

Синтез и антрадикальная активность 3-(2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов

С.С. Зыкова¹, О.Г. Карманова²

¹ Пермский институт федеральной службы исполнения наказаний
² Московский физико-технический институт (государственный университет)

Ранее были изучена реакция 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (I) с 2-аминофенолом, в результате которой были выделены либо 3-замещенных (2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-оны II, либо 2-алканойлметил-2-гидрокси-3-(2-оксоилиден)-2H-3,4-дигидро-1,4-бензоксазины III (рис. 1).

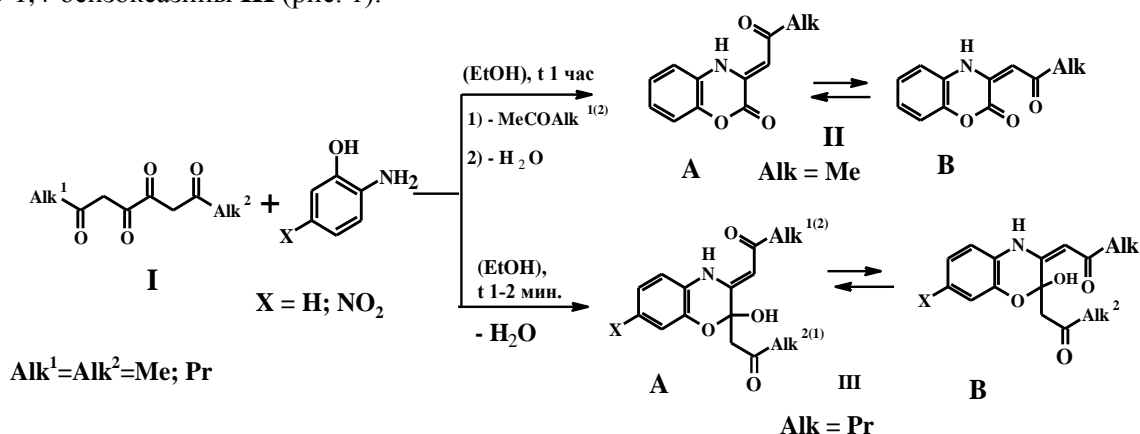
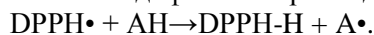


Рис. 1 Синтез 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-онов (II, III)

Нами была изучены антигипоксическая, антиоксидантная и антирадикальная активности 3-замещенных (2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов, и взаимосвязь между этими видами биологической активности [1, 2]. В методах поиска антиоксидантов – полифункциональных соединений, обладающих способностью поддерживать редокс-гомеостаз, одним из ведущих является метод определения радикалсвязывающей активности. Для определения антирадикальной активности как композиций, так и моносоединений используют реакцию со стабильным радикалообразователем дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ или DPPH):



Эта лимитирующая стадия химической реакции, поскольку образовавшийся свободный радикал вещества взаимодействует с другой молекулой DPPH. Эффект антирадикальной активности исследуемых соединений оценивают по уменьшению окраски ДФПГ [3].

Для определения антирадикальной активности использовали реакцию со стабильным свободным радикалом дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ) (производство Sigma-Aldrich). Концентрация ДФПГ в 95% этаноле составила $6,5 \cdot 10^{-5}$ М. В качестве эталона сравнения использовался тролокс (производство Sigma-Aldrich).

Реакционная смесь, которая состоит из 3 мл 0,3 мМ раствора ДФПГ, 1 мл буферного раствора ТРИС-НСI с pH=7,4 и $1 \cdot 10^{-5}$ М веществ или тролокса, растворенных в ДМСО, инкубируется при стандартных температурных условиях (T = 293 К) в течение 30 минут. Затем при длине волны 517 нм в кюветах с толщиной слоя 0,5 см определяют оптическую плотность реакционной смеси на фотоэлектроколориметре КФК-3-01. Ингибирующий эффект представляет собой убыль радикалов ДФПГ (Q), которую рассчитывают по формуле:

$$Q = 100(D_0 - D_x)/D_0,$$

где D_0 – оптическая плотность контрольного раствора ДФПГ, D_x – оптическая плотность раствора ДФПГ в присутствии исследуемого вещества, либо раствора эталона сравнения. Полученные измерения обрабатывали по стандартной методике с использованием критерия Стьюдента (доверительная вероятность составляла 0,95). Каждый результат (таблица 1) представляет собой среднее значение \pm стандартная ошибка среднего.

Следует отметить, что бензоксазины продемонстрировали среднюю и высокую антирадикальную активность (от 30,05 до 91,37%), что свидетельствует о перспективности поиска антирадикальных соединений в данном ряду гетероциклов. Результаты изучения радикалсвязывающей активности 3-замещенных (2-оксоалкиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов (**II а-у**) в реакции связывания хромоген-радикала ДФПГ и прогноз антирадикальной активности в виде вероятности P_a выполненный при помощи компьютерной программы PASS online приведены в таблице 1.

Таблица 1

Антирадикальная активность 3-замещенных (2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-оны (II) и 2-алканоилметил-2-гидрокси-3-(2-оксоилиден)-2H-3,4-дигидро-1,4-бензоксазина (III)

Соединение	R	R ¹	R ²	Убыль радикалов, Q, %	Прогноз активности, P _a
II а	CH ₃	H	H	39,04 ± 0,72*	0,615
II б	C(CH ₃) ₃	H	H	35,92 ± 1,26	0,515
II в	C(CH ₃) ₃	NO ₂	H	30,16 ± 2,72*	0,318
II г	C(CH ₃) ₃	H	NO ₂	42,77 ± 3,05	0,280
II д	C ₆ H ₅	NO ₂	H	38,01 ± 1,93*	0,273
II е	C(CH ₃) ₃	Cl	H	47,40 ± 2,20	0,347
II ж	C ₆ H ₅	Cl	H	39,28 ± 3,11	0,299
II з	4-ClC ₆ H ₄	H	H	41,83 ± 2,86	0,343
II и	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	46,35 ± 0,97*	0,273
II к	C ₆ H ₅	H	H	39,00 ± 1,45*	0,460
II л	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	H	78,26 ± 2,04	0,427
II м	4-FC ₆ H ₄	H	H	53,13 ± 1,29	0,299
II н	4-BrC ₆ H ₄	H	H	69,81 ± 0,86*	0,299
II о	C ₆ H ₅	H	NO ₂	30,05 ± 1,07	0,273
II п	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	NO ₂	67,82 ± 2,52	0,347
II р	2-нафтил	H	NO ₂	44,10 ± 2,78	0,299
II с	2-нафтил	H	NO ₂	32,69 ± 2,02	0,316
II т	4-CH ₃ C ₆ H ₄	NO ₂	H	74,35 ± 1,96*	0,434
II у				27,84 ± 3,42*	0,329
III				91,37 ± 4,03*	0,414
Ресвератрол	—	—	—	80,42 ± 0,73*	—
Мексидол	—	—	—	36,9 ± 0,71*	—
Тролокс	—	—	—	82,56 ± 0,20*	—

* статистически значимые при $p < 0,05$

Бензоксазины обладают выраженной антирадикальной активностью, что, вероятно, связано с наличием в их структуре системы донорства протонов (НАТ-механизм), что подтвердил тест с ДФПГ [2, 4]. Прогноз активности при помощи программы PASS online механизма «Oxygen radical scavenger» и экспериментально полученных данных для большинства 3-замещенных (2-оксоалкиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов (**II а-у**) 2-алканоилметил-2-гидрокси-3-(2-оксоилиден)-2H-3,4-дигидро-1,4-бензоксазина (**III**) не совпал. Данный факт подтверждает необходимость совершенствования подходов к скринингу антиоксидантов и методам доказательства антиоксидантной активности.

Литература

1. Зыкова С.С., Одегова Т.Ф., Карманова О.Г. Синтез и антигипоксическая активность некоторых 3-(2-оксоалкиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов // Бутлеровские сообщения. 2014. Т.38. № 6. С. 159 – 163.
2. Зыкова С.С., Даровских А.А., Карманова О.Г., Игидов Н.М., Загулова Д.В. Синтез и биологическая активность некоторых продуктов реакций 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с бинуклеофилами // Научное обозрение. 2015. № 14 (7). С. 255 – 261.
3. Molyneux. P. The use of the stable free radical diphenilpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity // Songklanakarin J. Sci. Technol. (2004). V. 26 (2). P. 211 – 219.
4. Зыкова С.С., Карманова О.Г. Синтез и биологическая активность 3-(2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов // Хим.-фарм. журн. 2015. Т.49. № 6. С. 20 – 24.