

# АНТИОКСИДАНТНА ДІЯ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛОНУ ПРИ ГЕТЕРОФАЗНОМУ ОКИСНЕННІ

А.М.Ніколаєвський, Г.А.Тихонова, О.П.Книга, Ю.О.Титова

Донецький національний університет

83000, м. Донецьк, вул. Університетська, 24. E-mail: antioxidant104@yandex.ua

**Ключові слова:** аналгетики-антипіретики; похідні піразолону; антиоксидантна активність; гетерофазне окиснення

**Виявлені особливості антиоксидантної дії похідних піразолону-5 при ініційованому азодіізобутиронітрилом окисненні молекулярним киснем емульсії етилбензен-вода в порівнянні з гомогенним процесом.**

**THE ANTIOXIDANT ACTION OF PYRAZOLONE DERIVATIVES IN HETEROPHASE OXIDATION**

**A.M.Nikolaevsky, G.A.Tykhonova, O.P.Knyga, Yu.O.Tytova**

**Peculiarities of the antioxidant action of pyrazolone-5 derivatives in azodiisobutyronitrile initiated oxidation by molecular oxygen of ethylbenzene-water emulsion in comparison with the homogeneous process have been revealed.**

**АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛОНА ПРИ ГЕТЕРОФАЗНОМ ОКИСЛЕНИИ**

**А.Н.Николаевский, Г.А.Тихонова, О.П.Книга, Ю.А.Титова**

**Выявлены особенности антиоксидантного действия производных пиразолон-5 при инициированном азодиизобутиронитрилом окислении молекулярным кислородом эмульсии этилбензол-вода в сравнении с гомогенным процессом.**

Лікування антиоксидантами (АО) як метод неспецифічної корекції патологічних станів, що перебігають на фоні інтенсифікації процесів пероксидного окиснення, є перспективним напрямом розвитку медицини. Систематичні дослідження антиоксидантної активності лікарських препаратів важливі не тільки для визначення механізму їх фармакологічної дії, індивідуального підбору препарату і його дозування з урахуванням антиоксидантного стану організму, але і для створення нових, більш ефективних ліків.

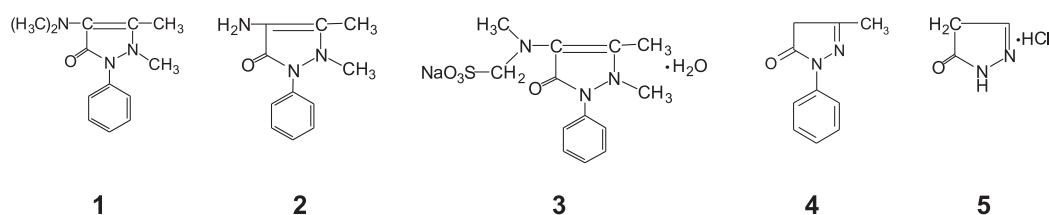
Гетероциклічні сполуки з піразолоновим фрагментом у молекулах є відомою групою біологічно активних речовин, для яких характерна аналгетична, протизапальна, антидепресантна та інші види активності. Похідні піразолону – це такі відомі ліки, як анальгін, амідопірин, бутадіон та інші [1]. Проблема розширення переліку антиоксидантних препаратів на фармацевтичному ринку вирішується, головним чином, за рахунок створення біологічно активних добавок, що містять комплекси флавоноїдів і вітамінів. Низька результа-

тивність використання таких комплексів у значній мірі пов'язана з інверсією дії природних антиоксидантів: у малих дозах вони проявляють антиоксидантну активність, у високих – виступають у ролі прооксидантів.

Синтетичні лікарські засоби крім терапевтичного ефекту можуть виявляти і антиоксидантні властивості, при цьому ці сполуки не мають інверсії антиокиснювальної дії. Дослідження антиоксидантних властивостей препаратів доцільніше проводити при окисненні водно-органічних моделей через особливості біологічних систем, перш за все, їх гетерогенність – дисперсійним середовищем у них є вода.

Мета даної роботи – вивчення закономірностей антиоксидантної дії похідних піразолону-5, в тому числі відомих лікарських засобів в емульсії етилбензен-вода. Як об'єкти були взяті такі сполуки (схема).

Антиоксидантну активність (АОА) цих сполук при ініційованому азодіізобутиронітрилом (АІБН) окисненні етилбензену (ЕТБ) досліджено раніше



Схема

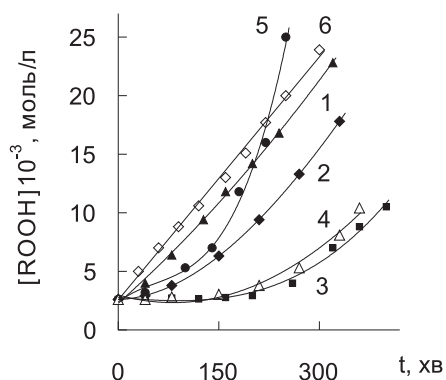


Рис. 1. Кінетичні криві накопичення гідропероксиду етилбензену в емульсії ЕТБ-вода без (6) і в присутності  $[AO]=5,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л;  $[АІБН]=1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/л;  $[ДСНа]=0,5$  моль/л;  $T=70^{\circ}C$ . Нумерація кривих відповідає номерам сполук.

газоволюмометричним методом [2]. Встановлено, що 4-аміно-2,3-диметил-1-фенілпіразолон-5 (аміноантипирин) **2** та 2,3-диметил-4-метиламіно-1-фенілпіразолон-5-N-метансульфонат натрію (анальгін) **3** не інгібують процес гомогенного окиснення; 2,3-диметил-4-диметиламіно-1-фенілпіразолон-5 **1**, 3-метил-1-фенілпіразолон-5 **4** та гідрохлорид піразолону-5 **5** виявили АОА на рівні стандартного інгібітора – іонолу.

Для з'ясування закономірностей дії в гетерогенних біологічних системах вивчена антиоксидантна активність цих самих похідних піразолону-5 в стабілізованій додецилсульфатом натрію (ДСНа) модельній емульсії ЕТБ: вода, окиснення якої ініціювали АІБН. В гетерогенній водно-органічній системі ефективність інгібітора в значній мірі залежить не тільки від його антирадикальної активності, але і ряду факторів, які керують структурою дисперсії і місцем знаходження АО [3, 4].

Використана за модельну емульсія прямого типу, стабілізована аніонною поверхнево-активною речовиною (ПАР), – це складна колоїдно-хімічна система. Дисперсійним середовищем є вода, дисперсна фаза – краплі ЕТБ. Молекули ПАР адсорбуються на міжфазній поверхні та при концентрації вищій за ККМ утворюють міцели. Окиснення ЕТБ в присутності АІБН відбувається все-

#### Таблиця

АОА похідних піразолону-5 при окисненні етилбензену в гомогенному середовищі та в емульсії;  $[АІБН]=1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/л;  $t=70^{\circ}C$

Сполука	ЕТБ-вода	ЕТБ
	$\tau/\tau_0$	$k_7 \cdot 10^{-4}$ , л/моль·с [2]
1	1.1	не впливає
2	2.0	4.2
3	3.4	не впливає
4	3.3	3.2
5	1.5	2.8

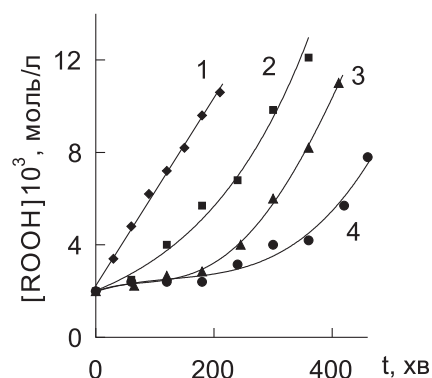
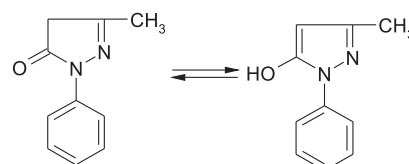


Рис. 2. Кінетичні криві накопичення гідропероксиду етилбензену в емульсії без (1) і в присутності 3-метил-1-фенілпіразолону-5,  $[AO] \cdot 10^4$ , моль/л: 2 – 2,5; 3 – 5,0; 4 – 7,5.  $[АІБН]=1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/л;  $[ДСНа]=0,5$  моль/л;  $T=70^{\circ}C$ .

редині крапель, у міцелах та на міжфазній поверхні в залежності від локалізації реагентів, тому цей процес є гетерофазним [5].

Кінетичні криві окиснення емульсії ЕТБ без та в присутності похідних піразолону (**1-5**) представлені на рис. 1, а в таблиці – дані по АОА цих сполук.

Видно, що найефективніше гальмують процес сполуки **3** та **4**. У разі 3-метил-1-фенілпіразолону-5 це може бути обумовлене його високою активністю по відношенню до пероксидних радикалів ЕТБ ( $RO_2^{\cdot}$ ) [2], що пояснюється наявністю в положенні 5 піразольного кільця кетонної групи та утворенням таутомерної енольної форми гідроксипіразолу.



Обрив  $RO_2^{\cdot}$  здійснюється за участю ОН-групи, при цьому утворюється феноксийний радикал інгібітора, стабільність якого забезпечується фенільним замісником, оскільки гідроксипіразол ароматичний.

Ефективна гальмуюча дія анальгіну при окисненні цієї водно-органічної системи за умов низької АРА в гомогенному процесі може бути пов'язана з електролітичною дисоціацією молекул у водному середовищі та підвищеною адсорбцією **3** на міжфазній поверхні.

Введення аміногрупи в положення 4 піразольного кільця (сполука **2**) зменшує АОА порівняно з **4**, незважаючи на те, що їх антирадикальна активність при гомогенному окисненні етилбензену однакова. Новий замісник ( $-NH_2$ ), ймовірно, підвищує гідрофільність аміноантипирину та його розподіл у водну фазу. Вміст інгібітора у фазі ЕТБ зменшується, отже, знижується ефективність гальмування.

Було досліджено вплив концентрації АО на кінетику накопичення гідропероксиду при окисненні модельної системи (рис. 2): збільшення  $[AO]$  закономірно підвищує періоди індукції.

Слід зазначити, що гідрохлорид піразолону 5 виявив прооксидантні властивості – відбувається пришвидшення окиснення субстрату (кр. 5, рис. 1). Такий вплив на кінетику процесу може бути пов'язаний із наявністю четвертинного атома нітрогену, який, як відомо [6], каталізує розпад гідропероксиду субстрату за радикальним механізмом.

Дані по періодах індукції окиснення емульсії ЕТБ наведені в таблиці і порівняні з АОА при гомогенному процесі. Кореляція відсутня через вплив поверхні поділу фаз, ПАР та інших колоїдно-хімічних факторів. Це підтверджує уявлення про особливості антиоксидантної дії сполук у гетерофазному процесі.

### Експериментальна частина

Досліджені сполуки 1-5 очищали перекристалізацією з етанолу. Як ініціатор окиснення використовували азодіізобутиронітрил, який забезпечує перебіг процесу окиснення з постійною швидкістю ініціювання, тобто в стаціонарному режимі. АІБН багаторазово перекристалізовували з метанолу і сушили у вакуумі при 25°C. Для колоїдної стабілізації емульсії застосовували аніоноактивне ПАР – додецилсульфат натрію, який очищали згідно з методикою [7].

АОА сполук визначали при окисненні емульсії ЕТБ-вода (співвідношення фаз 1:3 за об'ємом). Емульсію готували додаванням етилбензену з роз-

чиненим в ньому ініціатором до наперед приготованого розчину емульгатора з подальшим інтенсивним струшуванням протягом 5 хв. Окиснення проводили в реакторі барботажного типу з безперервною подачею повітря при температурі 70°C.

Кінетику ініційованого окиснення ЕТБ контролювали за нагромадженням проміжного продукту – гідропероксиду ЕТБ ( $ROOH$ ), концентрацію якого визначали методом йодометрії. Як параметр АОА використовували величину  $\tau/\tau_0$  ( $\tau_0$  – період індукції без інгібітора,  $\tau$  – період індукції з інгібітором). За період індукції обрано час досягнення концентрації  $[ROOH]=1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/л.

### Висновки

1. При ініційованому АІБН окисненні молекулярним киснем модельної емульсії ЕТБ: вода досліджено антиоксидантну активність 2,3-диметил-4-диметиламіно-1-фенілпіразолону-5; 4-аміно-2,3-диметил-1-фенілпіразолону-5; 2,3-диметил-4-метиламіно-1-фенілпіразолону-5-N-метансульфонату натрію; 3-метил-1-фенілпіразолону-5 та гідрохлорид піразолону-5.

2. Визначено, що лікарські препарати з піразолоновим фрагментом у структурі молекул володіють антиоксидантними властивостями при гетерофазному окисненні.

3. Виявлені закономірності інгібуючої дії похідних піразолону-5 при окисненні емульсії порівняні з гомогенним процесом. Кореляція між даними по АОА у гомогенному та гетерогенному окисненні відсутня.

### Література

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. – Ч. 1. – М.: Медицина, 1998. – 624 с.
2. Мирошніченко Т.Н., Филиппенко Т.А., Тихонова Г.А. и др. // *Журн. прикл. хим.* – 1998. – Т. 71, вып. 5. – С. 824-828.
3. Касаикина О.Т. // В сб.: *Окисление, окислительный стресс и антиоксиданты*. – М.: РУДН, 2010. – С. 107.
4. Ивлева Т.Н., Николаевский А.Н., Филиппенко Т.А. и др. // *Вестник Дон. ун-ва. Сер. А*. – 2009. – Вып. 1. – С. 301-307.
5. Опейда Й., Швайка О. *Глосарій термінів з хімії*. – Донецьк: «Вебер» (Донецька філія), 2008. – 758 с.
6. Denisov E.T., Afanas'ev L.B. *Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology*. Boca Ration. – L., N.-Y., Singapore: Taylor & Francis Group, 2005. – P. 860.
7. Вережников В.Н. *Практикум по коллоидной химии поверхностно-активных веществ*. – Воронеж, 1984. – 224 с.

Надійшла до редакції 07.11.2012 р.