



Katedra za farmacevtsko kemijo

# REAKCIJE ANTRALINA S KISIKOM

# Radikali

Radikali so ioni, atomi ali molekule, ki imajo v svoji strukturi najmanj en nesparjen elektron:

◆ **Ioni prehodnih elementov:**  $\text{Cu}^{2+}$  ( $4s^23d^7$ ),  $\text{Fe}^{3+}$  ( $4s^23d^3$ ) – nesparjeni el. niso v zunanji lupini, zato po bolj restriktivni definiciji ne sodijo med radikale,

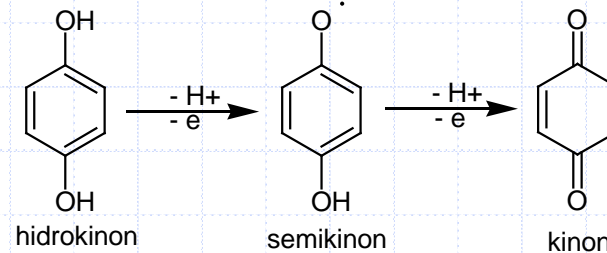
◆ **Atomi:** npr.  $\text{H}^\bullet$  (nascentni vodik),

◆ **Molekule:** npr.  $^3\text{O}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{C}^\bullet$ .

# Radikali

Nastanek radikalov:

◆ v enoelektronskih redoks reakcijah, npr. oksidacija hidrokinona:



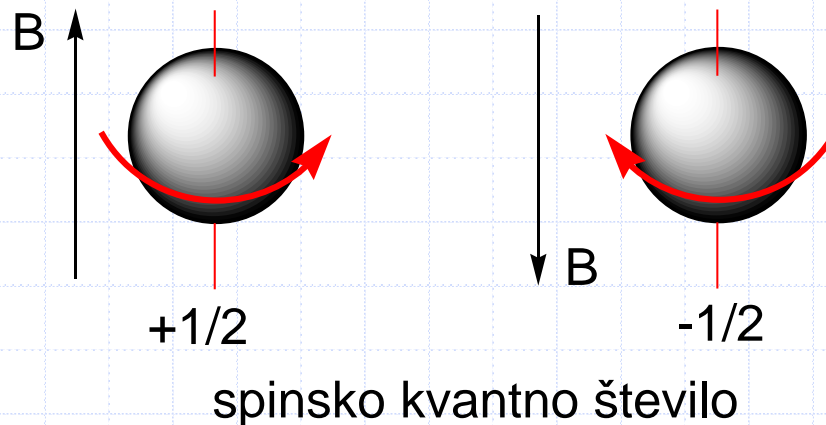
◆ pri homolitski cepitvi kovalentnih vezi pod vplivom toplote ali različnih sevanj (predvsem pri nepolarnih ali šibko polarnih vezeh), npr. cepitev molekule broma:



# Radikali

Posebnosti radikalov:

- ◆ **večinoma izjemno kratkoživi**, reagirajo v verižnih reakcijah, vedno nastane nov radikal razen pri sparitvi dveh radikalov,
- ◆ **magnetni moment (radikali so paramagnetni)**, kot posledica spina nesparjenega elektrona. To lastnost izkoriščamo pri elektronski spinski resonanci (ESR) oz. elektronski paramagnetni resonanci (EPR).



# Radikali

- ◆ Nastajajo v organizmih pod vplivom sevanj, z metabolizmom ksenobiotikov oz. pri enoelektronskih redoks reakcijah (npr. "sežig" glukoze).
- ◆ So nujno potrebni intermediiati pri metabolnih procesih, organizem (brez njih ne gre, z njimi pa težko – če je le doza prevelika).
- ◆ Povzročajo lipidno peroksidacijo, poškodbe encimov in DNK, zato so udeleženi pri tvorbi rakastih obolenj, pojavljajo se pri vnetnih reakcija in hipoksičnih stanjih.

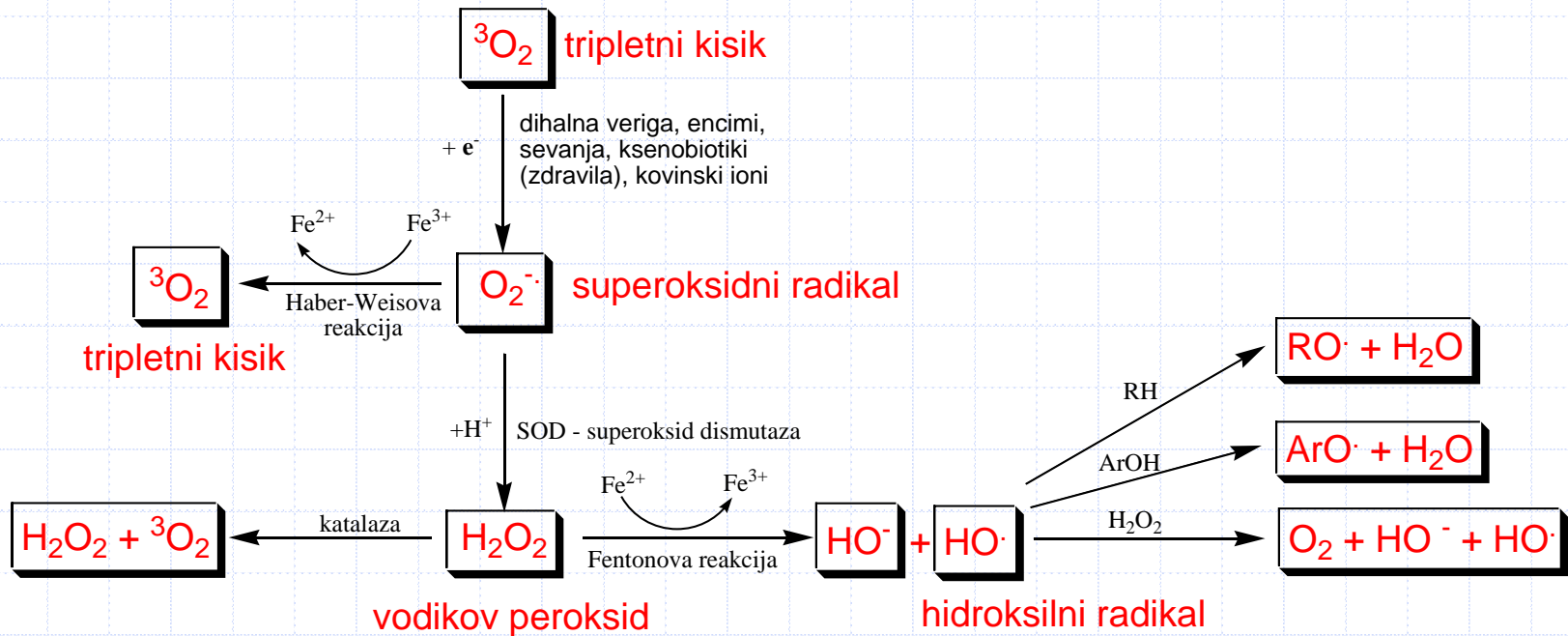
# Kisikovi radikali

- ◆ Imajo zelo pomembno vlogo v organizmih aerobov
- ◆ Sama molekula  $O_2$  je biradikal (tripletni kisik ali  $^3O_2$ ):

Molekulske orbitale	Tripletni kisik $^3O_2$	Singletni kisik $^1O_2$	Singletni biradikal $^1O_2$	Superoksidni radikal $O_2^{\cdot-}$
$\sigma^*2p$				
$\pi^*2p$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$
$\pi 2p$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$
$\sigma 2p$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$
$\sigma^*2s$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$
$\sigma 2s$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$
$\sigma^*1s$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$
$\sigma 1s$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\downarrow\uparrow$

# Kisikovi radikali

Triplettni kisik -  $^3\text{O}_2$  v zadnji molekularni orbitali ima dva nesparjena elektrona - lahko sprejme še en elektron, kar vodi do nastanka superoksidnega radikala (pri dihalni verigi, pod vplivom sevanj ali zaradi radikalnih reakcij s ksenobiotiki):

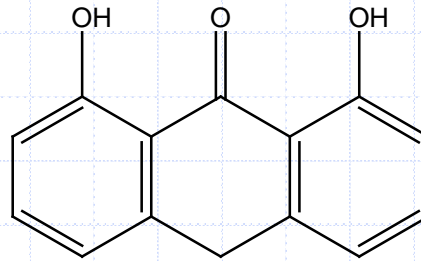


# Kisikovi radikali

- ◆ Superoksidni radikal ( $O_2^{\cdot-}$ ), ki nastane kot posledica enoelektronske redukcije tripletnega kisika nastaja tudi mimo encimsko kontroliranih reakcij.
- ◆ SOD pretvarja  $O_2^{\cdot-}$  do vodikovega peroksida, ki ga katalaze v nadaljevanju pretvorijo v tripletni kisik in vodo; obramba pred prekomernim nastajanjem kisikovih radikalov.
- ◆ V primeru prisotnosti ionov prehodnih kovin ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{1+}$ , ...) ali ksenobiotikov (njihovih radikalov) lahko iz vodikovega peroksida nastane hidroksilni radikal –  $HO^{\cdot}$  (zelo reaktiven, reagira naprej).
- ◆ Aerobi so v evoluciji razvili dodatni sistem za obrambo pred nevarnimi kisikovimi zvrstmi ( $H_2O_2$ ,  $HO^{\cdot}$ ) – glutation (GSH).
- ◆ Podrobnejše informacije – S.Kreft, S. Pečar: Vloga radikalov pri obolenjih, Farm. Vestn., 1998; **49**: 469-481.



# Kemizem antralina



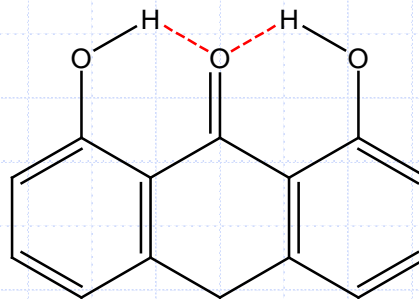
**ANTRALIN = DITRANOL**

1,8-DIHIDROKSI-9-ANTRON

-9-ANTRACENON

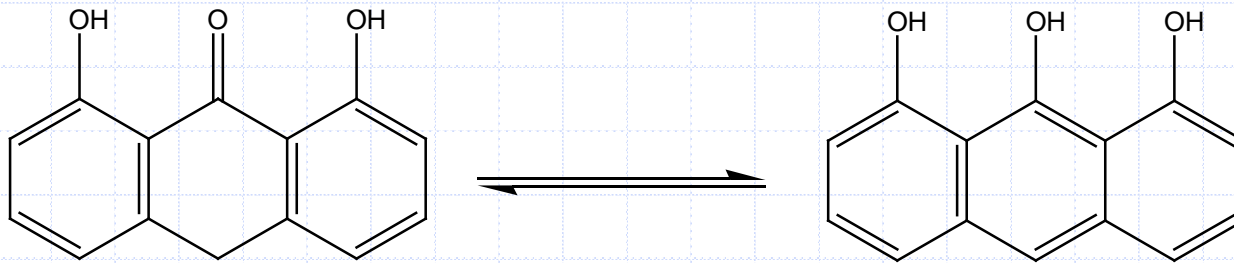
-9-OKSOANTRACEN

Lahko tvori dve intramolekularni vodikovi vezi; bolj lipofilen značaj kot bi pričakovali:

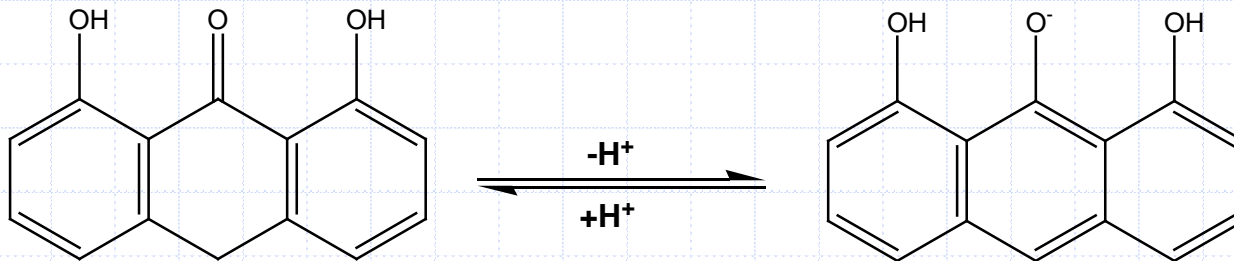


# Kemizem antralina

- ◆ Možna keto-enol tautomerija:



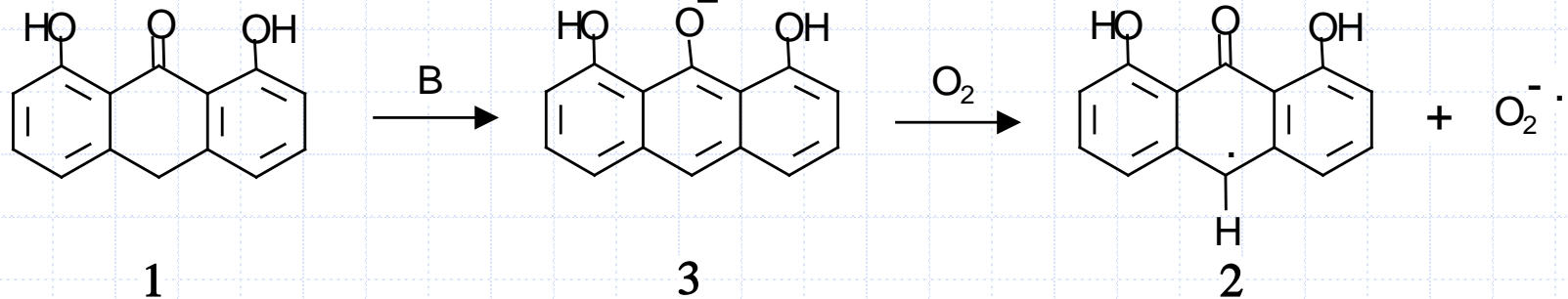
- ◆ Tautomerija kaže na prisotnost kislega protona, ki ga lahko odcepimo z bazami (anion je resonančno stabiliziran):



# Reakcije antralina s kisikom

## AVTOOKSIDACIJA ANTRALINA

Antralin je v topilih, ki lahko pritegnejo proton (voda in baze ter DMSO, DMF), in v prisotnosti raztopljenega kisika, nestabilen. Najprej nastane anion **3**, ki nato reagira z raztopljenim kisikom. Nastane radikal **2** ter superoksidni radikal. Slednji reagira naprej ob prisotnosti sledov železa ali bakra v hidroksilni radikal.



Antranil radikal (**2**) je nestabilni intermedijat, ki polimerizira (kondenzira) v snov, ki jo imenujejo antralin rjavo ali antranil črno – to je snov, ki obarva filter papir.

# Reakcije antralina s kisikom

Reaktivnost antralina:

- ◆ Nizek pH: nizka topnost, dobra stabilnost,
- ◆ Visok pH: visoka topnost (anion), slaba stabilnost (avtooksidacija),
- ◆ Visoka temperatura: npr. ksilen,  $110^{\circ}\text{C}$ , odsotnost  $\text{O}_2$  – poteče nastanek antranil radikala ter naprej do antralin rjavega.

# Reakcije antralina s kisikom

- ◆ Vpliv topila
- ◆ Vpliv zračnega kisika
- ◆ Vpliv nitroksida
- ◆ Vpliv ionov
- ◆ Vpliv dodatka ionom – EDTA?, vitamini?,  
lovilci “prostih” radikalov?

# Psoriazaza ali luskavica

## Kaj je luskavica?

- ◆ Vnetna, nenalezljiva, najverjetneje avtoimuna kožna bolezen.
- ◆ Izgled najpogostejše oblike: rdečkasta žarišča prekrita s srebrnobelimi luskami.



# Psorিয়া ali luskavica

- ◆ Kožno vnetje.
- ◆ Hiperproliferacija keratocitov – zvečano število mitoz oz. delitev, nastajajo oroženele celice s patološko spremenjenim keratinom.
- ◆ Hiperkeratoza – povečano oroženevanje kože, odebelitev roženega sloja
- ◆ Parakeratoza – anomalija v keratinizaciji celic, v oroženelih celicah ostanejo jedra
- ◆ Več na: <http://www.psoriasis.org/about/psoriasis/>

# Terapija luskavice

## Topikalna terapija:

- ◆ Salicilna kislina kot keratolitik
- ◆ Derivati antralina
- ◆ (Kortiko)steroidi
- ◆ Katran
- ◆ Dovonex (sintezni vitamin D3)

## Sistemsko zdravljenje:

- ◆ Retinoidi (derivati vitamina A), npr. Soriatan
- ◆ Citostatiki (metotreksat) pri težjih oblikah

## Fototerapija:

- ◆ PUVA terapija – psoraleni (fotosenzibilizatorji) + UVA obsevanje
- ◆ UVB terapija – malenkost drugačno sončenje

## Alternativne terapije

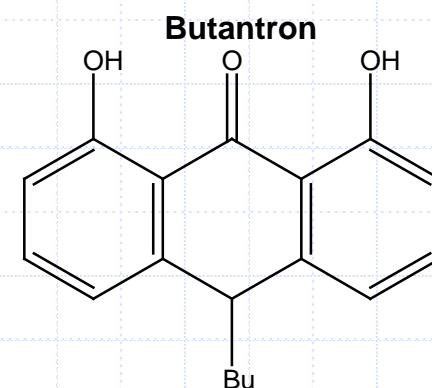
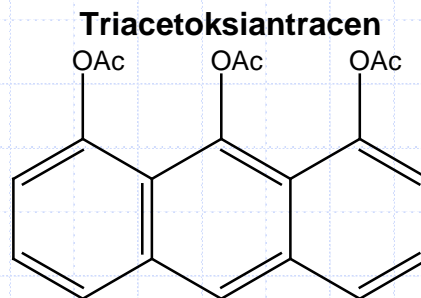
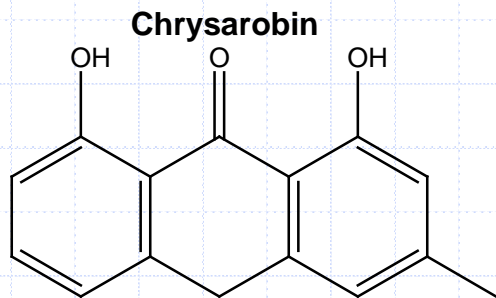


# Antralin v terapiji luskavice

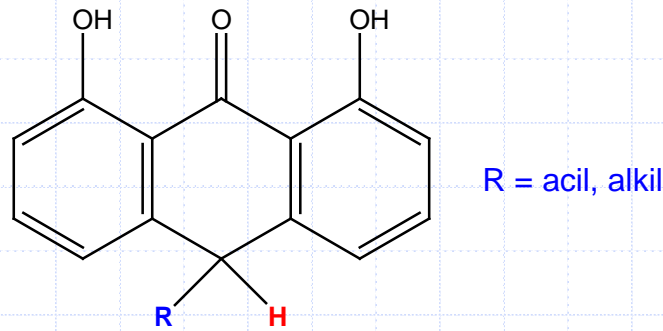
- ◆ V obliki mazil – topikalna aplikacija
- ◆ Nastane rjava plast, ki se odstrani z novonastalo kožo
- ◆ Inhibicija celične proliferacije, najverjetneje preko inhibicije celičnega dihanja
- ◆ Inhibicija encimov: glukoza-6-P-dehidrogenaza, ornitin dekarboksilaza, lipooksigenaza, protein kinaza C

# Antralin in derivati

- ◆ Chryсарobin – iz dreves araroba (Južna Amerika)
- ◆ Antralin
- ◆ Triacetoksiantracen (predzdravilo)
- ◆ Butantron (spojina s podaljšanim delovanjem)



# SAR antralina in derivatov



- ◆ Aktivni so 10-nesubstituirani in nekateri 10-mono-substituirani derivati antralina
- ◆ Potreben je vsaj en vodik na mestu 10; nastanek aniona oz. radikala antralina in kisikovih radikalov
- ◆ 10-disubstituirani derivati antralina so neučinkoviti