7 pH neutralisiert. Dialdehyds wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Das Rohprodukt wird auf chromatographischen Säule gereinigt [4].

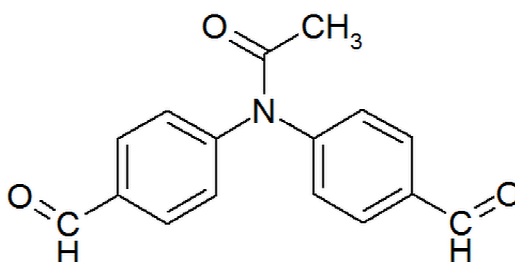


Abb. 3. *N, N'*-di- (4-formylphenyl)acetamid

Der vierte Schritt der Synthese ist die Nitrierung von Benzolring. Benzol reagiert mit nitrierischen Mischung: konzentrierte Salpetersäure und Schwefelsäure (Abb 4).. Nitrierung ist notwendig für die anschließende Einführung der Aminogruppe in Benzolring.

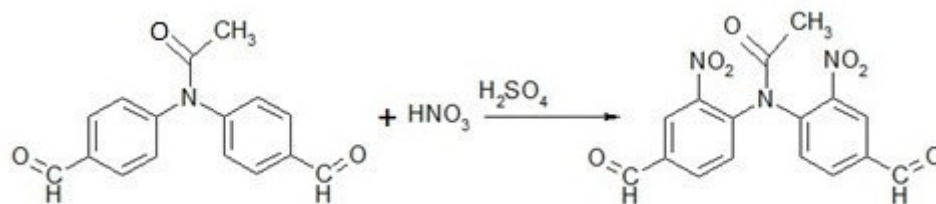


Abb. 4. Nitrirung

Der fünfte Schritt der Synthese ist die Wiederherstellung der Nitrogruppe vor Aminogruppe (Abb. 5).

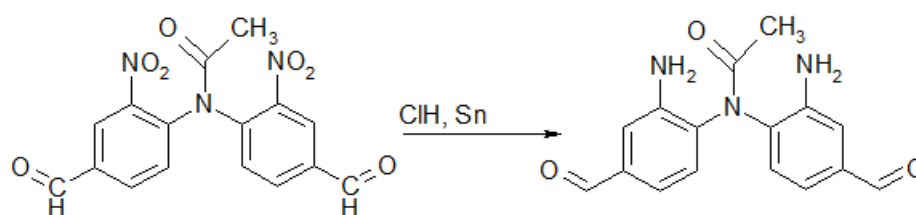


Abb. 5. Wiederherstellung

Weiter ist geplant, die Abnahme der schützenden Gruppe von dem Stickstoff-Atom und die Einführung von verschiedenen Substituenten, die eine entscheidende Rolle bei der Interaktion zwischen Ligand an den Rezeptor spielen.

Der Einfluss des erhaltenen Produkts auf die Richtung der Differenzierung der Makrophagen wird ferner unter Ausnutzung von menschlichen Monozyten experimental bewertet. Die Ergebnisse des Artikels können für die weitere Erforschungen in dieser Richtung von Bedeutung sein.

#### QUELLENVERZEICHNIS

1. Webseite Zusammensetzungen mit niedrigem Chlorgehalt aus polyalkylen-substituierten Carbonsäure-Acylierungsmitteln [elektronische Ressource] // URL: <http://www.patent-de.com/20041007/DE69726790T2.html>.
2. Heyde C. (2000) A Simple Route to N,N-Dialkyl Derivatives of 2-Amino- 5-thiophenecarboxylates. Eur. J. Org. Chem, pp 30–36.
3. Webseite Phosphorus Oxychloride (POCl3) [elektronische Ressource]// URL: <http://www.airproducts.com/industries/Semiconductors/phosphorus-oxychloride-pocl3-safe-handling.aspx> (Behandlungsdatum: 18.02.2016).
4. Vishnumurthy K.A. (2011). New diphenylamine-based donor–acceptor-type conjugated polymers as potential photonic materials. Reactive & Functional Polymers, no.71, pp 1119–1128.