

Ініційоване окиснення бензилового спирту та циклогексиламіну у присутності металокомплексів. Кінетика та квантово-хімічне моделювання

О.О. Божко, О.Д. Качковський, Л.Є. Калашнікова, Д.М. Година,
Т.М. Каменєва, Є.В. Шелудько, Є.В. Полункін

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України,
Україна, 02094 Київ, вул. Мурманська, 1; факс: (044)-573-25-22,
e-mail:users@bpci.kiev.ua

Досліджена кінетика ініційованого окиснення бензилового спирту *Me*-комплексами з різними замісниками в імінній складовій ліганду. Проведено порівняльний аналіз із кінетичними даними ініційованого окиснення циклогексиламіну. Проведені квантово-хімічні розрахунки α -оксibenзил- і α -аміноциклогексилпероксильних радикалів із визначенням зарядів на атомах, дипольних моментів, спінової густини. Визначені положення, форма і енергія граничних молекулярних орбіталей (верхня зайнята і нижня вакантна). За результатами дослідження гострої токсичності синтезованих *Me*-комплексів обрано сполуку найбільш перспективну для подальшого аналізу та оптимізації її структурних особливостей.

Ключові слова: основи Шиффа, ліганд, кінетика, інгібування, молекулярні орбіталі, токсичність

Вступ

В наш час координаційні сполуки азометинових лігандів широко вивчаються дослідниками різних шкіл. Інтерес до таких об'єктів пов'язаний із можливістю змінювати будову азометинової складової і, таким чином, суттєво впливати на структуру та фізико-хімічні властивості внутрішньоконкомплексних сполук (ВКС) такого типу. Координаційні сполуки азометинових лігандів мають практичний інтерес для створення медичних препаратів, біоміметичних моделей природних об'єктів, металокомплексних інгібіторів окиснення органічних сполук, матеріалів з оптичними та магнітними властивостями, ефективних фотохромних та рідкокристалічних систем, присадок до альтернативних видів палив (біодизель, спиртобензинові суміші). Важливим напрямком досліджень азометинових лігандів являється вивчення таутомерних перетворень та комплексоутворення. Широко вивчаються медичні та біологічні аспекти застосування основ Шиффа. В цьому плані, наприклад, представляють інтерес основи Шиффа та їх *Me*-комплекси з використанням 1-аміноадамантану та саліцилового (або 2-нафтоїного) альдегіду. У роботах [1–3] вивчена структура таких азометинів і показано, що похідні на основі саліцилового альдегіду у твердому стані і розчинах мають фенолімінну таутомерну форму, тоді як ліганди на основі 2-гідрокси- та 3-гідрокси-1-нафталальдегіду у твердому стані і розчині існують у кето-формі.

Металокомплекси основ Шиффа являють інтерес як моделі *Me*-ензимів, каталізатори реакцій і т.ін. При цьому багато уваги приділяється вивченню стереохімічних та конформаційних питань у структурі комплек-

сів. Наприклад, у роботі [3] вивчена кристалічна структура *bis*[N-(1-адамантил)саліцилальдімінату] міді і показано, що геометрично такий комплекс має проміжну між планарною та тетраедральною структурою:

Введення в альдегідну складову таких замісників як $-Cl$, або $-OCH_3$ змінює ефективність взаємодії таких лігандів з протеїнами [4].

У роботах [5, 6] була вивчена антибактеріальна активність комплексів N-саліциліден-1-аміноадамантану з металами лантаноїдної групи та індієм. Вивчення інгібуючої активності цих сполук до бактерій показало, що, по-перше, комплекси індію більш активні, ніж самі ліганди. По-друге, при концентраціях $1 \cdot 10^{-1} - 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л монолігандний комплекс (1:1) більш ефективний, ніж його білігандний аналог (зони інгібування 23–15 мм та 19–13 мм відповідно).

Аналогічні результати були одержані при вивченні антибактеріальної активності комплексів лантаноїдів із N-саліциліден-1-аміноадамантаном [6]. Серед лантаноїдів максимальна активність характерна для комплексів Dy, Eu, Er (Dy > Eu > Er).

У літературі описані основи Шиффа із фероценільною групою [7], які являються антиоксидантами для захисту ДНК від окиснювальних ушкоджень, а також металокомплекси (Cu, Co, Zn) з основами Шиффа, які містять тіадіазольну групу [8]. Автори [9] провели оцінку інгібуючої здатності *Me*-комплексів до вільних радикалів, а саме, до супероксид аніону $\cdot O_2^-$. Було показано, що одержані *Me*-комплекси перевершують інгібуючу активність супероксиддисмутази, яка є активним антиокислювальним ферментом, що захищає організм від високотоксичних кисневих радикалів.

Виятковий інтерес мають *Me*-комплекси як потенційні інгібітори окиснення органічних сполук. Серед великої кількості відомих інгібіторів окиснення (алкілфеноли, ароматичні аміни, хінони, нітросильні радикали, сірко-, фосфорвмістовні сполуки, високодисперсні порошки металів та ін.) вони займають особливе місце [10].

Попередні дослідження показали, що комплекси перехідних металів, подібно вищеперерахованим інгібіторам, стехіометрично реагують із носіями ланцюгів окиснення за одноелектронним механізмом [11]. Відкриття явища негативного каталізу, при якому металокомплекс багаторазово (каталітично) приймає участь у обриві ланцюгів окиснення, сприяло інтенсивному вивченню кінетичних закономірностей інгібованого окиснення органічних сполук різних класів з метою науково-обґрунтованого вибору ефективних металокомплексних стабілізаторів [12–14].

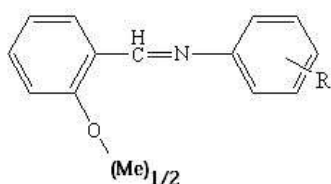
Аналіз літературних даних свідчить про те, що константи швидкості обриву ланцюгів металокомплексними різної будови в окиснювальних органічних субстратах у випадку каталізу, локалізованому на центральному атомі, залежить від багатьох факторів. До них відносяться природа центрального атома, електронний характер замісників у ліганді і у пероксильних радикалах, стереохімія координаційного вузла, просторовий об'єм замісників у реакційному центрі, полярність середовища у рідкофазних реакціях окиснення. Окрім цього, ефективність металокомплексів як інгібіторів у великій мірі залежить від реакційної здатності пероксильних радикалів, які приймають участь у одноелектронних переходах, виявляючи окиснювальні або відновлювальні властивості.

Мета даної роботи полягає у дослідженні кінетики ініційованого 2,2'-азо-*bis*-ізобутиронітрилом (АІБН) окиснення бензилового спирту (БС) у присутності *Me*-комплексів саліцилальдідімінів (MeL_2), а також у визначенні їх гострої токсичності.

Матеріали та методи

Вихідні основи Шиффа (ОШ) було синтезовано взаємодією саліцилового альдегіду з відповідними амінами в киплячому етанолі. Реакцією солей *Me* з основами Шиффа в одну стадію отримано відповідні комплекси.

Реакцію проводили в метанолі в присутності гідроксиду натрію, або прямою взаємодією ОШ із ацетатами металів. Мольне співвідношення основа Шиффа: сіль металу = 2 : 1. Нижче наведена структурна формула синтезованих сполук:



де $Me = Cu$; $R = -CH_3$ (1); $-CN$ (2); $-COOC_2H_5$ (3); $-OH$ (4).

Визначення антиоксидантної активності *Me*-комплексів саліцилальдідімінів проводили в модельних умовах радикально-ланцюгового ініційованого окиснення бензилового спирту при постійній швидкості генерування вільних радикалів $W_i = 2,98 \cdot 10^{-8}$ моль/(л·с) та 50 °С. Квантово-хімічні розрахунки виконані у неемпіричному приближенні з урахуванням електронної кореляції DFT/B3LYP/6-31(d,p) з використанням пакету Gaussian-03 [15]. Для вивчення токсичності були вибрані *Me*-комплекси міді та цинку із замісниками:

$Me = Cu$; $R = -OH$ (1); $-CH_3$ (2); $-OC_8H_{17}$ (3); $-COOC_2H_5$ (4); $-CN$ (5);

$Me = Zn$; $R = CF_3$ (6), а також *Me*-комплекс (7) із фрагментами фурану і морфоліну.

Гостру токсичність за показником LD_{50} досліджуваних металокомплексів проводили *in vivo* на моделі гідробіонта *Danio rerio* (zebrafish) згідно ОЕСР 203 для тестування хімічних сполук [16]. У експерименті використовували риб двох місяців життя, довжиною $11,8 \pm 0,1$ мм і вагою $2,6 \pm 0,2$ г. Дорослих *Danio rerio* утримували у провітрюваних акваріумах з фільтрованою вуглецем водопровідною водою ($pH = 7,3 \pm 0,3$; довірчий інтервал (ДІ) 95 %) при температурі 26,5 °С. Кожен міні-акваріум з певною дозою сполуки містив не менше 7 особин *Danio rerio*. В процесі проведення дослідів риб утримували на дієті протягом тестових 96 годин і перевіряли їх смертність кожні 24, 48, 72 і 96 години (дослід повторювали тричі й брали середнє значення). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 7. Ступінь токсичності досліджених сполук визначали за класифікацією D.R. Passino із співавторами [17].

Результати та обговорення

Дослідження кінетики гальмування окиснення БС металокомплексними міді виявило обрив ланцюгів за рахунок реакцій з пероксильними радикалами.

На прикладі металокомплексу MeL_2-1 (рис. 1) наве-

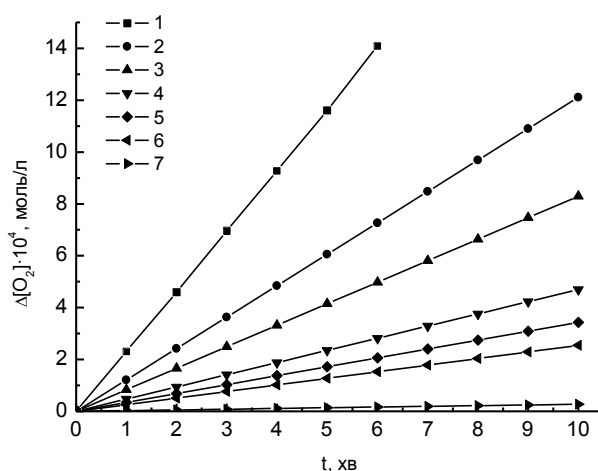


Рис. 1. Кінетика поглинання кисню бензиловим спиртом при 50 °С і $W_i = 2,98 \cdot 10^{-8}$ моль/(л·с) при різних початкових концентраціях інгібітору (MeL_2-1), моль/л: 1 – 0; 2 – $0,1 \cdot 10^{-6}$; 3 – $1,03 \cdot 10^{-6}$; 4 – $5,15 \cdot 10^{-6}$; 5 – $10,3 \cdot 10^{-6}$; 6 – $20,6 \cdot 10^{-6}$; 7 – $4,12 \cdot 10^{-4}$

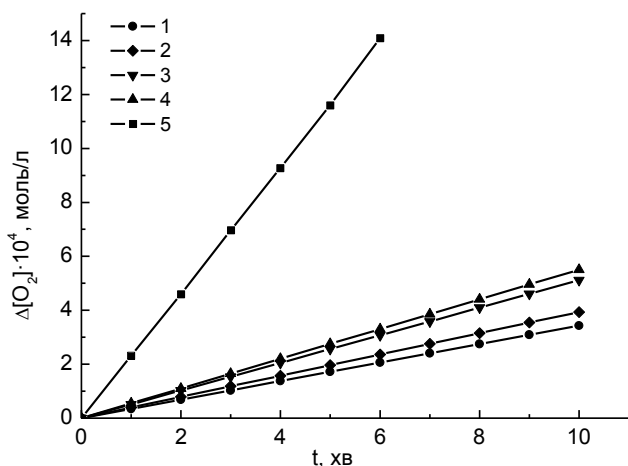


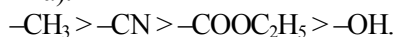
Рис. 2. Кінетика поглинання кисню бензиловим спиртом при 50 °С і $W_i = 2,98 \cdot 10^{-8}$ моль/(л·с): у присутності інгібітору окиснення $[MeL_2-1-3] = 0,005$ мг/мл, $[MeL_2-4] = 0,006$ мг/мл; 5 – у відсутності інгібуючої добавки

дена кінетика поглинання кисню бензиловим спиртом при різних початкових концентраціях інгібітору окиснення.

Швидкість неінгібованого окиснення БС (W_0) складає $3,89 \cdot 10^{-6}$ моль/(л · с). Введення в систему, що окиснюється, металокомплексу (1) в діапазоні концентрацій $0,1 \cdot 10^{-6} - 4,12 \cdot 10^{-4}$ моль/л веде до уповільнення поглинання кисню бензиловим спиртом, а при концентрації $16,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л – окиснення БС практично повністю інгібується. Так, при концентрації металокомплексу (1) $0,1 \cdot 10^{-6}$ моль/л швидкість окиснення БС зменшується до $2,01 \cdot 10^{-6}$ моль/(л · с) (на 48,3 %), а при концентрації $5,15 \cdot 10^{-6}$ моль/л – до $0,78 \cdot 10^{-6}$ моль/(л · с) (на 89,95 %). При подальшому збільшенні концентрації до $4,12 \cdot 10^{-4}$ моль/л швидкість окиснення зменшується до $0,045 \cdot 10^{-6}$ моль/(л · с) (на 98,83 %).

На рис. 2 представлено залежності поглинання кисню при практично однаковій концентрації інгібіторів (1–3) $[MeL_2] = 0,005$ мг/мл і (4) $[MeL_2] = 0,006$ мг/мл.

Інгібітори (1–4) мають у своїй структурі у п-положенні феніллімінного фрагменту відповідно такі замісники R: $-CH_3$, $-CN$, $-COOC_2H_5$, $-OH$. Із даних рис. 2 можна оцінити концентрацію поглиненого кисню при однаковому часі окиснення і при однаковій концентрації інгібітору. Наприклад, при 5 хвилинах окиснення ефективність інгібування БС зменшується у такій послідовності (в залежності від електронної природи замісника):



Аналогічну закономірність можна відстежити і при інших часових відрізках. Як відомо, CH_3 -група є електронодонорним замісником. Для нього значення σ_p константи Гаммета становить $-0,17$. Група OH теж донор ($\sigma_p = -0,37$), але більш слабкий, ніж метильна група. На відміну від цих замісників, групи CN та $COOC_2H_5$ є акцепторами, але за електронноакцепторними властивостями нітрильна група переважає естерну ($\sigma_p = 0,66$ та

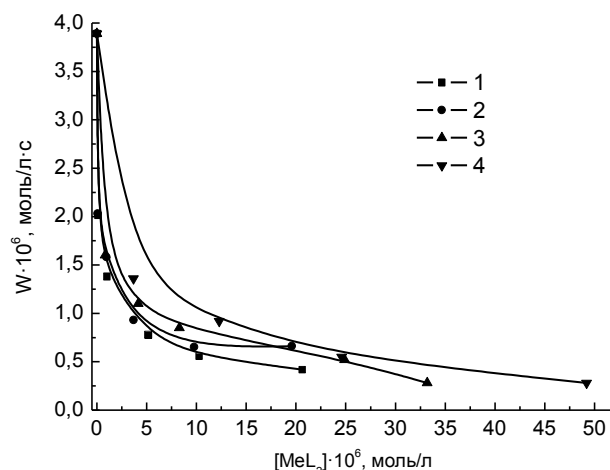


Рис. 3. Залежність швидкості окиснення бензилового спирту W від різних початкових концентрацій інгібіторів (1–4) при швидкості генерування вільних радикалів $W_i = 2,98 \cdot 10^{-8}$ моль/(л·с) і 50 °С. Криві 1–4 відповідно до інгібіторів із замісниками: 1 – CH_3 , 2 – CN , 3 – $COOC_2H_5$, 4 – OH

$\sigma_p = 0,45$ відповідно для нітрильної та естерної груп).

Представляло інтерес оцінити швидкість окиснення БС в залежності від початкової концентрації інгібіторів. Порівняльні дані наведено на графічних залежностях (рис. 3).

Дані (рис. 3) свідчать про те, що при додаванні інгібітору (1) швидкість окиснення БС різко зменшується, на відміну від інгібіторів (2–4). До концентрації $[MeL_2] = 5 \cdot 10^{-6}$ моль/л інгібітори (1) – CH_3 та (2) – CN , практично однаково зменшують швидкість окиснення досліджуваного субстрату. Але подальше збільшення концентрації інгібітору (1) продовжує гальмувати окиснення, тоді як збільшення концентрації інгібітору (2) практично не впливає на зниження швидкості окиснення. Остання залишається постійною $\sim 0,7 \cdot 10^{-6}$ моль/(л·с). В цьому відношенні інгібітори (3 – $COOC_2H_5$) і (4 – OH) зі збільшенням концентрації продовжують поступово зменшувати швидкість окиснення до $0,28 \cdot 10^{-6}$ моль/(л·с).

Було експериментально виявлено, що досліджені сполуки (1–4) каталітично (багаторазово) беруть участь в актах обриву ланцюгів окиснення БС (брутто-стехіометричні коефіцієнти $f = \tau_{exc}/\tau_{теор} \gg 230$).

Для одержання величини інгібуючої активності $f \cdot k_{ROO\cdot}$ спочатку на основі експериментальних даних були розраховані ступені гальмуючої дії відповідних

інгібіторів $F \left(\frac{W_0}{W} - \frac{W}{W_0} \right)$ і побудовані графічні залеж-

ності параметру F від початкових концентрацій інгібіторів. Ця залежність пов'язана з концентрацією $[MeL_2]_0$ наступним рівнянням:

$$\frac{W_0}{W} - \frac{W}{W_0} = \frac{f k_{ROO\cdot} [In]_0}{\sqrt{W_i k_i}}$$

де $W_0 = W$ при $[MeL_2]_0 = 0$.

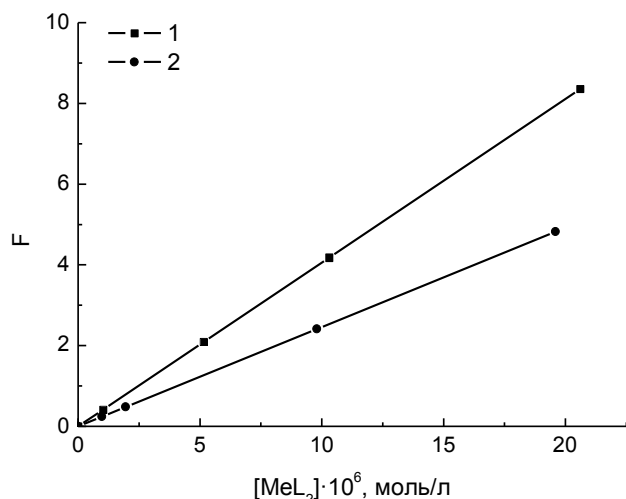


Рис. 4. Залежність параметру F від початкових концентрацій металокомплексів MeL_2 (1, 2) при $W_i = 2,98 \cdot 10^{-8}$ моль/(л·с), $50^\circ C$

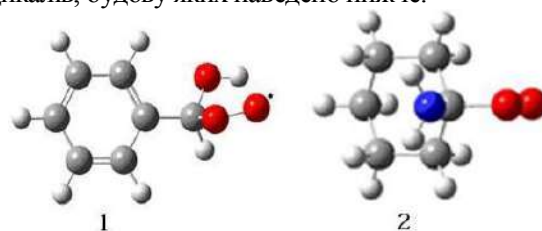
Із даних залежності параметру $F \left(\frac{W_0}{W} - \frac{W}{W_0} \right)$ від початкової концентрації $[MeL_2]_0$ (рис. 4) за умови відомого значення швидкості ініціювання $W_i = 2,98 \cdot 10^{-8}$ моль/(л·с) і константи $k_i = 2,8 \cdot 10^7$ л/(моль·с) одержуємо величину інгібуючої активності $f \cdot k_{ROO}$. На рис. 4, як приклад, наведено залежності параметру F від початкових концентрацій металокомплексів MeL_2 (1, 2).

Розрахункові значення величин інгібуючої активності $f \cdot k_{ROO}$ для інгібіторів (1–4) складають від $2,2 \cdot 10^5$ до $3,6 \cdot 10^5$ л/(моль·с). Ці показники у 9–14 разів перевершують відповідне значення для відомого промислового акцептора пероксильних радикалів 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенолу (Іонолу), для якого $f \cdot k_{ROO} = 2,6 \cdot 10^4$ л/(моль·с).

Таким чином, виявлено каталіз реакцій, які відповідають за обрив ланцюгів окиснення БС Me -комплексами (1–4) саліцилальдїмінатів, що призводить до довготривалого гальмування процесів окиснення сполук.

Вище було перераховано ряд факторів, які впливають на константу швидкості обриву ланцюгів окиснення. До них слід додати природу окиснювального субстрату, наприклад, бензиловий спирт, або циклогексиламін, окиснення якого у присутності заміщених саліцилальдїмінатів металів було досліджено у [18]. Ця

пара субстратів була вибрана нами для порівняння, тому що кінетичні дослідження виявили досить суттєву різницю у впливі замісників у ліганді на процес одноелектронного переходу. По-перше, величина інгібуючої активності $f \cdot k_7$ у випадку ініційованого окиснення циклогексиламіну ($8,1 \cdot 10^{10} \div 22,4 \cdot 10^{12}$ л/(моль·с)) на 5–7 порядків перевищує аналогічні показники при окисненні бензилового спирту ($2,28 \cdot 10^5 \div 3,60 \cdot 10^5$ л/(моль·с)). По-друге, швидкість окиснення бензилового спирту різко зменшується при введенні у фенілїмінну складову електродонорного замісника (CH_3), тоді як при окисненні циклогексиламіну такий ефект досягається при введенні електроакцепторного замісника (NO_2). Для з'ясування цих відмінностей були проведені квантово-хімічні розрахунки α -оксибензилпероксильного (1) та α -аміноциклогексилпероксильного (2) радикалів, будову яких наведено нижче:



У табл. 1 представлені заряди та спінова густина на атомах пероксильних фрагментів.

За своїми зарядовими та спіновими характеристиками обидва радикали мало відрізняються. Характерним для обох фрагментів є зосередження спінової густини на кінцевому атомі кисню. Відмінність у полярності можна пояснити більшим дипольним моментом гідроксильної групи (1,51 D) порівняно із аміногрупою (1,31 D). Суттєві особливості пероксильних радикалів були виявлені у результаті розрахунків положень граничних молекулярних орбіталей (МО): нижньої вакантної МО (НВМО) та верхньої зайнятої МО (ВЗМО). Енергії граничних МО та їх положення наведено у табл. 2 і рис. 5.

Для ВЗМО α -оксибензилпероксильного радикалу характерні два рівні. На верхньому рівні знаходяться дві орбіталі α - і β -ВЗМО з енергіями $-8,506$ та $-8,446$ еВ відповідно. У відповідності з теоремою Купманса [19] потенціали іонізації цих орбіталей складають $8,506$ та $8,446$ еВ відповідно. Отже, β -ВЗМО буде легше віддавати електрони на стадії відновлення оскільки у неї

Таблиця 1. Характеристика пероксильних фрагментів

Пероксильний радикал	Заряди на атомах фрагменту $C-O_\alpha-O_\beta$, о.з.е.*			Спінова густина на атомах $O_\alpha-O_\beta$, о.з.е.		Дипольний момент μ , D
	q_β	q_α	q_c	ρ_β	ρ_α	
α -оксибензилпероксильний радикал	-0,182	-0,170	0,340	0,684	0,319	4,089
α -аміноциклогексилпероксильний радикал	-0,189	-0,190	0,395	0,683	0,314	1,965

Примітка: о.з.е. – одиниці заряду електрона

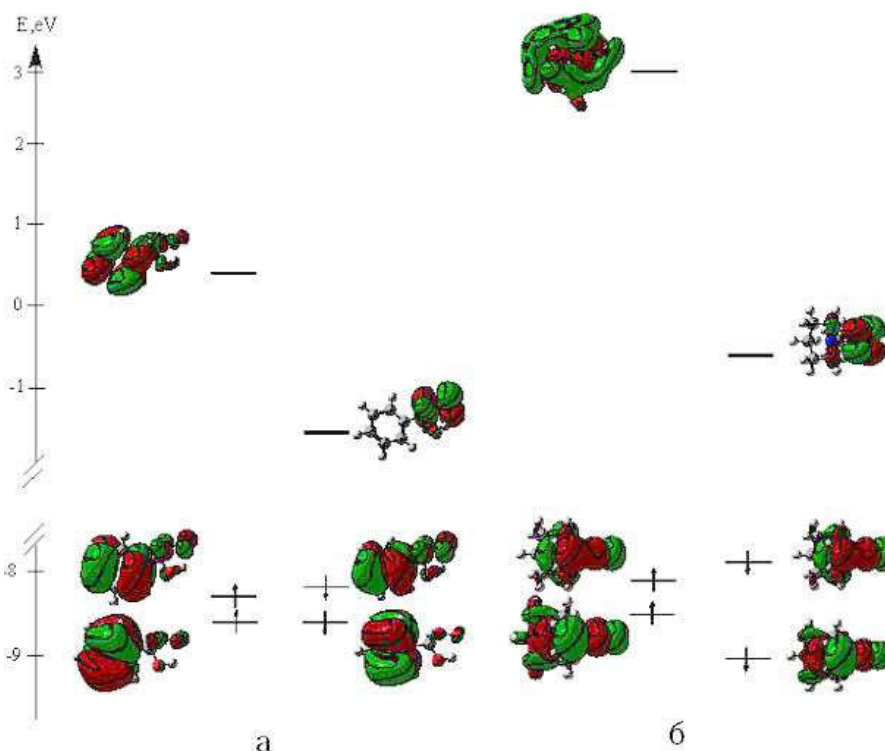


Рис. 5. Енергії і форма граничних та найближчої заповненої МО: а – α -оксибензилпероксильний радикал; б – α -аміноциклогексилпероксильний радикал

менший потенціал іонізації. На нижньому рівні знаходяться дві вироджені α - і β -ВЗМО з однаковою енергією $-8,553$ eV. Із значень енергій НВМО випливає, що β -НВМО має більшу спорідненість до електрону, оскільки значення енергії складає $+1,37$ eV (відповідно до теореми Купманса). Саме ця орбіталь буде відповідальна за стадію окиснення комплексів.

МО α -аміноциклогексилпероксильного радикалу мають два рівні з різними енергіями. Вище розташований рівень характеризується двома орбітальми α - і β -ВЗМО з більш низькими енергіями ($-8,226$ та $-7,894$ eV) та потенціалами іонізації ($8,226$ та $7,894$ eV) порівняно із відповідними орбітальми α -оксибензилпероксильного радикалу. Ці значення свідчать про те, що β -ВЗМО орбіталь з меншим потенціалом іонізації володіє більш сильними відновлювальними властивостями ніж β -ВЗМО α -оксибензилпероксильного радикалу ($8,446$ eV). На нижче розташованому рівні знаходяться дві

Таблиця 2. Енергії граничних МО для пероксильних радикалів 1 та 2 (eV)

Пероксильний радикал	ВЗМО, eV		НВМО, eV	
	α -МО	β -МО	α -МО	β -МО
α -оксибензилпероксильний радикал	-8,506	-8,446	0,696	-1,37
	-8,553	-8,553		
α -аміноциклогексилпероксильний радикал	-8,226	-7,894	2,983	-0,532
	-8,646	-9,127		

МО з більшими енергіями, отже, з більшими потенціалами іонізації ($8,646$ та $9,1217$ eV), для яких характерні менші відновлювальні властивості. З другої сторони, енергії α - і β -НВМО складають $2,983$ та $-0,532$ eV відповідно, тобто спорідненість до електрону буде більша у β -НВМО ($+0,532$ eV). Однак, ця орбіталь є більш слабким (у 2,5 рази) акцептором порівняно із β -НВМО α -оксибензилпероксильного радикалу ($1,37$ eV).

Таким чином, на стадії окиснення *Me*-комплексів α -оксибензилпероксильний радикал буде проявляти більшу активність, оскільки для нього характерна більша спорідненість до електрону, ніж у α -циклогексилпероксильного радикалу. На стадії відновлення радикали (1) та (2) мало відрізняються за активністю оскільки мають близькі потенціали іонізації. Але, з іншого боку, стадія відновлення проходить через перехідний стан з утворенням карбокатиону, тому наявність NH_2 -групи у α -аміноциклогексилпероксильному радикалі більше стабілізує відповідний карбокатион, оскільки аміногрупа являється більш сильним донором, ніж гідроксильна. Стабілізація карбокатиону призводить до його більшої стійкості та зниженню енергії активації у перехідному стані, що сприяє високій інгібуючій активності.

Зіставлення потенціалів відновлення $E_{1/2}$ бісальдімінатів міді з відповідними константами швидкості обриву ланцюгів у реакції ініційованого окиснення циклогексиламіну виявляє наступне. З підвищенням відновлювальної здатності *Me*-комплекса швидкість обриву ланцюгів інгібованого окиснення зменшується

Таблиця 3. Гостра токсичність досліджених металокомплексів на моделі *Danio rerio*

Шифр сполуки	Брутто-формула	LD ₅₀ , ДІ*, мг/л
1	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ Cu	0,043 (95%: 0,041 – 0,045)
2	C ₂₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ Cu	0,075 (95%: 0,070 – 0,080)
3	C ₄₂ H ₅₂ N ₂ O ₄ Cu	0,012 (95%: 0,040 – 0,020)
4	C ₃₂ H ₂₈ N ₂ O ₆ Cu	0,021 (95%: 0,012 – 0,030)
5	C ₂₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ Cu	0,056 (95%: 0,048 – 0,064)
6	C ₂₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ F ₃ Zn	0,018 (95%: 0,011 – 0,025)
7	C ₃₄ H ₂₈ N ₄ O ₆ Cu	0,0008 (95%: 0,0004 – 0,0012)

Примітка: ДІ – довірчий інтервал

[18]. Навпаки, при окисненні бензилового спирту підвищення відновлювальної здатності *Me*-комплексів (наприклад, шляхом введення електронодонорних замісників –CH₃, –OH) сприяє підвищенню інгібуючої здатності.

Невідповідність між величинами потенціалів відновлення E_{1/2} *Me*-комплексів та константами швидкості обриву ланцюгів при окисненні циклогексиламіну дозволили зробити припущення про другий механізм переносу електрону, а саме, в результаті атаки пероксильним радикалом не центрального атома *Me*-комплекса, а *n*-положення ароматичного кільця по відношенню до іміногрупи. У такому випадку уведення електроноакцепторної NO₂-групи суттєво підвищує здатність до приєднання циклогексиламінільного пероксирадикала з утворенням адукту з *Me*-комплексом Cu(I) із наступним поновленням вихідного *Me*-комплексу Cu(II).

Результати токсикологічних досліджень металокомплексів представлені у табл. 3.

За даними табл. 3, всі досліджені *Me*-комплекси можна умовно розділити на певні класи за ступенем токсичності згідно D.R. Passino [17]. До класу надзвичайно токсичних, з показником LD₅₀<0,01 мг/л, відноситься сполука 7. Всі інші досліджені сполуки виявили на порядок нижчий ступінь токсичності – від 0,01 до 0,1 мг/л, що дозволяє віднести їх до класу особливо токсичних. Заслуговує на увагу отриманий результат гострої токсичності сполуки 2 (LD₅₀=0,075 мг/л). Цілком очевидно, що подальша раціональна оптимізація структурних особливостей цього *Me*-комплексу дозволить суттєво знизити встановлений рівень і відповідно клас токсичності.

Висновки

Таким чином, введення в імінну складову ліганду електронодонорного замісника зменшує швидкість поглинання кисню в умовах ініційованого окиснення бензилового спирту. На стадії окиснення α-оксибензилпероксильний радикал більш активний, ніж α-аміноциклогексилпероксильний радикал. На стадії відновлення активність обох пероксильних радикалів

практично однакова. Кінетичні особливості окиснення бензилового спирту та циклогексиламіну пояснюються різними механізмами одноелектронного переносу. За результатами гострої токсичності досліджених *Me*-комплексів сполука 2 є найбільш перспективним об'єктом для подальшого аналізу та оптимізації її структурних особливостей і відповідно шляхів використання.

Література

1. Fernández-G J.M., del Rio-Portilla F., Quiroz-García B., Toscano R.A., Salcedo R. The structures of some *ortho*-hydroxy Schiff base ligands. *J. Mol. Struct.* 2001; 561: 197–207.
2. Acevedo-Arauz E., Fernández-G J.M., Rosales-Hoz M.J., Toscano R.A. Structures of the Schiff-Base Ligands 1-[(1-Adamantylamino)methylene]-2(1H)-naphthalenone (1) and 1-[(2-Adamantylamino)methylene]-2(1H)-naphthalenone (2), and their Corresponding Copper (II) Complexes. *Acta Cryst.* 1992; C48: 115–120.
3. Fernández-G J.M., Acevedo-Arauz E., Cetina-Rosado R., Toscano R.A., Macias-Ruvalcaba N.R., Aguilar-Martinez M. Electrochemical studies of copper (II) complexes derived from bulky Schiff bases. The crystal structure of bis[*N*-(1-adamantyl)-salicylaldiminato]copper (II). *Transition Met. Chem.* 1999; 24:18–24.
4. Wang Z., Gao J., Wang J., Jin X., Zou M., Li K., Kang P. Spectroscopic analyses on interaction of Amantadine-5- Chloro-Salicylaldehyde and Amantadine –o–Vanillin Schiff-Bases with bovine serum albumin (BSA). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2011; 83: 511–517.
5. Zhao G., Hu X., Zhang P. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activities of Lanthanide Complexes with Schiff Base N-Salicylidene-1-aminoadamantane. *Asian Journal of Chemistry.* 2008; 20(4): 2774–2780.
6. Jin X., Jin Y., Zou Z., Cui Z., Wang H., Kang P., Ge C., Li K. Synthesis, characterization and antibacterial activity of indium (III) complexes with adamantane-ring containing Schiff bases. *J. Coord. Chem.* 2011; 64(9): 1533–1543
7. Li Y., Liu Z. Ferrocenyl Schiff base as novel anti-oxidant to protect DNA against the oxidation damage. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2011; 44: 158–163.
8. Turan N., Şekerci M. Synthesis, Characterization and Thermal Behavior of Some Zn (II) Complexes with Ligands Having 1,3,4-Thiadiazole Moieties. *Heteroatom Chem.* 2010; 21(1): 14–23.
9. Wang Jian-hua, L.V.Zheng-jian, Xu Shi-rong. Synthesis of thiadiazole-based Schiff base metal complexes and their inhibition rate to superoxide anion free radical. *J. Chongqing Univ.- Eng. Ed.* 2005; 4 (4): 223–228.
10. Ковтун Г.А., Плужников В.А. Химия ингибиторов окисления органических соединений, К.: Наук. думка, 1995. 294 с.

11. Ковтун Г.А., Моисеев И.И. Комплексы переходных металлов в катализе обрыва цепей окисления. *Коорд. химия*. 1983; 9: 1155–1181.

12. Гончарук В.В., Камалов Г.Л., Ковтун Г.А., Рудаков Е.С., Яцимирский В.К. Катализ. Механизмы гомогенного и гетерогенного катализа, кластерные подходы. К.: Наук. думка, 2002. 543с.

13. Александров А.Л., Денисов Е.Т. Отрицательный катализ ионами меди в цепной реакции окисления циклогексанола. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1969; 8: 1652–1657.

14. Ковтун Г.А., Александров А.Л., Денисов Е.Т. Отрицательный катализ солями металлов переменной валентности в реакциях окисления алифатических аминов молекулярным кислородом. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1973; 11: 2611–2613.

15. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Jr., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., and Pople J. A. *GAUSSIAN 03; Revision B.05, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA*, 2003.

16. Organisation for Economic Co-operation and Development. 1992. Test No. 203: Fish, acute toxicity test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris, France.

17. Passino D.R., Smith S. Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in Great Lakes fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1987; 6: 901–907.

18. Ковтун Г.А., Лысенко Д.Л., Беренблум А.С., Моисеев И.И. Механизм торможения реакций окисления комплексами металлов. Сообщение 2. Влияние заместителей в иминной компоненте основания Шиффа на антиокислительные свойства салицилалдиминатов меди. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1979; 2: 293–297.

19. Дьюар М., Догерти Р. Теория возмущений молекулярных орбиталей в органической химии.–М.: Мир, 1977. 695 с.

References

1. Fernández-G J.M., del Rio-Portilla F., Quiroz-

García B., Toscano R., Salcedo R. The structures of some *ortho*-hydroxy Schiff base ligands. *J. Mol. Struct.* 2001, 561, P. 197–207.

2. Acevedo-Arauz E., Fernández-G J.M., Rosales-Hoz M.J., Toscano R.A. Structures of the Schiff-Base Ligands 1-[(1-Adamantylamino)methylene]-2(1H)-naphthalenone (1) and 1-[(2-Adamantylamino)methylene]-2(1H)-naphthalenone (2), and their Corresponding Copper (II) Complexes. *Acta Cryst.* 1992, C48, P. 115–120.

3. Fernández-G J.M., Acevedo-Arauz E., Cetina-Rosado R., Toscano R.A., Macias-Ruvalcaba N.R., Aguilar-Martínez M. Electrochemical studies of copper (II) complexes derived from bulky Schiff bases. The crystal structure of bis[N-(1-adamantyl)-salicylaldiminato]copper (II). *Transition Met. Chem.* 1999, 24, P. 18–24.

4. Wang Z., Gao J., Wang J., Jin X., Zou M., Li K., Kang P. Spectroscopic analyses on interaction of Amantadine-5-Chloro-Salicylaldehyde and Amantadine–o-Vanillin Schiff-Bases with bovine serum albumin (BSA). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2011, 83, P. 511–517.

5. Zhao G., Hu X., Zhang P. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activities of Lanthanide Complexes with Schiff Base N-Salicylidene-1-aminoadamantane. *Asian Journal of Chemistry*. 2008, 20(4), P. 2774–2780.

6. Jin X., Jin Y., Zou Z., Cui Z., Wang H., Kang P., Ge C., Li K. Synthesis, characterization and antibacterial activity of indium (III) complexes with adamantane-ring containing Schiff bases. *J. Coord. Chem.* 2011, 64 (9), P. 1533–1543

7. Li Y., Liu Z. Ferrocenyl Schiff base as novel antioxidant to protect DNA against the oxidation damage. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011, 44, P. 158–163.

8. Turan N., Şekerci M. Synthesis, Characterization and Thermal Behavior of Some Zn (II) Complexes with Ligands Having 1,3,4-Thiadiazole Moieties. *Heteroatom Chem.* 2010, 21 (1), P. 14–23.

9. Wang Jian-hua, L.V.Zheng-jian, Xu Shi-rong. Synthesis of thiadiazole-based Schiff base metal complexes and their inhibition rate to superoxide anion free radical. *J. Chongqing Univ.- Eng. Ed.* 2005, 4 (4), P. 223–228.

10. Kovtun G.A., Pluzhnikov V.A. Chemistry of inhibitors of oxidation organic compounds, Kyiv: Naukova Dumka. 1995. 294 p. (In Russian).

11. Kovtun G.A., Moiseev I.I. Complexes of transition metals in catalysis termination oxidation chains. *Koord. khimia*. 1983, 9, P. 1155–1181. (In Russian).

12. Goncharuk V.V., Kamalov G.L., Kovtun G.A., Rudakov E.S., Yatsimirsky V.K. Catalysis. Mechanisms of homogeneous and heterogeneous catalysis, cluster approaches. Kyiv: Naukova Dumka. 2002, 543 p. (In Russian).

13. Alexandrov A.L., Denisov E.T. Negative catalysis with Cu-ions in cyclohexanol chain oxidation reaction. *Izv. AN SSSR. Ser. khim.* 1969, 8, P. 1652–1657. (In Russian).

14. Kovtun G.A., Alexandrov A.L., Denisov E.T. Nega-

tive catalysis with variable valence salts in oxidation reaction of aliphatic amines with molecular oxygen. *Izv. AN SSSR. Ser. khim.* 1973, 11, P. 2611 – 2613. (In Russian).

15. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A. Jr., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., and Pople J. A. *GAUSSIAN*

03; Revision B.05, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

16. Organisation for Economic Co-operation and Development. 1992. Test No. 203: Fish, acute toxicity test. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris, France.*

17. Passino D.R., Smith S. Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in Great Lakes fish. *Environmental Toxicology and Chemistry.* 1987, 6, P. 901-907.

18. Kovtun G.A., Lysenko D.L., Berenblum A.S., Moiseev I.I. Mechanism of inhibiting of oxidation reaction with Me-complexes. Report 2. The action of substituents in imine component of Schiff base on antioxidizing properties of salicylaldehydes of Cu. *Izv. AN SSSR. Ser. khim.* 1979, 2, P. 293 – 297. (In Russian).

19. Dewar M., Dougherty R. The PMO theory of organic chemistry: *Mir.* 1977. 695 p. (In Russian).

Надійшла до редакції 04.06.2018

Иницированное окисление бензилового спирта и циклогексиламина в присутствии металлокомплексов. Кинетика и квантово-химическое моделирование

Е.А. Божко, А.Д. Качковский, Л.Е. Калашишникова, Д.Н. Годына,
Т.М. Каменева Е.В. Шелудько, Е.В. Полункин

Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря НАН Украины,
Украина, 02094 Киев, ул. Мурманская, 1; факс: (044)-573-25-22,
e-mail: users@bpci.kiev.ua

Исследована кинетика иницированного окисления бензилового спирта *Me*-комплексами с разными заместителями в иминной составляющей лиганда. Проведен сравнительный анализ с кинетическими данными иницированного окисления циклогексиламина. Выполнены квантово-химические расчёты α -оксибензил- и α -аминоциклогексипероксильных радикалов с определением зарядов на атомах, дипольных моментов, спиновой плотности. Определены положение, форма и энергия граничных молекулярных орбиталей (верхняя занятая и нижняя вакантная). По результатам исследования острой токсичности синтезированных *Me*-комплексов выбрано соединение наиболее перспективное для дальнейшего анализа и оптимизации его структурных особенностей.

Ключевые слова: основания Шиффа, лиганд, кинетика, ингибирование, молекулярные орбитали, токсичность

Initiated oxidation of benzyl alcohol and cyclohexylamine in the presence of *Me*-complexes. Kinetics and quantum-chemical modeling

*Ye.O. Bozhko, O.D. Kachkovsky, L.E. Kalashnikova, D.M. Hodyna,
T.M. Kamenieva, Ye.V. Sheludko, Ye.V. Polunkin*

*V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine,
Ukraine, 02094 Kyiv, Murmanska str., 1; Fax: (044)-573-25-22,
e-mail: users@bpci.kiev.ua*

The article focuses on kinetics of initiated oxidation of benzyl alcohol by *Me*-complexes with various substituents in imine component of the ligand. Comparative analysis with kinetics data of initiated oxidation of cyclohexylamine has been carried out. Quantum-chemical computations of α -oxybenzyl- and α -aminecyclohexyl peroxide radicals with determination of charges on the atoms, dipole moments and spin densities has been performed. Positions, form and energy of frontier molecular orbitals (highest occupied molecular orbital and lowest unoccupied molecular orbital) have been determined. The most challenging compound for further analysis and optimization of its structural features has been selected by the results of study of acute toxicity of synthesized *Me*-complexes.

Key words: Schiff bases, ligand, kinetics, inhibition, molecular orbitals, toxicity