

УДК 66.094.3:66.097.8:547(789.11+565.2)+535.378

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(3',4'-ДИГИДРОКСИФЕНИЛ)ТИАЗОЛА В РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ ЭТИЛБЕНЗОЛА

**В.В. Одарюк¹, Л.В. Каниболоцкая¹, И.Д. Одарюк¹, Н.И. Бураков², А.Л. Каниболоцкий²,
А.Н. Шендрик¹**

Методом хемилюминесценции исследовано влияние 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазолов на инициированное окисление этилбензола молекулярным кислородом. Установлено, что дигидроксифенилтиазолы ингибируют окисление, обрывая цепи окисления по реакции с пероксирадикалами. Антирадикальным центром, обуславливающим ингибирование, является фрагмент пирокатехина. Определены параметры антиоксидантного действия и предложен механизм процесса.

Ключевые слова: дигидроксифенилтиазол, этилбензол, антиоксидант, хемилюминесценция, антирадикальная активность.

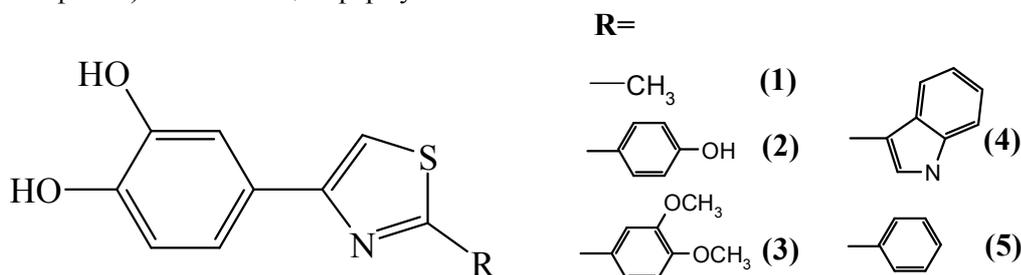
Среди производных тиазола найдены соединения с противовоспалительной, психотропной, антибактериальной, фунгицидной, противовирусной активностями [1]. Аминотиазолы являются перспективными ингибиторами окислительных реакций, сочетающих антиоксидантные свойства с другими видами физиологического воздействия [2,3]. В то же время, об антиоксидантном действии тиазолов, содержащих фрагменты фенолов, имеются лишь некоторые сведения [4,5].

Изученные в данной работе 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазолы (ДФТ) являются гибридными соединениями известного ингибитора радикально-цепных процессов окисления органических веществ – пирокатехина и структурного фрагмента многих биологически активных соединений – тиазола. Ранее было показано, что ДФТ являются эффективными ингибиторами в реакции Fe^{2+} -индуцированного окисления Твин-80 [6], превосходящими по антиоксидантному действию их структурный аналог – пирокатехин.

Цель данной работы состояла в изучении кинетики и механизма ингибирующего действия производных 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазола в модельной реакции инициированного окисления этилбензола.

Экспериментальная часть

В работе исследована антиоксидантная активность производных 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазола общей формулы



ДФТ получали по методу Ганча. Подробно метод синтеза и физико-химические характеристики соединений описаны в [7]. Структуры изученных в работе ингибиторов представлены в табл. 1. Все исследованные тиазолы перед проведением кинетических исследований растворяли

¹ Донецкий национальный университет

² Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины

в диметилсульфоксиде, который предварительно очищали перегонкой при пониженном давлении ($t_{кип}=352$ К при 15 мм.рт.ст.).

В качестве стандартного ингибитора радикально-цепных процессов окисления использовали пирокатехин, который очищали сублимацией в вакууме ($t_{sub}=378$ К).

Этилбензол очищали по стандартной методике [8]. Инициатор азодиизобутиронитрил (АИБН) подвергали многократной перекристаллизации из бензола, этанола и сушили в вакууме при 298 К. Степень чистоты АИБН контролировали методом ВЭЖХ и кинетически по сохранению постоянной скорости окисления при повторной перекристаллизации.

Ингибированное окисление этилбензола исследовали хемилюминесцентным методом [9] при 343 К. Хемилюминесцентное (ХЛ) свечение фиксировали на установке, оснащенной фотоумножителем ФЭУ 38 с электрометрическим усилителем. Цифровая обработка сигнала осуществлялась аналого-цифровым преобразователем L-305 (LCARD, Россия), пакет ПО "Power Graph".

Для количественной характеристики антирадикального действия определяли константу скорости реакции ДФТ с пероксирадикалами (k_7).

Для этого использовался S-образный участок ХЛ-кривой, который наблюдается по завершению периода индукции. Согласно [9], максимальный угол наклона ХЛ-кривой и k_7 связаны выражением (1)

$$\left[\frac{d(I/I_0)}{dt} \right]_{\max} = \frac{(0.22 \pm 0.02) \cdot k_7 \cdot \sqrt{V_i}}{\sqrt{k_6}} \quad (1)$$

где k_6 – константа скорости реакции квадратичного обрыва цепей пероксирадикалами; k_7 – константа скорости реакции отрыва атома водорода пероксирадикалом от молекулы ингибитора; I и I_0 – возрастающая во времени интенсивность ХЛ на участке выхода реакции из периода индукции и на стационарном участке в отсутствие ингибитора, соответственно, 0.22 – эмпирический коэффициент. Используя известные значения константы $k_6=1.72 \cdot 10^7$ М⁻¹·с⁻¹ и скорости инициирования $V_i=4.9 \cdot 10^{-7}$ М·с⁻¹ [10], рассчитывали значения k_7 .

Обсуждение результатов

Хемилюминесцентное свечение при иницированном окислении этилбензола возникает вследствие реакции рекомбинации пероксидных радикалов. Введение дигидроксифенилтиазолов приводит к резкому снижению его интенсивности, и появлению на кинетических кривых периодов индукции (рис. 1а). Длительность периода индукции (τ) прямо пропорциональна концентрации введенного ингибитора (рис. 1б) и эти параметры связаны соотношением (2) [9]. После исчерпания ингибитора ХЛ-свечение возобновляется.

$$\tau = \frac{f \cdot [InH]_0}{V_i} \quad (2)$$

Интенсивность ХЛ, возникающей при иницированном окислении этилбензола (I_0), пропорциональна $[RO_2 \cdot]^2$ [9]. При введении в окисляющуюся систему антиоксиданта, обрывающего цепи окисления по реакции с пероксирадикалами, снижается их квазистационарная концентрация за счет протекания новых реакций с участием ингибитора (обозначения констант скоростей элементарных реакций соответствуют общепринятым при описании процессов ингибированного цепного окисления углеводородов):



Способность ДФТ снижать ХЛ-свечение в процессе окисления этилбензола является прямым подтверждением их взаимодействия с пероксирадикалами углеводорода и свидетельствует об антирадикальном механизме действия.

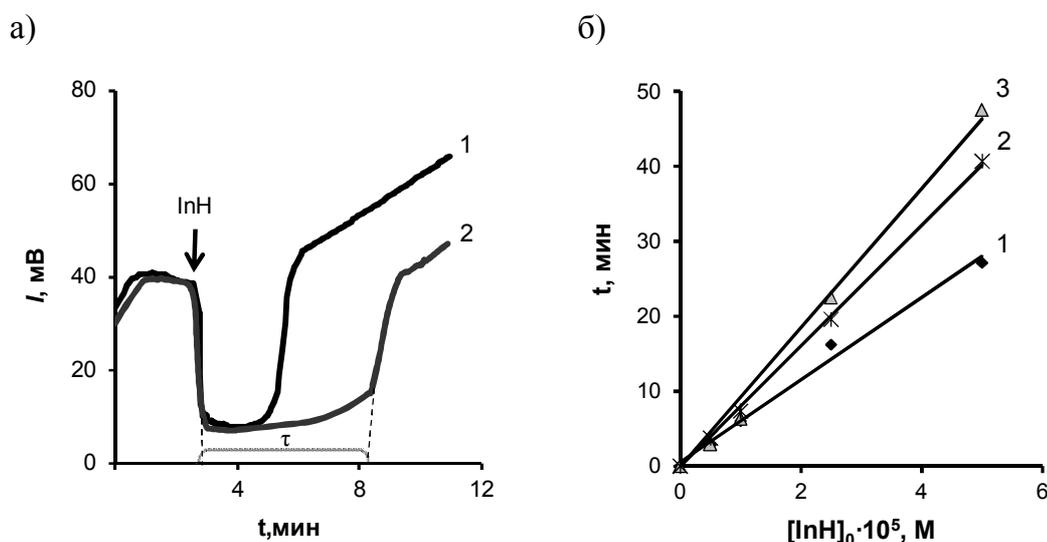


Рисунок 1. Ингибированное окисление этилбензола производными 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазола. $T=343K$. $V_i=4.9 \cdot 10^{-7} M \cdot c^{-1}$.

- а) кинетические кривые хемилюминесценции в присутствии 2-(3',4'-диметоксифенил)-4-(3'',4''-дигидроксифенил)тиазола: 1.– 0.05 мМ; 2.– 0.1 мМ.
 б) зависимость периода индукции от концентрации ингибитора: 1.– 2-метил-4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазол, 2.– пирокатехин, 3.– 2-(3',4'-диметоксифенил)-4-(3'',4''-дигидроксифенил)тиазол.

Интенсивность ХЛ в периоде индукции в присутствии ДФТ не падает до нуля (рис. 1а), а остается постоянной по достижению некоторой концентрации антиоксиданта. Причиной этого может быть образование нового эмиттера ХЛ за счет реакции пероксирадикалов с фрагментом пирокатехина в исследованных ДФТ. Схожий эффект наблюдали авторы работы [11] в реакции ингибированного гидрохиноном окисления кумола. В нашем случае ответственным за сверхслабое свечение в периоде индукции может быть о-бензохиноновый фрагмент молекулы ДФТ, образующийся в электронно-возбужденном состоянии (см. Схема 1). Так, известно [12], что автоокисление пирокатехина в водно-щелочной среде сопровождается ХЛ, а эмиттером свечения является о-бензохинон.

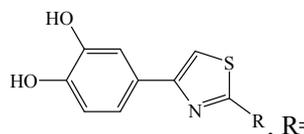
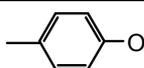
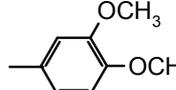
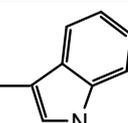
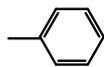
В эксперименте найдено, что величина $(d(I/I_0)/dt)_{max}$ уменьшается с увеличением начальной концентрации ингибитора. Наиболее выражено это для соединений 1-3. О таких же эффектах упоминается в работах [9,13]. Это не согласуется с классической моделью действия ингибитора, и по-видимому, связано с влиянием продуктов превращения ингибитора на стационарную концентрацию пероксидных радикалов. Влияние продуктов можно исключить, если зависимость $(d(I/I_0)/dt)_{max}$ от концентрации ингибитора экстраполировать к нулевой концентрации ингибитора $[InH]_0=0$. Вычисленные таким образом значения k_7 приведены в таблице 1. Видно, что в реакции ингибированного окисления этилбензола антиоксидантная активность ДФТ находится на уровне их структурного аналога – пирокатехина. Значение k_7 для пирокатехина согласуется с ранее опубликованными в [13,14].

По уравнению (2) были вычислены стехиометрические коэффициенты ингибирования f . Их значение для большинства ДФТ близки к величине f для пирокатехина (таблица 1.)

2,4-Дифенилтиазол в концентрации $5 \cdot 10^{-4} M$, не вызывает появление на ХЛ-кривых периодов индукции, т.е. не ингибирует окисление. Это указывает на то, что реакционным центром молекулы ДФТ в процессе ингибированного окисления этилбензола является 1,2-дигидроксифензольный фрагмент. 3'-Гидроксильная группа напрямую не участвует в ингибировании окисления, так как ее Н-атом связан внутримолекулярной водородной связью [15], как это видно на схеме 1. Преимущественно реакция пероксидных радикалов с ДФТ протекает по

пути образования соответствующего хинона (II), образуемого из аддукта (I), как это было показано в [16]. Тем не менее, определенный вклад в суммарный процесс вносит второй путь, который приводит к образованию соединения (III). По второму пути образуется новое производное исходного ингибитора, также способное реагировать с пероксирадикалами (схема 1). Наличие этого маршрута реакции объясняет увеличение ожидаемых значений стехиометрического коэффициента $f > 2$ для некоторых из представленных тиазолов.

Таблица 1. Структуры ДФТ и кинетические параметры их антирадикальной активности

№ п/п		f	$k_7 \cdot 10^{-5}, \text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$
1	—CH ₃	1.6±0.3	5.0±1.8
2		2.3±0.3	6.8±2.5
3		2.9±0.3	6.3±2.1
4		2.9±0.3	3.1±0.1
5		2.3±0.1	3.6±0.6
6	Пирокатехин	2.4±0.1	5.9±0.8
7	2,4-дифенилтиазол	Не ингибирует	

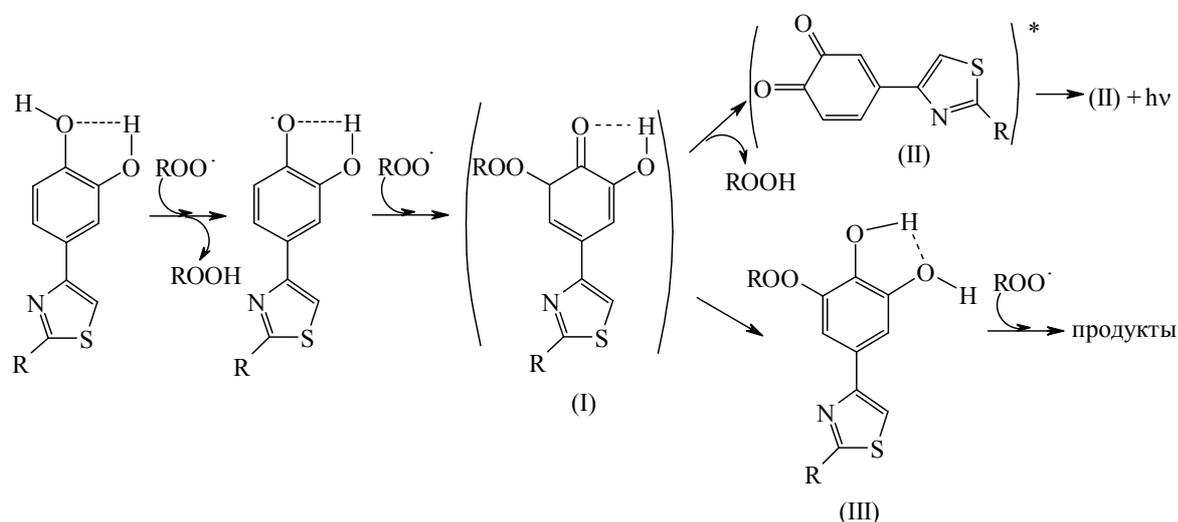


Схема 1. Механизм возникновения ХЛ свечения в реакции ДФТ с пероксирадикалами этилбензола

Как видно из таблицы 1, k_7 мало зависит от природы заместителя во втором положении тиазольного цикла, в отличие от его влияния на антиоксидантные свойства ДФТ в реакции окисления Твин-80 в водной среде [6].

Таким образом, полученные в работе данные свидетельствуют об антирадикальной активности 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазолов в реакции с пероксирадикалами этилбензола. Ингибирующий эффект обусловлен наличием в молекулах ДФТ пирокатехинового фрагмента. Взаимодействие ДФТ с пероксирадикалами этилбензола вероятно протекает через образование продукта окисления ингибитора – хинона, в электронно-возбужденном состоянии. Полученные

параметры антирадикального действия ДФТ представляют интерес для дизайна новых антиоксидантов.

Литература

1. Thiazoles: having diverse biological activities / S. J. Kashyap, V. K. Garg, P. K. Sharma et al. // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – P. 2123–2132.
2. In vivo biological activity of antioxidative aminothiazole derivatives / O. Uchikawa, K. Fukatsu, K. Suno et al. // *Chem.Pharm.Bull.* – 1996. – V. 43. – P. 1497-1504
3. Kalpana K. V. Antioxidant potential of aminothiazole derivative and its protective effect on H₂O₂-induced oxidative damage on pBR322DNA and RBC cellular membrane / K. V. Kalpana, M. Srinivasan, V. P. Menon // *Mol. Cell. Biochem.* – 2008. – No 314. – P. 95-103.
4. Phenolic thiazoles as novel orally-active neuroprotective agent / J. J. Harnett, V. Roubert, C. Dolo et al. – *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 157-160.
5. Синтез и исследование антиокислительной активности различных производных 2-амино-4-фенил-1,3-тиазола / И. А. Рзаева, С. Э Садигова, Т. М. Векилова и др. // *Нефтехимия.* – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 470-475.
6. Антиоксидантная активность дигидроксибензилтиазолов / В. В. Одарюк, Л. Е. Гринько, Л. В. Каниболоцкая и др. // *Вісник Донецького національного університету, Сер.А: природничі науки.* – 2010. – № 2. – С. 200-204.
7. Синтез и изучение антиоксидантной активности 3,4-дигидроксибензилтиазолов / А. Н. Шендрик, Н. И. Бураков, А. Л. Каниболоцкий и др. // *Ж. орг. фарм. химии.* – 2011. – Т.9, вып.4 (36) – с. 61-64.
8. Органические растворители / А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Д. Ж. Риддик и др. – М.: ИЛ, 1958. – 385с.
9. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов / В. Я. Шляпинтох, О. Н. Карпухин, Л. М. Постников и др. – М.: Наука, 1966. – 300 с.
10. Денисов Е. Т. Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций / Е. Т. Денисов. – М.: «Наука», 1971. – 711с.
11. Шендрик А. Н. Новый эмиттер хемилюминесценции в ингибированной гидрохиноном реакции окисления кумола / А. Н. Шендрик, И. О. Качурин, Й. А. Опейда // *Теорет. эксп. хим.* – 1994. – Т. 30, № 2. – С. 103-107.
12. Radical Formation During Phenol Oxidation in Aqueous Media / A. N. Shendrik, I. D. Odaryuk, L. V. Kanibolotska et al. // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2012. – V. 44. – P. 414-422.
13. Кучер Р. В. Ингибирующее действие производных диоксибензола в жидкофазном окислении этилбензола / Р. В. Кучер, А. И. Пейчева, А. Н. Николаевский // *Нефтехимия.* – 1972. – Т. 12, № 1. – С. 53-58.
14. Ягунов С. Е.. Алкилпирокатехины: подходы к синтезу и антирадикальные свойства / С. Е. Ягунов, С. В. Хольшин, Н. В. Кандалинцева // *Электронный журнал «Вестник Новосибирского государственного педагогического университета».* – 2013. – Т.5, № 15. – С. 5-12. [<http://vestnik.nspu.ru/article/578>].
15. Barclay L. R. C. Antioxidant activity of Phenols / L. R. C. Barclay, M. R. Vinqvist // *The chemistry of Phenols* / ed. Z. Rappoport. – J. Wiley & sons Ltd, 2003. – P. 839-908.
16. Нассар М. К механизму реакции между арилокси- и пероксирадикалами / М. Нассар, А. Н. Николаевский, А. Н. Шендрик // *Доповіди НАН України.* – 2002. № 5. – С. 166-171.

References

1. Thiazoles: having diverse biological activities / S. J. Kashyap, V. K. Garg, P. K. Sharma et al. // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – P. 2123–2132.
2. In vivo biological activity of antioxidative aminothiazole derivatives / O. Uchikawa, K. Fukatsu, K. Suno et al. // *Chem.Pharm.Bull.* – 1996. – V. 43. – P. 1497-1504
3. Kalpana K. V. Antioxidant potential of aminothiazole derivative and its protective effect on H₂O₂-induced oxidative damage on pBR322DNA and RBC cellular membrane / K. V. Kalpana, M. Srinivasan, V. P. Menon // *Mol. Cell. Biochem.* – 2008. – No 314. – P. 95-103.
4. Phenolic thiazoles as novel orally-active neuroprotective agent / J. J. Harnett, V. Roubert, C. Dolo et al. – *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 157-160.

5. Sintez i issledovanie antiokislitel'noy aktivnosti razlichny'h proizvodny'h 2-amino-4-fenil-1,3-tiazola / I. A. Rzaeva, S. E. Sadigova, T. M. Vekilova i dr. // Neftekhimiya. – 2005. – T. 45, № 6. – S. 470-475. [in Russian].
6. Antioksidantnaya aktivnost' digidroksifeniltiazolov / V. V. Odaryuk, L. E. Grin'ko, L. V. Kanibolockaya i dr. // Vi'snik Donec'kogo Naci'onaln'ogo Uni'versitetu, Ser.A: prirodnic'hi nauki. – 2010. – № 2. – S. 200-204. [in Russian].
7. Sintez i izuchenie antioksidatnoy aktivnosti 3,4-digidroksifeniltiazolov / A. N. Shendrik, N. I. Burakov, A. L. Kanibolockiy i dr. // J. Org. Farm. Himii. – 2011. – T.9, vip.4 (36) – S. 61-64. [in Russian].
8. Organic Solvents / A. Weisberger, E. Proskauer, J. Riddik, E. Toops, – Wiley, 1955.
9. Hemilyuminescentny'e metody' issledovaniya medlenny'h himicheskikh processov / V. Ya. Splyapintoh, O. N. Karpuhin, L. M. Postnikov i dr. – M.: Nauka, 1966. – 300 s. [in Russian].
10. Denisov E. T. Liquid-Phase Reaction Rate Constants / E. T. Denisov. – Springer, 2013 [Softcover reprint of 1st ed. 1974]. – 800 p.
11. Shendrik A. N. A new chemiluminescence emitter in the hydroquinone-inhibited reaction of cumene oxidation by oxygen / A. N. Shendrik, I. O. Kachurin, I. A. Opeida // Theor. Exp. Chemistry. – 1994. – Vol. 30, № 2. – P. 85-89.
12. Radical Formation During Phenol Oxidation in Aqueous Media / A. N. Shendrik, I. D. Odaryuk, L. V. Kanibolotska et al. // Int. J. Chem. Kinet. – 2012. – V. 44. – P. 414-422.
13. Kucher R. V. Inhibiting action of dioxy benzene derivatives in liquid-phase oxidation of ethylbenzene / R. V. Kucher, A. I. Peicheva A. N. Nikolayevskii // Neftekhimiya – 1972. – Vol. 12, No. 1. – P. 53-58. [in Russian].
14. Yagunov S. E. Alkilpirokatehiny': podhody' k sintezu i antiradikal'ny'e svoystva / S. E. Yagunov, S. V. Hol'shin, N. V. Kandalinceva // E'lektronny'y jurnal «Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta». – 2013. – T.5, № 15. – S. 5-12. [<http://vestnik.nspu.ru/article/578>]. [in Russian].
15. Barclay L. R. C. Antioxidant activity of Phenols / L. R. C. Barclay, M. R. Vinqvist // The chemistry of Phenols / ed. Z. Rappoport. – J. Wiley & sons Ltd, 2003. – P. 839-908.
16. Nassar M. K mehanizmu reakcii mejdu ariloksi- i peroksiradikalami / M. Nassar, A. N. Nikolaevskiy, A. N. Shendrik // Dopovi'di' NAN Ukraïni. – 2002. – № 5. – S. 166-171. [in Russian].

Поступила в редакцию 20 августа 2014 г.

В.В. Одарюк, Л.В. Каніболоцька, І.Д. Одарюк, Н.І. Бураков, О.Л. Каніболоцький, О.М. Шендрік. Антирадикальна активність похідних 4-(3',4'-дигідроксифеніл)тіазолу в реакції окиснення етилбензолу.

Методом хемілюмінесценції досліджено вплив 4-(3',4'-дигідроксифеніл)тіазолів на процес ініційованого окиснення етилбензолу молекулярним киснем. Встановлено, що дигідроксифенілтіазоли інгібують окиснення, за рахунок обриву ланцюгів в реакції з пероксирадикалами. Антирадикальним центром, що обумовлює інгібування, є фрагмент пірокатехіну. Визначені параметри антиоксидантної дії та запропонований можливий механізм.

Ключові слова: дигідроксифенілтіазол, етилбензол, антиоксидант, хемілюмінесценція, антирадикальна активність.

V.V. Odaryuk, L.V. Kanibolotska, I.D. Odaryuk, N.I. Burakov, A.L. Kanibolotsky, A.N. Shendrik. Antiradical activity of 4-(3',4'-dihydroxyphenyl)thiazoles in ethylbenzene oxidation.

Effect of 4-(3',4'-dihydroxyphenyl)thiazoles was studied by chemiluminescence method in initiated oxidation of ethylbenzene. It was shown that dihydroxyphenylthiazoles inhibit oxidation by breaking oxidation chain in the reaction with peroxy radicals. Catechol moiety is the antiradical centre caused the inhibition. The parameters of antioxidant action were found and the possible mechanism was proposed.

Key words: dihydroxyphenylthiazole, ethylbenzene, antioxidant, chemiluminescence, antiradical activity.