

УДК 544.431.7:547-304.6

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ В РЕАКЦИЯХ ОКИСЛЕНИЯ
ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ МОЛЕКУЛЯРНЫМ КИСЛОРОДОМ***В.В. Виноградов, А.Н. Николаевский, А.И. Хижан****Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, г. Донецк*

Определены кинетические параметры антирадикальной активности производных пиридилгидразонов ароматических альдегидов при инициированном окислении этилбензола. Изучены закономерности ингибирующего действия ингибиторов в гетерогенных системах: при инициированном окислении эмульсии этилбензола, а также дисперсии фосфотидилхолина как водно-липидной модели.

Ключевые слова: пиридилгидразон, антиоксидант, стехиометрический коэффициент ингибирования, период индукции, окисление в эмульсии.

Введение. Проблема защиты органических веществ, материалов на их основе и клеток живых организмов от воздействия токсических форм кислорода и продуктов его не полного восстановления, является актуальной и требует использования ингибиторов окисления. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, сейчас нет уверенности в том, что современная наука достигла полной ясности в понимании этой сложной проблемы. Однако основные принципы работы ингибиторов окисления известны и все чаще применяются на практике [1]. Наличие в системе двух несмешивающихся фаз – водной и липидной – определило принципиальное разделение ингибиторов окисления на водо- и липорастворимые. Возможность одновременного присутствия в каждой из фаз нескольких типов радикалов, различающихся по активности, предусматривает наличие группы ингибиторов, обеспечивающих эффективное связывание любого из появляющихся радикалов в любой из имеющихся фаз [2]. Задача создания полифункциональных ингибиторов окисления, способных выполнять свою функцию по дезактивации свободных радикалов (перекисных, алкоксильных и алкильных) и гидроперекисей как в водной так и в органических средах является актуальной. Производные гидразонов помимо ингибирующей активности, обладают противотуберкулезной активностью [3].

Ранее [4], было установлено, что производные пиридилгидразонов ароматических альдегидов ингибируют жидкофазное окисление этилбензола (ЭТБ). Имея в составе молекул несколько различных по строению реакционных групп (аминогруппа и фенольный гидроксил), делает данный класс ингибиторов окисления более перспективным по эффективности и дает возможность использовать их в различных системах. Введение дополнительных реакционных центров (электроно-донорных групп) в молекулы пиридилгидразонов, может привести к созданию новых полифункциональных ингибиторов жидкофазного гомо- и гетерогенного окисления.

Цель данной работы – исследование ингибирующей активности пиридилгидразонов ароматических альдегидов при окислении гомогенных гомофазных и гетерогенных гомофазных систем.

Объекты и методы исследования. Исследуемые пиридилгидразоны [InH] синтезированы в отделе химии биологическиактивных соединений Института физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины. Для синтеза пиридилгидразонов используется много методов, базирующихся в основном на реакции конденсации пиридилгидразинов с карбонильными соединениями. Различные альдегиды и кетоны по-разному реагируют с гидразинами. Отличия в основном касаются использования растворителей, катализаторов, температурных условий, продолжительности реакции. Пиридилгидразоны и многие ацилгидразоны получают уже при непосредственном смешении растворов реагентов. Нами были выбраны условия, предложенные в работе [5], где реакция проходит в спиртовом растворе в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. К раствору 0,02 моль 3-метокси-4,5-диоксibenзальдегида в этиловом спирте приливали 0,02 моль свежеперегнанного пиридилгидразина и добавляли несколько капель уксусной кислоты. Колбу снабжали обратным холодильником и помещали на водяную баню. Через несколько минут выпадает осадок желтого цвета, который перекристаллизовывали из водного этанола. Выход продукта составляет 75%. Индивидуальность и степень чистоты фенилгидразона бензальдегида устанавливали методом ПМР – спектроскопией, а также с помощью тонкослойной хроматографии. Все остальные соединения синтезированы по аналогичной методике.

ЭТБ очищали по стандартной методике [6] с использованием серной кислоты. АИБН подвергали многократной перекристаллизации из бензола, этанола и сушили в вакууме при 298К. Степень чистоты контролировали кинетическим методом по сохранению постоянной скорости окисления при повторных перекристаллизациях.

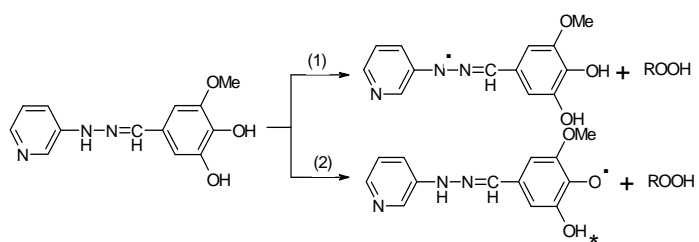
Реакционная способность пиридилгидразонов в отношении пероксильных радикалов этилбензола (ЭТБ) изучалась в процессе инициированного окисления углеводорода [RH] (333К). Скорость инициирования (W_i) варьировали в интервале $(2 - 7) \cdot 10^{-7}$ моль·л⁻¹·с⁻¹. Для изучения кинетики взаимодействия гидразонов с RO_2^{\bullet} применялся хемилюминесцентный метод, с использованием хемилюминесцентной (ХЛ) установки с фотоэлектронным множителем ФЭУ-38, в присутствии активатора свечения – 9,10-дибромантрацена. Количественно антирадикальную активность (АРА) InH в реакции с пероксирадикалами RO_2^{\bullet} окисляющегося ЭТБ характеризовали константой скорости (k_7) и стехиометрическим коэффициентом ингибирования (f – число цепей, обрывающихся на одной молекуле ингибитора).

Исследование АОА активности производных пиридилгидразонов в условиях автоокисления ЭТБ проводили в стеклянном реакторе барботажного типа с продувкой воздуха при 393 К. В качестве параметра АОА использовали отношение периода индукции (τ) накопления пероксидов в присутствии добавок антиоксидантов и в их отсутствии (τ_0).

В качестве модельных систем использовали также стабилизированные додецилсульфатом натрия (ДСНа) эмульсии прямого типа типа ЭТБ:вода (1:3) и фосфотидилхолина (ФХ) в воде. Используемый ФХ – представляет собой фармацевтический препарат “Лецитин” (“Фарметикс” Канада), полученный экстракцией из сои. Дисперсию готовили ультразвуковым методом. Окисление эмульсий проводили в стеклянном реакторе барботажного типа с продувкой воздуха, по ходу процесса следили за кинетикой накопления гидропероксидов йодометрическим методом.

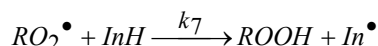
Результаты и обсуждение. В данной работе исследованы синтезированные пиридилгидразоны: 2-пиридилгидразон-3-метокси-4,5-диоксибензальдегида, 3-пиридилгидразон-3-метокси-4,5-диоксибензальдегида и 3-пиридилгидразон-8-окси-2-хинолина эффективность которых сравнивалась с действием антиоксиданта 3,5-дитрет-бутил-4-метилфенола (ионола).

Исследуемые пиридилгидразоны имеют несколько вероятных реакционных центров – это NH группа гидразонового фрагмента (1) и OH группы альдегидной части молекулы (2), которые по-видимому способны вступать во взаимодействие с RO_2^{\bullet} радикалами RH по схеме, при этом образуется гидразонильный радикал и гидропероксид:



*ОН – вероятный реакционный центр.

Экспериментально установлено, что введение в инициированное АИБН ($[АИБН] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль·л⁻¹) окисление ЭТБ исследуемых ингибиторов снижает интенсивность хемилюминесцентного свечения (I), что свидетельствует о их взаимодействии с RO_2^{\bullet} радикалами RH по реакции:



Хемилюминесцентные кинетические кривые ингибирования окисления RH для соединения 1 представленного на рис. 1 (табл.1) имеют S-образный характер и по мере расходования антиоксиданта не происходит восстановления прежнего уровня хемилюминесценции. Аналогичный характер проявляет и соединение 2 (табл. 1).

Такой характер кривых указывает на радикальный механизм ингибированного окисления RH, и на то что продукты реакции взаимодействия ингибитора с RO_2^{\bullet} радикалами могут в дальнейшем тормозить процесс окисления (7). Обращает на себя внимание тот факт, что с ростом концентрации введенного ингибитора кривая 2 (рис. 1) проявляется, по-видимому, тормозящее действие продуктов его превращения, что заключается в изменении характера хемилюминесцентной кривой во время выхода из периода индукции и после выхода из которого, кривые хемилюминесценции не выходят на уровень $I/I_0=1$. Для соединения 3 (табл. 1) периода индукции на хемилюминесцентных кривых не наблюдается, при его введении в систему практически мгновенно восстанавливается прежний уровень хемилюминесценции, что не позволило определить его стехиометрический коэффициент ингибирования.

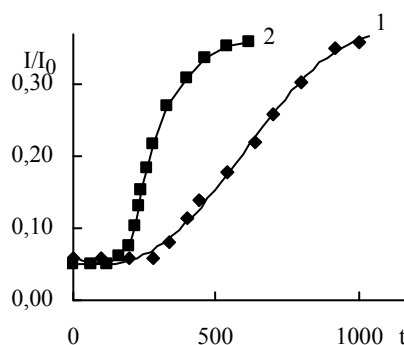


Рис. 1. Кинетические кривые изменения относительной интенсивности ХЛ при инициированном АИБН окислении ЭТБ в присутствии ингибитора № 1: а) 1 – $5 \cdot 10^{-5}$ моль·л⁻¹; 2 – $1 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹; T = 343 К

Таблица 1

Антирадикальная (k_7 ; f) и антиоксидантная (τ) активности пиридилгидразонов

№	Формула	ЭТБ		τ , час	D_{N-H} , кДж/моль	D_{O-H} , кДж/моль	
		f	K_7 , л/(моль с)			-4-OH	-5-OH
1		2,2	$(4,3 \pm 0,2) \cdot 10^4$	26,1	257,51	299,82	260,86
2		4,4	$(2,78 \pm 0,1) \cdot 10^4$	23,0	255,26	298,46	322,17
3		–	$(4,7 \pm 0,2) \cdot 10^4$	17	245,43	292,03	
4		2	$(3,1 \pm 0,2) \cdot 10^4$	70	–	294,8	

Константы скорости взаимодействия пиридилгидразонов с пероксирадикалами ЭТБ рассчитаны по концентрационным зависимостям I_0/I с использованием уравнения [7]:

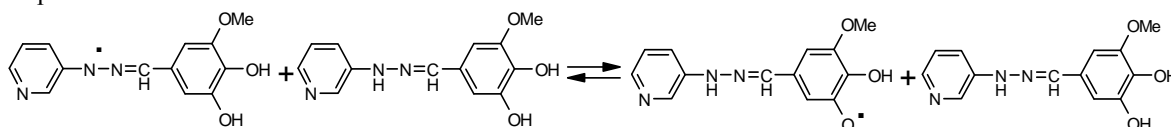
$$\sqrt{I_0/I} = 1 + 1,1 \times k_7 / \sqrt{k_6 \cdot W} \times [InH]$$

Стехиометрический коэффициент ингибирования определяли по формуле:

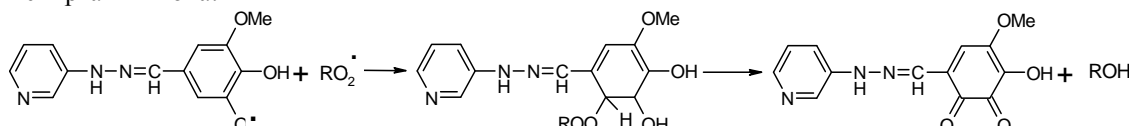
$$f = \tau W_i / [InH]$$

где τ – период индукции окисления из ХЛ кривых (рис 1а), W_i – скорость иницирования процесса. Рассчитанные кинетические и термодинамические величины представлены в табл. 1.

Из таблицы следует, что исследуемые ингибиторы взаимодействуют с RO_2^{\cdot} радикалами практически с одинаковой скоростью, что и ионол, на что указывают полученные величины констант скоростей k_7 , но при этом их стехиометрические коэффициенты ингибирования существенно выше, что может свидетельствовать о многократном обрыве цепей окисления на молекулах ингибиторов. Сравнивая полученные результаты с исследованными ранее пиридилгидразонами-3,5-диметил-4-гидроксibenзальдегида, можно отметить, что их значения констант скоростей k_7 на порядок больше чем у исследованных выше ингибиторов, но значения стехиометрических коэффициентов ингибирования значительно ниже ($f=1,6$). Характер изменения стехиометрического коэффициента ингибирования зависит от механизма обрыва цепей на антиоксиданте [8]. Так соединение 2 (табл. 1) имеет наибольшее значение стехиометрического коэффициента ингибирования $f=4,4$. Такое высокое значение f вероятно можно объяснить восстановлением реакционного центра молекулы ингибитора в результате межмолекулярного взаимодействия гидразонильного радикала образовавшегося в процессе ингибированного окисления ЭТБ с OH-группой ингибитора по схеме:



образовавшиеся в результате обменной реакции феноксильные радикалы вероятно вступают во взаимодействие с RO_2^{\cdot} радикалами RH. Продукты этой реакции не изучены, предпологается, что происходит присоединение RO_2^{\cdot} к бензольному кольцу в о- и п- положении к OH- группе с последующим образованием спирта и хинона:



При переходе к не иницированному цепному вырожденно-разветвленному процессу, протекающему при высокотемпературном окислении этилбензола [9, 10] эффективность исследуемых ингибиторов по сравнению с ионолом снижается, что можно видеть по снижению значений периодов индукции кинетических кривых на рис. 2.

Это по видимому связано с влиянием реакций непродуктивного расходования антиоксидантов с молекулярными окислителями такими как кислород и гидропероксиды приводящих к их расходованию.

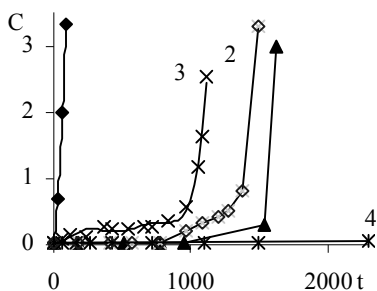


Рис. 2. Кинетические кривые накопления гидропероксида при окислении этилбензола в присутствии [InH] $5 \cdot 10^{-4}$, моль \cdot л $^{-1}$ и без (0): №1 (1); №2 (2); №3 (3); №4 (4). T = 393K, t – мин

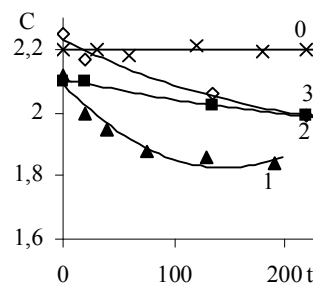


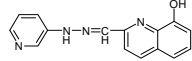
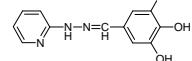
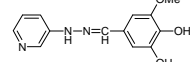
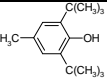
Рис. 3. Взаимодействие пиридилгидразонов с ГПК в хлорбензоле: [InH] = $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, без (0): №1 (1), №2 (2) №3 (3). T=393 K, t – мин

Для выяснения вклада гидропероксидов на процесс ингибирования автоокисления, было проведено исследование взаимодействия пиридилгидразонов с гидропероксидом кумила (ГПК) в хлорбензоле при 393 K, в реакторе барботажного типа. Из рис. 3 видно, что наибольшей активностью в реакции с ГПК обладает соединение 1, что и обуславливает его меньшую эффективность в условиях автоокисления ЭТБ. Соединения 2 и 3 менее активны в реакции с ГПК, вероятно в следствие протекания обменной реакции между гидразонильным радикалом и ОН-группой ингибитора, в результате которой происходит замена гидразонильных радикалов на малоактивные феноксильные.

Для изучения механизма действия данных ингибиторов в гетерогенных системах, близких к физиологическим было проведено исследование реакции взаимодействия InH с HO^{\bullet} радикалами ХЛ методом в водном растворе в присутствии перекиси водорода, ионов Fe^{2+} и люминола. Активность АО характеризовали величиной IC_{50} – концентрация АО при которой интенсивность свечения (I_0) снижается на 50%. Так из табл. 2 видно, что соединение 2 проявляет наибольшую активность по отношению к HO^{\bullet} радикалам.

Таблица 2

Ингибирующая активность пиридилгидразонов

№	Формула	τ/τ_0		IC_{50} моль/л	logP
		ЭТБ:вода	ФХ:вода		
1		1,9	5,75	$1,8 \cdot 10^{-5}$	2,6
2		1,4	5,16	$3,5 \cdot 10^{-6}$	1,6
3		1,8	4,2	$1,6 \cdot 10^{-5}$	2,0
4		4,86	3,21	$3,5 \cdot 10^{-5}$	5,3

Так же было проведено исследование АОА производных пиридилгидразонов в стабилизированной ДСNa ([ДСNa] = 0,5 моль \cdot л $^{-1}$) модельной эмульсии ЭТБ:вода с соотношением фаз 1:3, окисление которой инициировали АИБН ([АИБН] = $1 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot л $^{-1}$) при температуре 343 K. Кинетические кривые окисления эмульсии ЭТБ в присутствии АО (1 – 4) представлены на рис. 4. Из рисунка видно, что характер кинетических кривых указывает на то, что исследуемые соединения проявляют меньшую АОА нежели соединение 4 (ионол). Это может быть связано с распределением ингибиторов между фазами водно-органической системы, которое зависит от липофильности АО. Дисперсионной средой является вода, а дисперсной фазой капли ЭТБ. Молекулы поверхностно-активных веществ адсорбируются на межфазной поверхности и при концентрации выше ККМ образуют мицеллы. Окисление ЭТБ в присутствии АИБН протекает внутри капель, в мицеллах и межфазной поверхности в зависимости от локализации реагентов следовательно этот процесс является гетерогенным [11]. С помощью программного обеспечения ASD Labs были рассчитаны коэффициенты липофильности соединений (log P), которые представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что при наличии гидрофильных заместителей в молекулах пиридилгидразонов наблюдается снижение значений log P и периодов индукции (τ/τ_0).

Увеличение липофильности АО способствует их ориентации в водную фазу, следовательно уменьшается содержание АО в фазе ЭТБ и как результат снижается эффективность. В случае ингибирования окисления дисперсии ФХ (2мас. %) при t = 333K стабилизированной ДДС ([ДДС]=2 мас. %) и иницииро-

ванной АИБН ($[АИБН]=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л) пиридилгидразоны проявляют практически вдвое большую АОА чем ионол (рис. 5, табл. 2).

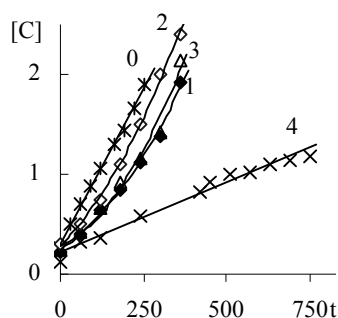


Рис. 4. Кинетические кривые накопления гидропероксидов при инициированном окислении эмульсии ЭТБ:Н₂О; в присутствии ингибиторов $[InH]=5 \cdot 10^{-4}$ моль/л и без (0): №1 (1), №2 (2), №3 (3), №4 (4); t – мин. Номера соединений соответствуют табл. 2

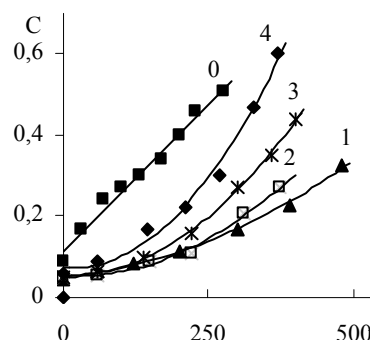


Рис. 5. Кинетические кривые накопления перекисных соединений при инициированном окислении водной дисперсии ФХ: $[InH]=5 \cdot 10^{-4}$ моль/л; в присутствии АО и без (0): №1 (1), №2 (2), №3 (3), №4 (4). t-мин. Номера соединений соответствуют табл. 2

Система ФХ : Н₂О представляет собой бислойную липосомную дисперсию, в которой вклад процессов протекающих в приповерхностных слоях значительно выше чем в эмульсии ЭТБ. Что проявляется в обратной зависимости АОА от коэффициентов липофильности АО.

Выводы. Исследованные соединения проявляют выраженное ингибирующее действие при окислении ЭТБ; реакционными центрами, по которым идет обрыв цепей окисления, являются NH- и OH- группы; вклад NH- и OH- групп в суммарное ингибирующее действие различен в зависимости от положения этих групп в молекуле. По ингибирующей активности пиридилгидразоны оксизамещенных бензальдегидов превосходят широко распространенный в промышленности ингибитор окисления – ионол.

РЕЗЮМЕ

Визначені кінетичні параметри антирадикальної активності похідних піридилгідразонів ароматичних альдегідів при ініційованому окисненні етилбензолу. Вивчені закономірності інгібуючої дії інгібіторів в гетерогенних системах: при ініційованому окисненні емульсії етилбензолу, а також дисперсії фосфатидилхоліну як водно-ліпідної моделі.

Ключові слова: піридилгідразон, антиоксидант, стехіометричний коефіцієнт інгібування, період індукції, окислення в емульсії.

SUMMARY

The kinetic parameters of anti-radical activity of piridilhidrazones aromatic aldehydes in initiated oxidation of ethylbenzene have been investigated. Particularities of inhibiting effect of antioxidants in heterogeneous systems: in initiated oxidation of ethylbenzene emulsion and dispersion of phosphatidylcholine as a water-lipid model are detected.

Keywords: piridilgidrazon, the stoichiometric ratio of inhibition, the induction period, the oxidation of the emulsion.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Эммануэль Н.М. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе / Н.М. Эммануэль, Е.Т. Денисов, З.К. Майзус – М.: Наука, 1965. – 116 с
2. Эммануэль Н.М. Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений / Г.Е. Заиков, З.К. Майзус – М.: Наука, 1973. – 279 с.
3. Шмелев Н. А. Проблемы туберкулеза / Н.А. Шмелев // Хим.-фарм. ж. – 1965. – Т. 18, № 5. – С. 54-59.
4. Антиоксидантная активность гидразонов с фрагментами экранированного фенола / А.Н. Николаевский, О.П. Книга, Е.И. Хижан и др. // Журн. физ. хим. – 2012. – Т. 86, № 12. – С. 1953-1957.
5. Китаев Ю.П. Гидразоны / Ю.П. Китаев, Б.И. Бузыккин, – М.: Наука, 1974. – 415 с.
6. Вайсбергер А. Органические растворители / Э. Проскауэр, Д.Ж. Риддик, Э. Тупс. – М.: ИЛ., 1958. – 385 с.
7. Хемиллюминесцентные методы исследования медленных химических процессов / В.Я. Шляпинтох, О.Н. Карпухин, Л.М. Постников и др. – М.: Наука, 1966. – 300 с
8. Денисов Е.Т. Ингибирование цепных реакций / Е.Т. Денисов, В.В. Азатян // Черноголовка: Ин-т. химической физики РАН, – М.: Наука, 1997. – 286 с.
9. Эмануэль Н. М. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе / Н.М. Эмануэль, Е.Т. Денисов, З.К. Майзус – М.: Наука, 1965. – 270 с.
10. Кнорре Д. Г. О некоторых особенностях действия ингибиторов в цепных реакциях с вырожденным разветвлением при квадратичном обрыве цепей / Д. Г. Кнорре // Журн. физ. химии. – 1955. – Т. 29, №7. – С. 1285-1291
11. Опейда И.О. Глосарій термінів з хімії / И.О. Опейда, О.Г. Швайка – Донецьк: Вебер, 2008 – 758 с.

Поступила в редакцию 28.08.2013 г.