

УДК 547.22:541.13:541.8:541.127

И. В. Ефимова (ИнФОУ им. Л.М.Литвиненко НАН Украины)

**ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ КАТИОНА НА АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА  $O_2^-$  - СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ОКИСЛЕНИЯ КУМОЛА**

*Изучено жидкофазное иницированное АИБН окисление кумола в присутствии анион-радикала кислорода. Показано, что в таких процессах супрамолекулярные системы с супероксиданионом проявляют ингибирующее действие. Установлено, что величина ингибирующего эффекта зависит от природы краун-соединения.*

*Ключевые слова:* радикально-цепное окисление, ингибитор, супероксиданион.

Как известно [1–4], реакции с участием кислорода составляют значительную часть процессов, происходящих в природе. Но если его много или он не в той форме, то это — яд. Как известно наряду с «обычным» кислородом существует ряд его активных форм (АФК) — синглетный кислород, пероксирадикалы, супероксиданион и др., которые являются чрезвычайно реакционноспособными по сравнению с ним. Интерес к активным формам кислорода (АФК) и реакциям с их участием, к антиоксидантам, блокирующим эти реакции, в последнее время быстро растет, поскольку с АФК связывают развитие у человека широкого спектра хронических заболеваний. В большинстве публикаций по проблемам, связанным с активными формами кислорода, подчеркивается их деструктивное действие на мембраны, нуклеиновые кислоты и белки [2, 3]. Поэтому исследование реакций такой активной формы кислорода как  $O_2^{\bullet-}$  с различными классами органических соединений целесообразно, прежде всего, с точки зрения окислительной токсикологии. Важную роль в организме играют реакции супероксид-аниона с биологически активными субстратами различной природы (витамины А, Е, К, С, фенолы, хиноны). В данной связи особую значимость приобретает антиоксидантное регулирование окислительных процессов, что обусловлено способностью ингибиторов инактивировать разрушительное действие промежуточных продуктов окислительных процессов — перекисных соединений и радикалов.

Эффективность действия антиоксидантов зависит от механизма их действия, их структуры, а также от свойств среды и наличия других активных веществ. Вне поля зрения большинства исследователей остается громадный массив данных, свидетельствующих об абсолютной необходимости АФК для процессов жизнедеятельности. Так, при пониженном содержании в атмосфере супероксидных радикалов животные и человек заболевают, а при длительном их отсутствии гибнут. А значит высокая реакционная способность  $O_2^{\bullet-}$  может играть не только негативную, но и позитивную роль, обеспечивая защитную реакцию организма от внешних воздействий (ингибирование фагоцитоза). Остаются неясными причины и высокой терапевтической эффективности таких сильных оксидантов, как озон, перекись водорода и анион-радикал кислорода при почти полном отсутствии побочных эффектов [4].

Таким образом, многочисленные эмпирические данные входят в противоречие со сложившейся в классической биохимии схемой, в рамках которой АФК видятся лишь как сверхактивные химические частицы, которые могут нарушать стройный ход нормальных биохимических процессов. В этой связи актуальное значение приобретает изучение роли супероксиданона в процессах радикально-цепного окисления, где его функция как медиатора остается практически не исследованной. Нами ранее установлено, что супрамолекулярные системы  $\text{KO}_2$  — краун-полиэфир проявляют ингибирующее действие в процессах радикально-цепного окисления [5, 6]. Показано, что антиоксидантные свойства системы в выбранных условиях определяются присутствием в смеси анион-радикала кислорода и зависят от его концентрации. Однако открытым остается вопрос о влиянии природы катиона в составе комплекса, как на кинетику комплексообразования, так и на антиоксидантные свойства супрамолекулярной системы.

В качестве модельного процесса было выбрано иницированное азодиизобутиронитрилом жидкофазное окисление кумола [7]. Реакционной средой служил диметилсульфоксид, в котором хорошо растворяются все компоненты изучаемой смеси и тем самым наиболее корректно обеспечивается возможность исследования закономерностей этой реакции, но с участием анион-радикала в гомофазных условиях.

За кинетикой окисления следили газовольюмометрически, измеряя количество поглощенного кислорода при постоянной температуре  $75^\circ\text{C}$  и постоянном парциальном давлении кислорода 760 мм. рт. ст. на установке, описанной в [8]. Исследование проводилось в кинетической области, где скорость реакции не зависит от скорости перемешивания. По кинетическим кривым графически определяли величину периода индукции, путем экстраполяции прямолинейных участков кинетической кривой до их пересечения, затем из точки пересечения опускали перпендикуляр на ось абсцисс и определяли значение периода индукции как величину отрезка, отсекаемого на оси времени.

В работе использовались азодиизобутиронитрил (АИБН), хлорбензол, кумол, диметилсульфоксид (ДМСО), очищенные по методикам, описанным в [9], 18-краун-6-полиэфир в виде комплекса с ацетонитрилом, который был очищен, как описано в [10], и аскорбиновая кислота (АК) ФС 42-2668-89 с удельным вращением  $+20,9 \pm 0,4$ . Супероксид-анион получали в среде диметилсульфоксида по реакции комплексообразования супероксида калия ( $\text{KO}_2$ ) с краун-эфирами, описанной в литературе [11–13]. Концентрация кумола в реакционной смеси составляла 3,59 моль/л, АИБН— $2,00 \cdot 10^{-2}$  моль/л.

Реакции комплексообразования  $\text{KO}_2$  с краун-эфирами было отдано предпочтение как удобному способу получения супероксид-аниона (рис. 1).

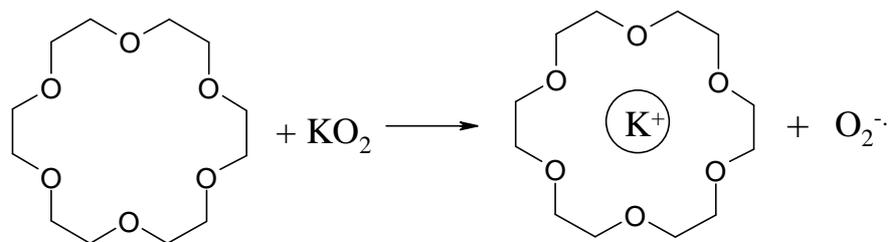
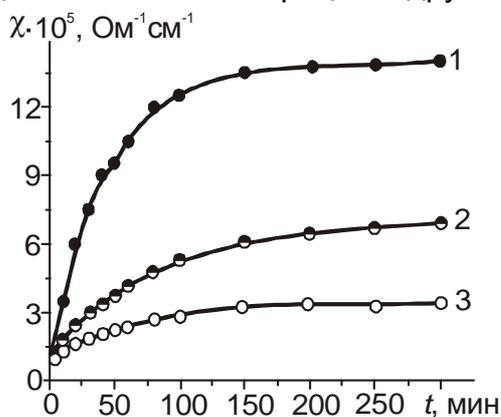


Рис. 1. Реакция комплексообразования  $\text{KO}_2$  с 18-краун-6-полиэфиром

Электрохимически генерированный  $\text{O}_2^{\bullet -}$  имеет четкий максимум поглощения при 249 нм, соответствующий свободному анион-радикалу, с

коэффициентом экстинции  $1760 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$  [11]. Нами в условиях реакции электрохимического восстановления кислорода по методике, описанной в работе [13], получен  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , спектральные характеристики которого соответствуют литературным [13]. В случае получения  $\text{O}_2^{\cdot-}$  по реакции комплексообразования также зарегистрировано появление полосы с четким максимумом поглощения при указанной длине волны [11]. Кроме того показано, что при переходе от одного способа генерации к другому активность анион-радикала по отношению

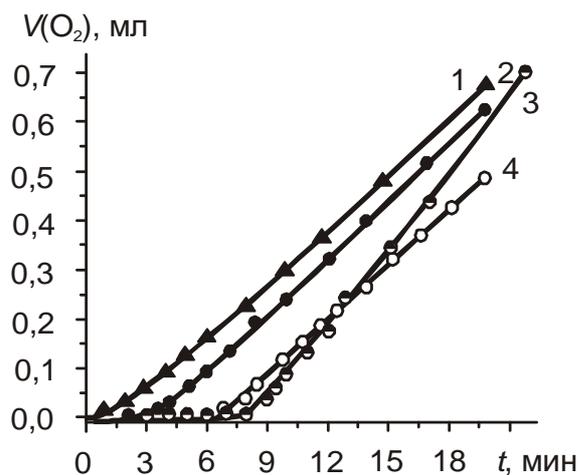


**Рис. 2.** Зависимости удельной электропроводности  $\chi$  от времени при взаимодействии  $\text{KO}_2$  с краун-полиэфирами: 1 – дибензо-24-краун-8, 2 – бензо-15-краун-5, 3 – 18-краун-6;  $[\text{KO}_2^{\cdot-}\text{краун-полиэфир}] = 1 \cdot 10^{-3}$  моль/л, ДМСО,  $25^\circ\text{C}$

к биологическим субстратам не меняется. Поэтому после установления равновесия растворы  $\text{KO}_2$  с краун-эфирами можно использовать как наиболее оптимальный источник анион-радикала кислорода. Следует отметить тот факт, что в работе использованы равновесные растворы, для которых время достижения равновесия оценивалось аналогично получению  $\text{O}_2^{\cdot-}$  по реакции  $\text{KO}_2$  с краун-полиэфирами методом измерения электропроводности (рис. 2). Как видно из приведенных на рисунке данных, время получения растворов с равновесными концентрациями для различных краунов различно, при этом кинетические закономерности процесса сохраняются.

С целью определения влияния природы катиона на процесс радикально-цепного окисления кумола в присутствии вышеописанной супрамолекулярной системы нами использованы различные краун-эфиры для приготовления рабочего раствора  $\text{KO}_2$  – краун – ДМСО. Показано, что замена крауна в составе комплекса не меняет характер кинетической кривой — во всех случаях имеет место эффект торможения процесса, но величина периода индукции определяется не только концентрацией комплекса [5]. Полученные зависимости (рис. 3) свидетельствуют о том, что эффективность действия комплекса связана и с природой краун-полиэфира.

Результаты дальнейшего анализа непосредственно антиоксидантных свойств супрамолекулярной системы с различными краунами в составе комплекса для реакции радикально-цепного окисления кумола приведены в (табл.1). Очевидно, что во всех рассмотренных случаях имеет



**Рис. 3.** Окисление кумола в присутствии разных супрамолекулярных систем, содержащих анион-радикал кислорода:

1 – без системы, 2 – дибензо-24-краун-8, 3 – бензо-15-краун-5, 4 – 18-краун-6;

$[\text{АИБН}] = 2,00 \cdot 10^{-2}$  моль/л,  $[\text{кумол}] = 3,59$  моль/л,  $75^\circ\text{C}$

место тормозящее действие комплекса, степень которого можно оценить через величину периода индукции. Совместное рассмотрение всех характеристик изучаемого процесса, а именно, приведенных в этой же таблице значений скорости поглощения кислорода системой после выхода из периода индукции, энергии активации и величины периода индукции, позволяет отдать предпочтение 18-краун-6-полиэфиру, если перед исследователем стоит задача усилить антиоксидантные свойства системы. Кроме того, использование этого крауна целесообразно еще по двум показателям — результатам электрохимического эксперимента (рис.2) и возможности использования дополнительного метода кинетических измерений — УФ спектроскопию.

**Таблица 1** Кинетические параметры окисления смеси кумол – ДМСО – АИБН – супрамолекулярная система в зависимости от структуры краун-эфира

Супрамолекулярная система	$t$ , мин	$W \cdot 10^6$ , моль·л <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	$E_A$ , кДж·моль <sup>-1</sup>
Дибензо-24-краун-8	3,25	1,96	17,97
Бензо-15-краун-5	6,50	2,92	35,96
18-краун-6	8,25	2,07	44,07

Примечание:  
 $t$  – величина периода индукции;  
 $W$  – скорость поглощения кислорода системой после выхода из периода индукции;  
 $E_A$  – энергия активации;  
 [АИБН] =  $2,00 \cdot 10^{-2}$  моль/л, [кумол] = 3,59 моль/л, 75°C.

Таким образом показано, что супрамолекулярная система, содержащая анион-радикал кислорода, проявляет ингибирующее действие в процессах радикально-цепного окисления, причем эффект торможения зависит от структуры крауна в составе комплекса.

Проведенные исследования позволяют выбрать оптимальный режим и структуру комплекса — источника анион-радикала кислорода в зависимости от задачи и целей эксперимента. Сам факт ингибирования имеет не только существенное значение при изучении роли активных форм кислорода в биохимических и химических процессах, которые идут с участием супероксид-аниона [14–15], но и принципиально важен при решении вопроса о механизме действия полифункциональных антиоксидантов — ингибиторов радикально-цепных превращений, т.к. последние сами взаимодействуют с кислородом и его активными формами.

### Литература

1. Frimer A.A., Strul G., Gottlieb H.E. // J. Org. Chem. — 1995. — № 60. — С. 4521.
2. Кузнецова Н.А., Каляя О.Л. // Рос. хим. журн. — 1998. — Т. 42, № 5. — С. 36.
3. M.P.Bradshaw, V.Cheyner, G.R.Scollary, P.D.Prenzler // J. Agric. Food Chem. — 2003. — Vol. 51. — P. 4126–4132.
4. Frimer A.A., Strul G., Gottlieb H.E. // J. Org. Chem. — 1995. — № 60. — С. 4521.
5. Ефимова И.В., Помещенко А.И., Касянчук М.Г. // Вісник Донецького університету, Сер. А: Природничі науки. — 2001. — Вип. 1. — С. 179.
6. Смирнова О.В., Ефимова И.В., Опейда И.А. // Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія. — 2009. — №12(144). — С. 98–101.
7. Опейда И.А., Кучер Р.В. // Укр. хим. журн. — 1970. — Т. 36. — С. 1040.
8. Эмануэль Н.М., Заиков Г.Е., Майзус З.К. Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений. — М.: Наука, 1973. — 297 с.
9. Wilfred L.F. Armarego, Christina L.L. Chai. Purification Of Laboratory Chemicals. Elsevier Science. — 2003. — 608 p.

10. Хираока М. Краун-соединения. Свойства и применение. — М.: Мир, 1986. — 363 с.
11. Ефимова И.В., Опейда И.А. // ЖОХ. — 2000. — Т. 70, вып. 2. — С. 286.
12. Ефимова И.В., Помещенко А.И., Опейда И.О. // ЖОХ. — 2004. — Т.74. — Вып.7. — С. 1100.
13. Ефімова І., Помещенко О. // Донецький вісник наук. тов. ім. Шевченка, Цикл природничих наук: Хімія. — 2002. — Т. 2. — С. 155.
14. Афанасьев И.Б. // Успіхи хімії. — 1986. — Т. 48, № 6. — С. 977.
15. Афанасьев И.Б., Куприянова Н.С., Грабовецкий В.В. // ЖОХ. — 1986. — Т. 56, № 6. — С. 1326.

© Ефимова И.В., 2011

Надійшла до редколегії 28.12.2010 г.

УДК 547.57

**В.И. Рыбаченко, Н.С. Илькевич, Р.А. Макарова, К.Ю. Чотий, Л.В. Гребенюк** (ИнФОРУ им. Л.М.Литвиненко НАН Украины)

### СТРУКТУРА И СОСТОЯНИЕ В РАСТВОРАХ АЛЬДИМИНОВ ГОССИПОЛА

*Изучено строение и состояние в растворах трех альдиминов госсипола, два из которых являются новыми соединениями. Показано, что на таутомерные равновесия основания Шиффа с 3-амино-5-метилизоксазолом, в отличие от других известных иминов госсипола, оказывает существенное влияние растворитель. Структуры изученных соединений рассчитаны с помощью квантово-химического метода РМЗ.*

*Ключевые слова: госсипол, альдимины,  $^1\text{H}$  ЯМР, таутомерия, квантово-химический расчет.*

Полифенолы растительного происхождения давно и интенсивно исследуются и как химически, и как биологически значимые объекты. Среди их огромного разнообразия (феноловые кислоты, катехины, флаванолы и др.) выделяется желтый пигмент хлопка госсипол (2,2'-бис(8-формил-1,6,7-тригидрокси-5-изопропил-3-метилнафтален)). Связано это не с особенностями молекулярной структуры, подвергающейся дальнейшей химической функционализации, а скорее с ее различными биологическими проявлениями, где достаточно отметить лишь уникальное влияние госсипола на репродуктивную функцию [1]. Вместе с тем использование самого госсипола в фармации ограничено из-за токсичности, носителем которой рассматривают альдегидные группы [2]. Поэтому сейчас значительные усилия направляются на синтез различных производных этого полифенола с тем, чтобы, уменьшив токсичность, не только сохранить полезные свойства базовой структуры, но и усилить их и разнообразить. Уже показано, что альдимины госсипола (имино-производные) более дружелюбны по отношению к культурам клеток. Среди них найдены соединения, которые *in vitro* угнетают размножение вирусов, раковых клеток, активны как инсектициды [3–5].

В данной работе изучена структура и таутомерные равновесия в растворах трех имино-производных госсипола, два из которых (GDТА и GAMI) синтезированы впервые. Они представлены на рисунке 1.