

18. Лобачев В.Л. Кинетика окисления диэтилсульфида в системе $V(OH)_3 - H_2O_2/H_2O$ / В.Л. Лобачев, Г.П. Зимцева, Я.В. Матвиенко, Е.С. Рудаков // Теорет. и эксперим. химия. — 2007. — Т. 43, № 1. — С.38–42.

19. Савелова В. А. Нуклеофильная реакционная способность пероксигидрокарбонат- и пероксокарбонат-ионов по отношению к 4-нитрофенилдиэтилфосфонату / В.А. Савелова, Ю.С. Садовский, Т.М. Соломойченко, Т.М. Прокопьева, В.В. Космынин, Ж.П. Пискунова, К.А. Бантон, А.Ф. Попов // ТЭХ. — 2008. — Т. 44, № 2. — С. 98–104.

20. Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии. / Под ред. К.Л. Мителла. — М.: Мир, 1980. — 598 с.

21. Вахитова Л.Н. Нуклеофильная реакционная способность пероксид-аниона в водно-спиртовых растворах в присутствии детергентов / Л.Н. Вахитова, А.В. Скрыпка, К.В. Богуцкая, Н.А. Таран, А.Ф. Попов // Теорет. и эксперим. химия. — 2007. — Т. 43, № 6. — С. 358–363.

22. Симаненко Ю.С. Мицеллярные эффекты катионных детергентов в реакциях расщепления субстратов-экотоксикантов гидроксид-ионом / Ю.С. Симаненко, А.Ф. Попов, Т.М. Прокопьева, Е.А. Карпичев, И.А. Белоусова, В.А. Савелова // ТЭХ. — 2002. — Т. 38, № 4. — С. 238–244.

23. Вахитова Л.Н. Кинетические закономерности мицеллярного катализа в реакции дефосфорилирования пероксид-анионом / Л.Н. Вахитова, К.В. Матвиенко, А.В. Скрыпка, Н.А. Таран, Н.Г. Разумова, А.Ф. Попов, В.А. Савелова // ЖОрХ. — 2009. — Т. 45. — Вып. 8. — С. 1143–1151.

24. Pizer Richard Peroxoborates. Interaction of boric acid and hydrogen peroxide in aqueous solution / Pizer Richard, Tihal Cheryl. // Inorg. Chem. — 1987. — Vol. 26, № 21. — P. 3639–3642.

© Вахитова Л.Н., Матвиенко К.В.,
Лахтаренко Н.В., Таран Н.А., Скрыпка А.В., Попов А.Ф., 2011

Надійшла до редколегії 11.11.2010

УДК 547.728.1'892'23

А.Б. Ересько, В.С. Толкунов, С.В. Толкунов (ИнФОУ им. Л.М. Литвиненко НАН Украины)

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-R-8-МЕТИЛ-1-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)-3,5-ДИГИДРО-4Н-[1]БЕНЗОФУРО[2,3-D][1,2]ДИАЗЕПИН-4-ОНОВ

Синтезирована серия неизвестных ранее 3-R-8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4Н-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-онов взаимодействием 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4Н-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-она с алкилирующими реагентами типа алкил – и фенацилгалогенидов.

Ключевые слова: 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4Н-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-оны, алкилирование, алкилгалогениды, фенацилгалогениды, молекулярное моделирование, PM6, B3LYP/6-31G(d,p).

В последнее время вещества, которые могут связываться с АМРА (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолопропионат)-рецепторами, привлекают внимание исследователей как новые лекарственные средства для лечения ряда таких нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний как эпилепсия, депрессия, рассеянный склероз, возрастные нарушения памяти [1–3]. Среди различных типов лигандов АМРА-рецепторов особый интерес вызывают так называемые негативные аллостерические модуляторы [4,5], основные представители которых относятся к классу 2,3-бензодиазепинов (рис. 1): (R)-1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5Н-2,3-бензодиазепин

(GYKI-52466) [6], (R)-1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилендиокси-4,5-дигидро-2,3-бензодиазепин (Talampanel), 1-(4-аминофенил)-3,5-дигидро-4H-2,3-бензодиазепин-4-он (CFM-2) [7].

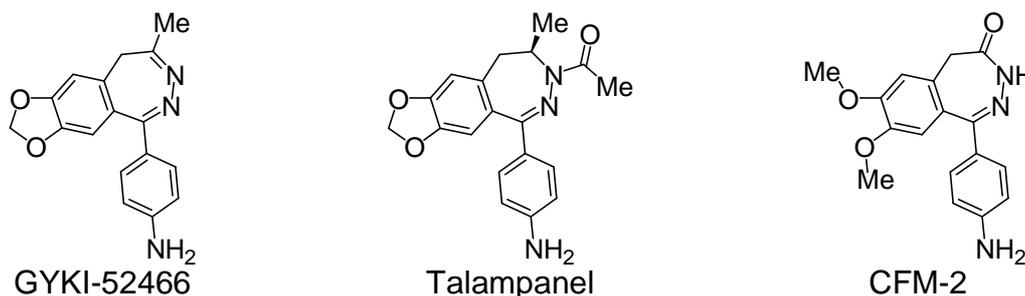


Рис. 1. Представители негативных модуляторов AMPA-рецепторов

На основе систематических исследований 3-D структуры широкого ряда производных 2,3-дiazепинов с известной биологической активностью предложена модель фармакофора, который обеспечивает эффективное связывание с активным центром AMPA-рецептора [7]. Для взаимодействия с AMPA лиганд должен содержать в своей структуре как минимум два гидрофобных центра, один ароматический фрагмент и один акцептор водородной связи.

В соответствии с указанной моделью для бензофуоро-2,3-дiazепин-4-она гидрофобный центр представлен бензофурановым фрагментом, ароматический центр — 4-метил-фенильным заместителем в положении 1 diaзепинового кольца, акцептор водородной связи — амидный фрагмент. Если дальнейшая модификация этой базовой структуры будет сопровождаться сохранением указанных особенностей, можно ожидать высокую биоактивность новых соединений на ее основе.

Предлагаемая в данной работе концепция структурной оптимизации базового diaзепинона заключается в следующем: неизменный 4-метил-фенильный заместитель и бензофурановый фрагмент, и одновременное введение в diaзепиновое кольцо липофильного фрагмента (N-алкильных и N-ацильных функциональных групп). Тем самым мы оптимизируем 3-D структуру акцептора водородной связи, увеличиваем липофильность соединения, что в совокупности должно обеспечить его биоактивность.

Целью данной работы является исследование путей синтеза новых фармацевтически ценных N-замещенных 2,3-diazепинов на основе 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]diazепин-4-она, а также изучение влияния заместителей на геометрию и электронное строение diaзепинонового кольца.

Результаты и обсуждение

Исходный 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]diazепин-4-он (1) получен циклизацией метилового эфира 2-(4-метилфенил)-6-метилбензофуран-3-уксусной кислоты гидразин гидратом [8]. Для установления оптимальных условий введения в diaзепиновое кольцо липофильного заместителя в третье положение в работе использовали алкилирующие реагенты с различной реакционной способностью. Для получения N-алкильных производных использовали соответствующие галогеналканы. 4-Метокси фенацилбромид и N-хлороацетил пирролидин обладающие более высокой реакционной способностью, позволяют получить N-ацильные производные базового diaзепин-4-она.

Взаимодействие 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4*H*-[1]бензофуоро[2,3-*d*][1,2]дiazепин-4-она (**1**) с 4-метокси фенацилбромидом и *N*-хлороацетил пирролидином происходит в присутствии поташа в среде диметилформаида (метод В). Реакционная способность галогеналканов существенно ниже. Поэтому их использование будет оптимальным в системе диметилсульфоксид / водный раствор гидроокиси натрия с применением катализатора межфазного переноса — тетрабутиламмоний бромида (метод А).

Данный подход позволяет получать *N*-замещенные производные 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4*H*-[1]бензофуоро[2,3-*d*][1,2]дiazепин-4-она с выходами до 98 % и спектроскопической чистотой.

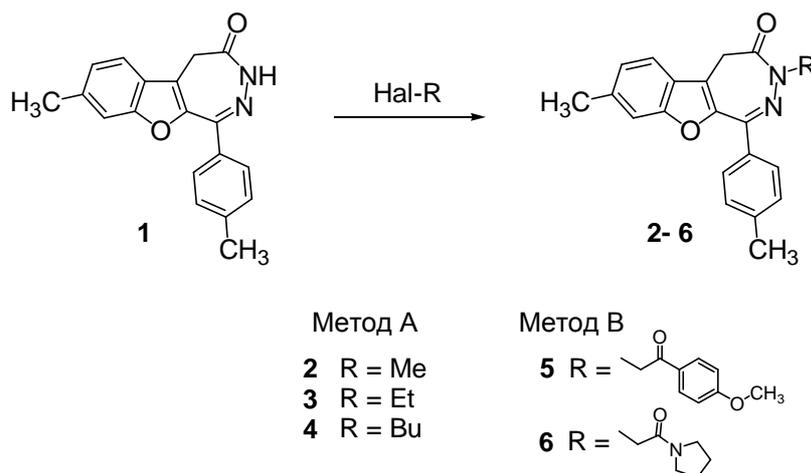


Схема 1

Молекулярная геометрия и параметры электронного строения diaзепинов **1-6** исследованы квантово-химически. Оптимизация молекулярной геометрии объектов выполнена с помощью программного пакета MORAC2009 [9] полуэмпирическим методом PM6 [10] с использованием RHF-гамильтониана. При оптимизации структурных элементов объектов использовали процедуру Eigenvector Following. Параметры молекулярной геометрии рассчитаны с граничной нормой градиента 0,01. Также с помощью комплекса Gaussian03 [11] рассчитаны параметры молекулярной геометрии diaзепинов методом B3LYP [12-14] с базисным набором 6-31G(d,p). Полученные таким образом стационарные точки были определены как минимумы (со всеми реальными частотами) путем вычисления аналитических гармонических колебательных частот на уровне B3LYP/6-31G(d,p).

На рисунке 2 представлена схема обозначения атомов основных структурных фрагментов diaзепинов, а на рисунке 3 — полученная методом B3LYP/6-31G(d,p) 3-D-модель соединения **2**. Параметры молекулярной геометрии и электронной структуры соединений **1-6** представлены в таблице 1, энергетические характеристики и параметры электронного строения — в таблице 2.

Конфигурация бензофуранового фрагмента diaзепинов **1-6** является планарной. Плоскость бензольного кольца 4-метилфенильного заместителя ориентирована под углом 40 – 50 ° к плоскости diaзепинового фрагмента (торсионный угол N(2)-C(1)-C(1')-C(2') в Таблице 1). Таким образом, структурная модификация исходного diaзепинона **1** в положении 3 diaзепинового кольца не влияет на конфигурацию и взаимное расположение бензофуранового и 4-метил-фенильного фрагментов, но приводит к изменению конформации самого diaзепинового цикла.

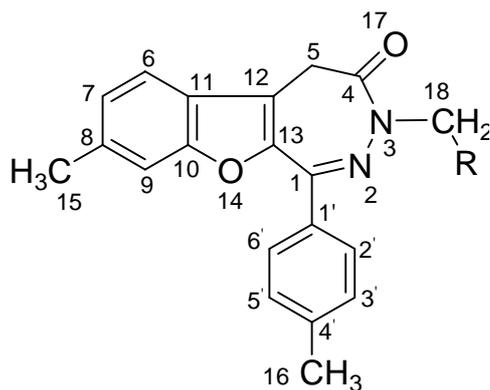


Рис. 2. Схема обозначения атомов основных структурных фрагментов diazepинов 2-6

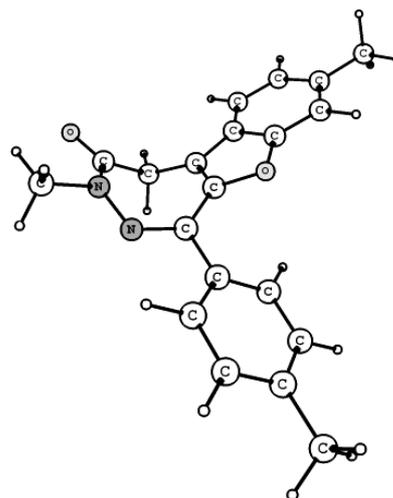


Рис. 3. Равновесная конфигурация diazepинона 2, полученная методом B3LYP/6-31G(d,p)

Таблица 1. Параметры молекулярной геометрии diazepинонового фрагмента соединений 1-6, полученные методом PM6

параметр	1	2	3	4	5	6
C(1)-N(2), Å	1,310	1,311	1,311	1,310	1,311	1,310
N(2)-N(3), Å	1,357	1,358	1,359	1,357	1,365	1,357
N(3)-C(4), Å	1,424	1,426	1,431	1,428	1,426	1,447
C(4)-O(17), Å	1,216	1,216	1,215	1,216	1,219	1,210
C(4)-C(5), Å	1,512	1,516	1,518	1,516	1,514	1,515
N(3)-C(18), Å	-	1,498	1,511	1,509	1,494	1,496
C(5)-C(12), Å	1,475	1,474	1,473	1,474	1,474	1,473
C(1)-N(2)-N(3), °	126,08	126,47	126,28	127,09	125,84	126,66
N(2)-N(3)-C(4), °	133,99	132,27	131,11	131,95	131,23	131,18
N(3)-C(4)-C(5), °	121,02	120,29	120,68	120,02	120,68	119,63
C(4)-C(5)-C(12), °	113,73	113,07	117,74	112,67	113,27	112,89
C(1)-N(2)-N(3)-C(4), °	-21,97	25,8	31,9	20,4	34,9	28,4
N(2)-N(3)-C(4)-C(5), °	-9,38	8,9	3,3	15,4	-0,9	8,7
N(2)-N(3)-C(4)-O(17), °	174,99	-175,0	-178,4	-169,9	177,2	-171,8
C(1)-N(2)-N(3)-C(18), °	-	-158,5	-164,1	-155,9	-158,9	-171,5
C(18)-N(3)-C(4)-O(17), °	-8,01	9,5	18,3	6,3	11,9	29,0
N(2)-C(1)-C(1')-C(2'), °	-49,7	-40,7	-39,9	-40,5	-33,7	47,2

Таблица 2. Энергетические характеристики и параметры электронного строения diazepинонов 1-6, полученные методом PM6

параметр	1	2	3	4	5	6
ΔH^0 , кДж·моль ⁻¹	11,53	19,89	-10,515	-51,73	-175,65	-166,27
$E_{\text{ВЗМО}}$, eV	-8,775	-8,572	-8,567	-8,551	-8,710	-8,692
$E_{\text{НВМО}}$, eV	-0,930	-0,841	-0,794	-0,815	-0,959	-0,884
IP, eV	8,77	8,572	8,567	8,551	8,710	8,692
μ , Д	4,377	3,426	3,206	3,176	6,560	5,884
$q(\text{C}_1)$, e	0,06	0,06	0,06	0,06	0,10	0,07
$q(\text{N}_2)$, e	-0,13	-0,14	-0,14	-0,13	-0,16	-0,16
$q(\text{N}_3)$, e	-0,36	-0,24	-0,28	-0,28	-0,24	-0,25
$q(\text{C}_{18})$, e	-	-0,26	-0,02	-0,06	-0,25	-0,22
$q(\text{C}_4)$, e	0,58	0,57	0,58	0,58	0,58	0,60
$q(\text{C}_5)$, e	-0,39	-0,39	-0,39	-0,39	-0,39	-0,39
$q(\text{O}_{14})$, e	-0,25	-0,24	-0,21	-0,24	-0,24	-0,26
$q(\text{O}_{17})$, e	-0,50	-0,51	-0,51	-0,51	-0,53	-0,47

Рассчитанная величина дипольного момента увеличивается в ряду исследуемых diazepinov $4 < 3 < 2 < 1 < 6 < 5$. Следует отметить, что введение алкильных заместителей в положение 3 diazepinonovogo кольца соединения **1** приводит к уменьшению суммарного дипольного момента, а фенацильные заместители — к его увеличению. Природа заместителя слабо влияет на величину рассчитанного потенциала ионизации (IP) полученных производных (Таблица 2).

Экспериментальная часть

Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance II 400 (400 МГц) – растворитель DMSO- D_6 , внутренний стандарт - тетраметилсилан.

Метод получения 3-R-8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazepин-4-онов (**2-6**)

Метод А: Растворяют исходный 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazepин-4-он (1 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл), добавляют раствор гидроксида натрия (5.5 ммоль) в воде (3 мл), тетрабутиламмоний бромид (0.1 ммоль) и соответствующий алкил галогенид (1.3 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 10-12 часов. Продукт, выпавший из реакционной массы, фильтруют, промывают хорошо водой, сушат.

Метод Б: Растворяют исходный 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazepин-4-он (1 ммоль) в диметилформамиде (3 мл), добавляют поташ (1.3 ммоль) и соответствующий алкилирующий реагент (1.3 ммоль). Реакционную массу перемешивают при 80 °C 6 часов, охлаждают, разбавляют водой (20 мл). Выпавший продукт фильтруют, промывают хорошо водой, сушат.

3,8-диметил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazepин-4-он (**2**)

Алкилирующий реагент: метилйодид

Выход: 62 %, т.пл. 190-192 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 2.43 (с, 3H, 4'-CH₃), 2.51 (с, 3H, 8-CH₃), 3.46 (с, 3H, N-CH₃), 3.65 (с, 2H, CH₂), 7.18 (д, 1H, $J = 8$ Hz, H-7), 7.24 (д, 2H, $J = 8$ Hz, H-3',5'), 7.33 (с, 1H, H-9), 7.65 (д, 2H, $J = 8$ Hz, H-2',6'), 7.71 (д, 1H, $J = 8$ Hz, H-6). C₂₀H₁₈N₂O₂, вычислено (%): C 75.45; H 5.70; N 8.80; O 10.05; найдено (%): C 75.38; H 5.74; N 8.72.

3-этил-8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazepин-4-он (**3**)

Алкилирующий реагент: этилбромид

Выход: 55 %, т.пл. 122-124 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 1.26 (т, 3H, $J = 8$ Hz, N-CH₂-CH₃), 2.44 (с, 3H, 4'-CH₃), 2.51 (с, 3H, 8-CH₃), 3.61 (с, 2H, CH₂), 3.92 (квт, 2H, $J = 8$ Hz, N-CH₂-CH₃), 7.18 (д, 1H, $J = 8$ Hz, H-7), 7.24 (д, 2H, $J = 8$ Hz, H-3',5'), 7.33 (с, 1H, H-9), 7.66 (д, 2H, $J = 8$ Hz, H-2',6'), 7.71 (д, 1H, $J = 8$ Hz, H-6). C₂₁H₂₀N₂O₂, вычислено (%): C 75.88; H 6.06; N 8.43; O 9.63; найдено (%): C 75.80; H 6.12; N 8.38.

3-бутил-8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazepин-4-он (**4**)

Алкилирующий реагент: бутилбромид

Выход: 93 %, т.пл. 100-101 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 0.93 (т, 3H, $J = 8$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.30 (гепт, 2H, $J = 8$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.65 (пент, 2H, $J = 8$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.43 (с, 3H, 4'-CH₃), 2.51 (с, 3H, 8-CH₃), 3.60 (с, 2H, CH₂), 3.90 (т, 2H, $J = 8$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 7.18 (д, 1H, $J = 8$ Hz, H-7), 7.23 (д, 2H, $J = 8$ Hz, H-3',5'), 7.32 (с, 1H, H-9), 7.65 (д, 2H, $J = 8$ Hz, H-2',6'), 7.70 (д, 1H, $J = 8$ Hz, H-

6). $C_{23}H_{24}N_2O_2$, вычислено (%): С 76.64; Н 6.71; N 7.77; О 8.88; найдено (%): С 76.60; Н 6.8; N 7.73.

3-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4Н-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-он (5)

Алкилирующий реагент: 4-метокси фенацилбромид

Выход: 98 %, т.пл. 88-90 °С, 1H ЯМР (δ, м.д.): 2.41 (с, 3Н, 4'-CH₃), 2.52 (с, 3Н, 8-CH₃), 3.78 (с, 2Н, CH₂), 3.86 (с, 3Н, O-CH₃), 5.26 (с, 2Н, N-CH₂), 6.96 (д, 2Н, J = 8 Hz, H-3',5'), 7.18 (д, 1Н, J = 8 Hz, H-7), 7.20 (д, 2Н, J = 8 Hz, H-3',5'), 7.35 (с, 1Н, H-9), 7.60 (д, 2Н, J = 8 Hz, H-2',6'), 7.73 (д, 1Н, J = 8 Hz, H-6), 7.94 (д, 2Н, J = 8 Hz, H-2',6'). $C_{28}H_{24}N_2O_4$, вычислено (%): С 74.32; Н 5.35; N 6.19; О 14.14; найдено (%): С 74.30; Н 5.40; N 6.15.

8-метил-1-(4-метилфенил)-3-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)-3,5-дигидро-4Н-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-он (6)

Алкилирующий реагент: N-хлороацетил пирролидин

Выход: 92 %, т.пл. 103-105 °С, 1H ЯМР (δ, м.д.): 1.86 (пент, 2Н, J = 8 Hz, N-CH₂-CH₂ (пирролидин)), 2.00 (пент, 2Н, J = 8 Hz, N-CH₂-CH₂ (пирролидин)), 2.42 (с, 3Н, 4'-CH₃), 2.51 (с, 3Н, 8-CH₃), 3.39 (т, 2Н, J = 8 Hz, N-CH₂-CH₂ (пирролидин)), 3.49 (т, 2Н, J = 8 Hz, N-CH₂-CH₂ (пирролидин)), 3.71 (с, 2Н, CH₂), 4.55 (с, 2Н, N-CH₂), 7.19 (д, 1Н, J = 8 Hz, H-7), 7.23 (д, 2Н, J = 8 Hz, H-3',5'), 7.34 (с, 1Н, H-9), 7.63 (д, 2Н, J = 8 Hz, H-2',6'), 7.72 (д, 1Н, J = 8 Hz, H-6). $C_{25}H_{25}N_3O_3$, вычислено (%): С 72.27; Н 6.06; N 10.11; О 11.55; найдено (%): С 72.22; Н 6.09; N 10.08.

Выводы

Разработаны удобные препаративные методики синтеза 3-R-8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4Н-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-онов взаимодействием 8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4Н-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-она с алкилирующими реагентами типа алкил- и фенацилгалогенидов. Получены равновесные конфигурации исходного diaзепинона и его производных в рамках полуэмпирического метода PM6 и DFT-метода B3LYP/6-31G(d,p). Показано, что структурная модификация diaзепинонового цикла ведет к изменению его конформации, но не влияет на взаимное расположение бензофуранового и фенильного фрагментов.

Литература

1. O'Neill, M.J. AMPA Receptor Potentiators: Application for Depression and Parkinson's Disease / M.J. O'Neill, J.M. Witkin // *Curr. Drug Targets*. — 2007. — Vol. 8. — № 5. — P. 603–620.
2. Lynch, G. Ampakines and the threefold path to cognitive enhancement / G. Lynch, C.M. Gall // *Trends in Neurosci*. — 2006. — Vol. 29, № 10. — P. 554–562.
3. Lynch, G. AMPA receptor modulators as cognitive enhancers / G. Lynch // *Curr. Opin. Pharmacol*. — 2004. — Vol. 4, № 1. — P. 4–11.
4. Григорьев В.В. Современные подходы к созданию стимуляторов памяти и когнитивных функций на основе лигандов AMPA-рецепторов / В.В. Григорьев, А.Н. Прошин, А.С. Кинзирский, С.О. Бачурин // *Успехи химии*. — 2009. — Т. 78. — № 5. — С. 524–534.
5. Szenazi, G. Pharmacology and prospective therapeutic usefulness of negative allosteric modulators of AMPA receptors / G. Szenazi, L.G. Harsing // *Drug Discovery Today. Therapeutic Strategies*. — 2004. — Vol. 1, № 1. — P. 69–76.
6. Sólyom, S. Non-competitive AMPA Antagonists of 2,3-Benzodiazepine Type / S. Sólyom, I. Tarnawa // *Curr. Pharm. Des*. — 2002. — Vol. 8, № 10. — P. 913–939.
7. Search for noncompetitive 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic acid receptor (AMPA) antagonists: synthesis, pharmacological properties, and computational studies / A. Chimirri, G. De Sarro, S. Quartarone [et. al] // *Pure Appl. Chem*. — 2004. — Vol. 76, № 5. — P. 931–939.
8. Ерьсько, А. Б. Конденсированные diaзепины. Синтез 1-арил-3,4-дигидро-5Н-бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-онов / А.Б. Ерьсько, В.С. Толкунов, С.В. Толкунов // *ХГС*. — 2010, № 9. — С. 1397–1403.

9. Stewart, J. J. P. MOPAC2009 [Electronic resource]: program / J. J. P. Stewart. — Colorado Springs : Stewart Computational Chemistry, 2009. — Mode of access: <http://openmopac.net>. — Title from the screen.
10. Stewart, J.J.P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements / J.J.P. Stewart // J. Mol. Modeling. — 2007. — Vol. 13. — P. 1173–1213.
11. Gaussian 03, Revision C.01. / Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. [et al.] // Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
12. Becke, A.D. A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories / A.D. Becke // J. Chem. Phys. — 1993. — Vol. 98. — P. 1372–1377.
13. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // J. Chem. Phys. — 1993. — Vol. 98. — P. 5648–5652.
14. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // Phys. Rev. B. — 1998. — Vol. 37. — P. 785–789.

© Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В., 2011

Надійшла до редколегії 06.01.2011

УДК 547.22:541.13:541.8:541.127

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

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКИСДАНТНОЙ И ПРООКИСДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОЦЕССАХ РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ОКИСЛЕНИЯ КУМОЛА

Газоволюмометрическим методом изучено действие витамина С в количестве $5 \cdot 10^{-3}$ — $3 \cdot 10^{-1}$ моль/л в процессе радикально-цепного окисления кумола.

Ключевые слова: радикально-цепное окисление, ингибитор, аскорбиновая кислота.

Аскорбиновая кислота — уникальное полифункциональное соединение, обладающее способностью обратимо окисляться и восстанавливаться, благодаря чему она принимает участие в важнейших энергетических процессах живой клетки, является признанным антиоксидантом и активным антидотом свободнорадикальных механизмов, протекание которых усиливается при патологических состояниях [1, 2]. Несомненно, участие аскорбиновой кислоты в процессах роста, вегетативной и репродуктивной дифференциации, в водном обмене, регуляции ферментативной активности, стимуляции реакций метаболизма, связанных с обменом нуклеиновых кислот и синтезом белка, в защитных реакциях растений [3, 4]. Принято считать, что свою защитную функцию он выполняет в водной фазе на поверхности мембран в отличие от липофильных соединений, таких как α -токоферол или витамин Е. Ранее [5, 6] нами показано, что витамин С проявляет антиоксидантные свойства как в водной, так и в органической фазе. С этой точки зрения интересует совместное действие аскорбиновой кислоты и биологически активных веществ в процессах радикально-цепного окисления.