

М. Плотнице, Г. Тирзитис, Я. Улдрикис, Ж. Коронова,  
Д. Тирзите, Н. Макарова, Г. Дубурс

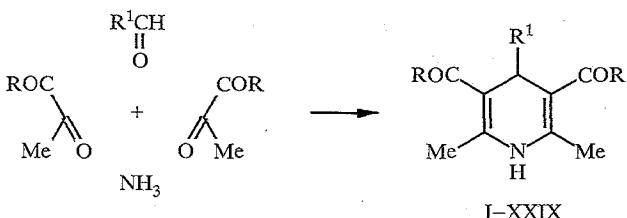
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА,  
ИМЕЮЩИХ В ПОЛОЖЕНИИ 4 ОКСИ-, АЛКОКСИ-  
ИЛИ ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛЗАМЕСТИТЕЛЬ,  
ИХ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ И СВЯЗЫВАНИЕ  
С ФОСФОЛИПИДНЫМИ МЕМБРАНАМИ

Методом Ганча синтезированы сложные эфиры и амиды 2,6-диметил-4-арил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, содержащие в фенильном кольце электронодонорные заместители. Найдено, что 3,5-диамиды и 4-(3',4'-диоксифенил) производные наряду с антиоксидантными свойствами обладают средством к модельным фосфолипидным мембранам.

Известно, что некоторые производные 1,4-дигидропиридинина (1,4-ДГП) обладают антиоксидантной активностью (АОА) [1—4], которая выявлена в основном у 4-незамещенных 1,4-ДГП [5—7]. У 4-замещенных производных наличие оксифенилзаместителя в сложноэфирных группах 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты приводит к увеличению АОА [8], а некоторые 4-оксифенил-1,4-ДГП обладают противовоспалительной [9] и антишемической [10] активностью. Однако отсутствуют систематические исследования 1,4-ДГП, содержащих характерный для многих природных и синтетических антиоксидантов фенольный заместитель в положении 4. С этой точки зрения следовало изучить АОА в рядах 4-оксифенил-, 4-алкоксифенил- и 4-диметиламинофенил-1,4-ДГП, а также их связывание с фосфолипидными мембранами, поскольку в дисперсных системах, каковыми являются все биологические объекты, степень активности антиоксидантов зависит от их свойств проникать в мембранны.

По классической схеме синтеза Ганча из замещенных бензальдегидов, эфиров или амидов ацетоуксусной кислоты и аммиака синтезирован ряд производных 1,4-ДГП (I—XXIX).

Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа представлены в табл. 1, спектров ПМР — в табл. 2; данные АОА и связывания с фосфолипидными мембранами приведены в табл. 3. Выходы соединений II—XII, XIV—XXII и XXV, как правило, ниже, чем выходы 1,4-ДГП, синтезированных из бензальдегидов, содержащих электроноакцепторные заместители. Среди синтезированных соединений II—XII, XIV—XXII и XXV выходы выше в случае алкоксибензальдегидов (ср. соединения VI и XI), а также в случае метиловых эфиров ацетоуксусной кислоты (ср. соединения VI и VII, XVII и XVIII). Данные спектров ПМР полностью подтверждают структуры синтезированных производных 1,4-ДГП: в спектрах соединений II—XII, XIV—XXII и XXV имеются характерные для групп 2,6-CH<sub>3</sub> сигналы с химическими сдвигами в районе 2,03...2,33 м. д.; сигналы 2'-, 3'-, 5'- и 6'-протонов *n*-замещенного фенильного кольца в положении 4 представляют собой пару дублетов с химическими сдвигами в области 6,6 и 7,2 м. д. и с константой расщепления 9 Гц. В УФ спектрах (не представлены) производных 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты имеются максимумы поглощения в области 350...357 нм, характерные для сложных эфиров, а в области 343...345 нм — характерные для амидов. В ИК



I R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [11]; II R = OC<sub>3</sub>H<sub>7-n</sub>, R<sup>1</sup> = 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; III R = OCH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; IV R = OC<sub>14</sub>H<sub>29-n</sub>, R<sup>1</sup> = 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; V R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; VI R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 3,4-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; VII R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 3,4-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; VIII R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 3,4-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; IX R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X R = OC<sub>10</sub>H<sub>21-n</sub>, R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XI R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; XII R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; XIII R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> [12]; XIV R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XV R = OC<sub>14</sub>H<sub>29-n</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XVI R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XVII R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XVIII R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XIX R = OC<sub>10</sub>H<sub>21-n</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XX R = OC<sub>14</sub>H<sub>29-n</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XXI R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XXII R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-n-C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XXIII R = OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [13]; XXIV R = OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [14]; XXV R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XXVI R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = H [15, 16]; XXVII R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = H [17]; XXVIII R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> [18]; XXIX R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> [17].

спектрах (не представлены) наблюдаются характерные полосы поглощения группы N—H в области 3318...3425  $\text{cm}^{-1}$  и 3,5-карбонильных групп — в области 1680...1711  $\text{cm}^{-1}$ .

АОА синтезированных соединений определена в дисперсной системе соокисления  $\beta$ -каротина и метиллиноволеата. Перекисное окисление липидов инициировали гидрохлоридом 2',2'-азобис-2-амидинопропана. О скорости окисления судили по снижению концентрации  $\beta$ -каротина [19—21]. Активности исследованных соединений были сравнены с активностью 4-незамещенного производного 1,4-ДГП — дилудина (2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридина, соединения XXVI), который применяется в сельском хозяйстве в качестве антиоксиданта [15—16] и в клинике как радиопротектор кожи [22]. Как видно из полученных данных (табл. 3), среди исследованных соединений наибольшей АОА обладают амиды (V, VIII, XVI, XXI, XXV, XXVII, XXIX). Антиоксидантные свойства проявили соединения VI и VII, которые, как и соединение VIII, имеют диоксифенильный заместитель в положении 4. 4-Незамещенный амид XXVII имеет АОА, сходную с дилудином, однако меньшую, чем амиды, замещенные в положении 4, по-видимому, из-за собственной нестабильности. Сравнивая соединения XXVI и XXVIII, содержащие в положениях 3 и 5 этоксикарбонильные группы, видно, что введение фенила в положение 4 снижает АОА (3,6 → 1,4), как показано ранее и в других системах окисления [8]. Идентичные структурные изменения соединений XXVII и XXIX, имеющих в положении 3 и 5 амидные группы, приводят к увеличению АОА (3,5 → 3), по всей вероятности, из-за повышения устойчивости структуры к автоокислению. В обоих случаях (3,5-диэтиловых эфиров и 3,5-дианилидов) введение гидроксильной группы в 4-арильный заместитель не изменяло АОА (соединения XXVIII и I; XXIX и V). Однако введение второй гидроксильной группы приводит к резкому увеличению АОА (I и VII; V и VIII). В результате соединение VII является вдвое более активным, чем дилудин, а соединение VIII, содержащее как диоксифениловый заместитель, так и амидную группу, имеет наибольшую АОА, в 3 раза превышающую активность его 4-незамещенного аналога.

В случае амидов введение алcoxигруппы в *n*-положение 4-арильного заместителя и увеличение ее объема приводит к постепенному снижению АОА (XXIX, XVI и XXI). Следует отметить, что все упомянутые соединения одинаково хорошо связываются с мембранами.

Таблица 1

Время реакции, выходы и характеристики  
синтезированных соединений

Соединение	<i>T</i> <sub>пл.</sub> , °C (растворитель для перекристаллизации)	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Время реакции, ч	Выход, %
			C	H	N		
II	164...166 (бензол—гексан, 4 : 1)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub>	67,3 67,5	7,5 7,3	3,5 3,8	5	39
III	180...182 (этанол—вода, 2 : 3)	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub>	68,6 68,8	7,9 7,8	3,5 3,5	5,5	31
IV	112...114 (этанол—вода, 3 : 1)	C <sub>43</sub> H <sub>71</sub> NO <sub>5</sub>	75,3 75,7	10,9 10,5	1,9 2,1	5,5	52
V	250 (разл.) (этанол)	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	73,7 73,8	5,5 5,7	9,5 9,6	1,5	41
VI	244...246 (этанол—гексан, 1 : 1)	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>	61,5 61,3	5,8 5,7	3,8 4,2	4,5	47
VII	200...201 (этанол—вода, 1 : 2)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	63,4 63,2	6,4 6,4	4,0 3,9	6	19
VIII	166...170 (этанол—вода, 1 : 2)	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	68,6 68,5	5,8 5,7	8,5 8,8	4,5	37
IX	191...194 (этанол)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	65,4 65,2	6,5 6,4	4,0 4,2	2,5	60
X	57...59 (гексан)	C <sub>36</sub> H <sub>57</sub> NO <sub>5</sub>	74,0 74,1	10,4 9,8	2,2 2,4	5	35
XI	141...143 (этанол—вода, 1 : 2)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	63,3 63,2	6,4 6,4	3,6 3,9	4,5	65
XII	110...113 (*)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>	64,6 64,8	7,2 7,0	3,7 3,6	32	17
XIV	135...138 (бензол—гексан, 1 : 4)	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	67,0 66,8	7,2 7,0	3,6 3,9	4,5	69
XV	54...57 (этанол)	C <sub>46</sub> H <sub>77</sub> NO <sub>5</sub>	75,9 76,3	11,3 10,7	1,6 1,9	5	22
XVI	280 (разл.) (этанол—вода, 1 : 1)	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	74,3 74,8	6,6 6,5	8,4 8,7	1,5	49
XVII	115...117 (бензол—гексан, 1 : 3)	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub>	69,5 69,4	8,2 8,0	3,5 3,4	4,5	87
XVIII	75...77 (гексан)	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>5</sub>	70,3 70,4	8,8 8,4	3,0 3,2	5	21
XIX	49...52 (этанол)	C <sub>42</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>5</sub>	75,2 75,5	10,9 10,4	1,9 2,1	5	64
XX	64...66 (этанол)	C <sub>50</sub> H <sub>85</sub> NO <sub>5</sub>	76,9 77,0	11,6 11,0	1,5 1,8	5	32
XXI	200 (разл.) (этанол—вода, 2 : 1)	C <sub>34</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	75,4 75,9	7,4 7,3	7,8 7,8	2,5	46
XXII	102...105 (гексан)	C <sub>32</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>5</sub>	72,7 72,8	10,4 9,4	2,5 2,7	5	79
XXV	245 (разл.) (диоксан—вода, 1 : 1)	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	73,3 73,2	6,5 6,6	11,4 11,8	4	26

\* Очищен хроматографически.

## Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	R	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д., и константы спин-спинового взаимодействия, J, Гц					R <sup>1</sup>
		2,6-CH <sub>3</sub> , с, 6H	4-H, с	N-H, ш. с			
1	2	3	4	5			6
II	0,89 (6H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> ); 1,40...1,85 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,01 (4H, т, $J = 7$ , OCH <sub>2</sub> )	2,32	4,92	5,57	5,11 (1H, с, 4'-OH); 6,60 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 2',6'-H); 7,10 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 3',5'-H)		
III	0,60...1,80 (16H, м, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ); 4,82 (2H, м, OCH)	2,30	5,74	5,90	4,91 (1H, с, 4'-OH); 6,59 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 2',6'-H); 7,10 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 3',5'-H)		
IV	0,87 (6H, т, $J = 6$ , CH <sub>3</sub> ); 1,10...1,75 (48H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ); 4,02 (4H, м, $J = 6$ , OCH <sub>2</sub> )	2,31	5,65	5,37	4,92 (1H, с, 4'-OH); 6,59 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 2',6'-H); 7,10 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 3',5'-H)		
V	6,83...7,58 (10H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,10 (2H, с, CONH)	2,03	4,93	7,93	6,53 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 2',6'-H); 7,22 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 3',5'-H); 9,02 (1H, с, 4'-OH)		
VI	3,50 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	2,18	4,65	8,73	6,30 (1H, дв. д, 6'-H, $J_{2',6'} = 3$ , $J_{5',6'} = 7,5$ ); 6,49 (1H, д, $J_{5',6'} = 7,5$ , 5'-H); 6,50 (1H, д, $J_{2',6'} = 3$ , 2'-H); 8,42 и 8,50 (2 × 1H, два с, 3'-OH, 4'-OH)		
VII	1,14 (6H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> ); 3,96 (4H, кв, $J = 7$ , OCH <sub>2</sub> )	2,21	4,67	8,61	6,30...6,55 (3H, м, -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -); 8,45 и 8,52 (2 × 1H, два с, 3'-OH, 4'-OH)		
VIII	6,30...7,60 (10H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,03 (2H, с, CONH)	2,05	4,83	7,92	6,30...7,60 (3H, м, -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -); 8,49 и 8,53 (2 × 1H, два с, 3'-OH, 4'-OH)		
IX	3,60 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	2,30	4,94	5,72	3,71 (3H, с, 4'-OCH <sub>3</sub> ); 6,72 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 2',6'-H); 7,17 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 3',5'-H)		
X	0,87 (6H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> ); 1,25 (28H, с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> ); 1,50...1,70 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,00 (4H, т, $J = 7$ , OCH <sub>2</sub> )	2,31	4,92	5,52	3,71 (3H, с, 4'-OCH <sub>3</sub> ); 6,69 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 2',6'-H); 7,15 (2H, AA'XX', $J_{AX} = 9$ , 3',5'-H)		
XI	3,64 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	2,31	4,95	5,69	3,78 и 3,80 (6H, два с, 3' и 4'-OCH <sub>3</sub> ); 6,71 (1H, с, 2'-H); 6,78 (2 × 1H, два д, 5' и 6'-H)		

1	2	3	4	5	6
XII	1,14 (т, 6H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7); 4,02 (4H, кв, <i>J</i> = 7, OCH <sub>2</sub> )	2,24	5,15	6,00	3,72 и 3,74 (6H, двя с, 2', 4'-OCH <sub>3</sub> ); 6,31 (1H, д, <i>J</i> = 9, 6'-H); 6,39 (1H, с, 3'-H); 7,09 (1H, д, <i>J</i> = 9, 5'-H)
XIV	3,81 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	2,30	4,94	5,61	0,98 (3H, т, <i>J</i> = 6,8, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,55...1,95 (2H, м, 4'- $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 3,82 (2H, т, <i>J</i> = 6,8, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,72 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 7,15 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',5'-H)
XV	0,86 (6H, т, <i>J</i> = 6, CH <sub>3</sub> ); 1,44...1,95 (48H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ); 3,98 (4H, т, <i>J</i> = 6, OCH <sub>2</sub> )	2,30	4,92	5,51	0,98 (3H, т, <i>J</i> = 7,5, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,44...1,95 (2H, м, 4'- $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 3,82 (2H, т, <i>J</i> = 7,5, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,72 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 7,16 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',5'-H)
XVI	6,82...7,35 (12H, м, NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2,21	4,64	5,44	1,00 (3H, т, <i>J</i> = 7, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,60...1,98 (2H, м, 4'- $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 3,87 (2H, т, <i>J</i> = 7, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,82...7,35 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XVII	3,63 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	2,33	4,93	5,64	0,90 (3H, т, <i>J</i> = 6, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,50 (8H, ш. с, 4'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ); 1,70...1,90 (2H, м, 4'- $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 3,88 (2H, т, <i>J</i> = 6, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,72 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 7,15 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',5'-H)
XVIII	1,22 (6H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 4,07 (4H, кв, <i>J</i> = 7, OCH <sub>2</sub> )	2,30	4,92	5,77	0,93 (3H, т, <i>J</i> = 7, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,32 (8H, ш. с, 4'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ); 1,60...1,93 (2H, м, 4'- $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 3,88 (2H, т, <i>J</i> = 7, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,72 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 7,15 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',6'-H)
XIX	0,88 (6H, т, <i>J</i> = 6, CH <sub>3</sub> ); 1,45...1,85 (32H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> ); 4,02 (4H, т, <i>J</i> = 6, OCH <sub>2</sub> )	2,28	4,92	5,57	0,88 (3H, т, <i>J</i> = 6, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,26 (8H, ш. с, 4'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ); 1,45...1,85 (2H, м, 4'- $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 3,88 (2H, т, <i>J</i> = 6, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,70 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 7,17 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',5'-H)
XX	0,87 (6H, т, <i>J</i> = 6, CH <sub>3</sub> ); 1,10...1,85 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,26 (44H, ш. с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> ); 4,00 (4H, т, <i>J</i> = 6, OCH <sub>2</sub> )	2,30	4,92	5,54	0,87 (3H, т, <i>J</i> = 6, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,10...1,85 (10H, м, 4'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ); 3,85 (2H, т, <i>J</i> = 6, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,71 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 7,16 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',5'-H)
XXI	6,80...7,33 (12H, м, NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2,21	4,63	5,37	0,87 (3H, т, <i>J</i> = 6, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,10...1,90 (10H, м, 4'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ); 3,89 (2H, т, <i>J</i> = 6, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,80...7,33 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XXII	3,36 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	2,33	4,93	5,57	0,88 (3H, т, <i>J</i> = 7, 4'-CH <sub>3</sub> ); 1,26 (24H, ш. с, 4'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ); 1,60...1,90 (2H, м, 4'- $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 3,88 (2H, т, <i>J</i> = 7, 4'-OCH <sub>2</sub> ); 6,72 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 7,15 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',5'-H)
XXV	6,75...7,58 (12H, м, NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2,20	4,56	5,50	2,90 (6H, с, 4'-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 6,69 (2H, AA'XX', JAX = 9, 2',6'-H); 6,75...7,58 (2H, AA'XX', JAX = 9, 3',5'-H)

Сродство соединений к фосфолипидным мембранам было определено с помощью флуоресцентной спектроскопии, где в качестве зонда использовали антрацен [23, 24]. Как правило, соединения, содержащие в положениях 3 и 5 этоксикарбонильные заместители, связываются лучше, чем 3,5-диметокси-карбонилпроизводные (VI и VII, XI и XII, XVII и XVIII). Интересно, что соединения, имеющие высшие алкилы как в 4-арилзаместителе, так и в 3,5-сложнозефирных группах (IV, X, XV, XIX, XX, XXII), не только не обладают сродством к фосфолипидным мембранам, но и не являются антиоксидантами. Из литературы известно, что сродство соединений, в том числе производных 1,4-ДГП, к мембранам способствует проявлению их физиологических активностей [2, 25, 26]. Так, АОА производных витамина Е зависит от их способности связываться с биологическими мембранами [27].

Полученные результаты показали, что все исследованные соединения, обладающие АОА, хорошо связываются с мембранами. Однако многие соединения с высоким сродством к мембранам тем не менее не являются

Таблица 3

Параметры связывания с фосфолипидными мембранами  
и антиоксидантная активность соединений I—XXIX

Соединение	R	R <sup>1</sup>	ln (F <sub>0</sub> / F)	АОА
I	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,29	1,4
II	OC <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,35	1,3
III	OCH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,30	1,1
IV	OC <sub>14</sub> H <sub>29-n</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,11	1,2
V	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,26	5,7
VI	OCH <sub>3</sub>	3,4-(HO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0,19	7,4
VII	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4-(HO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0,29	6,7
VIII	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-(HO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0,27	10,3
IX	OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,24	1,2
X	OC <sub>10</sub> H <sub>21-n</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,12	1,2
XI	OCH <sub>3</sub>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0,16	1,1
XII	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0,40	1,4
XIII	OCH <sub>3</sub>	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	0,16	1,2
XIV	OCH <sub>3</sub>	4-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,35	1,3
XV	OC <sub>14</sub> H <sub>29-n</sub>	4-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,10	1,1
XVI	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,25	4,5
XVII	OCH <sub>3</sub>	4-n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,34	1,2
XVIII	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,37	1,4
XIX	OC <sub>10</sub> H <sub>21-n</sub>	4-n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,13	1,1
XX	OC <sub>14</sub> H <sub>29-n</sub>	4-n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,10	1,2
XXI	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,25	3,6
XXII	OCH <sub>3</sub>	4-n-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,08	1,4
XXIII	OCH <sub>3</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,22	1,4
XXIV	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,40	1,4
XXV	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,32	4,5
XXVI	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Н (диглудин)	0,29	3,6
XXVII	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Н	0,24	3,5
XXVIII	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,34	1,4
XXIX	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,31	5,3

антиоксидантами (II, III, XII, XIV, XVII, XVIII, XXIV). Таким образом, связывание соединений с мембранами является необходимым, но не достаточным условием для проявления АОА.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на ЯМР спектрометре Bruker WH-90/DS в растворах  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMSO-D}_6$ .

Соединения I—XXV синтезированы согласно общей процедуре. Растворяют 0,05 моль соответствующего бензальдегида и 0,1 моль соответствующего эфира или амида ацетоуксусной кислоты в 10...20 мл этилового спирта и добавляют 0,06 моль 25% водного раствора аммиака. Реакционную смесь кипятят в течение 2...32 ч. Контроль за реакцией проводят с помощью тонкослойной хроматографии. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1).

Метод определения сродства 1,4-ДГП к модельным фосфолипидным мембранам описан в [23, 24]. Связывание соединений с липосомами определяли в соответствии с формулой:

$$I = \ln(F_0 / F),$$

где  $F_0$  и  $F$  — интенсивности флуоресценции антрацена в отсутствие и в присутствии 1,4-ДГП. Флуоресцентные измерения проводили на спектрофлуориметре Hitachi 850. Ошибка метода не превышает 5%.

**Определение АОА [19—21].** Растворяют 2 мг  $\beta$ -каротина в 10 мл хлороформа. В круглодонную колбу переносят 1 мл раствора и добавляют 0,02 мл метилового эфира линолевой кислоты и 0,1 г Твин-40. Хлороформ отгоняют на роторном испарителе при 40 °C. Далее при энергичном встряхивании отдельными порциями добавляют 50 мл фосфатного буфера (рН 7,4), свеженасыщенного кислородом. Полученную водную эмульсию  $\beta$ -каротина и метиллипополеата быстро распределяют по 5 мл в кюветы Bausch & Lomb, в которые предварительно добавлено по 20 мкл 5  $\cdot 10^{-4}$  молярного раствора исследуемого производного 1,4-ДГП в этаноле (контроль без 1,4-ДГП) и по 5 мкл 0,5 молярного водного раствора гидрохлорида 2', 2'-азобис-2-амидинопропана в качестве инициатора окисления. Кюветы закрывают, инкубируют при 37 °C, периодически измеряют абсорбцию при 460 нм (Spectronic-70). АОА рассчитывают по формуле:

$$\text{АОА} = \tau / \tau_0,$$

где  $\tau$  и  $\tau_0$  — период индукции (время, в течение которого концентрация  $\beta$ -каротина уменьшается на 1/3) в присутствии и отсутствие исследуемого соединения соответственно.

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории физико-органической химии Латвийского института органического синтеза за снятие ИК и ПМР спектров

*Работа выполнена при финансовой поддержке Латвийского совета по науке, грант № 448.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marinova E. M., Yanishlieva N. V. // Fat Sci. Technol. — 1992. — Vol. 94. — P. 428.
2. Lehuede J., Huguet F., Fauconneau B., Piriou A., Vierfond J. M. // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 31. — P. 71.
3. Weglicki W. B., Mak I. T., Simic M. G. // J. Mol. Cellul. Cardiol. — 1990. — Vol. 22. — P. 1199.
4. Дубур Г. Я., Зилбер Ю. А., Велена А. Х., Кумерова А. О., Тирзит Г. Д. // Изв. АН ЛатвССР. — 1975. — № 7. — С. 65.
5. Tirzitis G., Kirule I., Duburs G. // Fat Sci. Technol. — 1988. — Vol. 90. — P. 411.
6. Велена А. Х. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Рига, 1975.
7. Kourimska L., Pokorny J., Tirzitis G. // Nahrung. — 1993. — Vol. 37. — P. 91.
8. Кирүзе И. Э. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Рига, 1987.
9. Jain S. M., Ravi Kant, Sunita Devi, Dhar K. L., Surjeet Singh, Bani S., Singh G. B. // Indian J. Chem. — 1990. — Vol. 29B. — P. 95.
10. Yang Z. M., Dong Y. M. // Acta Pharm. Sinica. — 1991. — Vol. 26. — P. 661.
11. Hinkel L. E., Mandel W. R. // J. Chem. Soc. — 1929. — Vol. 135. — P. 750.

12. Pat. 531033 Span. ES / Verde Casanove M. J., Galiano Ramos G. A. // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 226361.
13. Phillips A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1949. — Vol. 71. — P. 4003.
14. Pat. 6801482 S. Africana / Bossert F., Vater W. // C. A. — 1967. — Vol. 70. — 96641.
15. Pat. 1294650 UK / Giller S., Dubur G., Uldrikis Y., Tirzit G., Valdman A., Zakharchenko I., Spruz Y., Ronis V., Makarov A. // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 159440.
16. Pat. 1521913 UK / Giller S., Dubur G., Tirzitis G., Uldrikis Y., Kozlov E., Ivanova R., Yakovlev V., Bogoslovsky N., Abramova Zh. // C. A. — 1979. — Vol. 90. — 136453.
17. Дубур Г. Я., Огле З. Я., Улдрикис Я. Р. // ХГС. — 1974. — № 12. — С. 1642.
18. Schiff R., Puliti J. // Ber. — 1883. — Bd 16. — S. 1607.
19. Miller H. E. // J. Amer. Oil Chem. Soc. — 1971. — Vol. 48. — P. 91.
20. Marco G. J. // J. Amer. Oil Chem. Soc. — 1968. — Vol. 45. — P. 594.
21. Kirule I., Tirzitis G., Duburs G. // LPSR ZA Vestis. Kim. ser. — 1990. — № 3. — L. 354.
22. Ivanov E. V., Ponomarjova T. V., Merkusev G. N., Dubur G. Ja., Bisenieks E. A., Dauvarte A. Z., Pilscik E. M. // Radiobiol. Radiother. — 1990. — Vol. 31, N. 1. — P. 69.
23. Макарова Н. В., Белевич Г. В., Бисениекс Э. А., Веверис М. М., Дубур Г. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1988. — № 7. — С. 810.
24. Макарова Н. В., Коронова Ж. В., Плотницец А. В., Тирзите Д. Я., Тирзит Г. Д., Дубурс Г. Я. // ХГС. — 1995. — № 8. — С. 1112.
25. Van Amsterdam F. T., Roveri A., Maiorino M., Ratti E., Ursini F. // Free Radic. Biol. Med. — 1992. — Vol. 12. — P. 183.
26. Mason R. P., Rhodes D. G., Herbette L. G. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 869.
27. Hinzmann J. S., McKenna R. L., Pierson T. S., Han F., Kezdy F. J., Epps D. E. // Chem. and Phys. Lipids. — 1992. — Vol. 62. — P. 123.

Латвийский институт органического  
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 20.06.96