

© Єфтенська Р.І., Лявинець О.С., Малецька С.П., 2014

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці

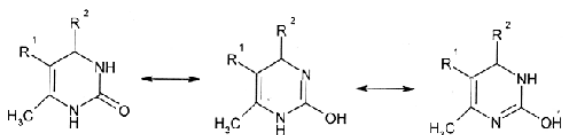
АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-2(1H)-ОНУ

Газометричним методом досліджена антиоксидантна здатність деяких похідних дигідропіримідин-2-ону, синтезованих за трикомпонентною циклоконденсацією (реакція Біджинеллі), у яких фенольний фрагмент відсутній, у сечовинному фрагменті один або обидва атоми Гідрогену заміщені на метильну групу, і які мають різні за природою замісники в бензеновому і дигідропіримідиноновому циклі. Доведено, що сечовинний фрагмент у дигідропіримідиноновому циклі здатний обривати ланцюги. У бензеновому і дигідропіримідиноновому циклі електроноакцепторні замісники посилюють, а електронодонорні – послаблюють антиоксидантні властивості цих речовин. Наявність фосфонієвого угруповання у 6-му положенні дигідропіримідинонового циклу призводить до втрати інгібіторних властивостей.

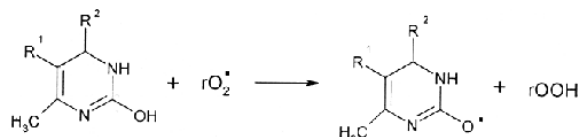
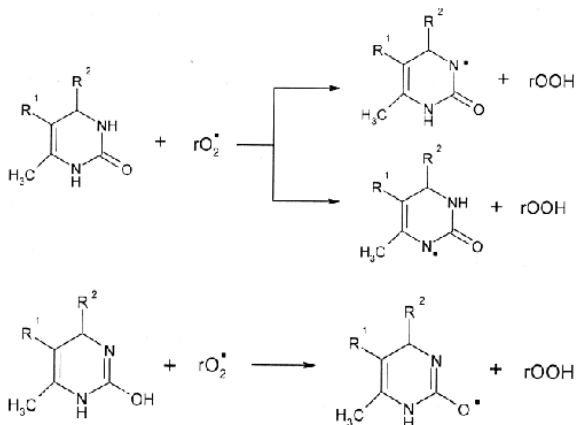
Ключові слова: реакція Біджинеллі, похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, антиоксидантні властивості, період індукції, швидкість поглинання кисню, обрив ланцюгів.

3,4-Дигідропіримідин-2(1H)-они та їх похідні володіють широким спектром біологічної активності [1]. Уведення до молекули 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону фрагмента фенолу з просторово екранованою гідроксильною групою надає сполукам антиоксидантних властивостей. Антиоксидантна активність такого типу сполук досліджена в роботах [2, 3].

Для дигідропіримідинонового циклу характерна лактам-лактимна таутомерія:



При взаємодії таких речовин з пероксидними радикалами в умовах рідиннофазного окиснення утворюються менш реакційно здатні вільні радикали за рахунок стабілізації неспареного електрона подвійним зв'язком (за типом алільного радикала) [4]:



З огляду на це в роботах [2, 3] висловлено припущення, що саме такими взаємодіями з вільними радикалами зумовлена антиоксидантна активність дигідропіримідинонового цикла.

Для перевірки такого припущення були синтезовані за реакцією Біджинеллі похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, в яких фенольний фрагмент відсутній, а в сечовинному фрагменті один або два атоми Гідрогену заміщені на метильний радикал (сполуки I-III). Методика синтезу цих сполук наведена у [2,3,5,6].

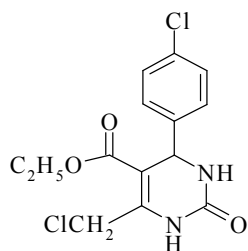
Для тестування антиоксидантної здатності одержаних сполук використовувалася модельна система рідиннофазного окиснення кумену за низьких температур [7].

За даних умов можлива реалізація двох механізмів антиоксидантної дії досліджуваних речовин [8]:

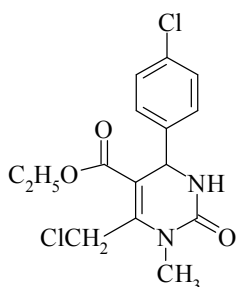
1) взаємодія з вільними радикалами з утворенням малоактивних радикалів, які не здатні продовжувати процес окиснення – обрив ланцюгів;

2) зменшення швидкості утворення радикалів під час розкладу гідропероксиду кумену (ГПК) як проміжного продукту окиснення.

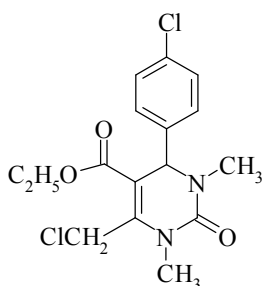
Кінетичні криві поглинання кисню при ініційованому окисненні кумену в присутнос-



4-(*n*-хлорфеніл)-5-етоксикарбоніл-6-хлоро-метил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (I)



1-метил-4-(*n*-хлорфеніл)-5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (II)



1,3-диметил-4-(*n*-хлорфеніл)-5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (III)

ті 4-(*n*-хлорфеніл)-5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону (I) наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, у присутності речовини (I) на кривих поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену з'являється період індукції, що вказує на інгібуючі властивості сполуки (I). Величина періоду індукції закономірно зростає зі збільшенням її концентрації.

Наявність періоду індукції свідчить, що речовина (I) взаємодіє з вільними радикалами з утворенням малоактивних радикалів In•, які не здатні продовжувати ланцюг (рівняння 1-4):

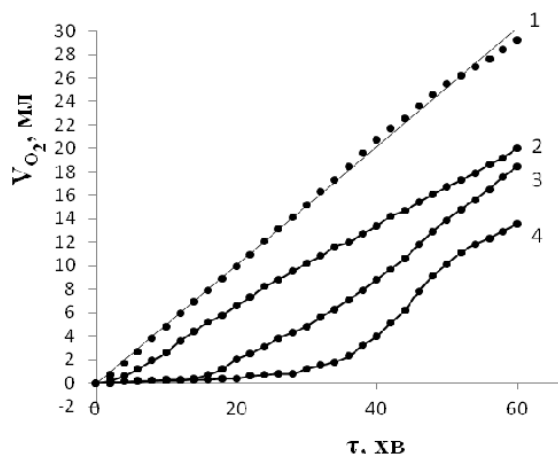
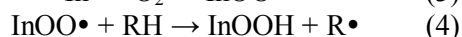
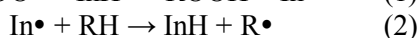


Рис. 1. Кінетичні криві поглинання кисню при ініційованому окисненні кумену в присутності 4-(*n*-хлорфеніл)-5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону (I).

1 – кумен без добавки

2 - [InH]=5 · 10⁻⁵ моль/л

3 - [InH]=1 · 10⁻⁴ моль/л

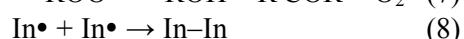
4 - [InH]=5 · 10⁻⁴ моль/л

V(кумену) = 10 мл, [AIBN] = 1 · 10⁻² моль/л,
T = 343 К

Після виходу з періоду індукції процес окиснення продовжується. З тангенсу кута нахилу кривих поглинання кисню у розвинутому процесі ініційованого окиснення кумену розрахована швидкість поглинання кисню, тобто швидкість окиснення (табл. 1).

Як видно з табл. 1, швидкість поглинання кисню під час окиснення кумену у присутності речовини (I) нижче такої величини за відсутності добавок. Це свідчить про часткову реалізацію другого механізму антиоксидантної дії (сповільнення розкладу ГПК).

Залежність тривалості періоду індукції від концентрації сполуки (I) наведена на рис. 2. У координатах $\tau_{\text{інд}} - \sqrt{C}$ вона стає лінійною (рис. 3), що свідчить про квадратичний обрив ланцюгів у даному процесі (рівняння 5-9):



Таблиця 1

Залежність тривалості періоду індукції та швидкості поглинання кисню від концентрації добавки під час ініційованого окиснення кумену.

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

Добавка	[добавка] 10^4 , моль/л	0	0,5	1,0	2,5	5,0	10,0
Речовина I	W_{O_2} , мл/хв	0,51	0,38	0,4	-	0,42	-
	$\tau_{\text{інд}}$, хв	0	5	16	-	27,5	-
Речовина II	W_{O_2} , мл/хв	0,51	0,41	0,37	-	0,32	0,33
	$\tau_{\text{інд}}$, хв	0	3	4	-	9	10
Речовина III	W_{O_2} , мл/хв	0,51	0,3	0,25	0,25	0,3	-
	$\tau_{\text{інд}}$, хв	період індукції відсутній					

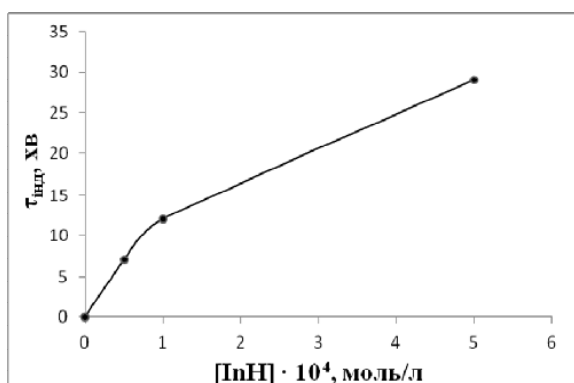


Рис. 2. Залежність тривалості періоду індукції від концентрації речовини (I).

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

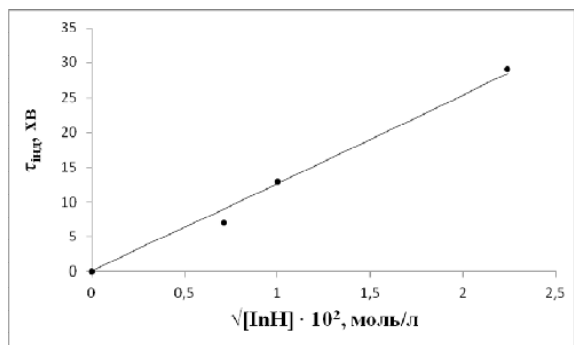


Рис. 3. Залежність тривалості періоду індукції від \sqrt{C} речовини I.

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

Уведення одного метильного замісника до атому Нітрогену у сечовинному фрагменті (сполука II) призводить до помітного зменшення тривалості періоду індукції порівняно з сполукою (I) (табл. 1). Швидкість поглинання кисню при ініційованому АІБН окисненні кумену у присутності речовини II також дещо знижується порівняно з речовиною (I) (табл. 1).

Уведення двох метильних радикалів у сечовинний фрагмент до двох атомів Нітрогену (сполука III) призводить до того, що період індукції повністю зникає, а швидкість поглинання кисню дещо знижується порівняно з речовинами (I) і (II).

Одержані результати дозволяють зробити однозначний висновок, що сечовинний фрагмент у піримідиноновому циклі здатний обривати ланцюг (за рахунок утворення стабільних радикалів) і тим самим проявляти антиоксидантні властивості. Крім того, у присутності речовин I-III швидкість поглинання кисню нижча, ніж у контрольному досліді (табл. 1), практично не залежить від концентрації добавки і дещо знижується у ряду:

$$I (W_{O_2 \text{ сеп}} = 0,40 \text{ мл/хв}) < \\ < II (W_{O_2 \text{ сеп}} = 0,35 \text{ мл/хв}) < \\ < III (W_{O_2 \text{ сеп}} = 0,27 \text{ мл/хв}).$$

Отже, продукти перетворення досліджуваних сполук у процесі окиснення кумену також володіють сповільнюючою дією.

Для речовини (II) залежність періоду індукції від її концентрації також є кривою лінійною (рис. 4), яка спрямляється у координатах $\tau_{\text{інд}} - \sqrt{C}$ (рис 5).

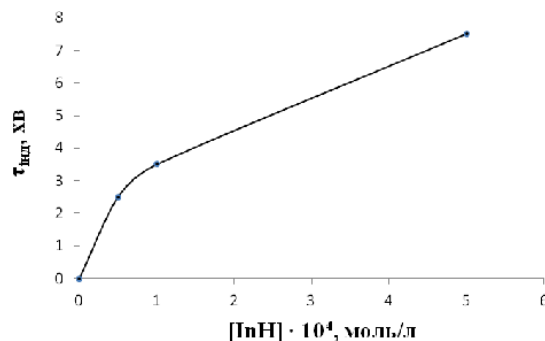


Рис. 4. Залежність тривалості періоду індукції від концентрації речовини (II).

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

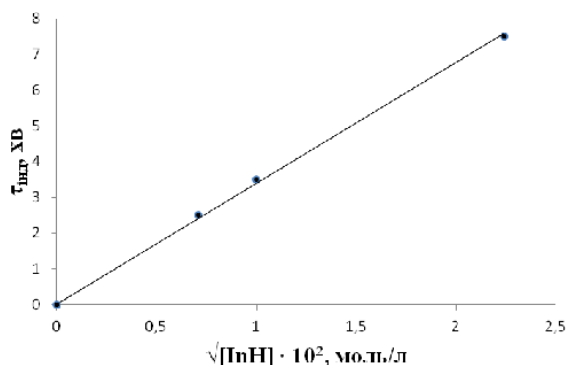


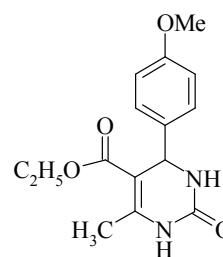
Рис. 5. Залежність тривалості періоду індукції від \sqrt{C} речовини (II).

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

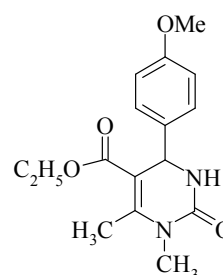
Далі досліджено вплив на антиоксидантну здатність природи замісника у бензеновому і піримідиноновому циклі, а також проведено порівняння антиоксидантної здатності піримідинонів і піримідинтіонів. З цією метою використані сполуки (IV) – (VI).

Результати наведені в табл. 2. Заміна атома хлору на метокси-радикал у бензеновому ядрі і хлорметильного радикала на метильний у піримідиноновому циклі (речовина IV) призводить до зниження антиоксидантної здатності порівняно з речовиною I (знижується тривалість періоду індукції) (табл. 2).

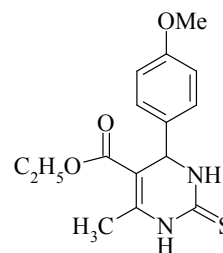
Період індукції у присутності речовини IV значно нижчий порівняно з речовиною I (табл. 1 і 2). Проте швидкість поглинання кисню в розвиненому процесі у присутності речовини (IV) дещо нижча, ніж у присутності речовини I. Звідси можна зробити висновок, що електронодонорні замісники у бензеновому і піримідиноновому циклі послаблюють, а електроноакцепторні – посилюють здатність похідних дигідропіримідинону до обриву ланцюгів.



4-(*n*-метоксифеніл)-5-етоксикарбоніл-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (IV)



1-метил-4-(*n*-метоксифеніл)-5-етоксикарбоніл-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он (V)



4-(*n*-метоксифеніл)-5-етоксикарбоніл-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-тіон (VI)

Таблиця 2

Залежність тривалості періоду індукції та швидкості поглинання кисню від концентрації добавки при ініційованому окисненні кумену.

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

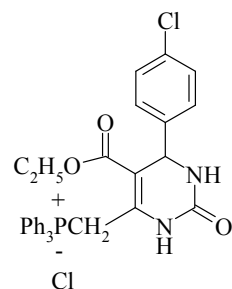
Добавка	[добавка] 10 ⁴ , моль/л	0	0,5	1,0	5,0
Речовина I	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,38	0,4	0,42
	τ _{інд} , хв	0	5	16	27,5
Речовина IV	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,30	0,30	0,27
	τ _{інд} , хв	0	2	6	10
Речовина V	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,36	0,30	0,29
	τ _{інд} , хв	0	3	6	11
Речовина VI	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,32	0,29	0,24
	τ _{інд} , хв	0	3	5,5	8

Наявність електродонорних замісників (метокси-групи у бензеновому циклі і метильної групи у піримідиноновому циклі) призводить до того, що введення метильної групи у сечовинний фрагмент, а також перехід від піримідинонів до піримідинтіонів мало впливає на антиоксидантні властивості (табл. 2) (тривалість періоду індукції та швидкість поглинання кисню для речовин IV, V, VI практично не змінюються).

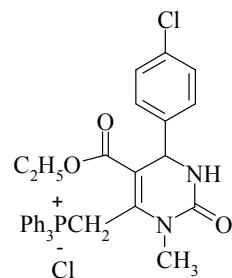
Отже, електродонорні замісники у бензеновому і дигідропіримідиноновому циклі знижують антиоксидантні властивості похідних дигідропіримідинонів. Проте у розв'язаному процесі вони володіють вищою сповільнюючою дією порівняно з похідними дигідропіримідинону з електроноакцепторними замісниками.

Наступним етапом досліджень було вивчення антиоксидантних властивостей похідних дигідропіримідинонів, які містили у дигідропіримідиноновому фрагменті четвертинну фосфонієву сіль (сполуки VII і VIII).

Результати дослідження ініційованого окиснення кумену у присутності сполук (VII) і (VIII) наведені в табл. 3. При використанні вказаних сполук період індукції на кінетичних кривих поглинання кисню відсутній. Швидкість поглинання кисню не залежить від концентрації добавки. Це зумовлено тим, що речовини (VII) і (VIII) в кумені розчиняються лише частково, утворюючи насичений розчин. Унаслідок чого швидкість поглинання кисню не залежить від концентрації сполук (VII) і (VIII). Тому наступні дослідження проводили з використанням комбінованого розчинника – кумену і диметилформаміду, що забезпечує розчинність вказаних речовин.



хлорид 4-(*n*-хлорфеніл)-5-етокси-карбоніл-6-(трифенілфосфоніо)-метил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону (VII)



хлорид 1-метил-4-(*n*-хлорфеніл)-5-етокси-карбоніл-6-(трифенілфосфоніометил)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону (VIII)

Результати вивчення антиоксидантних властивостей речовин (VII) і (VIII) у комбінованому розчиннику кумен – ДМФА наведені у табл. 4.

З табл. 4, що у випадку використання комбінованого розчинника швидкість поглинання кисню зменшується зі збільшенням концентрації добавки. Період індукції відсутній. Це вказує на те, що речовини (VII) і (VIII) не беруть участь у стадії обриву ланцюга. Те, що швидкість поглинання кисню у присутності вказаних сполук помітно нижча, ніж без них, свідчить про сповільнення розкладу ГПК.

Таблиця 3

Залежність тривалості періоду індукції та швидкості поглинання кисню від концентрації добавки при ініційованому окисненні кумену.

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

Добавка	[добавка] 10 ⁴ , моль/л	0	0,5	0,75	1,0	5,0
Речовина I	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,38	-	0,4	0,42
	τ _{інд} , хв	0	5	-	16	27,5
Речовина VII	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,25	0,29	0,25	0,27
	τ _{інд} , хв	період індукції відсутній				
Речовина II	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,38	-	0,37	0,32
	τ _{інд} , хв	0	3	-	4	9
Речовина VIII	W _{O₂} , мл/хв	0,51	0,22	-	0,25	0,29
	τ _{інд} , хв	період індукції відсутній				

Залежність періоду індукції та швидкості поглинання кисню від концентрації речовини (VII) при ініційованому окисненні кумену.

$$V(\text{кумену}) = 9,5 \text{ мл}, V(\text{ДМФА}) = 0,5 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

Добавка	[добавка] 10^4 , моль/л	0	1,0	5,0
Речовина VII	W_{O_2} , мл/хв	0,21	0,14	0,05
Речовина VIII	W_{O_2} , мл/хв	0,2	0,14	0,08

Отримані результати дають можливість зробити такі висновки. При використанні дигідропіримідинонів, які містять четвертинну фосфонієву сіль, введення метильної групи в сечовинний фрагмент практично не впливає на антиоксидантні властивості. Сполуки (VII) і (VIII) не здатні до обриву ланцюгів при взаємодії з вільними радикалами. Їх антиоксидантна дія зумовлена, мабуть, сповільненням розкладу гідропероксиду, який утворюється при окисненні кумену.

Експериментальна частина

Вивчення кінетики окиснення кумену проводилося газометричним методом шляхом вимірювання кількості поглинутого кисню (рис. 6). Еталонним ініціатором системи проведення досліджень і визначення швидкостей реакцій слугував динітрил азоізомасляної кислоти (2,2-азобісізобутиронітрил).

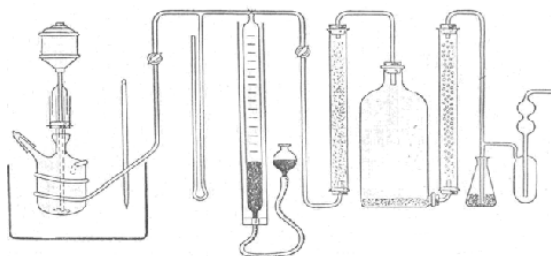


Рис. 6. Схема газометричної установки

До реактора об'ємом 15-20 мл, виготовленого зі скла, вносили наважку ініціатора і заливали 10 мл окислювальної органічної сполуки. Реактор за допомогою шліфа приєднували до установки. Для заповнення системи киснем її декілька разів вакуумували, а потім заповнювали киснем із балона до досягнення атмосферного тиску. При цьому слідкували, щоб рідина зі склянки урівноваження не потрапила до системи. Реактор поміщали до термостату, вмикали прилад для перемішування і реакційну суміш нагрівали до необхідної температури. Потім зрівнювали тиск системи з атмосферним. Після цього робочу частину установки

ізолювали від допоміжної одним краном, а іншим краном під'єднали калібровану газову бюретку. Вимірювали об'єм кисню, який реагував за одиницю часу. Постійний тиск у системі підтримували за допомогою склянки зрівнювання [9].

Висновки

1. Сечовинний фрагмент у дигідропіримідиновому циклі здатний обривати ланцюг (за рахунок утворення стабільних радикалів) і тим виявляти антиоксидантні властивості.
2. Електроноакцепторні замісники у бензеновому та дигідропіримідиновому циклі посилюють, а електронодонорні – послаблюють антиоксидантні властивості похідних дигідропіримідинонів.
3. Уведення в 6-те положення дигідропіримідинового циклу фосфонієвого угруповання призводить до того, що дані сполуки не здатні обривати ланцюг за рахунок взаємодії з вільними радикалами.

Список літератури

1. Kappe C.O. Eur. J. Med. Chem. 2000, vol. 35, p. 1043.
2. Eften'eva R.I., Vovk M.V., Lyavynets O.S. Bifunkcional'ni ingibitory okuslyuval'nyh system: syntez i vlastyvoli (Bifunctional inhibitors of oxidative system: synthesis and properties)// Nauk. visnyk CHNU. – 2011. – Vyp. 581. – S. 35 - 40.
3. Eften'eva R.I., Vovk M.V., Lyavynets O.S. Syntez i antyoksydantni vlastyvoli pohidnyh 3,4-dygidropiryimidyn-2(1H)-oniv (Synthesis and antioxidant properties of derivatives of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones)// Nauk. visnyk CHNU. – 2012. – Vyp. 606. – S. 43 - 48.
4. Denisov E. T. Konstanty skorosti gomolicheskikh zhidkofaznyh reaktsiy (Konstants of the rate of homolytic liquid-phase) M: Nauka, 1976. 712 s.
5. Sedova V.F. et al. Sintez zameshchennyh 3,4-digidropirimidin-2(1H)-onov i pirimidin-2(1H)-onov reaktsiyei Bidzhinelli s uchastiem 3,5-di(tret-butyl)-4-gidroksibenzaldegida

- (Synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and pyrimidin-2(1H)-ones by the Biginelli reaction with participation of 3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxybenzaldehyde// ZhOH. – 2009. – Т.45. – Вип.10. – С. 1550-1554.
6. Dallinger D., Stadler A., Kappe C.O. Solid- and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines // Pure Appl. Chem. – 2004. – V. 76, № 5.- P. 1017-1024.
 7. Antonovsky V. L., Hursan S. L. Фізическа Хімія органіческих пероксидов (Physical Chemistry of Organic Peroxides). М.: Academkniga, 2003. – 391s.
 8. Kovtun G.A., Pluzhnikov V.A. Khimiya ingibitorov okisleniya organicheskikh soedineniy (Chemistry of the oxidation inhibitors of organic compounds). Kiev: Naukova dumka, 1995. – S. 190.
 9. Emanuel' N.M, Denisov E. T., Mayzus Z.K. Tsepnye reaktsii okisleniya uglevodorodov v zhydkoy faze (Chain reactions of hydrocarbons' oxidation in the liquid-phase) М: Nauka, 1965. – 375 s.

Summary

Eften'eva R.I., Lyavynets O.S., Malec'ka S.P.

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF 3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2(1H)-ONES' DERIVATIVES

The antioxidant properties of some dihydropyrimidin-2-one's derivatives have investigated by gasometric method. These compounds have been synthesized by the three-components cyclocondensation (Biginelli reaction) in which phenolic fragment is absent, one or both Hydrogen atoms in the urea fragment substituted on the methyl group and which have different substituents by nature in the benzene and dihydropyrimidinone cycles. It is proved that the urea fragment in the dihydropyrimidinone cycle is able to break the chains. In the benzene and dihydropyrimidinone cycle electron-acceptor substituents increased the antioxidant properties of these compounds and electron-donating - decreased. Presence of the phosphonium group in the sixth position of the dihydropyrimidinone cycle leads to the loss of inhibitory properties.

Keywords: Biginelli reaction, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, antioxidant properties, inhibitory period, rate of oxygen absorbing, break of the chains.