

РОЗДІЛ «ХІМІЯ. БІОТЕХНОЛОГІЇ. ЕКОЛОГІЯ»

УДК 547.822.1

ГРИЩЕНКО Г.О. *, аспірантка
НЕСТЕРОВА О.Ю. *, к.х.н., доцент
КОМПАНЕЦЬ М.О. **, наук. співробітник
ВИНОКУРОВА Т.К., к.б.н., доцент

* Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара
** Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М.Литвиненко НАН У
Дніпродзержинський державний технічний університет

АВТООКИСНЕННЯ ТА КІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ 1,4-ДИГІДРОПІРИДИНІВ У ПРИСУТНОСТІ СИСТЕМИ $C_{60}(II)/NHPI$

Вступ. Похідні 1,4-дигідропіридинів Ганчу (1,4-ДГП) – синтетичні аналоги природного коферменту NADH [1, 9, 18, 22], який бере участь у численних реакціях обміну речовин та процесах енергозабезпечення клітин у організмі. Звідси, похідні 1,4-ДГП представляють значний інтерес для фармакохімії при створенні фармацевтичних препаратів на їх основі [2, 18].

Останнім часом значно зріс інтерес до похідних окиснювальної ароматизації 1,4-ДГП, що пов'язаний з їх значною дією на організм людини та широким застосуванням у медицині [1-4, 18]. Вони проявляють спазмолітичну, судинорозширювальну, гіпотензивну, антиаритмічну [2, 6], антигіпоксичну та антиішемічну дію [1, 6]. Крім того, 1,4-ДГП мають антиоксидантну активність і радіопротекторні, кріопротекторні, бронходилатуючі, антиасматичні, антитромботичні, гепатопротекторні, антиепілептичні та біопротекторні властивості [3, 7, 18]. Ці сполуки показали себе також як потенційні протипухлинні речовини, блокатори ферментів, флуоресцентні зонти [3, 5, 18]. 1,4-ДГП є модуляторами транспорту іонів кальцію через клітинні мембрани [3, 8] та активними антагоністами [3, 4], які дають позитивний інотропний ефект.

В основі лікувальної радіопротекторної та антиоксидантної дії лежить відновлювальна здатність 1,4-ДГП у реакції відщеплення водню під дією окисників різної природи, в тому числі і кисню повітря [18-19].

Некаталітичне та каталітичне аеробне окиснення 1,4-ДГП детально вивчається дослідниками [1, 9, 11-18, 22], оскільки похідні використовуються у медицині та хімії.

У наш час велику увагу приділяють окиснювальній ароматизації ДГП (1) при застосуванні N-гідроксифталіміду (NHPI), який є нетоксичною та недорогою каталітичною органічною речовиною [9-10, 19]. Його використання в комплексі з невеликою кількістю висушеного ацетату кобальту (II) [19] в ацетонітрилі (CH_3CN) [1, 9] призводить до прискорення процесу окиснення похідних ДГП та високого виходу кінцевих продуктів реакції – відповідних піридинів (2) [19]. Сполуки (1) та (2) вказані на схемі.

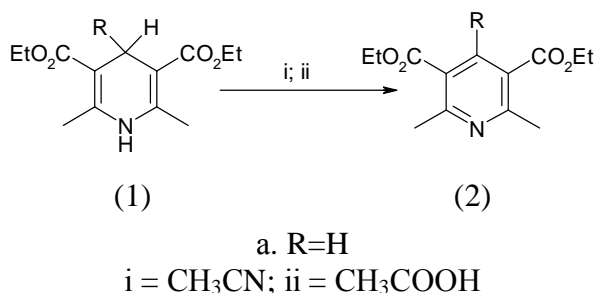
Процес каталітичного аеробного окиснення 1,4-ДГП з NHPI, а також механізм відщеплення водню від молекули субстрату та приєднання фталімід-N-оксильного (PINO) радикалу, який перетворює 1,4-ДГП у відповідний ароматичний піридин раніш нами описані [19].

Постановка задачі. Мета даної роботи – дослідження каталітичної аеробної ароматизації 1,4-ДГП Ганчу в різних системах, вивчення окремих аспектів кінетичних закономірностей автоокиснення.

Результати роботи. Нами запропоновано для вивчення кінетичних закономірностей автоокиснення 1,4-ДГП титриметричний метод у нашій модифікації, за якою каталітичне окиснення сполуки (1) проводили в присутності NHPI та висушеного $(CH_3COO)_2Co$ [19] до відповідного піридину (2) у розчинниках – ацетонітрилі

(i = CH₃CN) та льодяній оцтовій кислоті (ii = CH₃COOH) при постійному перемішуванні та в інтервалі температур (18-60) °С.

Було показано вплив концентрації реагенту та розчинника на швидкість реакції. Ароматизацію 1,4-ДГП здійснювали за загальною схемою [19]:



Вивчено кінетичні закономірності каталітичного автоокиснення 1,4-ДГП (1a) різної концентрації в системі каталізаторів Co(II)/NHPI титриметричним методом. Для порівняння реакція проводилася у двох розчинниках та при різних температурних умовах.

Методи та матеріали. Для реєстрації кінетики каталітичної реакції аеробного окиснення (1a) в гетерогенній системі було взято розчинник CH₃COOH у співвідношенні 1,4-ДГП-розчинник (1:7) відповідно. Вибір розчинника пов'язаний з уповільненим окисненням сполуки за часом, в порівнянні з CH₃CN, та таким же високим виходом кінцевого продукту (2a) [19].

Для реєстрації кінетики автоокиснення (1a) у гомогенній системі використовували тільки CH₃CN у співвідношенні 1,4-ДГП-розчинник (1:130) відповідно.

Під час аеробного окиснення через певний проміжок часу відбирали по 1 мл досліджуваного розчину, розчиняли в 10 мл льодяної оцтової кислоти та додавали 5 крапель кристалево-фіолетового індикатору. Визначення концентрації продукту реакції – піридину, проводили титруванням для гетеросистеми 0,1н, а гомосистеми 0,001н стандартним оцтовокислим розчином хлорної кислоти. Спостерігали зміну кольору з фіолетового на ізумрудно-зелений.

Визначення чистоти продуктів та контроль за ходом реакцій окиснення здійснювали методом ТШХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, елюент – льодяна оцтова кислота, проявлення – пари йоду; проявлення УФ світлом [3, 19, 21].

Загальна методика каталітичної аеробної ароматизації ДГП Ганчу (1a):

для гетерогенної системи: до 1,05 г (1a) добавляли 0,067 г NHPI, 0,005 г висушеного (CH₃COO)₂Co та 7 мл розчинника (CH₃CN, CH₃COOH);

для гомогенної системи: до 0,1 г (1a) добавляли 0,0064 г NHPI, 0,00048 г висушеного (CH₃COO)₂Co та 13 мл CH₃CN.

Процес проводили при постійному перемішуванні на магнітній мішалці, температурному режимі (18-60) °С та атмосферному кисні. Виділення продукту (2) здійснювали шляхом упарювання окисненого розчину та подальшого його розчинення у слабкислому середовищі HCl÷H₂O (1÷10) відповідно. Нейтралізували середовище концентрованим розчином гідроксиду натрію (pH=11-13), білий осад фільтрували та висушували на повітрі [19].

Для титрування використовували 0,1 моль/л стандартний оцтовокислий розчин хлорної кислоти [20] та кристалево-фіолетовий індикатор на льодяній оцтовій кислоті.

Встановлено кінетичну залежність ароматизації (1a) 1,4-ДГП в присутності (CH₃COO)₂Co/NHPI в CH₃CN (рис.1, 2) та в CH₃COOH (рис.3) при різних температурних умовах.

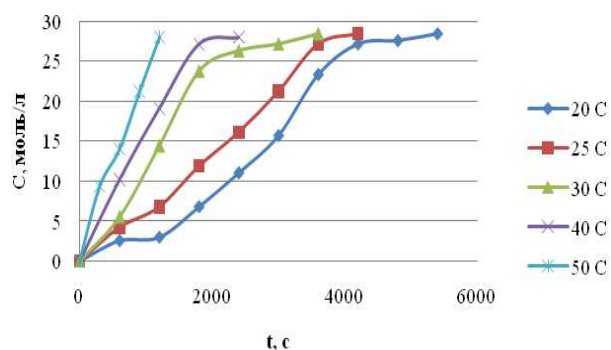


Рисунок 1 – Залежність концентрації (2а) від часу в гомосистемі CH_3CN при різних температурних умовах

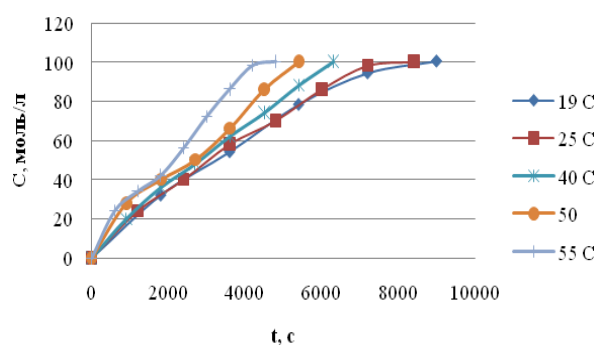


Рисунок 2 – Залежність концентрації (2а) від часу в гетеросистемі CH_3CN при різних температурних умовах

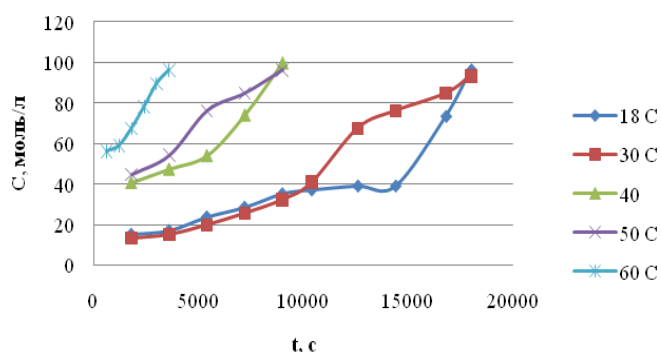


Рисунок 3 – Залежність концентрації (2а) від часу в гетеросистемі CH_3COOH при різних температурних умовах

При аналізі кривих в гомогенній системі (рис.1) спостерігається утворення активованого комплексу та різкого наростання концентрації піридину – 1200 секунд ароматизації при низьких температурах (20-25)⁰С. Концентрація сполуки (2а) складає за цих умов 3-5 моль/л. Вихід автоокиснення становить 28-30 моль/л через 4000-4200 секунд. При підвищенні температури до 50⁰С концентрація аеробного окиснення збільшується до 96-98 моль/л. Аналіз даних у гетерогенній системі (рис.2) свідчить про утворення активованого комплексу та різкого наростання концентрації піридину – 1500 секунд каталітичного окиснення при температурах (19-55)⁰С. Сполука (2а) за цих умов складає $C=20-30$ моль/л. Концентрація автоокиснення є близько 96-98 моль/л за 7500 секунд при температурі (19-25)⁰С, за 6200 секунд – 40⁰С, за 4200 секунд – (50-55)⁰С. Дані в гетерогенній системі (рис.3) показують утворення активованого комплексу та різкого наростання концентрації піридину – 10000-15000 секунд каталітичної аеробної ароматизації при температурах (18-30)⁰С. Сполука (2а) за цих умов складає $C=38-40$ моль/л. Концентрація автоокиснення є близько 96-98 моль/л за 18000-18500 секунд при температурі (18-30)⁰С, за 7500-8000 секунд – (40-50)⁰С, за 3500 секунд – 60⁰С.

В різних системах відмічається однакова тенденція: при підвищенні температури скорочується час утворення активованого комплексу [19] та максимального виходу продукту.

На основі температурної залежності розраховано значення енергії активації (E_a) ароматизації 1,4-ДГП. Дані константи швидкості каталітичного аеробного окиснення та E_a наведені в табл.1.

Таблиця 1 – Кінетичні показники каталітичного автоокиснення 1,4-ДГП

Системи											
гомогенна				гетерогенна							
				CH ₃ CN				CH ₃ COOH			
T, °C	T, K	k, моль/л	Ea, кДж/моль	T, °C	T, K	k, моль/л	Ea, кДж/моль	T, °C	T, K	k, моль/л	Ea, кДж/моль
20	293	2,3·10 ⁻³	24,58	19	292	11,3·10 ⁻³	12,93	18	291	0,1·10 ⁻⁴	35,26
25	298	4,1·10 ⁻³		25	298	12,2·10 ⁻³		30	303	0,3·10 ⁻⁴	
30	303	4,6·10 ⁻³		40	313	15,5·10 ⁻³		40	313	0,5·10 ⁻⁴	
40	313	6,9·10 ⁻³		50	323	17,6·10 ⁻³		50	323	0,6·10 ⁻⁴	
50	323	7,1·10 ⁻³		55	328	21,1·10 ⁻³		60	333	0,8·10 ⁻⁴	

k – константа швидкості хімічної реакції, моль/л

Висновки. Нами раніш було встановлено, що на швидкість реакції окиснення, яка відбувається у присутності каталітичної системи (CH₃COO)₂Co/NHPI, впливає наявність кристалізаційної вологи в складі (CH₃COO)₂Co·4H₂O, яка гальмує каталіз цього процесу. Каталітична суміш (CH₃COO)₂Co/NHPI, що містить зневоднену сіль кобальту (II), призводить до підвищення швидкості реакції в 7-10 разів.

Знайдено, що на швидкість реакції окиснення впливає також полярність розчинника. При переході від полярної оцтової кислоти до менш полярного ацетонітрилу швидкість реакції суттєво збільшується. За рахунок утворення комплексу іону Co (II) з NHPI у якості ліганду, який значно підвищує каталітичну активність системи, та швидкість утворення якого гальмується присутністю полярних лігандів, таких як вода або оцтова кислота.

Показано вплив концентрації реагентів на процес ароматизації. Установлено, що Ea речовини при гетерогенній системі (CH₃CN) менша, звідси більша швидкість реакції каталітичного аеробного окиснення в порівнянні з гомогенною. Це пов'язано з основним законом хімічної кінетики щодо залежності швидкості реакції від концентрації реагуючих речовин.

Установлено, порівнюючи отримані нами кінетичні дані титрометричним методом із волюмометричним, що проходження енергетичного бар'єру за титрометричним методом в 2-5 разів нижче від волюмометричного. Звідси висока швидкість реакції каталітичного аеробного окиснення.

ЛІТЕРАТУРА

1. An efficient aerobic oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines / В.Нan, Zh.Liu, Q.Liu, L.Yang et al. // Tetrahedron. – 2006. – № 62. – P. 2492-2496.
2. Фармакологические эффекты и механизм действия препаратов 1,4-дигидропиридинового ряда на сердечно-сосудистую систему / А.Г.Одынец, Б.З.Симкович, А.А.Кименис, Г.Я.Дубур // Хим. фарм. журн. – 1986. – № 12. – С.1443-1455.
3. Саусиньш А.Э. Синтез 1,4-дигидропиридинов в реакциях циклоконденсации / А.Э.Саусиньш, Г.Я.Дубур // Химия гетероциклических соединений. – 1992. – № 4. – С.435-467.
4. Кастрон В.В. Синтез и фармакологическая активность 1,4-дигидропиридинов / В.В.Кастрон, Р.О.Витолин, Г.Я.Дубур // Хим. фарм. журн. – 1990. – С.14-20.
5. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications / N.Edraki, A.R.Mehdipour, M.Khoshneviszadeh, R.Miri // Drug Discovery Today. – 2009. – V. 14. – № 21-22. – P.1058-1066.
6. Antihypertensive and antiarrhythmic properties of a para-hydroxy[bis(orthomorpholinylmethyl)]phenyl-1,4-DHP compound: Comparison with other compounds of the same kind and relationship with logP values / V.H.Abrego, B.Martínez-Pérez,

- L.A.Torres, E.Ángeles et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45. – № 10. – P.4622-4630.
7. Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidiabetic and antioxidant agents / A.Kumar, R.A.Maury, S.Sharm, M.Kumar, G.Bhatia // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45. – № 2. – P.501-509.
 8. Differential sensitivities of CaV1.2 IIS5-S6 mutants to 1,4-dihydropyridine analogs / K.Hui, Trevor C.Y. Kwok, W.Kostelecki, J.Leen, P.J.Roy, Z.-P. Feng // *European Journal of Pharmacology*. – 2009. – V. 602. – № 2-3. – P.255-261.
 9. A Metal-Free Catalytic Aerobic Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by N-Hydroxyphthalimide / B.Han, Q.Liu, Zh.Liu, R.Mu et al. – 2005. – № 15. – P.2333-2334.
 10. Recupero F. Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide / F.Recupero, C.Punta // *Chem. Rev.* – 2007. – № 107. – P.3800-3842.
 11. Синтез и фармакологическая активность дифуро-1,4-дигидропиридинов / И.П.Скрастиныш, В.В.Кастрон, Р.О.Витолинь[и др.] // *Хим. фарм. журн.* – 1989. – № 2. – С.176-178.
 12. Дубур Г.Я. Окисление 1,4-дигидропиридинов / Г.Я.Дубур, Я.Р.Улдрикус // *Химия гетероциклических соединений*. – 1970. – № 1. – С.83-88.
 13. Октагидрокорриновый комплекс кобальта (II) и кобальтовые (III) комплексы ряда витамина В₁₂ как катализаторы прямого окисления НАН-Н кислородом воздуха / М.Е.Вольпин, В. М. Березовский, Г. Н. Новодарова [и др.] // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1977. – № 10. – С.2231.
 14. Металлопорфирины как катализаторы автоокисления дигидроникотинамидадениндинуклеотида (НАН-Н) / М.Е.Вольпин, А.Ф.Миронов, Г.Н.Новодарова [и др.] // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1980 – № 1 – С.175.
 15. Ингибирование каталитического автоокисления дигидроникотинамидадениндинуклеотида (НАД-Н) продуктами реакции / П.Стопка, Е.М.Колосова, М.Е.Вольпин, Г.Н.Новодарова // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1977. – № 12. – С.2793.
 16. N, N'-бис(салицилиден)этилендиаминатный комплекс кобальта как катализатор прямого окисления НАД-Н кислородом воздуха / М.Е.Вольпин, Л.В.Савицкий, Г.Н.Новодарова, Е.М.Колосова // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1976. – № 7. – С.1498.
 17. Вольпин М. Е. Комплексы переходных металлов как катализаторы прямого окисления НАД-Н кислородом воздуха / М.Е.Вольпин, Г.Н.Новодарова // *Докл. АН СССР* 216. – 1974. – С.558.
 18. Нестерова Е.Ю. Основные направления развития химии 1,4-дигидропиридинов / Е.Ю.Нестерова, А.А.Грищенко // ISSN 2306871X. *Вестник Днепропетровского университета. Серия „Химия“*. – 2013. – Вып. 19. – Т. 21. – С.61-79.
 19. Г.О.Грищенко. Аеробне окиснення та кінетичні аспекти 1,4-дигідропіридинів за присутності С_о(II) і NHPI / Г.О.Грищенко, О.Ю.Нестерова, М.О.Компанець // ISSN 9125 0912. *Вісник Дніпропетровського університету. Серія „Ракетно-космічна техніка“*. – 2013. – Вип.17. – Т. 2. – С.29-37.
 20. ГОСТ 30050-93 (ИСО 3771-77) Нефтепродукты. Общее щелочное число. Метод потенциометрического титрования хлорной кислотой. Введ. 01.07.1995. – М., 1993. – 20с.
 21. Пожарский А.Ф. Практические работы по химии гетероциклов / Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. // Ростов. – 1988. – С.159.
 22. Матерн А.И. Прогресс в исследовании окисления дигидропиридинов и их аналогов / А.И.Матерн, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин // *Успехи химии*. – 2007.– Т. 76, № 1 – С.27-45.

Надійшла до редколегії 17.06.2014.