

УДК 547.787.1
DOI 10.26456/vtchem2021.3.15

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ (4S,5S)-2-(1'-БРОМ-2'-ФЕНИЛВИНИЛ)-3,4-ДИМЕТИЛ-5-ФЕНИЛ- 1,3-ОКСАЗОЛИДИНА

М.К. Ибраев¹, О.А.Нуркенов^{1,2}, А.Т. Такибаева¹,
Т.М. Сейлханов³, Ж.Б. Рахимберлинова¹, М.Б. Исабаева⁴

¹Карагандинский технический университет, г. Караганда, Казахстан

²Институт органического синтеза и углехимии РК, г. Караганда, Казахстан

³Кокшетауский университет им. Ш. Уалиханова, г. Кокшетау, Казахстан

⁴Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Казахстан

На основе соединения [S-(R*,R*)]- α -[1-(Метиламино)этил]бензолметанола и α -бромциннамальдегида синтезирован соответствующий 1,3-оксазолидин, строение которого доказано методом ЯМР¹H спектроскопии, а также изучено влияние его на процесс электровосстановления кислорода (ЭВ O₂) в различных концентрациях. В качестве метода оценки применена катодная вольтамперометрия на ртутно-пленочном электроде, отражающая количество активных форм кислорода нейтрализованных антиоксидантом за определенное время. Показано, что водный раствор (4S,5S)-2-(1'-бром-2'-фенилвинил)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин проявляет антиоксидантную активность в широком диапазоне концентраций.

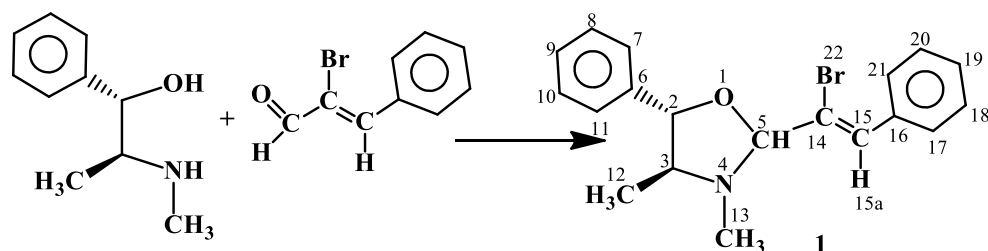
Ключевые слова: оптически активные 1,2-аминоспирты, 1,3-оксазолидин, ЯМР¹H спектроскопия, антиоксидантная активность.

Оптически активные оксазолидины являются весьма интересными объектами для таких важных теоретических вопросов органической химии, как изучение механизмов реакции, стереоструктуры органических соединений и стереоселективности процессов [1, 2]. Следует также отметить, что проблема взаимосвязи физиологического действия органических веществ с их пространственным строением относится к ряду важнейших и связана с созданием новых высокоэффективных лекарственных средств. Поэтому возможности изучения по модификации производных оптически активных 1,2-аминоспиртов далеко не исчерпаны и имеют большие перспективы для развития и пополнения новыми данными этого интересного класса соединений.

В поиске новых биологически активных производных на основе оптически активных 1,2-аминоспиртов заслуживают особого внимания их оксазолидиновые производные, многие из которых еще достаточно не изучены в плане их фармакологической активности и интенсивно начинают исследоваться.

Известно, что одним из приоритетных направлений свободно-радикальной биохимии и медицины является создание препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, с целью применения их для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся усилением свободно-радикальных реакций [3]. Широкие перспективы для практического использования в качестве лекарственных препаратов антиоксидантного действия представляют биологически активные вещества природного происхождения. В этой связи получение новых производных оптически активных 1,2-аминоспиртов, исследование его структуры и фармакологической активности является актуальной задачей современной химии и медицины.

Известно, что основным методом синтеза 2-замещенных-1,3-оксазолидинов является конденсация α,β -аминоспиртов с альдегидами и кетонами в среде различных растворителей с удалением, образующейся в ходе реакции, воды [2, 4]. Ранее нами [5-8] были исследованы реакции взаимодействия различных ацетиленовых и замещенных ароматических альдегидов с оптически активными 1,2-аминоспиртами. В продолжение этих исследований и с целью расширения арсенала новых биологически активных веществ с оксазолидиновым фрагментом, нами была осуществлена конденсация [S-(R*,R*)]- α -[1-(Метиламино)этил]бензолметанола с α -бромциннамальдегидом в среде бензола.



Синтезированное соединение **1** представляет собой кристаллическое вещество, умеренно растворимое в органических растворителях. Выход продукта **1** составляет 79%. Строение синтезированного соединения **1** доказано методом ЯМР ^1H спектроскопии, состав – элементным анализом.

Анализ спектра ЯМР ^1H соединения **1** показал, что в области сильного поля (1,18 и 2,77 м.д.) протонного спектра исследуемого объекта наблюдаются дублетный и синглетный сигналы Н-12 и Н-13 метильных заместителей пятичленной гетероциклической системы. Протону Н-3 указанного фрагмента молекулы отвечает мультиплетный сигнал при 3,43-3,47 м.д. В более слабом поле (4,89-4,91 м.д., 7,25 м.д.) резонируют протоны Н-2 и Н-5, причиной чему является близкое расположение атома кислорода. В области 7,0-7,5 м.д. наблюдаются

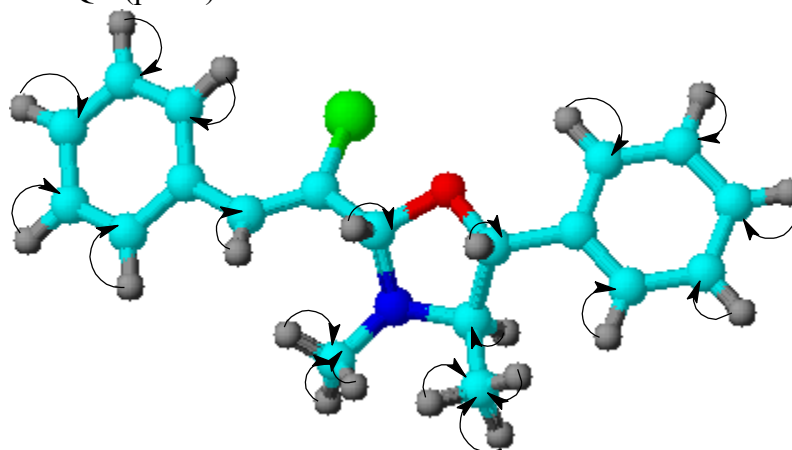
сигналы двух фенильных радикалов: $\delta(\text{H-7, H-11})=7,35$ м.д.; $\delta(\text{H-17, H-21})=7,32$ м.д.; $\delta(\text{H-8, H-10})=7,31$ м.д.; $\delta(\text{H-18, H-20})=7,34$ м.д.; $\delta(\text{H-9, H-19})=7,39$ м.д. Протон H-15 sp^2 -гибридизованного атома углерода резонирует в области 7,39 м.д.

Анализ спектров DEPT указал на наличие двух сигналов метильных и пяти сигналов метиновых групп. CH_3 -Группы при C-12 и C-13 резонируют в сильнополюной области спектра – 12,29 и 30,65 м.д. Три сигнала CH -групп бигетероциклической системы расположены в области 61,22, 74,88 и 77,13 м.д. и отвечают атомам C-3, C-2 и C-5 соответственно.

В диапазоне от 127,31 до 129,01 м.д. проявляются сигналы эквивалентных метиновых групп двух фенильных радикалов: C-7 и C-11, C-17 и C-21, C-8 и C-10, C-18 и C-20, а также C-15, C-16. Атомам в *para*-положении C-9 и C-19 соответствует сигнал при 139,45 м.д. Низкоинтенсивные сигналы в области 126,93 и 129,47 м.д. отвечают атомам C-6 и C-14.

С помощью двумерного спектра COSY удалось установить гомоядерные взаимодействия между протонами H-2 и H-3, H-3 и H-12.

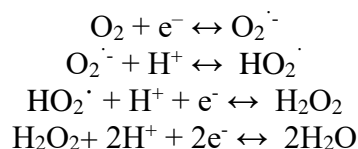
Гетероядерные корреляции были отслежены посредством спектра HMQC (рис.1).



Р и с . 1. Корреляции HMQC для (4S,5S)-2-((Z)-1-бromo-2-фенилвинил)-3,4-диметил-5-фенилоксазолидин (1)

Известно, что свободные радикалы являются важным звеном патогенеза многих заболеваний. Поэтому важным разделом изучения фармакологической активности гетероциклических производных оптически активных 1,2-аминоспиртов стало определение антиоксидантной активности (4S,5S)-2-(1'-бром-2'-фенилвинил)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин с применением вольтамперометрического анализатора при различных концентрациях в водном растворе.

Активность образцов определяли, используя метод катодной вольтамперометрии, в частности процесс электровосстановления кислорода (ЭВ O_2). Модельная реакция ЭВ O_2 протекает на электроде по механизму, аналогичному восстановлению кислорода в тканях и клетках организма:



В данном случае рассматривается первая волна ЭВ O_2 (восстановление кислорода до пероксида водорода) с образованием активных кислородных радикалов: $O_2^{\cdot-}$, HO_2^{\cdot} . Предполагается, что вещество реагирует с кислородом и его активными радикалами на поверхности индикаторного электрода, что отражается в изменении катодного тока ЭВ O_2 .

Активность исследуемого вещества по отношению к ЭВ O_2 определялась по следующей методике: снимались вольтамперограммы тока ЭВ O_2 в отсутствие исследуемого вещества. При отсутствии посторонних пиков фоновый раствор считался чистым. Затем в ячейку добавлялось исследуемое вещество с известной концентрацией (на 10 мл объема фонового электролита) и снималась катодная вольтамперограмма ЭВ O_2 при тех же условиях. Измерения повторялись не менее 3 раз через определенный промежуток времени и каждый раз оценивалось значение предельного тока ЭВ O_2 .

Изменение тока ЭВ O_2 по своему абсолютному значению свидетельствует о том, что исследуемые образцы реагируют с кислородом и его активными радикалами в исследуемом растворе. Степень изменения тока ЭВ O_2 являлась показателем активности исследуемого образца.

Для исследуемого вещества получена однопиковая вольтамперограмма, наблюдалось уменьшение катодного тока ЭВ O_2 , что свидетельствует о проявлении ими антиоксидантной активности по отношению к данному процессу. Кроме того, наблюдался сдвиг потенциала катодного тока ЭВ O_2 в положительную область потенциалов. Все вышесказанное предполагает наличие механизма ЕС (электрохимическая – химическая стадии), который включает последующую химическую реакцию взаимодействия антиоксидантов с активными кислородными радикалами.

Таблица 1

Антиоксидантная активность соединения **1** с различной концентрацией

Концентрация вещества, г/мл	Среднее значение, мкмоль/л
0,00001	0,1270
0,0001	0,2485
0,001	0,4153

Экспериментальная часть

Спектр ЯМР¹H записан на спектрометре Bruker 400 с частотой 400 МГц в растворе ДМСО-*d*₆ относительно внутреннего стандарта ТМС. Температуру плавления вещества определяли на приборе Boetius. Ход реакции и чистоту полученного соединения контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системе изопропиловый спирт-бензол-25% раствор аммиака 10:5:2. Пластинки проявляли парами йода.

(4S,5S)-2-((Z)-1-бромо-2-фенилвинил)-3,4-диметил-5-фенил-оксазолидин (1). Смесь 1 г (0,006 моль) [S-(R*,R*)]-α-[1-(метиламино)этил]бензолметанола и 1,27 г (0,006 моль) α-бромциннамальдегида в 20 мл абсолютного бензола кипятили 1 ч с азеотропной отгонкой, образующейся в ходе реакции воды. После окончания реакции отогнали растворитель, остаток закристаллизовался. Путем перекристаллизации получили 1,64 г (76,5%) продукта **1** с т. пл. 178-179°C (из *i*-C₃H₇OH). Данные элементного анализа соединения **1** отвечали вычисленным. C₁₉H₂₀NOBr.

Подготовка растворов. Исходные растворы исследуемых веществ с концентрацией 0,1 г/мл готовили следующим образом: на аналитических весах взвешивали 0,5 г образца и растворяли в 5 мл. Далее растворы с концентрацией 0,01 г/мл и 0,001 г/мл готовили последующим разбавлением дистиллированной водой в пенициллиновых флаконах объемом 10 мл.

Для исследований брали объем аликвоты 0,1 мл, получая соответствующие рабочие концентрации исследуемых растворов, которые представлены в таблице.

Методика эксперимента по определению антиоксидантной активности заключалась в съемке и анализе вольтамперограмм катодного ЭВ O₂ с помощью вольтамперометрического анализатора, подключенного к компьютеру [8]. Использовался постоянно-токовый режим катодной вольтамперометрии, скорость развертки потенциала *W* = 40 мВ/с, рабочий диапазон потенциалов от 0,0 до – 1 В, время перемешивания раствора 20 сек, время успокоения 10 сек. Электрохимическая ячейка представляла собой стеклянный стаканчик с раствором фонового электролита и опущенными в него индикаторным ртутно-пленочным электродом, хлорид-серебряным электродом

сравнения и хлорид-серебряным вспомогательным электродом. В качестве фонового раствора выбран фосфатный буфер с pH 6,86, близкому к физиологическому значению, объемом 10 мл.

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP08052014)

Список литературы

1. Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д. Химия эфедриновых алкалоидов. Алма-Ата: Наука, 1990. 144 с.
2. Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Турдыбеков К.М. Гетероциклизация эфедриновых алкалоидов. Алматы: Ғылым, 2006. 192 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. 1998. № 7. С. 43-51.
4. Agami S., Rizk T. // J.Chem. Soc. Commun. 1983. P. 1485-1486.
5. Нуркенов О.А., Джандыгулов А.Р., Газалиев А.М., Турдыбеков Д., Адекенов С.М. Синтез и кристаллическая структура (2S,4S,5R)-2-(2-гидрокси-5-бромфенил)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидина // Журнал общей химии. 2007. Т.77, Вып.9. С. 1542-1545.
6. Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Султанов А. 1,3-Оксазолидины – производные эфедриновых алкалоидов. Методы синтеза и строение // Вестник КарГУ. Серия химия. 2006. №1(41). С. 42-48.
7. Газалиев А.М., Султанов А., Кабиева С.К., Нуркенов О.А. Синтез, строение и свойства ацетиленовых 1,3-оксазолидинов на основе эфедриновых алкалоидов // Вестник КарГУ. Серия химия. 2006. №2(42). С. 53-56.
8. Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Аринова А.Е., Турдыбеков К.М., Турдыбеков Д.М., Сейлханов Т.М., Сарсенбаев Б.Ш., Животова Т.С., Исаева А.Ж., Газалиев А.М. Синтез и пространственное строение 2-пиридин-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидина // Химия природных соединений. 2016. Т.52. №2. С.321-322.

Об авторах:

ИБРАЕВ Марат Киримбаевич – профессор, доктор химических наук, профессор кафедры «Химия и химические технологии» Карагандинского технического университета, пр-т. Нурсултана Назарбаева 56, Караганда, Казахстан, e-mail: mkibr@mail.ru

НУРКЕНОВ Оралгазы Актаевич – профессор, доктор химических наук, зав. лабораторией «Синтеза биологически активных веществ» Института органического синтеза и углехимии РК, ул. Алиханова, 1, Караганда, Казахстан, e-mail: , nurkenov_oral@mail.ru

ТАКИБАЕВА Алтынарай Темирбековна – кандидат химических наук, зав. кафедрой «Химия и химические технологии» Карагандинского технического университета, пр-т. Нурсултана Назарбаева 56, Караганда, Казахстан, e-mail: altynarai81@mail.ru

СЕЙЛХАНОВ Тулеген Муратович – профессор, кандидат химических наук, руководитель лаборатории инженерного профиля ЯМР-спектроскопии Кокшетауского университета им. Ш. Уалиханова, ул. Абая, д. 76, Кокшетау, Казахстан, e-mail: tseilkhanov@mail.ru

РАХИМБЕРЛИНОВА Жанара Балтабаевна – кандидат химических наук, доцент кафедры «Химия и химические технологии» Карагандинского технического университета, пр-т. Нурсултана Назарбаева 56, Караганда, Казахстан, e-mail: kargtu_tss@mail.ru

ИСАБАЕВА Меруерт Бердешевна – доцент, кандидат химических наук, доцент школы Фармации Медицинского университета Караганды, e-mail: missabaeva@mail.ru

SYNTHESIS, STRUCTURE AND ANTIOXIDANT ACTIVITY (4S, 5S) -2- (1'-BROM-2'-PHENYL VINYL) -3,4-DIMETHYL-5- PHENYL-1,3-OXAZOLIDINE

**М.К. Ibrayev¹, О. А. Nurkenov^{1,2}, А. Т. Takibayeva¹,
Т.М. Seilkhanov³, Zh.В. Rakhimberlinova¹, М.В. Issabayeva⁴**

¹Karaganda Technical University, Karaganda, Kazakhstan

²Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of
Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan

³Kokshetau University named after Sh. Ualikhanova, Kokshetau, Kazakhstan

⁴Medical University of Karaganda, Karaganda, Kazakhstan

Based on the compound [S- (R*,R*)]- α -[1-(Methylamino)ethyl]benzene-methanol and α -bromocinnamaldehyde, the corresponding 1,3-oxazolidine was synthesized, the structure of which was proved by ¹H NMR spectroscopy, and its effect on the process of electroreduction of oxygen (ER O₂) in various concentrations. Cathodic voltammetry on a mercury-film electrode, reflecting the amount of reactive oxygen species neutralized by an antioxidant for a certain time, was used as an assessment method. It was shown that an aqueous solution of (4S, 5S)-2-(1'-bromo-2'-phenylvinyl)-3,4-dimethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidine exhibits antioxidant activity in a wide range of concentrations.

Keywords: optically active 1,2-aminoalcohols, 1,3-oxazolidine, ¹H NMR-spectroscopy, antioxidant activity.