

6. Исследование сольватохромии цианиновых красителей методом моментов / Г. Г. Дядюша, А. А. Ищенко, Н. А. Деревянко и др.—Теорет. и эксперим. химия, 1979, 15, № 4, с. 412—416.
7. Влияние полярных заместителей и длины полиметиновой цепи на цвет цианиновых красителей ряда бенз[с, d]индола / Ф. А. Михайленко, Н. П. Василенко, А. Д. Качковский, Ю. И. Рожинский.—Журн. орган. химии, 1982, 18, № 2, с. 435—441.

Ин-т орган. химии АН УССР,  
Киев

Поступила 06.04.84

УДК 541.515:547.269.1

## РЕАКЦИИ НЕКОТОРЫХ МЕРКАПТОСОЕДИНЕНИЙ СО СТАБИЛЬНЫМ РАДИКАЛОМ ДИФЕНИЛПИКРИЛГИДРАЗИЛОМ

В. А. Портнягина, В. Я. Починок, М. Л. Тараховский, Т. В. Починок,  
В. А. Вонсяцкий, Ф. П. Тринус, А. И. Александрова, В. К. Карп

В последние годы установлено, что многие заболевания связаны с интенсификацией свободнорадикального окисления (СРО) тканей организма. Поэтому проводятся работы по интенсивному поиску веществ-антиоксидантов, угнетающих СРО в тканях, для применения их в биологии и медицине в качестве потенциальных защитных или лечебных

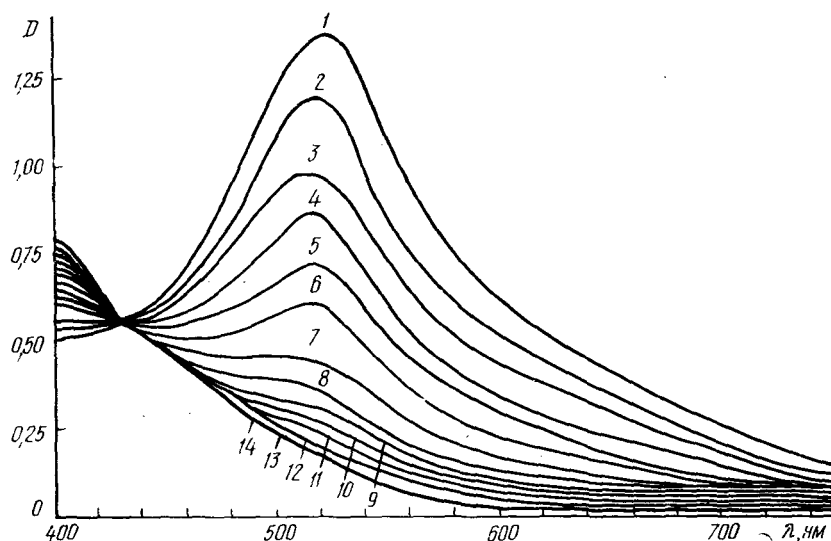


Рис. 1. Изменение электронного спектра спиртового раствора ДФПГ и 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия, взятых в концентрации  $0,25 \cdot 10^{-3}$  моль/л при  $20^\circ$ : 1—первоначальный спектр ДФПГ; 2—через 1,75 мин; 3—через 4 мин; 4—через 6 мин; 5—13—через 4 мин соответственно (всего 42 минуты—кривая 13)

средств [1]. Нами поставлена цель разработать экспресс-метод определения антиокислительной активности лекарственных веществ. Удобными в этом отношении оказались меркаптосоединения и стабильные свободные радикалы. Меркаптосоединения по своей химической природе являются активными антиоксидантами. Некоторые из них предложены в качестве лекарственных веществ [2, 3]. Стабильные свободные радикалы могут быть легко синтезированы [4].

Настоящая работа посвящена количественной оценке антиокислительных свойств некоторых моно- и дитиолов: 2-меркаптоэтиламина (цистеамин), 1-амино-2-меркаптопропионовой кислоты (цистеин), 2,3-димеркаптопропанола (БАЛ), 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната

натрия, мезодимеркаптоянтарной кислоты (сукцимер) в модельных опытах *in vitro* при помощи стабильного радикала дифенилпикрилгидразила (ДФПГ). Стабильный радикал ДФПГ — это интенсивно окрашенное кристаллическое вещество с максимумом поглощения при 520 нм [4]. В спиртовых растворах устойчив. Нами показано, что при хранении его спиртового раствора в темноте в течение 240 ч интенсивность максимума поглощения его электронного спектра при 520 нм остается неизменной. ДФПГ легко реагирует со свободными радикалами

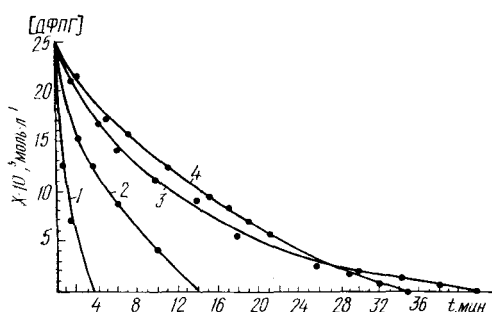


Рис. 2. Кинетические кривые реакций ДФПГ при 20°: 1 — с β-меркапто-α-аминопропионовой кислотой; 2 — 2,3-димеркаптопропанолом; 3 — 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфонатом натрия; 4 — димеркаптоянтарной кислотой. Концентрации ДФПГ и тиолов  $0,25 \cdot 10^{-3}$  моль/л

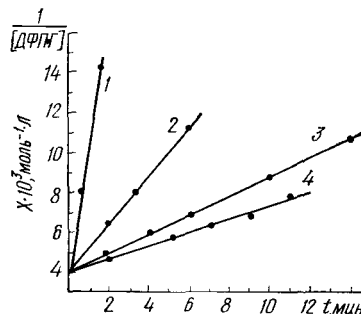


Рис. 3. Линеиное выражение (анаморфоза) кинетических кривых реакций ДФПГ: 1 — с β-меркапто-α-аминопропионовой кислотой; 2 — 2,3-димеркаптопропанолом; 3 — 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфонатом натрия; 4 — димеркаптоянтарной кислотой

и дегидрирует соединения, которые обладают подвижным атомом водорода, например тиолы, фенолы, амины, амиды и другие. Он устойчив к кислороду воздуха [4].

ДФПГ синтезирован нами по способу, описанному в работе [5]. По известным в литературе методам были получены тиолы: 2-меркаптоэтиламин [6], 1-амино-2-меркаптопропионовая кислота [7], 2,3-димеркаптопропанол [8, 9], 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфонат натрия [10], 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол) [11], мезодимеркаптоянтарная кислота [12]. Реакции ДФПГ с тиолами исследовали путем измерения электронных спектров, которые были сняты на спектрофотометре СФ-10 при 20°. Спиртовые растворы исследуемых веществ в эквимольных количествах (концентрация  $0,25 \cdot 10^{-3}$  моль/л) смешивали и через определенные промежутки времени снимали спектры.

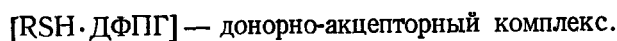
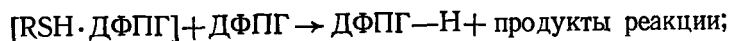
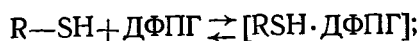
Изменение электронного спектра ДФПГ при его реакции с 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфонатом натрия приведено на рис. 1. Видно, что при смешении спиртовых растворов ДФПГ и 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия снижение концентрации ДФПГ происходит с увеличением времени. Полное его исчезновение наблюдается через 42 мин.

Кинетические кривые реакций ДФПГ с тиолами представлены на рис. 2. В начальный период они укладываются на прямые в координатах для реакции второго порядка. Линеиные анаморфозы в этих координатах приведены на рис. 3.

Исходя из полученных результатов, запишем кинетическое уравнение

$$-\frac{d[\text{ДФПГ}]}{dt} = K_{\text{эф}} [\text{ДФПГ}]^2,$$

которое можно объяснить следующей схемой реакции:



Реакции ДФПГ с тиолами

Номер соединения	Соединение	Т. пл., °С	Превращение ДФПГ в нерадикальную форму, %					$K_{эф.}$ моль <sup>-1</sup> × × мин <sup>-1</sup>
			до 2 мин	10 мин	30 мин	$t_{50}$	$t_{100}$	
1	2-Меркаптоэтиламин	99—100	100	—	—	—	—	—
2	1-Амино-2-меркаптопропионовой кислоты хлоргидрат	175—178	84	100 (3,5 мин)	—	0,6	3,5	6,7
3	2,3-Димеркаптопропанол	120* (15 мм)	37,5	83,2	100 (14 мин)	3,3	14	1,2
4	2,3-Димеркаптопропоксиэтансульфонат натрия **	—	14,4	54,8	92,4	8,3	42	0,48
5	2,3-Димеркаптопропансульфонат натрия **	—	14,4	52,0	97,6	9,8	34	0,41
6	Мезодимеркаптоянтарная кислота	141	13,6	46,8	95,6	12,1	35	0,33

\* Т. кип.; \*\* идентифицировали с помощью бензилтиуриновых солей.

Способность ДФПГ к образованию таких комплексов хорошо известна [13].

На основании кинетических кривых реакций ДФПГ с исследуемыми тиолами удалось определить время, необходимое для снижения концентрации ДФПГ на 50 и 100 % ( $t_{50}$  и  $t_{100}$  соответственно). В таблице показано уменьшение концентрации ДФПГ при времени его реакции с тиолами до 2 мин, за 10 и 30 мин, а также время гибели радикала на 50 и 100 % при 20°. В качестве сравнения приведены результаты для 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола), полученные нами ранее. В таблице тиолы размещены в порядке уменьшения их антиокислительной активности. Наиболее активным оказался 2-меркаптоэтиламин и наименее — мезодимеркаптоянтарная кислота, хотя и она показала высокие антиокислительные свойства. Гибель ДФПГ на 95,6 % при его реакции с мезодимеркаптоянтарной кислотой происходит за 30 мин, в то время как гибель ДФПГ на 100 % при реакции с 2-меркаптоэтиламином наблюдается до 2 мин. 2,3-Димеркаптопропоксиэтансульфонат натрия по антиокислительной активности примерно равен унитиолу, но он обладает более пролонгированным действием. Данные, помещенные в таблице, определены при помощи кинетических кривых и их линейных анаморфоз.

Результаты по кинетике изученной нами реакции могут служить для определения относительной реакционной способности в ряду меркаптосоединений.

1. *Биоантиоксиданты и регуляция метаболизма в норме и патологии.* — Тр. Моск. о-ва испытателей природы / Под ред. А. И. Журавлева, 1982. — Т. 7. 233 с.
2. *Мизюцкова И. Г., Петрунькин В. Е.* Тиоловые соединения как средства антидотной терапии. — *Фармакология и токсикология*, 1983, вып. 18, с. 73—78.
3. *Сорокина В. С.* Тиоловые соединения в биохимических механизмах патологических процессов. — Тр. Ленингр. сан.-гигиен. мед. ин-та, 1979, 125, с. 46—50.
4. *Розанцев Э. Г., Шолле В. Д.* Органическая химия свободных радикалов. — М.: Химия, 1979. — 344 с.
5. *Goldschmidt S., Renn R.* Über das  $\alpha, \alpha$ -Diphenyl- $\beta$ -trinitrophenylhydrazyl. — *Berichte*, 1922, 55, S. 628—643.
6. *Bestian H.* Über einige Reaktionen des Atylenimins. — *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1950, 566, S. 210—244.
7. *Ben H.* The mechanism of sulfur lability in cysteine and its derivatives. 1. Some thio ethers readily split by alkali. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1931, 53, p. 3066—3072.
8. *Peters R., Stocken L., Thomson R.* British Antilewisite. — *Nature*, 1945, 156, p. 616—618.
9. *Дверницкий В. П., Петрунькин В. Е.* Получение 2,3-димеркаптопропанола без очистки перегонкой. — *Мед. пром-сть СССР*, 1961, № 12, с. 41—42.

10. Петрунькин В. Е., Портнягина В. А. 2,3-Димеркаптопропоксиэтансульфонат натрия — аналог унитиола. — Укр. хим. журн., 1962, 28, вып. 6, с. 721—723.
11. Петрунькин В. Е. Синтез и свойства димеркаптопроизводных алкансульфонокислот. 1. Синтез 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола). — Там же, 1956, 22, вып. 5, с. 603—607.
12. Егорова Л. Г., Ниренбург В. Л. Изучение комплексообразующих свойств димеркаптокарбоновых кислот. — Журн. общ. химии, 1973, 43, вып. 7, с. 1548—1552.
13. Берлин А. А., Вонсяцкий В. А. Об индуцированной реакционной способности некоторых соединений с системой сопряжения при реакции с 1,1-дифенил-2-пикрилгидразилом. — Докл. АН СССР, 1964, 154, № 3, с. 627—633.

Киев. НИИ фармакологии и токсикологии  
Киев. ун-т  
Киев. НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии

Поступила 25.04.84

УДК 547.422.21.27:898.057

## СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ДИАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ ПОЛИОКСИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

[А. В. Богатский], С. А. Котляр, Е. И. Климова

Простые эфиры полиоксиэтиленгликолей являются ценными продуктами промышленного органического синтеза и используются как растворители, пластификаторы, компоненты смазочных масел, экстрагенты, эмульгаторы и др. [1]. Принципы межфазного катализа (МФК) оказались эффективными для разработки удобных методов синтеза этих соединений [2, 3]. В качестве МФ-катализаторов используются четвертичные аммонийные соли [3, 4], а в последнее время — краун-эфиры (КЭ), причем реакция алкилирования, катализируемая последними, протекает по обеим гидроксильным группам гликоля [5, 6]. Таким образом, при синтезе эфиров полиоксиэтиленгликолей отпадает необходимость использования металлического натрия [1].

Цель настоящей работы — исследование некоторых особенностей образования простых эфиров полиоксиэтиленгликолей в условиях МФК, сравнительное изучение каталитической активности ряда КЭ в различных реакционных сериях, влияния природы галоидного алкила, гидроксида металла, соотношений реагентов на выход целевого продукта. Были использованы дибензо-18-краун-6 (I), дициклогексано-18-краун-6 (II), 15-краун-5 (III), 18-краун-6 (IV), N,N'-диметилдиаза-18-краун-6 (V). Реакцию алкилирования проводили в двухфазной системе жидкость — жидкость, в которой органическая фаза — собственно галоидный алкил, водная — раствор гидроксида натрия (калия) различной концентрации (20—60 %).

Некоторые результаты эксперимента представлены в таблице. В условиях реакции алкилирования основными продуктами являются соответствующие простые эфиры полиоксиэтиленгликолей с выходом 20—80 %, при этом соответствующие моноалкиловые эфиры обнаружены в количествах не более 5 %. При соотношении реагентов гликоль : RX : МОН : КЭ = 1 : 5 : 5 : 0,06 (моль) время реакции составляет 35—40 ч. Использование алкилбромидов приводит к более высоким выходам целевого продукта, чем для соответствующих хлоридов. Метилиодид в данном случае является малоэффективным алкилирующим агентом, по-видимому, из-за относительно невысокой температуры реакции. Выход простых эфиров полиоксиэтиленгликолей снижается при уменьшении концентрации водной щелочи и максимален для 60 %-ного КОН.

В литературе практически нет систематизированных данных об относительной активности КЭ в подобных реакциях. Использование ряда КЭ позволило установить неожиданную более высокую каталитическую активность краун-эфира IV по сравнению с II. Краун-эфиры III,