

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В.Н. КАРАЗІНА



ДИКУН ОЛЕКСІЙ МИХАЙЛОВИЧ

УДК 544.127+544.17+544.18+544.42+547.83+543.9

**БУДОВА І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОСНОВ ШИФФА І
ГІДРАЗОНІВ ГОСИПОЛУ**

02.00.04 – фізична хімія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України.

Науковий керівник кандидат хімічних наук
Редько Андрій Миколайович,
Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії
імені Л.М. Литвиненка НАН України,
старший науковий співробітник

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Манк Валерій Веніамінович,
Національний університет харчових технологій
МОН України, професор кафедри технології жирів і
парфумерно-косметичних продуктів

доктор хімічних наук, професор
Шендрик Олександр Миколайович,
Донецький національний університет
імені Василя Стуса МОН України,
декан хімічного факультету,
завідувач кафедри біохімії і фізичної хімії

Захист відбудеться **02 липня 2019 р.** о **14-00** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4).

Автореферат розісланий **30 травня 2019 р.**

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.В. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Антиоксиданти – сполуки, що запобігають розвитку вільнорадикальних процесів окиснення. Одним з найпоширеніших різновидів антиоксидантів є поліфеноли рослинного походження. Відомо, що наявність фенольних гідроксильних груп і здатність інгібувати вільнорадикальні процеси значною мірою обумовлює біологічну активність цих сполук. Поліфеноли рослинного походження можуть підлягати подальшій хімічній модифікації з метою формування нових і підсилення існуючих біологічних властивостей. Тому, дослідження поліфенолів рослинного походження становить значний інтерес як з хімічної так і з біологічної точки зору.

Зазвичай, поліфеноли рослинного походження отримують у вигляді неочищених рослинних екстрактів, що містять сотні компонентів, які здатні виявляти різноманітні (не завжди корисні) властивості. Тому, значний інтерес становлять поліфеноли, які можна виділити із рослинної сировини у вигляді індивідуальних сполук. Одним із таких поліфенолів є госипол (2,2'-біс(8-форміл-1,6,7-тригідрокси-5-ізопропіл-3-метилнафтален)). Цей жовтий пігмент міститься в різних частинах бавовни і виконує функцію природного інсектициду та захищає рослину від несприятливих умов навколишнього середовища. Численні дослідження свідчать, що госипол виявляє противірусні, протипротозойні, антиоксидантні, протимікробні та протипухлинні властивості. Разом із тим, госипол виявляє певну токсичність, яку деякі дослідники пов'язують з наявністю в молекулі альдегідних груп. Тому, значні зусилля спрямовано на синтез похідних госиполу, що не містять альдегідних груп і при цьому зберігають корисні біологічні властивості базової сполуки. На теперішній час на основі похідних госиполу створені і застосовуються в медичній практиці такі препарати, як мегосин, батриден, гозалідон, рагосин, кагоцел.

Таким чином, синтез нових похідних госиполу (зокрема імінопохідних), дослідження їхньої будови, стану в розчинах, антирадикальних властивостей та пошук залежностей фізико-хімічних властивостей цих сполук від структури є актуальним і важливим завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана у відділі спектроскопічних досліджень Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України відповідно до планів тем: «Інверсійний трансфазний каталіз нуклеофільних реакцій галоїдангідридів органічних кислот» (№ державної реєстрації 0109U008218), «Інверсійний трансфазний каталіз реакції конденсації біфункціональних хлорангідридів і фенолів» (№ державної реєстрації 0114U003224).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є синтез та ідентифікація ряду основ Шиффа і гідразонів госиполу з систематичним дослідженням спектроскопічних характеристик, таутомерних рівноваг та антирадикальних властивостей отриманих сполук.

Для досягнення мети, необхідно було вирішити наступні задачі:

- синтезувати ряд основ Шиффа і гідразонів госиполу і встановити будову цих сполук із залученням сучасних спектроскопічних методів;

- вивчити таутомерні рівноваги імінопохідних госиполу в різних розчинниках і виявити фактори, що впливають на таутомерні перетворення, встановити таутомерні форми в твердому стані;
- дослідити антирадикальні властивості отриманих основ Шиффа і гідразонів госиполу в реакції з 2,2'-дифеніл-1-пікрілгідразилом (ДФПГ) та з катіон-радикалом 2,2'-азино-біс-(3-етилбензтіазолін-6-сульфо кислоти) (АБТС);
- виявити чинники, що впливають на реакційну здатність отриманих імінопохідних госиполу по відношенню до вільних радикалів;
- визначити біологічну активність досліджуваних сполук.

Об'єкт дослідження: фізико-хімічні властивості основ Шиффа і гідразонів госиполу.

Предмет дослідження: будова і таутомерні рівноваги основ Шиффа і гідразонів госиполу, реакції основ Шиффа і гідразонів госиполу з ДФПГ та катіон-радикалом АБТС.

Методи дослідження

ІЧ та ЯМР спектроскопія – для ідентифікації сполук, встановлення будови нових сполук, дослідження таутомерних рівноваг.

УФ спектроскопія – для дослідження антирадикальних властивостей та проведення кінетичних вимірювань, дослідження таутомерних рівноваг.

Квантово-хімічні розрахунки – для моделювання структур і спектрів таутомерів імінопохідних госиполу, віднесення смуг поглинання в УФ та ІЧ спектрах і сигналів в ЯМР спектрах, визначення енергій гомолітичного та гетеролітичного розриву О–Н (N–H) зв'язків.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано ряд нових імінопохідних госиполу, встановлено будову та виконане повне віднесення хімічних зсувів в ^1H і ^{13}C ЯМР спектрах отриманих сполук. Проведено віднесення смуг поглинання в УФ та ІЧ спектрах. Вперше досліджено таутомерні рівноваги отриманих імінопохідних госиполу в ряді органічних розчинників. Вперше здійснено кількісну оцінку антирадикальних властивостей отриманих сполук в реакції з ДФПГ і катіон-радикалом АБТС. Показано, що вивчені сполуки є більш ефективними антирадикальними агентами по відношенню до катіон-радикала АБТС ніж до ДФПГ.

Практичне значення одержаних результатів. Дослідження структурних і фізико-хімічних властивостей похідних біологічно активних природних поліфенолів є підставою та необхідним «хімічним» кроком при дизайні ефективних лікарських засобів. Кількісні характеристики антирадикальних властивостей дозволяють прогнозувати біологічну активність вивчених сполук. Вперше отримані імінопохідні госиполу є біологічно активними сполуками, що продемонстрували спеціальні досліди на кореневій системі огірків. Спектроскопічні, структурні, кінетичні характеристики та характеристики антирадикальних властивостей є важливим довідковим матеріалом.

Особистий внесок автора. Синтез імінопохідних госиполу. Проведення спектрохімічних досліджень, пошук та встановлення спектроструктурних кореляцій,

дослідження реакцій синтезованих сполук з ДФПГ та катіон-радикалом АБТС. Обробка й інтерпретація отриманих результатів, огляд і аналіз літературних даних.

Співавтори опублікованих робіт за темою дисертації: А.М. Редько – науковий керівник, планування експерименту, спектрохімічні кореляції, обговорення результатів; В.І. Рибаченко – планування експерименту, обговорення результатів; К.Ю. Чотій – планування експерименту, обговорення результатів; Н.С. Ількевич – методичні поради, обговорення результатів; В.М. Аніщенко – квантово-хімічні розрахунки, інтерпретація спектрів; Р.А. Макарова – квантово-хімічні розрахунки.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були представлені на наступних конференціях: V Міжнародна конференція «Сучасні проблеми фізичної хімії» (Донецьк, 2011 р.); VI Международная конференция по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов для изучения окружающей среды (Ростов-на-Дону, 2011 г.); Третья Международная научная конференция «Химическая термодинамика и кинетика» (Великий Новгород, 2013 г.); Четверта Міжнародна наукова конференція «Хімічна термодинаміка і кінетика» (Донецьк, 2014 р.); Пятая Международная научная конференция «Химическая термодинамика и кинетика» (Великий Новгород, 2015 г.); Дев'ята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2016 р.); Десята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2017 р.); Седьмая Международная научная конференция «Химическая термодинамика и кинетика» (Великий Новгород, 2017 г.); I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», (Вінниця, 2018 р.); Восьмая Международная научная конференция «Химическая термодинамика и кинетика» (Тверь, 2018 г.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей у фахових наукових журналах і 10 тез доповідей на наукових конференціях.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (170 найменування). Загальний обсяг дисертації складає 156 сторінок, робота містить 12 таблиць і 49 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету і задачі проведених досліджень, визначено наукову новизну отриманих результатів та їхнє практичне значення.

Перший розділ містить огляд літератури щодо будови, фізико-хімічних і біологічних властивостей основ Шиффа і гідразонів госиполу.

У **другому розділі** наведено методику одержання «ацетату» госиполу з насіння бавовни, синтезу імінопохідних госиполу та методики експериментальних досліджень і розрахунків.

На рис. 1 наведено будову таутомерів і нумерацію атомів досліджуваних основ Шиффа госиполу з 4-фтораніліном (GDFA), 4-броманіліном (GDBA), 4-метоксіаніліном (GMTA), 2,5-диметоксіаніліном (GDMTA), 3-аміно-5-метил-

ізоксазолом (GAMI), [2-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-метилетил]аміном (GDТА), 4-аміноантипірином (GSAP) і гідразонів госиполу з фенілгідразиним (GDPG) та (карбоксиметил)-триметиламоній хлорид гідразиним (GCTA).

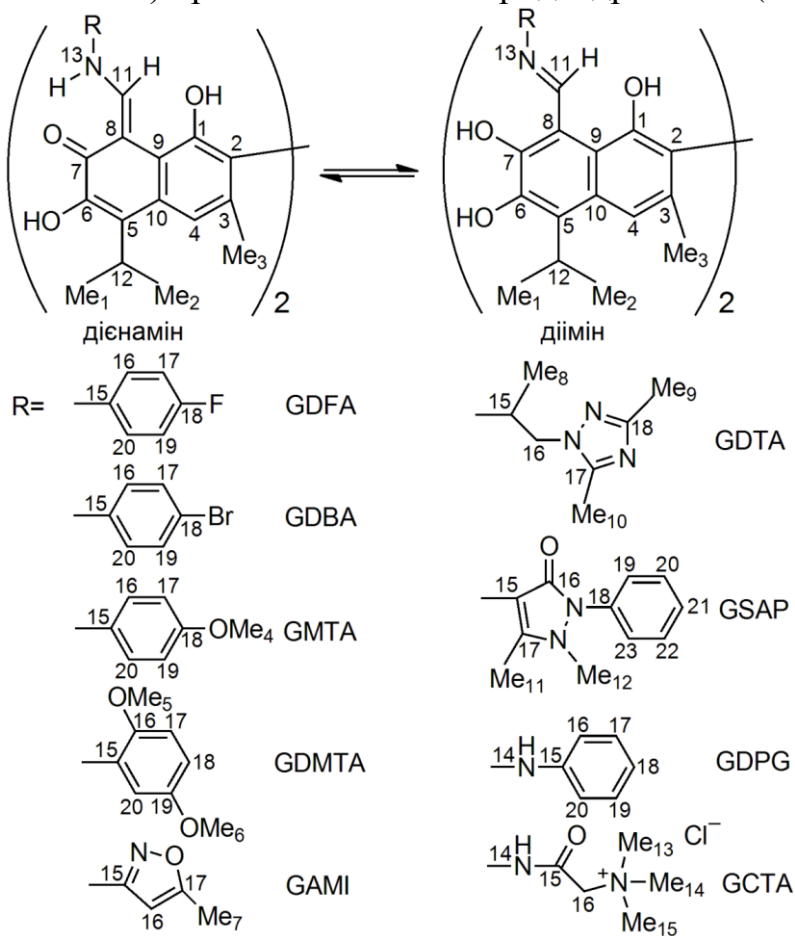


Рис. 1. Будова таутомерів і нумерація атомів імінопохідних госиполу (Me=CH₃).

Сполуки GAMI, GDТА і GCTA отримані вперше.

Синтез імінопохідних госиполу проводили в етанолі. Для контролю чистоти отриманих сполук застосовували метод обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (ОФ ВЕРХ). Будову досліджуваних сполук підтверджено методами ¹H, ¹³C ЯМР та ІЧ спектроскопії.

Для повного віднесення сигналів у ¹³C ЯМР спектрах, окрім двомірних методик ¹H-¹³C HSQC і HMBSC, застосовувалось моделювання спектрів за допомогою квантово-хімічних розрахунків. Для порівняння розрахованих хімічних зсувів (δ_p) з експериментальними ($\delta_{експ}$) їх приводили до єдиної шкали за формулою (1):

$$\delta_p = \delta_{ст}^* - \delta_{рн}^* + \delta_{ст}^0, \quad (1)$$

де $\delta_{ст}^*$ – розраховане ізотропне ядерне екранування стандарту, $\delta_{рн}^*$ – розраховане ізотропне ядерне екранування досліджуваної речовини, $\delta_{ст}^0$ – хімічний зсув, що приписують стандарту (як стандарт використовували бензол, $\delta_{ст}^0 = 128,5$ м.ч.).

Дослідження антирадикальних властивостей імінопохідних госиполу в реакціях з ДФПГ і катіон-радикалом АБТС проводили в етанолі при T=298 К. Дослідження реакційної здатності імінопохідних госиполу по відношенню до ДФПГ в присутності хлоридної кислоти здійснювали в етанолі при T=283 К.

Залишковий вміст радикала в реакційній суміші (Rad) визначали за формулою (2):

$$\text{Rad}(\%) = \frac{A_k}{A_0} \times 100, \quad (2)$$

де A_k – оптична густина при $\lambda=518$ нм по завершенні реакції; A_0 – початкова оптична густина при $\lambda=518$ нм.

Для розрахунку величин EC_{50} , (концентрація антиоксиданту, що необхідна для зменшення концентрації радикала на 50%) використовували залежності залишкового вмісту радикала (%) від концентрації досліджуваних імінопохідних госиполу.

На рис. 2 наведено типовий графік залежності залишкового вмісту ДФПГ (%) від концентрації основи Шиффа госиполу з 2,5-диметоксіаніліном (GDMTA).

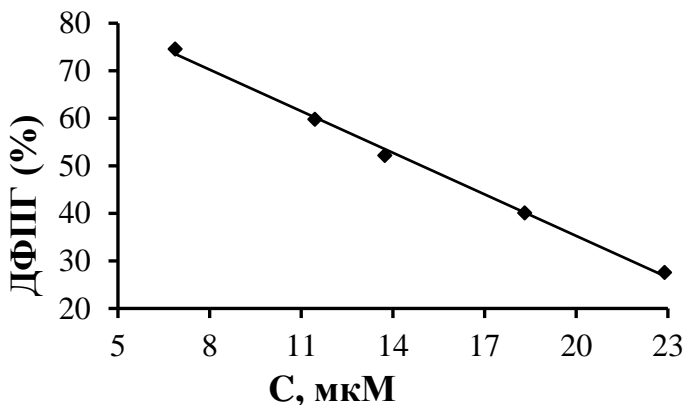


Рис. 2. Залежність залишкового вмісту ДФПГ (%) від концентрації GDMTA ($EC_{50}=(1,50\pm 0,08)\times 10^{-5}$ М; C_0 ДФПГ= $(1,0\pm 0,04)\times 10^{-4}$ М).

Окрім EC_{50} , для оцінки антирадикальних властивостей використовували параметри VCEAC (vitamin C equivalent antioxidant capacity) і TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity). Величина VCEAC індивідуальної сполуки дорівнює концентрації розчину аскорбінової кислоти (мМ), що має таку саму антирадикальну дію, як розчин досліджуваної речовини з концентрацією 1 мМ.

Визначення біологічної активності імінопохідних госиполу проводили за допомогою біотестів на кореневій системі огірків (*Cucumis sativus L.*) і за допомогою QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) методів.

Третій розділ присвячено обговоренню отриманих експериментальних і розрахункових даних.

Імінопохідні госиполу можуть існувати у двох таутомерних формах (діенамінній та діімінній). В табл. 1 наведено хімічні зсуви протонів деяких функціональних груп досліджуваних сполук в розчинах $CDCl_3$.

Всі досліджувані основи Шиффа госиполу (GDFA, GDBA, GMТА, GDMТА, GAMI, GDТА і GSAP) в $CDCl_3$ існують у діенамінній таутомерній формі. Це підтверджується наявністю сигналів протонів N(13)–H груп в області 13,2–16,2 м.ч. (табл. 1). Присутність сигналів цих протонів в слабкому полі обумовлена утворенням внутрішньомолекулярних водневих зв'язків N(13)–H \cdots O=C(7). Реалізацію діенамінної таутомерної форми додатково підтверджує наявність в спектрах усіх досліджуваних основ Шиффа дублета протонів C(11)–H груп в області 10–11 м.ч. з константами спин-спінової взаємодії $^3J(\text{HC}, \text{NH})=10\text{--}12$ Гц, що характерно для сполук, які існують у діенамінній формі.

Таблиця 1

**Хімічні зсуви (м.ч.) протонів імінопохідних госиполу в $CDCl_3$
(нумерація згідно рис. 1.)**

Група атомів	Хімічні зсуви, м.ч.							
	G DFA	G DBA	G MTA	G DMTA	G AMI	G DTA	G SAP	G DPG
C(1)OH	5,79	5,79	5,77	5,79	5,79	5,21	5,74	5,66
C(6)OH	7,85	7,82	7,91	7,95	7,66	7,89	7,80	6,61
C(11)H	10,09	10,10	10,09	10,13	10,02	9,25	11,01	9,64
N(13)H	15,01	14,91	15,09	14,67	14,27	13,41	16,14	–
C(7)OH	–	–	–	–	–	–	–	13,85

В табл. 2 наведено хімічні зсуви протонів деяких функціональних груп досліджуваних сполук в розчинах ДМСО-d6.

Таблиця 2

**Хімічні зсуви (м.ч.) протонів імінопохідних госиполу в ДМСО-d6
(нумерація згідно рис. 1.)**

Група атомів	Хімічні зсуви, м.ч.							
	G DFA	G MTA	G DMTA	G AMI		G DTA	G DPG	G CTA
				діімін	дієнамін			
C(1)OH	8,25	8,18	8,32	7,60	7,41	7,66	8,09	8,36
C(6)OH	8,57	8,51	8,68	8,49	8,59	8,33	8,76	8,84
C(11)H	10,31	10,29	10,39	7,20	10,18	9,45	10,47	10,09
N(13)H	14,97	15,14	14,61	–	14,42	13,21	–	–
C(7)OH	–	–	–	9,88	–	–	13,95	14,25

Основи Шиффа госиполу G DFA, G MTA, G DMTA і G DTA в DMSO-d6, а основи Шиффа G DBA, G SAP в розчині $CDCl_3/DMSO-d_6$, також існують у дієнамінній таутомерній формі. Зсув сигналів протонів їхніх C(1)–OH і C(6)–OH груп у слабке поле обумовлений утворенням водневих зв'язків з ДМСО-d6.

Синглети протонів C(7)–OH і N(14)–H груп присутні в 1H ЯМР спектрах гідразонів G DPG і G CTA в ДМСО-d6 і $CDCl_3$ (табл. 1, табл. 2). Протони C(7)–OH груп беруть участь в утворенні водневих зв'язків з атомами азоту N(13). Це призводить до зсуву їхніх сигналів в слабке поле у порівнянні з сигналами протонів C(1)–OH і C(6)–OH груп. Отже, для гідразонів госиполу в розчинах реалізується діімінна форма.

Згідно даним 1H ЯМР спектрів, основа Шиффа госиполу G AMI в розчинах ДМСО-d6 і ДМФА-d7 існує як у дієнамінній так і у діімінній таутомерних формах. На це вказує наявність у спектрах сигналів протонів обох форм. Із співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів різних форм був визначений вміст дієнамінної таутомерної форми при $T=293$ К, що складає 60% в ДМФА-d7 і 10% в ДМСО-d6. При підвищенні температури від 293 К до 363 К в ДМСО-d6 вміст дієнамінної таутомерної форми зростає від 10% до 80%. Термодинамічні параметри реакції таутомерного переходу основи Шиффа G AMI в ДМСО-d6 з діімінної до дієнамінної форми складають: $\Delta G^{298}=5,1\pm 0,6$ кДж \times моль $^{-1}$, $\Delta H=45,0\pm 0,7$ кДж \times моль $^{-1}$, $\Delta S=-134\pm 5$ Дж \times моль $^{-1}\times$ К $^{-1}$.

Віднесення сигналів у ^{13}C ЯМР спектрах досліджуваних імінопохідних госиполу наведено в табл. 3.

Таблиця 3

**Хімічні зсуви (м.ч.) в ^{13}C ЯМР спектрах в CDCl_3 і DMCO-d_6
(нумерація згідно рис. 1.)**

Номер атома вуглецю	DMCO-d ₆							CDCl ₃	
	G DFA дієнамін	G MTA дієнамін	G DMTA дієнамін	G AMI діїмін	G DTA дієнамін	G DPG діїмін	G CTA діїмін	G DBA дієнамін	G SAP дієнамін
C(1)	150,2	150,1	150,4	146,7	153,0	145,3	150,1	149,6	149,9
C(6)	146,2	146,2	146,5	139,2	146,1	143,8	143,8	147,0	146,5
C(7)	173,7	172,9	174,8	155,5	172,1	151,2	150,9	174,8	171,1
C(8)	105,7	105,3	106,2	108,4	103,3	108,7	107,0	105,5	105,3
C(11)	153,9	157,4	154,1	167,9	158,7	147,5	154,1	153,6	157,6

Дані ^{13}C ЯМР спектрів вказують на значну різницю між хімічними зсувами діїмінної та дієнамінної форм імінопохідних госиполу. Так, сигнали атомів C(6) і C(7) у випадку реалізації діїмінної форми зсунуті в бік сильного поля у порівнянні із сигналами цих атомів дієнамінної форми (табл. 3). Таким чином, реалізація діїмінної таутомерної форми в DMCO-d_6 підтверджується для GAMI, GDPG і GCTA.

За допомогою квантово-хімічних розрахунків було проведено повне віднесення сигналів усіх досліджуваних сполук у ^{13}C ЯМР спектрах і віднесення сигналів обох таутомерних форм GAMI в DMCO-d_6 .

Найбільш характерні смуги поглинання в УФ спектрах основ Шиффа госиполу в дієнамінній таутомерній формі знаходяться в області 385–480 нм. При переході від хлороформу до DMCO відбувається батохромний зсув найбільш довгохвильових смуг поглинання, а їхня інтенсивність зменшується. Довгохвильові смуги поглинання гідразонів у діїмінній формі знаходяться в області 385–395 нм.

В УФ спектрі GAMI в хлороформі при $T=293\text{ K}$ спостерігаються три смуги поглинання: при $\lambda=250\text{ нм}$, при $\lambda=310\text{ нм}$ і при $\lambda=425\text{ нм}$. При переході до DMCO відбувається значне зниження інтенсивності найбільш довгохвильової смуги (від $\epsilon=30000\text{ л}\times\text{моль}^{-1}\times\text{см}^{-1}$ до $\epsilon=6200\text{ л}\times\text{моль}^{-1}\times\text{см}^{-1}$).

В розрахованому електронному спектрі дієнамінної таутомерної форми основи Шиффа GAMI існує смуга поглинання при $\lambda=426\text{ нм}$. Ця смуга відповідає електронним переходам $\pi\rightarrow\pi^*$ типу з перерозподілом електронної густини від нафталінових фрагментів на $=\text{C}-\text{N}=\text{}$ групу та ізоксазольне кільце. Висновки про природу цих переходів були зроблені на основі аналізу локалізації відповідних молекулярних орбіталей. При переході до діїмінної таутомерної форми відбувається зсув відповідної смуги поглинання у короткохвильову область ($\lambda=375\text{ нм}$). В експериментальному спектрі в DMCO ця смуга перекривається інтенсивною широкою смугою при $\lambda=300\text{ нм}$. Отже, в експериментальному УФ спектрі GAMI зниження інтенсивності довгохвильової смуги поглинання при переході від хлороформу до DMCO пояснюється зміщенням таутомерної рівноваги в бік діїмінної форми.

В ІЧ спектрах досліджених сполук в KBr реєструються інтенсивні смуги поглинання в області $1600\text{--}1620\text{ см}^{-1}$. Ці смуги можуть бути віднесені до кільцевих

коливань нафтільного фрагменту, а також до валентних коливань $C(7)=O$ групи (діенамінна таутомерна форма). В спектрі основи Шиффа GSAP при 1652 cm^{-1} реєструється інтенсивна смуга поглинання, що відповідає валентним коливанням $C=O$ групи антипіринового фрагменту. Відмінності в спектрах основ Шиффа і гідразонів госиполу спостерігаються в області валентних коливань $O-H$ і $N-H$ груп. Так, у випадку основ Шиффа спостерігаються інтенсивні широкі смуги в області $\sim 3480\text{ cm}^{-1}$ і $\sim 3350\text{ cm}^{-1}$, що відповідають коливанням $\nu(O-H)$ ($C(1)O-H$ і $C(6)O-H$ груп, відповідно). У випадку гідразонів госиполу в спектрі з'являється смуга поглинання при $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$. Очевидно, ця смуга відповідає коливанням $\nu(O-H)$ $C(7)O-H$ групи.

Зіставлення експериментального і розрахованого ІЧ спектрів GAMІ в діенамінній таутомерній формі свідчить про добре узгодження положення смуг поглинання, що відповідають коливанням $\nu(O-H)$. В експериментальному спектрі при 1605 cm^{-1} спостерігається інтенсивна смуга поглинання. В розрахованому спектрі (діенамінна форма) при 1604 cm^{-1} знаходиться аналогічна смуга поглинання. В розрахованому ІЧ спектрі діїмінної таутомерної форми з'являється додаткова інтенсивна смуга поглинання в області 3000 cm^{-1} , що відповідає коливанням $\nu(O-H)$ додаткової $O-H$ групи. Інтенсивна смуга при 1604 cm^{-1} (що є характерною для імінопохідних госиполу в діенамінній формі) зникає, а замість неї з'являється смуга поглинання при 1564 cm^{-1} . Отже, у твердому стані основа Шиффа GAMІ існує в діенамінній таутомерній формі.

На рис. 3 наведено експериментальний і розрахований (діенамінна форма) ІЧ спектри основи Шиффа GAMІ.

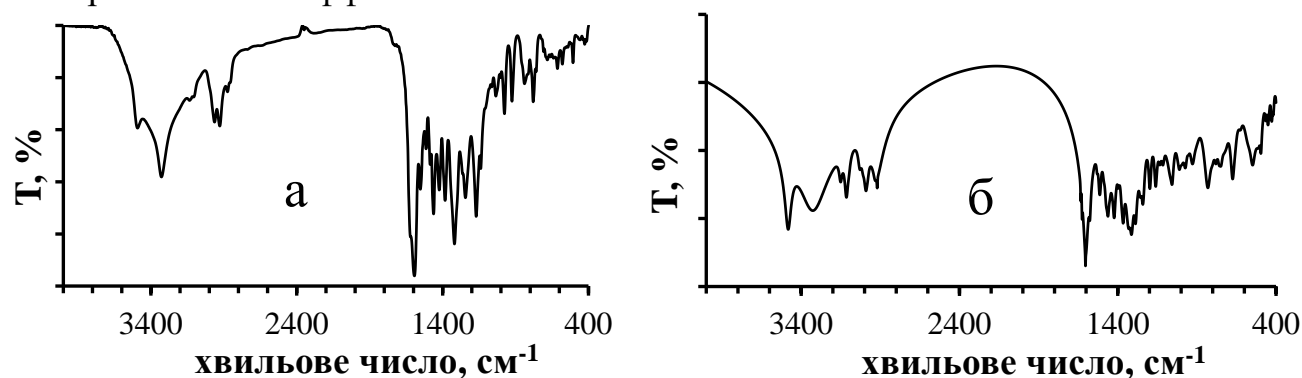


Рис. 3. Експериментальний (а) і розрахований (б) (діенамінна форма) ІЧ спектри основи Шиффа GAMІ (метод розрахунку TDDFT B3LYP/6-31+G(d,p)/SMD(CHCl₃)).

Квантово-хімічні розрахунки підтверджують наявність водневого зв'язку $N(13)\cdots H-OC(7)$ у гідразонів GDPG і GCTA. Довжина водневого зв'язку $C(7)O\cdots H-OC(6)$ основ Шиффа менша, ніж довжина аналогічного зв'язку гідразонів. Водневий зв'язок $C(7)O\cdots H-N(13)$ GSAP має дещо меншу довжину, ніж у інших досліджених основ Шиффа госиполу. Валентні кути $C(7)O\cdots H-OC(6)$ у гідразонів менші ніж у основ Шиффа. Нафтільні фрагменти всіх досліджуваних сполук мають некопланарне положення, причому кут між ними більше 90° . Довжини центральних зв'язків між нафталіновими фрагментами практично не змінюються в ряду досліджуваних сполук і складають $1,50\text{ \AA}$.

В табл. 4 наведено розраховані геометричні характеристики найбільш стійких таутомерних форм досліджуваних імінопохідних госиполу.

Геометричні характеристики імінопохідних госиполу
(метод розрахунку B3LYP/6-31G(d); нумерація згідно рис. 1.)

Сполука	Характеристики водневих зв'язків			Дієдральний кут C(1)–C(2)–C(2')–C(1'), °
	Водневий зв'язок	Довжина водневого зв'язку ^a , Å	Валентний кут ^b , °	
GDFA (дієнамін)	C(7)O···H–N(13)	1,73	137,0	100,8
	C(7)O···H–OC(6)	1,87	122,4	
GDBA (дієнамін)	C(7)O···H–N(13)	1,75	135,6	98,7
	C(7)O···H–OC(6)	1,90	120,5	
GMTA (дієнамін)	C(7)O···H–N(13)	1,73	137,2	101,0
	C(7)O···H–OC(6)	1,87	122,7	
GDMTA (дієнамін)	C(7)O···H–N(13)	1,77	133,9	101,3
	C(7)O···H–OC(6)	1,86	123,0	
GAMI (дієнамін)	C(7)O···H–N(13)	1,72	135,8	102,0
	C(7)O···H–OC(6)	1,88	122,2	
GDTA (дієнамін)	C(7)O···H–N(13)	1,74	135,4	100,5
	C(7)O···H–OC(6)	1,87	122,7	
GSAP (дієнамін)	C(7)O···H–N(13)	1,67	140,1	102,6
	C(7)O···H–OC(6)	1,86	123,0	
GDPG (діімін)	N(13)···H–OC(7)	1,67	145,6	100,0
	C(7)O···H–OC(6)	1,95	118,3	
GCTA (діімін)	N(13)···H–OC(7)	1,66	149,5	105,9
	C(7)O···H–OC(6)	1,96	116,7	

^a – для дієнамінів наведено довжини водневих зв'язків O···H, а для діамінів – O···H і N···H;

^b – для дієнамінів наведено значення валентних кутів O···H–N і O···H–O, а для діамінів – N···H–O і O···H–O.

Розраховані дипольні моменти дієнамінної та діімінної таутомерних форм молекули GAMI складають 3,1 Д і 0,6 Д відповідно. Більше значення дипольного моменту для дієнамінної форми GAMI, вочевидь, обумовлено наявністю в її структурі двох карбонільних груп, що розташовані в різних площинах.

Різниця енергій дієнамінної та діімінної таутомерних форм молекули GAMI складає -133,6 кДж×моль⁻¹, тобто дієнамінна форма є енергетично більш вигідною в газовій фазі.

Кількісна оцінка антирадикальних властивостей імінопохідних госиполу була проведена за допомогою реакції із вільним радикаломДФПГ і катіон-радикалом АБТС в етанолі. Перебіг реакції контролювали за зменшенням інтенсивності смуги поглинання при λ=518 нм протягом 1200 с (ДФПГ) та при λ=734 нм протягом 900 с (АБТС⁺) при T=298 К.

РеакціїДФПГ і катіон-радикала АБТС з імінопохідними госиполу можна розділити на швидку і повільну стадії. У випадку реакції імінопохідних госиполу з

ДФПГ, швидка стадія триває 20-30 секунд. Ступінь перетворення ДФПГ за цей час складає 55-70 %, а стехіометричні коефіцієнти близькі до 2.

Кінетичні криві зменшення оптичної густини розчину ДФПГ при взаємодії з імінопохідними госиполу на повільній стадії спрямляються в координатах інтегрального рівняння реакції другого порядку (3):

$$\ln \frac{1-A_k/A}{1-A_k/A_0} = -\frac{k \times c}{A_0/A_k - 1} t, \quad (3)$$

де A_0 – початкова оптична густина; A – оптична густина в момент часу t ; A_k – оптична густина по завершенні реакції; c – початкова концентрація антиоксиданту.

Таким чином, залежність $\ln((1-A_k/A)/(1-A_k/A_0))$ від часу лінійна з певним відхиленням від прямої, якщо A наближається до A_k . Нахил прямої дозволяє визначити константу швидкості (k) (табл. 5).

Таблиця 5

Константи швидкості ($\text{л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$) реакції імінопохідних госиполу ($(1,3 \pm 0,07) \times 10^{-5} \text{М}$) з ДФПГ ($(1,0 \pm 0,04) \times 10^{-4} \text{М}$) в етанолі при $T=298 \text{ К}$ на повільній стадії

	G DFA	G DBA	G MTA	G DMTA	G AMI	G DTA	G SAP	G DPG	G CTA
$k(\times 10^{-2}),$ $\text{л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$	$1,9 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,3$

За зростанням реакційної здатності в реакції з ДФПГ на повільній стадії досліджувані сполуки утворюють послідовність:

GDBA > GDPG > GDMTA > GMTA > GCTA > GDFA > GAMI > GSAP > GDTA.

Відомо, що реакції фенолів з ДФПГ в полярних розчинниках відбуваються за двома конкуруючими механізмами: НАТ (визначається енергіями гомолітичної дисоціації О–Н зв'язків) і SPLET (визначається енергіями гетеролітичної дисоціації О–Н зв'язків).

Розраховані енергії гомолітичної дисоціації (BDE) та енергії гетеролітичної дисоціації (РА) найбільш слабких О–Н і N–H зв'язків досліджуваних сполук. Дані квантово-хімічних розрахунків свідчать, що в газовій фазі С(1)О–Н групи мають найменші значення BDE та РА. Тобто, можна припустити, що за перші 20-30 секунд (швидка стадія) в реакцію з ДФПГ вступають саме ці групи (незалежно від механізму).

В табл. 6 наведено кількісні характеристики взаємодії імінопохідних госиполу з ДФПГ.

Виходячи зі значень n , що характеризують стехіометрію реакції імінопохідних госиполу з вільними радикалами, не всі “рухливі” Н-атоми здатні реагувати з ДФПГ. Дані табл. 6 свідчать, що основа Шиффа GDFA (діенамінна форма, 4 О–Н групи) виявляє майже таку саму антирадикальну дію як і госипол (діальдегідна форма, 6 О–Н груп) ($E_{C50} = 1,06 \times 10^{-5} \text{ М}$; $n=4,8$) по відношенню до ДФПГ. Це може відбуватися внаслідок того, що у основи Шиффа GDFA в реакцію вступають не тільки О–Н групи, а і N–H групи. Гідразон госиполу GCTA (діімінна форма, 6 О–Н груп) виявляє антирадикальну дію як більшість основ Шиффа в реакції з ДФПГ. Це може бути пояснене тим, що не всі С(6)О–Н групи можуть вступати в реакцію з ДФПГ як і у випадку госиполу. Виходячи зі значень VCEAC і TEAC, всі

досліджувані сполуки є більш ефективними антирадикальними агентами ніж аскорбінова кислота і тролокс по відношенню до ДФПГ.

Таблиця 6

Характеристики антирадикальної дії імінопохідних госиполу в реакції з ДФПГ

Сполука	Параметр			
	EC ₅₀ (×10 ⁵) ^a , М	n ^b	VCEAC ^c , мМ	TEAC ^d , мМ
G DFA	0,97±0,03	5,0±0,5	1,7±0,2	2,1±0,3
G DBA	1,27±0,05	4,2±0,3	1,4±0,2	1,7±0,2
G MTA	1,26±0,06	4,2±0,4	1,7±0,3	2,1±0,2
G DMTA	1,50±0,08	3,6±0,3	1,7±0,2	2,1±0,4
G AMI	1,38±0,05	3,8±0,2	1,4±0,3	1,8±0,2
G DTA	1,79±0,07	3,1±0,3	1,3±0,1	1,6±0,2
G SAP	1,50±0,07	3,5±0,4	1,7±0,3	2,1±0,3
G DPG	0,97±0,05	5,0±0,4	1,8±0,3	2,2±0,2
G CTA	1,22±0,04	4,3±0,3	1,3±0,2	1,7±0,2

^a концентрація антиоксиданту, що необхідна для зменшення концентрації радикала ((1,0±0,04)×10⁻⁴ М) на 50%;

^b стехіометричний коефіцієнт по завершенні реакції;

^c VCEAC – еквівалент антиоксидантної ємності в перерахунку на аскорбінову кислоту;

^d TEAC – еквівалент антиоксидантної ємності в перерахунку на тролокс.

В табл. 7 наведено кількісні характеристики взаємодії імінопохідних госиполу з катіон-радикалом АБТС.

Таблиця 7

Характеристики антирадикальної дії імінопохідних госиполу в реакції з катіон-радикалом АБТС

Сполука	Параметр			
	EC ₅₀ (×10 ⁵) ^a , М	n ^b	VCEAC ^c , мМ	TEAC ^d , мМ
G DFA	0,77±0,03	8,0±0,6	3,3±0,4	2,8±0,4
G DBA	0,70±0,05	7,2±0,6	4,1±0,3	3,4±0,4
G MTA	0,67±0,02	8,8±0,8	3,7±0,3	3,1±0,3
G DMTA	0,53±0,04	9,6±0,7	5,8±0,4	4,8±0,4
G AMI	0,66±0,03	7,9±0,5	4,8±0,5	3,9±0,3
G DTA	0,79±0,04	6,6±0,7	3,8±0,3	3,2±0,3
G SAP	0,57±0,02	9,0±0,5	5,5±0,4	4,6±0,5
G DPG	0,79±0,05	6,7±0,4	3,5±0,3	2,9±0,3
G CTA	0,68±0,03	7,4±0,6	4,6±0,3	3,8±0,3

^a концентрація антиоксиданту, що необхідна для зменшення концентрації радикала ((1,0±0,04)×10⁻⁴ М) на 50%;

^b стехіометричний коефіцієнт по завершенні реакції;

^c VCEAC – еквівалент антиоксидантної ємності в перерахунку на аскорбінову кислоту;

^d TEAC – еквівалент антиоксидантної ємності в перерахунку на тролокс.

Дані табл. 7 свідчать, що досліджувані сполуки є більш ефективними антирадикальними агентами по відношенню до катіон-радикала АБТС ніж до ДФПГ. Стехіометричні коефіцієнти реакції з катіон-радикалом АБТС перевищують кількість О–Н (N–H) груп в структурі імінопохідних, що вірогідно обумовлено взаємодією АБТС⁺ з радикальними продуктами реакції.

Відомо, що в присутності невеликої кількості сильної кислоти, швидкість реакції фенольних антиоксидантів з ДФПГ в полярних розчинниках суттєво знижується. Це відбувається за рахунок пригнічення механізму SPLET. У випадку реакції основ Шиффа госиполу з ДФПГ, введення 0,03 М хлоридної кислоти в реакційну суміш призвело до суттєвого зменшення швидкості процесу. Окрім того вимірювання проводились при зниженій температурі (T=283 K). Такий підхід дозволив визначити константи швидкості реакції (k_r).

В табл. 8 наведено константи швидкості реакції основ Шиффа госиполу GDFA, GMТА, GAMI, GSAP та діаніліногосиполу (GDA) з ДФПГ в присутності хлоридної кислоти.

Таблиця 8

Константи швидкості ($\text{л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$) реакції основ Шиффа госиполу ($(1,25 \pm 0,05) \times 10^{-5} \text{М}$) з ДФПГ ($(1,0 \pm 0,04) \times 10^{-4} \text{М}$) в етанолі при T=283 K в присутності хлоридної кислоти

	GDFA	GMТА	GAMI	GSAP	GDA
$k_r (\times 10^{-2}),$ $\text{л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$	3,1 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3	1,8 \pm 0,2	5,3 \pm 0,3	2,3 \pm 0,2

За зростанням реакційної здатності по відношенню до ДФПГ в присутності хлоридної кислоти досліджувані сполуки утворюють послідовність:

GSAP>GMТА>GDFA>GDA>GAMI.

Відомо, що протонування основ Шиффа госиполу сильними кислотами призводить до зміщення таутомерної рівноваги від діенамінної до діімінної таутомерної форми. При цьому в молекулі з'являються додаткові О–Н групи, що здатні реагувати з ДФПГ. Чим більшу основність має атом азоту азометинової групи, тим легше відбувається зсув таутомерної рівноваги в бік діімінної таутомерної форми. Тоді різниця в реакційній здатності досліджуваних основ Шиффа по відношенню до ДФПГ в присутності хлоридної кислоти може бути пояснена здатністю до протонування атома азоту азометинової групи. Слід відзначити, що існує кореляція хімічних зсувів протонів N(13)–H груп від констант швидкості реакції імінопохідних госиполу з ДФПГ в присутності хлоридної кислоти (відповідна залежність наведена на рис. 4).

Більші значення хімічних зсувів протонів N(13)–H груп вказують на більшу реакційну здатність відповідних основ Шиффа в реакції з ДФПГ в присутності хлоридної кислоти.

Таким чином, додавання хлоридної кислоти дозволяє знизити швидкість реакції і дослідити кінетику без застосування обладнання для дослідження кінетики швидких реакцій. Наявність кореляції хімічних зсувів протонів N(13)–H груп і констант швидкості дозволяє прогнозувати реакційну здатність основ Шиффа госиполу по відношенню до ДФПГ в присутності хлоридної кислоти.

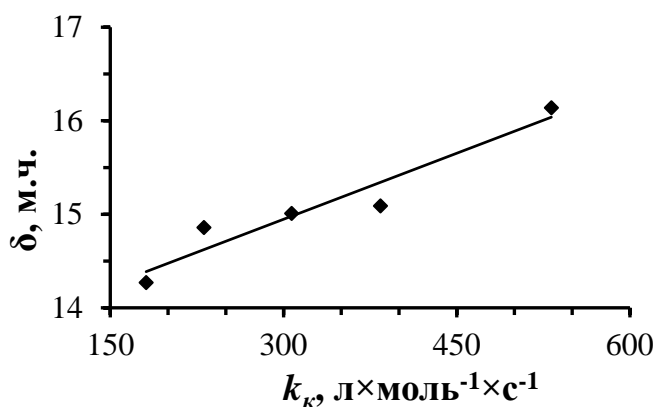


Рис. 4 Кореляція між хімічними зсувами протонів N(13)–H груп і константами швидкості реакції імінопохідних госиполу з ДФПГ в присутності хлоридної кислоти.

Для ряду імінопохідних госиполу була досліджена біологічна активність. Як тест-об'єкт для дослідження біологічної активності сполук GDA (діаніліногосипол), GDFA, GMTA, GAMІ, GSAP і GCTA було використане насіння огірка *Cucumis sativus L.* Досліджували вплив імінопохідних госиполу на приріст довжини головного кореня і появу бічних коренів. Отримані дані свідчать, що усі сполуки пригнічують появу бічних коренів. А у випадку сполук GDFA, GMTA і GCTA, кількість бічних коренів майже на 50 % менша у порівнянні з контрольним дослідом. Це свідчить про те, що всі досліджувані сполуки пригнічують проліферацію клітин і мають високу цитостатичну активність. Проведені прогностичні дослідження свідчать, що досліджувані імінопохідні госиполу виявляють різноманітні корисні біологічні властивості.

ВИСНОВКИ

Методами молекулярної спектроскопії (ІЧ, УФ, ЯМР) та квантової хімії систематично досліджено спектрохімічні характеристики ряду основ Шиффа і гідразонів госиполу. Вивчено таутомерні рівноваги і чинники, що впливають на них. Досліджено антирадикальні властивості отриманих нами сполук в реакціях з 2,2'-дифеніл-1-пікрілгідрозилом та катіон-радикалом 2,2'-азино-біс-(3-етилбензгіазолін-6-сульфо кислоти) в етанолі. Визначено біологічну активність основ Шиффа і гідразонів госиполу.

1. Синтезовано ряд імінопохідних госиполу і встановлено будову отриманих сполук. За допомогою DFT і TD-DFT розрахунків проведено оптимізацію геометрій молекул і повне віднесення усіх сигналів в ^{13}C ЯМР спектрах та смуг поглинання в коливальних і електронних спектрах. Показано, що основи Шиффа госиполу існують у розчинах переважно в діенамінній таутомерній формі, а гідразони тільки в діімінній формі.

2. Для імінопохідного госиполу з 3-аміно-5-метилізоксазолом (GAMІ) у високополярних середовищах (ДМСО, ДМФА) спостерігається зсув таутомерної рівноваги в бік діімінної форми. За допомогою квантово-хімічних розрахунків виконано віднесення смуг поглинання в ІЧ спектрі GAMІ. Доведено, що в твердому стані ця сполука існує в діенамінній таутомерній формі. Інші досліджені основи Шиффа госиполу існують виключно у діенамінній таутомерній формі, а гідразони – у діімінній.

3. Квантово-хімічні розрахунки енергій гомолітичної дисоціації (BDE) і гетеролітичної дисоціації (PA) для O–H (N–H) груп імінопохідних госсиполу свідчать, що C(1)O–H групи є найбільш реакційно здатними. Одержано константи швидкості повільної стадії реакції досліджених сполук з ДФПГ. Доведено, що всі вивчені сполуки мають високі антирадикальні властивості і виявляють антирадикальну дію не гіршу, ніж більшість немодифікованих відомих природних сполук.

4. Порівняльний аналіз антирадикальної дії імінопохідних госсиполу по відношенню до радикала ДФПГ і катіон-радикала АБТС свідчить, що досліджені сполуки є більш ефективними антирадикальними агентами по відношенню до катіон-радикала АБТС ніж до ДФПГ. Встановлено, що стехіометричні коефіцієнти в реакції з катіон-радикалом АБТС перевищують кількість O–H (N–H) груп в структурі імінопохідних, що імовірно обумовлено взаємодією катіон-радикала АБТС з радикальними продуктами реакції.

5. Показано існування кореляції між величинами хімічних зсувів протонів N–H груп основ Шиффа госсиполу і константами швидкості реакції з ДФПГ в кислих середовищах (додатки хлоридної кислоти), що відкриває нову можливість прогнозу реакційної здатності основ Шиффа госсиполу по відношенню до вільних радикалів.

6. Визначено біологічну активність ряду основ Шиффа госсиполу. Встановлено, що всі досліджені сполуки пригнічують проліферацію клітин і мають високу цитостатичну активність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України

1. Таутомерные равновесия и антирадикальная активность иминопроизводных госсипола / В.И. Рыбаченко, **А.М. Дикун**, Н.С. Илькевич, К.Ю. Чотий, Л.В. Гребенюк // Наукові праці Донецького національного технічного університету. Серія: Хімія і хімічна технологія. – 2012. – Т. 199, № 19. – С. 75-80.
Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, дослідження їхніх антирадикальних властивостей, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах і смуг поглинання в ІЧ спектрах, обговорення результатів і написання тексту статті.
2. Изучение таутомерии иминопроизводных госсипола / Р.А. Макарова, Н.С. Илькевич, **А.М. Дикун**, К.Ю. Чотий, В.И. Рыбаченко / Наукові праці Донецького національного технічного університету. Серія: Хімія і хімічна технологія. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 119-127.
Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, віднесення смуг поглинання в ІЧ спектрах, обговорення результатів.
3. Спектроскопическое изучение строения и антирадикальной активности иминопроизводных госсипола / **А.М. Дикун**, А.Н. Редько, Н.С. Илькевич, К.Ю. Чотий, В.И. Рыбаченко // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – Т. 3(112). – С. 10-13.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, дослідження їхніх антирадикальних властивостей, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах і смуг поглинання в ІЧ спектрах, обговорення результатів і написання тексту статті.

4. Спектроскопическое и квантово-химическое изучение оснований Шиффа госсипола / **А.М. Дикун**, А.Н. Редько, В.Н. Анищенко, Н.С. Илькевич, В.И. Рыбаченко, К.Ю. Чотий, Л.В. Гребенюк // Украинский химический журнал. – 2017. – Т. 83, № 7. – С. 60-64.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, дослідження їхніх антирадикальних властивостей, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, обговорення результатів і написання тексту статті.

5. Количественная оценка антирадикальных свойств оснований Шиффа и гидразонов госсипола / **А.М. Дикун**, А.Н. Редько, В.Н. Анищенко, В.И. Рыбаченко // Украинский химический журнал. – 2018. – Т. 84, № 5-6. – С. 115-126.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, дослідження їхніх антирадикальних властивостей, проведення кінетичних вимірювань, обговорення результатів і написання тексту статті.

Наукові праці у зарубіжних спеціалізованих виданнях

6. Изучение строения производных дианилиногоссипола / Р.А. Макарова, Н.С. Илькевич, **А.М. Дикун**, К.Ю. Чотий, В.И. Рыбаченко // Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Физико-математические науки. – 2013. – Т. 2, № 73. – С. 37-40.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, обговорення результатів.

7. Spectroscopic and quantum chemical study of gossypol imine derivatives / **A.M. Dykun**, V.N. Anishchenko, A.N. Redko, V.I. Rybachenko, K.Y. Chotiy // *J. Mol. Struct.* – 2019. – Vol. 1179. – P 289-296. (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science та Scopus).

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах і смуг поглинання в ІЧ спектрах, обговорення результатів і написання тексту статті.

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації

8. Антирадикальная активность ряда иминопроизводных госсипола / В.И. Рыбаченко, **А.М. Дикун**, Н.С. Илькевич, Л.В. Гребенюк, К.Ю. Чотий // «Сучасні проблеми фізичної хімії»: V Міжнародна конференція, 5-8 вересня 2011 р. : тези доп. – Донецьк, 2011. – С. 115-116.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, дослідження їхніх антирадикальних властивостей, проведення кінетичних вимірювань, обговорення результатів і написання тез доповідей.

9. Таутомерия и антиоксидантная активность оснований Шиффа госсипола /

А.М. Дикун, В.И. Рыбаченко, К.Ю. Чотий, Л.В. Гребенюк, Н.С. Илькевич, Н.И. Борисенко // VI Международная конференция по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов для изучения окружающей среды, 31 августа-4 сентября 2011 г. : тезисы докл. – Ростов на Дону, 2011. – С. 96-97.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, дослідження таутомерних рівноваг одержаних сполук, дослідження антирадикальних властивостей, обговорення результатів і написання тез доповідей.

10. Антирадикальная активность и строение альдиминов госсипола / В.И. Рыбаченко, К.Ю. Чотий, Н.С. Илькевич, **А.М. Дикун** // «Химическая термодинамика и кинетика» : Третья Международная научная конференция, 27-31 мая 2013 г. : тезисы докл. – Великий Новгород, 2013. – С. 135-137.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, дослідження таутомерних рівноваг одержаних сполук, дослідження антирадикальних властивостей, обговорення результатів і написання тез доповідей.

11. ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопическое изучение иминопроводных госсипола / В.И. Рыбаченко, К.Ю. Чотий, Н.С. Илькевич, **А.М. Дикун** // «Хімічна термодинаміка і кінетика» : Четверта Міжнародна наукова конференція, 3-5 сентября 2014 г. : тези доп. – Донецьк, 2014. – С. 16-17.

Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, дослідження будови і таутомерних рівноваг одержаних сполук, обговорення результатів і написання тез доповідей.

12. Изучение антирадикальной активности дииминов госсипола / **А.М. Дикун, В.И. Рыбаченко, К.Ю. Чотий, Н.С. Илькевич** // «Химическая термодинамика и кинетика» : Пятая Международная научная конференция, 25-29 мая 2015 г. : тезисы докл. – Великий Новгород, 2015. – С. 63-65.

Особистий внесок здобувача: дослідження антирадикальних властивостей імінопохідних госсиполу, обговорення результатів і написання тез доповідей.

13. Будова гідразону госсиполу з (карбоксиметил)триметиламоній хлорид гідрaziном / **О.М. Дикун, К.Ю. Чотий, В.І. Рибаченко, А.М. Редько, Н.С. Илькевич** // «Хімічні проблеми сьогодення» : Дев'ята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю, 29-30 березня 2016 р. : тези доп. – Вінниця, 2016. – С. 136.

Особистий внесок здобувача: синтез гідразона госсиполу, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, дослідження таутомерних рівноваг, обговорення результатів і написання тез доповідей.

14. ЯМР спектроскопічне дослідження таутомерних рівноваг основи Шиффа госсиполу з 3-аміно-5-метилізоксазолом / **О.М. Дикун, А.М. Редько, В.І. Рибаченко, К.Ю. Чотий, Н.С. Илькевич** // «Хімічні проблеми сьогодення» : Десята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю, 27-29 березня 2017 р. : тези доп. – Вінниця, 2017. – С. 153.

Особистий внесок здобувача: синтез основи Шиффа госсиполу, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, дослідження таутомерних рівноваг,

обговорення результатів і написання тез доповідей.

15. ^{13}C ЯМР спектроскопическое и квантово-химическое изучение строения иминопроизводных госсипола / **А.М. Дикун**, А.Н. Редько, В.Н. Анищенко, В.И. Рыбаченко, К.Ю. Чотий // «Химическая термодинамика и кинетика» : Седьмая Международная научная конференция, 29 мая - 2 июня 2017 г. : тезисы докл. – Великий Новгород, 2017. – С. 92-93.
Особистий внесок здобувача: віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, дослідження таутомерних рівноваг, обговорення результатів і написання тез доповідей.
16. Изучение антирадикальных свойств оснований Шиффа госсипола в реакции с ДФПГ в присутствии HCl / **А.М. Дикун**, А.Н. Редько, В.И. Рыбаченко // «Хімічні проблеми сьогодення» : I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 27-29 березня 2018 р. : тези доп. – Вінниця, 2018. – С. 189.
Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, дослідження антирадикальних властивостей, проведення кінетичних вимірювань, обговорення результатів і написання тез доповідей.
17. Взаимодействие оснований Шиффа госсипола с ДФПГ в присутствии соляной кислоты / **А.М. Дикун**, А.Н. Редько, В.И. Рыбаченко // «Химическая термодинамика и кинетика» : Восьмая Международная научная конференция, 28 мая-1 июня 2018 г. : тезисы докл. – Тверь, 2018. – С. 118-119.
Особистий внесок здобувача: синтез імінопохідних госсиполу, віднесення хімічних зсувів в ЯМР спектрах, дослідження антирадикальних властивостей, проведення кінетичних вимірювань, обговорення результатів і написання тез доповідей.

АНОТАЦІЯ

Дикун О.М. Будова і фізико-хімічні властивості основ Шиффа і гідразонів госсиполу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04 – фізична хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України, Харків, 2019.

Дисертація присвячена дослідженню будови і антирадикальних властивостей основ Шиффа і гідразонів госсиполу.

Синтезовано дев'ять імінопохідних госсиполу (три з яких отримані вперше): сім основ Шиффа і два гідразона. Методами молекулярної спектроскопії (ІЧ, УФ, ЯМР) і квантової хімії досліджено будову і таутомерію цих сполук. Повне віднесення всіх сигналів (^{13}C ЯМР) і смуг коливальних і електронних спектрів поглинання виконане за допомогою DFT і TD-DFT розрахунків.

Антирадикальні властивості імінопохідних госсиполу оцінені в реакції з 2,2'-дифеніл-1-пікрилгідрозилом (ДФПГ) і катіон-радикалом 2,2'-азино-біс-(3-етилбензтіазолін-6-сульфо кислоти) (АБТС) в етанолі за допомогою стехіометричних коефіцієнтів реакції, ES_{50} , VCEAS і TEAS . Отримані константи швидкості реакції

імінпохідних госсиполу з ДФПГ на повільній стадії. За допомогою квантово-хімічних розрахунків встановлено найбільш реакційно здатні О–Н групи досліджених імінопохідних. Показано, що всі досліджені сполуки є ефективними антирадикальними агентами по відношенню до ДФПГ і катіон-радикала АБТС.

Проведено дослідження реакційної здатності основ Шиффа госсиполу по відношенню до ДФПГ в присутності хлоридної кислоти. Показано існування кореляції між величинами хімічних зсувів протонів N–H груп основ Шиффа госсиполу і константами швидкості реакції, що дозволяє робити прогноз реакційної здатності основ Шиффа госсиполу по відношенню до вільних радикалів.

Встановлено, що імінопохідні госсиполу виявляють цитостатичну активність і є потенційними об'єктами для подальших біологічних досліджень.

Ключові слова: госсипол, основа Шиффа, гідразон, ЯМР, ІЧ, УФ, антирадикальна властивість, ДФПГ, АБТС, біологічна активність.

АННОТАЦІЯ

Дикун А.М. Строение и физико-химические свойства оснований Шиффа и гидразонов госсипола. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия. – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина МОН Украины, Харьков, 2019.

Диссертация посвящена изучению строения и антирадикальных свойств оснований Шиффа и гидразонов госсипола.

Синтезированы девять иминопроизводных госсипола (три из них получены впервые): семь оснований Шиффа и два гидразона. Методами молекулярной спектроскопии (ИК, УФ, ЯМР) и квантовой химии изучено строение и таутомерия полученных соединений. Данные ^1H ЯМР спектров свидетельствует, что все изученные основания Шиффа госсипола в хлороформе существуют в диенаминной таутомерной форме. Это подтверждается наличием сигналов протонов соответствующих N–H групп в области 13,2–16,2 м.д. Реализацию диенаминной таутомерной формы дополнительно подтверждает наличие в спектрах всех изученных оснований Шиффа дублета протонов C–H азометиновой группы в области 10–11 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия $^3J(\text{HC}, \text{NH})=10\text{--}12$ Гц, что является характерным для соединений в диенаминной форме.

Согласно данным ^1H ЯМР спектров, основание Шиффа госсипола с 3-амино-5-метилизоксазолом в растворах ДМСО-d₆ и ДМФА-d₇ существует как в диенаминной так и в дииминной таутомерных формах. На это указывает наличие в спектрах сигналов протонов обеих форм. Из соотношения интегральных интенсивностей сигналов разных форм было установлено содержание диенаминной таутомерной формы при T=293 К, (60% в ДМФА-d₇ и 10% в ДМСО-d₆). При повышении температуры от 293 К до 363 К в ДМСО-d₆ содержание диенаминной таутомерной формы увеличивается от 10% до 80%. Для реакции таутомерного перехода основания Шиффа с 3-амино-5-метилизоксазолом в ДМСО-d₆ из

дииминной в диенаминную таутомерную форму были определены термодинамические параметры.

При помощи двумерных ЯМР методик ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC и квантово-химических расчетов было выполнено полное отнесение химических сдвигов в ^{13}C ЯМР спектрах всех изученных соединений.

Наиболее характерные полосы поглощения в УФ спектрах оснований Шиффа госсипола в диенаминной таутомерной форме находятся в области 385–480 нм. Длинноволновые полосы поглощения гидразонов в дииминной форме находятся в области 385–395 нм.

Показано, что в экспериментальном УФ спектре основания Шиффа с 3-амино-5-метилизоксазолом снижение интенсивности длинноволновой полосы поглощения при переходе от хлороформа к ДМСО обусловлено смещением таутомерного равновесия в сторону дииминной формы.

В ИК спектрах исследуемых соединений в КВг регистрируются интенсивные полосы поглощения в области 1600–1620 см^{-1} . Эти полосы отнесены к кольцевым колебаниям нафтильного фрагмента, а так же к валентным колебаниями С=О группы (диенаминная таутомерная форма). В ИК спектре основания Шиффа с 4-аминоантипирином при 1652 см^{-1} регистрируется интенсивная полоса поглощения, которая соответствует валентным колебаниям С=О группы антипиринового фрагмента. В спектре гидразона госсипола с (карбоксиметил)-триметиламмоний хлорид гидразином полоса поглощения при 1691 см^{-1} соответствует $\nu(\text{C}=\text{O})$ гидразинного фрагмента. Отличия в спектрах оснований Шиффа и гидразонов госсипола наблюдаются в области валентных колебаний О–Н и Н–Н групп. Так, в случае оснований Шиффа наблюдаются интенсивные широкие полосы в области ~ 3480 см^{-1} и ~ 3350 см^{-1} , которые соответствуют $\nu(\text{O}-\text{H})$. В случае гидразонов госсипола в спектре появляется полоса поглощения при ~ 3400 см^{-1} . Очевидно, эта полоса соответствует $\nu(\text{O}-\text{H})$ дополнительной О–Н группы.

При помощи квантово-химических расчетов выполнено отнесение полос поглощения в ИК спектре основания Шиффа с 3-амино-5-метилизоксазолом. Доказано, что в твердом состоянии это соединение существует в диенаминной таутомерной форме.

С помощью DFT расчетов выполнено полное отнесение всех сигналов в ^{13}C ЯМР спектрах. Оптимизированы геометрии и получены структурные характеристики для наиболее устойчивых таутомерных форм исследованных соединений.

Антирадикальные свойства иминопроизводных госсипола оценены в реакции с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ) и катион-радикалом 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиазолин-6-сульфо кислоты) (АБТС) в этаноле с помощью стехиометрических коэффициентов реакции, EC_{50} , VSEAC и TEAC. Получены константы скорости реакции иминопроизводных госсипола с ДФПГ на медленной стадии. С помощью квантово-химических расчетов установлены наиболее реакционноспособные О–Н группы изученных соединений. Показано, что все исследованные соединения являются эффективными антирадикальными агентами по отношению к ДФПГ и катион-радикалу АБТС.

Проведено исследование реакционной способности оснований Шиффа госсипола по отношению к ДФПГ в присутствии соляной кислоты. Введение сильной кислоты позволило существенно снизить скорость реакции и определить константы скорости. Показано существование корреляции между величинами химических сдвигов протонов N–H групп оснований Шиффа госсипола и константами скорости реакции, что позволяет прогнозировать реакционную способность оснований Шиффа госсипола по отношению к свободным радикалам.

Установлено, что иминопроизводные госсипола проявляют цитостатическую активность и являются потенциальными объектами для дальнейших биологических исследований.

Ключевые слова: госсипол, основание Шиффа, гидразон, ЯМР, ИК, УФ, антирадикальное свойство, ДФПГ, АБТС, биологическая активность.

ABSTRACT

Dykun A.M. Structure and physico-chemical properties of gossypol Schiff bases and hydrazones. – Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by specialty 02.00.04 – physical chemistry. – V.N. Karazin Kharkiv National University Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The thesis is devoted to investigation of the structure and radical scavenging properties of gossypol Schiff bases and the hydrazones.

Seven gossypol Schiff bases and two hydrazones were synthesized (three of which are new compounds). The structures and tautomeric equilibria of synthesized gossypol imine derivatives were studied by NMR, FT-IR, UV-Vis spectroscopy and quantum chemistry methods. Complete assignment of all signals (^{13}C NMR) and bands in vibrational and electronic absorption spectra were established using DFT and TD-DFT calculations. Free radical scavenging activity of synthesized compounds was evaluated by total stoichiometries, EC_{50} , VCEAC and TEAC assays using the free DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical and ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)) radical cation in ethanol. The rate constants for the reaction of gossypol imine derivatives with DPPH in the slow step were obtained. The most reactive O-H groups of the studied compounds were established using quantum chemical calculations. It was shown that all the studied compounds are effective radical scavenging agents toward DPPH radical and ABTS radical cation.

Investigation of the reactivity of gossypol Schiff bases toward DPPH in the presence of chloride acid were carried out. The existence of correlation between chemical shifts of protons of N-H groups and reaction rate constants was shown. This allows predicting the reactivity of gossypol Schiff bases toward free radicals.

It was found that gossypol imine derivatives inhibit cell proliferation and have cytostatic activity.

Keywords: gossypol, Schiff base, hydrazone, NMR, IR, UV-Vis, radical scavenging property, DPPH, ABTS, biological activity.