

На правах рукописи



Медяник Надежда Петровна

**АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ФОТОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА
N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

02.00.04 - физическая химия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Тюмень - 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Сторожок Надежда Михайловна

Официальные оппоненты: ***Щипанов Владимир Павлович,***
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Тюменский
государственный нефтегазовый университет»,
профессор кафедры химии и технологии нефти
и газа

Касаикина Ольга Тарасовна,
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химической
физики им. Н.Н. Семенова Российской акаде-
мии наук, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт биохимической
физики им. Н. М. Эмануэля Российской
академии наук

Защита состоится 11 мая 2012 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного
совета ДМ212.274.11 при Федеральном государственном бюджетном образова-
тельном учреждении высшего профессионального образования «Тюменский
государственный университет» по адресу: 625003, г. Тюмень, ул. Перекопская,
15а, аудитория 410

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-библиотечном центре
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования «Тюменский государственный
университет»

Автореферат разослан 10 апреля 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук



Н.В. Ларина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Известно, что УФ-облучение ускоряет окислительную деструкцию органических материалов: полимеров, каучуков, топлива, пищевых и технических масел [1]. Воздействие УФ-лучей является причиной эритемы и ожогов кожи, может вызывать фрагментацию ДНК, приводить к меланоме. Для снижения негативного воздействия ультрафиолета традиционно используют вещества, поглощающие в УФ-диапазоне [2], а также антиоксиданты (АО), способные уничтожать свободные радикалы или разлагать пероксиды с образованием молекулярных продуктов [3].

Особенностью строения ингибиторов окисления последнего поколения является наличие в структуре нескольких функциональных групп, синергически усиливающих действие друг друга [3-5].

Несомненный интерес представляет химическая модификация нетоксичных АО, применяющихся в медицине, фармации, пищевой технологии, косметологии. Химическое конструирование ингибиторов «гибридной» структуры, фрагменты которой действуют на различные стадии сложного многостадийного процесса окисления, позволяет получить более эффективные АО. В этом отношении перспективны синтетические аналоги салициловой кислоты (СК). Модифицированные структуры могут сохранять способность СК поглощать УФ-лучи в диапазоне 301-305 нм, опасном для развития рака кожи [6], что позволит ограничивать иницирование реакций свободнорадикального окисления субстратов разной природы. Ингибирующее действие могут проявлять производные амидов СК, включающие в качестве заместителей пространственно затрудненные фенолы.

В связи с вышеизложенным изучение кинетики и механизма ингибирующего действия ряда амидов салициловой кислоты при окислении классических модельных систем представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Целью работы явилось установление закономерностей ингибирующего действия некоторых амидов салициловой кислоты при различных способах иницирования процесса окисления, исследование взаимосвязи между их строением и антиоксидантной активностью.

Задачи исследования:

1. Исследовать кинетику окисления модельного субстрата (метилолеата) в присутствии индивидуальных амидов: N-(4'-гидроксифенил)амида 2-гидроксибензойной кислоты (I, осалмида); N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)амида 2-гидрокси-3-*трет*-бутил-5-этилбензойной кислоты (II); N-[(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)триметилено]амида 2-гидроксибензойной кислоты (III); N-[(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)триметилено]амида 2-гидрокси-3-*трет*-бутил-5-этилбензойной кислоты (IV). Сравнить эффективность амидов (I-IV) с реперными антиоксидантами дибутенолом (V) и α -токоферолом (VI) в условиях фотоиницирования и при

генерировании свободных радикалов в результате термического распада азосоединений.

2. Изучить характер зависимости брутто-ингибирующего действия от концентрации амидов салициловой кислоты (I-IV) при разных способах инициирования процесса окисления субстрата. Установить взаимосвязь химического строения и антиоксидантных свойств исследуемых соединений (I-IV).
3. Методом импульсного и стационарного лазерного фотолиза изучить кинетику и механизм фотохимического превращения амидов салициловой кислоты.
4. Хемилюминесцентным методом изучить антирадикальную активность амидов салициловой кислоты (I-IV), оценить значения констант скорости реакции ингибиторов окисления с пероксильными радикалами.
5. Изучить кинетику накопления пероксидов при окислении модельного ненасыщенного липида в присутствии исследуемых амидов.

Научная новизна:

- Впервые на примере амида (II) N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)амида 2-гидрокси-3-*трет*-бутил-5-этилбензойной кислоты изучена кинетика и механизм фотохимической деструкции амидов салициловой кислоты. Установлено, что при фотолизе амида II образуются феноксильные радикалы, погибающие с константой скорости $2,3 \times 10^8 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$.
- Впервые установлено, что среди изученных соединений (I-IV) наиболее эффективным антиоксидантом при УФ-инициированном окислении является N-[(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)триметилено]амид 2-гидрокси-3-*трет*-бутил-5-этилбензойной кислоты (IV), превосходящий по своему действию известный реперный антиоксидант - дибунол.
- Показано, что наиболее высоким ингибирующим действием обладают фенольные производные амидов салициловой кислоты, особенностью строения которых является наличие мостика из трех метиленовых групп, разделяющего ароматические фрагменты молекулы, а также присутствие трех *о-трет*-бутильных заместителей, экранирующих фенольные гидроксилы.
- Установлено, что ингибирующее действие амидов салициловой кислоты (I-IV) при УФ-инициировании обусловлено частичным поглощением УФ-лучей, высокой антирадикальной активностью, возможностью разрушения пероксидов, сопровождающихся образованием молекулярных продуктов, за счет действия амидного фрагмента молекул.

Практическая значимость работы. В работе показано, что амиды (I-IV) являются эффективными антиоксидантами, наиболее перспективными для стабилизации УФ-инициированного окисления органических материалов, минеральных масел, полимеров, имеющих промышленное значение.

Установленная в работе взаимосвязь между химическим строением и ингибирующим действием полифункциональных антиоксидантов ряда N-замещенных производных салициловой кислоты (I-IV) позволяет рекомендовать направленный синтез новых высокоэффективных ингибиторов окисления.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту.

1. Закономерности процесса окисления модельного субстрата (метилолеата) в присутствии исследуемых соединений при разных способах инициирования. Взаимосвязь строения и ингибирующего действия амидов салициловой кислоты.
2. Результаты исследования механизма антиоксидантного действия амидов салициловой кислоты.
3. Кинетика и механизм стационарного и импульсного фотолиза производных салициловой кислоты.

Личный вклад автора. Основные эксперименты и анализ результатов выполнены лично автором. Спектральные исследования осуществлялись на базе Тюменского государственного университета совместно с С.А. Крековым. Импульсный и стационарный фотолиз проводился в Институте химической кинетики и горения СО РАН совместно с И.П. Поздняковым. Антирадикальную активность соединений тестировали на базе ИХФ им. Н.Н. Семенова РАН совместно с И.Ф. Русиной.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и обсуждались на 5-й Международной Крымской конференции "Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии" (Судак, Украина, 2009); 43-й, 44-й, 45-й Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень, 2009, 2010, 2011); 8-й Международной конференции "Биоантиоксидант" (Москва, 2010); Международной научной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, Украина, 2011); Всероссийской химической конференции «Бутлеровское наследие – 2011» (Казань, 2011).

Публикации. Основные результаты исследований представлены в 9 публикациях, включая 3 статьи в рецензируемых научных журналах.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, четырех глав, выводов, списка цитируемой литературы. Ее объем - 125 страниц, содержит 7 таблиц, 18 рисунков. В списке литературы 219 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и основные задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы посвящен рассмотрению механизма свободнорадикального окисления, эффективности природных и синтетических АО, классификации и механизму действия светостабилизаторов.

В первой главе приведены методы исследования, использованные в работе: ИК-, УФ-спектроскопия; импульсный и стационарный лазерный фотолиз; манометрический метод поглощения кислорода; метод термохемиллюминесценции; иодометрический метод определения количества гидропероксидов.

Во второй главе представлена характеристика объектов исследования и спектральное изучение особенностей строения амидов СК.

В третьей главе приведена кинетика фотопревращений исследуемых амидов в условиях импульсного и стационарного фотолиза.

В четвертой главе в сравнительном аспекте представлены результаты исследования кинетики процесса окисления метилолеата в присутствии амидов СК при разных способах генерирования свободных радикалов (термическом разложении азосоединений и УФ-облучении).

Результаты и их обсуждение

Известно, что СК и ее производные способны поглощать УФ-лучи. С целью создания новых перспективных антиоксидантов (АО) и светостабилизаторов в Институте органической химии (НИОХ) им. Н.Н. Ворожцова СО РАН была синтезирована группа амидных производных СК (I-IV).*

В качестве реперных АО использовали дибунол (V) и α -токоферол (VI) (схема 1).

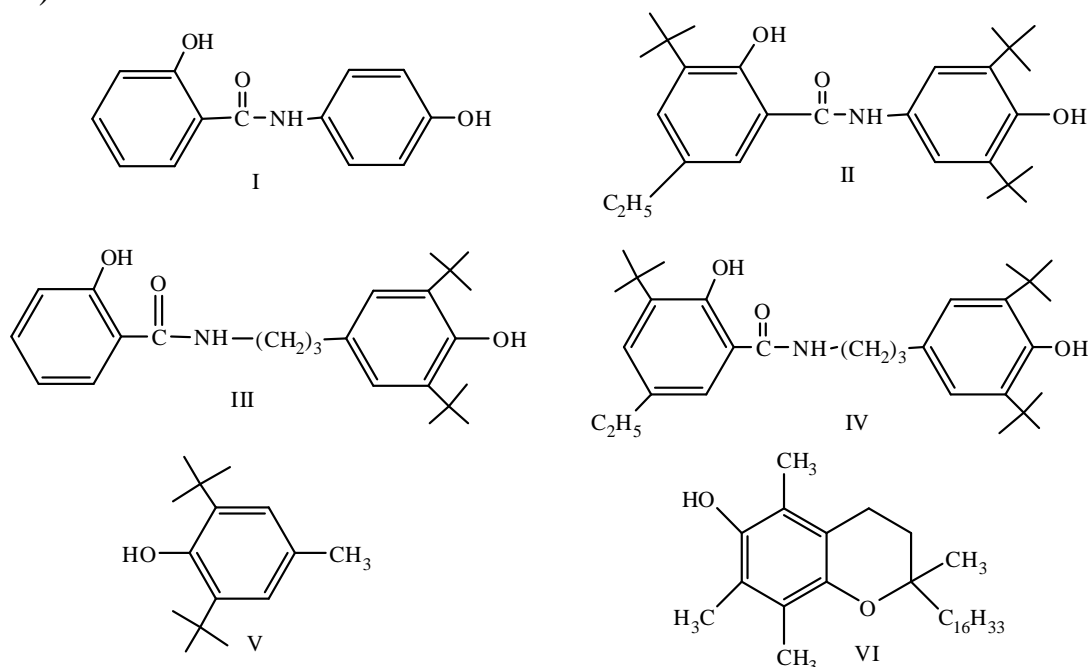


Схема 1. Формулы исследуемых соединений.

Исследуемые вещества различаются сопряжением электронной плотности и степенью пространственного экранирования фенольных гидроксильных групп. В соединениях I и II оба бензольных кольца, амидная группа и фенольные гидроксильные группы вовлечены в общую систему сопряжения, тогда как у III и IV остаток амида СК и фрагмент пространственно затрудненного фенола разделены между собой тремя метиленовыми группами (схема 1).

В настоящей работе методом ИК-спектроскопии изучены особенности строения амидов СК (табл. 1). Установлено, что в молекулах исследуемых со-

* Синтез, структура и антиоксидантная активность N-замещенных амидных производных салициловой кислоты / А.П. Крысин, Н.М. Сторожок, Н.П. Медяник, В.Е. Борисенко, С.А. Креков // ЖОрХ в печати.

единений имеются как свободные фенольные гидроксилы, так и ОН-группы принимающие участие в образовании внутримолекулярной водородной связи (ВВС) с оксо-группой.

Таблица 1

Характеристические колебательные частоты амидов салициловой кислоты

Исследуемое соединение	ν , см^{-1}			
	O – H	N – H	C – H	C = O
Амид I	3610	3460	3155	1630
Амид II	3644	3454	2965	1651
Амид III	3644	3439	2960	1648
Амид IV	3624	3351	2960	1678

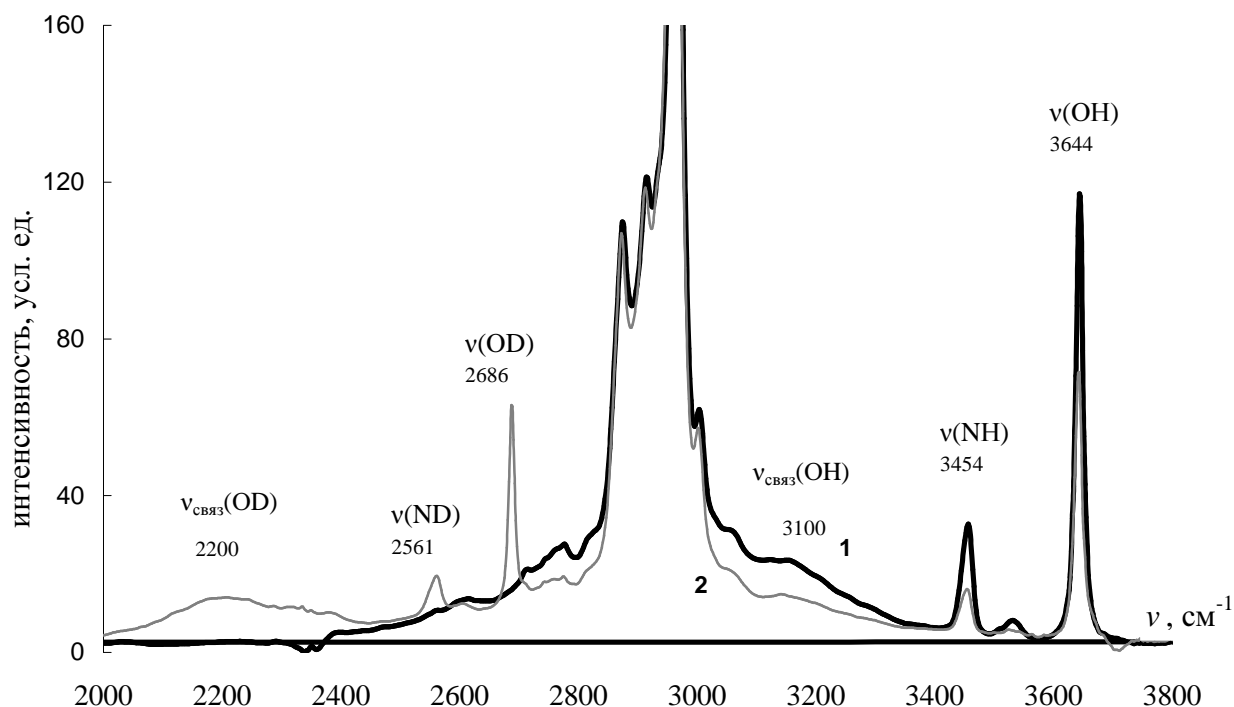


Рисунок 1. ИК-спектр амида II (10^{-2} моль/л) в CCl_4 (1-исходное соединение; 2 - частично дейтерированное по группам ОН и NH).

Полоса О-Н- группы в составе Н-связи маскировалась в спектре молекул амидов СК интенсивной полосой ($2600-3300 \text{ см}^{-1}$) многочисленных С-Н-групп (рис. 1). В связи с этим были изучены спектры частично дейтерированных молекул.

Полосы $\nu(\text{OD})$ - и $\nu(\text{ND})$ -групп воспроизводятся в спектре дейтерированных молекул в области более низких частот (2686 и 2561) см^{-1} , соответственно (рис. 1). В области ($2100-2400$) см^{-1} в спектре дейтерированных молекул появляется новая полоса, которая относится к OD-группе в составе водородной связи. Соотношение между положением полос ($\nu_{\text{связ}}(\text{OH}) \approx \sqrt{2} \times \nu_{\text{связ}}(\text{OD})$) позво-

лило установить, что $\nu(\text{OH})$ в составе Н-связи соответствует $\approx 3100 \text{ см}^{-1}$, находится на плече сложной полосы С-Н- связей (рис. 1).

Установлено, что с ростом температуры и разбавлением растворов интенсивность полос относимых к Н-связям, практически не меняется, что свидетельствует о принадлежности полосы (3100 см^{-1}) к ОН-группе в составе ВВС.

В молекулах исследуемых соединений Н-связь между амидной и карбонильной группой не образуется, поскольку соответствующего сдвига полосы $\nu(\text{NH})$, характерной для комплекса ($\text{N} - \text{H} \dots \text{O} = \text{C}$) в ИК-спектре не обнаружено (рис. 1), что объясняется более слабыми, чем у фенолов протондонорными свойствами амидной группы.

Известно, что особенности химического строения оказывают существенное влияние на АО свойства ингибиторов окисления. Установление взаимосвязи структура – ингибирующая активность для группы амидов СК явилось одной из задач настоящего исследования.

В присутствии амидов СК (I-IV) и антиоксидантов сравнения (дibuнола, α -токоферола) изучали кинетику инициированного окисления модельного липида метилолеата (МО) в среде растворителя хлорбензола.

Процесс окисления протекал с постоянной контролируемой скоростью за счет использования инициатора (азосоединения - АИБН). Инициатор разлагался при 333 К с образованием алкильных радикалов (r^\bullet), которые затем в реакции с субстратом (RH) в присутствии кислорода выменивались на пероксильные радикалы (RO_2^\bullet), ведущие процесс окисления (схема 2).

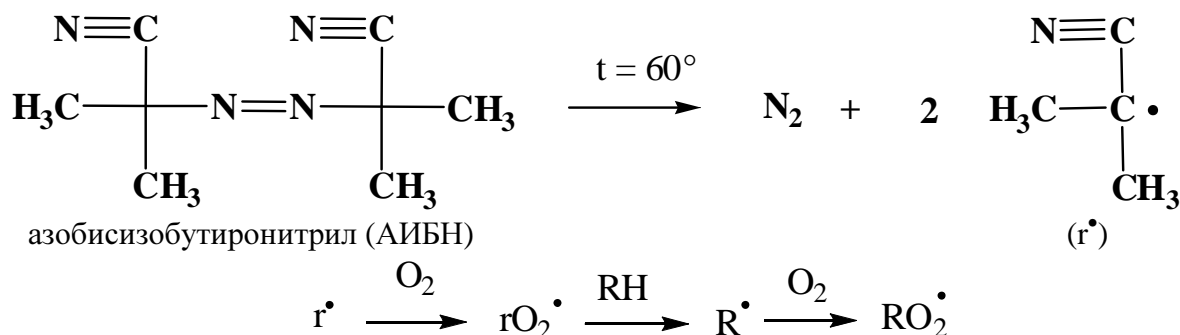


Схема 2. Механизм зарождения свободных радикалов при АИБН-инициированном окислении.

На рис. 2 приведены кинетические кривые поглощения кислорода в присутствии амидов СК (I-IV). Из кинетических кривых определяли величину периодов индукции ($\tau_{\text{инд.}}$), значение начальной, максимальной скоростей окисления (W_{O_2}). Достоверность результатов определялась с использованием t-критерия Стьюдента.

Из табл. 2 видно, что все соединения ингибируют процесс окисления МО. По сравнению с контролем (МО) в их присутствии происходит появление периодов торможения окисления.

Было показано, что с ростом концентрации амидов СК происходит не только увеличение периодов индукции, но и, в отличие от дибунола и α -токоферола, снижение максимальной скорости окисления (табл. 2). Факт снижения скорости окисления в присутствии амидов СК может быть отражением конкурентной реакции исследуемых соединений с гидропероксидами.

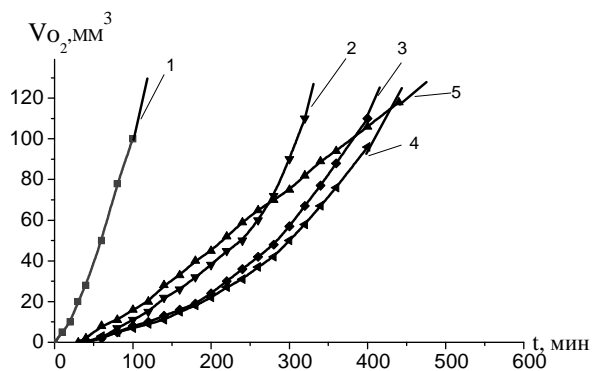


Рисунок 2. Кинетические кривые поглощения кислорода МО в среде хлорбензола: 1 – МО (контроль); 2 – МО+ амид II; 3 – МО+ амид III; 4 – МО+ амид IV; 5 –МО+ амид I (осалмид). $C(\text{АО}) = 2 \times 10^{-4}$ М, $C(\text{АИБН}) = 3 \times 10^{-3}$ М, $T = 333$ К.

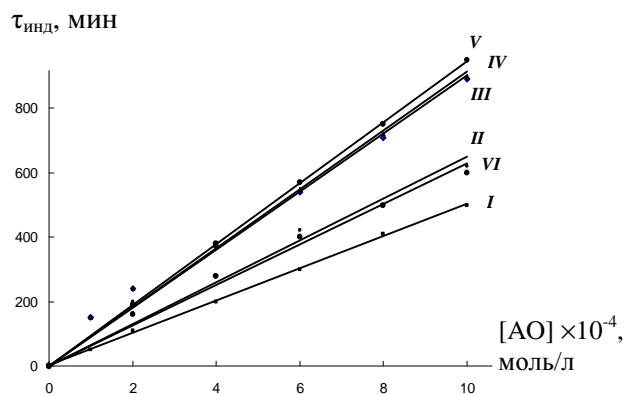


Рисунок 3. Зависимость изменения величины периодов индукции от концентрации амидов I, II, III, IV, дибунола (V) и α -токоферола (VI) при АИБН-инициированном процессе окисления. $T = 333$ К, $w_i = 1,9 \times 10^{-7}$ М/с.

Установлена взаимосвязь между особенностями строения и АО действием амидов СК. Наибольшее ингибирующее действие, сравнимое с дибунолом, характерно для амидов (III, IV), особенностью строения которых является разобщение сопряжения электронной плотности двух бензольных колец.

Степень экранирования фенольных гидроксильных групп также оказывает влияние на ингибирующую активность соединений. Так, амид II по сравнению с амидом I (осалмидом) при аналогичной степени сопряжения электронной плотности практически вдвое более эффективен, очевидно, за счет наличия экранирующих орто- *трет*-бутильных заместителей.

В соединениях III и IV количество экранирующих ОН-групп заместителей различно (схема 1), но вещества проявляют сравнимую эффективность в широком диапазоне концентраций. Это объясняется тем, что в амиде III дополнительный *трет*-бутильный заместитель находится в орто-положении к ОН-группе салициловой кислоты, которая, как было показано выше, участвует в образовании ВВС и в связи с этим практически не участвует в процессе ингибирования окисления. Для исключения возможностей образования водородной связи целесообразно синтезировать потенциально более эффективные АО на основе пара-гидроксибензойной кислоты.

Установлено, что зависимость эффективности ингибирования в широком диапазоне концентраций (10^{-4} - 10^{-3}) М прямо пропорциональна количеству

амида СК в системе окисления. Подобная зависимость выполняется для большинства синтетических АО (рис. 3).

Таблица 2

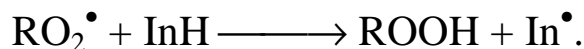
Кинетические параметры инициированного окисления метилолеата в присутствии различных концентраций исследуемых антиоксидантов

$T=333\text{ K}$, $C(\text{АИБН}) = 3 \times 10^{-3}\text{ M}$

№ п/п	$c_{\text{АО}} \times 10^{-4}$, моль/л	$\tau_{\text{инд}}$, мин	$w_{\text{O}_2 \text{нач}} \times 10^{-7}$, $\text{M} \times \text{c}^{-1}$	$w_{\text{O}_2 \text{max}} \times 10^{-7}$, $\text{M} \times \text{c}^{-1}$
I	1	50,2±1,3	1,24±0,02	3,10±0,06
	2	110,1±1,9	1,06±0,02	2,70±0,06
	4	200,3±2,1	0,76±0,01	2,45±0,05
	6	300,2±1,5	0,62±0,02	2,32±0,01
	8	410,1±3,1	0,46±0,01	2,14±0,03
	10	500,4±2,4	0,37±0,01	2,10±0,02
II	1	150,0±3,7	1,06±0,01	7,14±0,09
	2	200,2±2,5	0,62±0,02	4,60±0,05
	4	280,1±3,5	0,74±0,01	3,40±0,05
	6	420,3±2,9	0,32±0,01	3,39±0,02
	8	500,0±3,7	0,29±0,01	3,26±0,05
	10	620,0±3,1	0,27±0,01	2,38±0,01
III	1	150,1±3,3	1,06±0,02	7,14±0,04
	2	240,2±3,5	0,62±0,01	4,60±0,01
	4	370,4±3,2	0,47±0,01	3,4±0,01
	6	540,2±3,2	0,32±0,01	3,39±0,03
	8	710,5±3,1	0,29±0,01	3,26±0,02
	10	890,5±4,5	0,27±0,01	2,38±0,01
IV	1	150,4±3,6	1,76±0,01	3,72±0,01
	2	240,2±4,7	0,83±0,02	3,26±0,01
	4	380,2±2,4	0,73±0,01	3,12±0,01
	6	550,2±4,3	0,61±0,01	2,87±0,01
	8	720,2±4,4	0,52±0,02	2,46±0,01
	10	900,3±4,2	0,35±0,01	2,11±0,01
V	2	190,1±2,9	0,68±0,01	6,3±0,04
	4	380,2±2,8	0,69±0,02	6,2±0,05
	6	570,3±4,5	0,67±0,01	6,4±0,04
	8	750,1±4,2	0,68±0,01	6,1±0,03
	10	950,5±4,5	0,69±0,01	6,3±0,09
VI	2	160,5±1,3	0,78±0,02	6,5±0,08
	4	280,4±1,6	0,76±0,01	6,4±0,06
	6	400,5±2,7	0,77±0,01	6,5±0,03
	8	500,5±4,8	0,76±0,01	6,3±0,07
	10	600,0±3,3	0,76±0,01	6,4±0,09

Примечание: $p \leq 0,05$

Эффективность амидов СК в элементарной реакции с пероксильными радикалами оценивали хемилюминесцентным методом при инициированном окислении кумола. Значение константы скорости данной реакции (k_7) определяет антирадикальную активность (АРА) соединений и является важнейшей характеристикой АО:



Установлено, что все производные СК проявляют высокую АРА (табл. 3). Экранирование фенольных ОН-групп *трет*-бутильными заместителями приводит к существенному уменьшению АРА. Так, наибольшее значение k_7 отмечается у осалмида (I), имеющего в своей структуре два незамещенных фенольных гидроксила (табл. 3). Экранированный аналог (амид II) уступает осалмиду в 4 раза, что связано с пространственным затруднением при взаимодействии молекул АО с пероксильными радикалами.

Сопоставление значений k_7 амидов (I, II), имеющих более высокую степень сопряжения, чем у (III, IV), за счет отсутствия мостикового фрагмента из трех метиленовых групп между остатком амида СК и фенола, показало, что увеличение сопряжения электронной плотности в молекулах АО приводит к значительному (в 2 раза) увеличению активности фенолов.

Необходимо отметить, что все амиды СК имеют значения k_7 того же порядка, что и известный синтетический АО – дибунол, уступают в активности основному природному ингибитору – α -токоферолу (в 300 - 360 раз) (табл. 3).

Таблица 3

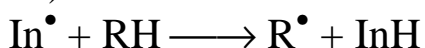
Значения константы k_7 в реакции N-замещенных амидов СК с пероксильными радикалами (RO_2^{\bullet})
($T=333\text{ K}$, $W_i=2,3 \times 10^{-8}$, М/с, $C=1 \times 10^{-3}$ моль/л)

№ п/п	Исследуемое соединение	f	$k_7 \times 10^4$, $M^{-1} \times c^{-1}$
I (осалмид)	N-(4'-гидроксифенил)амид 2-гидроксibenзойной кислоты	2,4	6,86±0,04
II	N-(4'-гидрокси-3',5'-ди- <i>трет</i> -бутилфенил)амид 2-гидрокси-3- <i>трет</i> -бутил-5-этилбензойной кислоты	2,6	1,69±0,03
III	N-[(4'-гидрокси-3',5'-ди- <i>трет</i> -бутилфенил)триметилено]амид 2-гидроксibenзойной кислоты	3,3	0,52±0,02
IV	N-[(4'-гидрокси-3',5'-ди- <i>трет</i> -бутилфенил)триметилено]амид 2-гидрокси-3- <i>трет</i> -бутил-5-этилбензойной кислоты	3,6	0,85±0,01
V (дибунол)	2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилфенол	2	1,40±0,04
VI (α -токоферол)	2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ол	2	360,0±0,03

Примечание: $p \leq 0,05$

Значения k_7 амидов СК сопоставимы с активностью большинства известных серо- и азотсодержащих бифункциональных ингибиторов окисления, таких как пробукол ($k_7 = 0,48 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$), тиофан ($k_7 = 1,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$), производные фенозана (ИХФАНЫ) ($k_7 = 0,59-1,06 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$).

Необходимо отметить, что амид I (осалмид) имеет наиболее высокое значение константы скорости взаимодействия с пероксильными радикалами (табл. 3), при этом проявляет наименьшее брутто-ингибирующее действие (табл. 2). Этот феномен обусловлен отсутствием в структуре экранирующих трет.-бутильных заместителей. Амид I образует достаточно активные феноксильные радикалы (In^\bullet), способные участвовать в побочных реакциях продолжения цепей с молекулами субстрата (RH):



Известно, что классические АО уничтожают, как правило, 2 свободных радикала (стехиометрический коэффициент ингибирования f для дибунола и α -ТФ равен 2). Наличие в молекулах N-замещенных амидов СК двух фенольных гидроксильных групп теоретически должно приводить к увеличению значения f до 4. Однако, фактор ингибирования для амидов СК изменяется в интервале ($f=2,4-3,6$), что связано с особенностями их строения. Наибольшие значения отмечаются у соединений, в молекулах которых степень сопряжения снижена за счет введения мостикового фрагмента из трех метиленовых групп (амиды III, IV), для которых ($f=3,3-3,6$). За счет разобщения системы сопряжения фенольные гидроксильные группы этих АО действуют практически взаимонезависимо. Для амидов СК (I, II) с высокой степенью делокализации электронной плотности, значения f значительно ниже ($f=2,4-2,6$).

На основании литературных данных известно, что амины способны разрушать гидропероксиды (ROOH). Полагали, что амиды кислот также могут взаимодействовать с первичными молекулярными продуктами окисления. В связи с этим, было изучено влияние амидной группы производных СК (I-IV) на кинетику накопления ROOH модельных липидов. Исследуемые АО (рис. 4) вводили в частично окисленную линолеовую кислоту и тестировали методом обратного иодометрического титрования количество $[\text{ROOH}]$ в контроле и опытах по ходу дальнейшего окисления при 60°C . Установлено, что влияние всех амидов было однотипным: после введения ингибитора в течение первого часа наблюдалось снижение концентрации ROOH практически до исходного уровня, который в дальнейшем не возрастал в течение всего периода наблюдений (8 часов). В контроле пероксиды продолжали накапливаться. По масштабу разрушения ROOH исследуемые АО были сравнимы между собой (табл. 4). Можно полагать, что разрушение ROOH осуществляется не радикальным путем, поскольку не наблюдалось вторичного инициирования процесса.

Таким образом, исследуемые соединения способны тормозить процесс окисления как за счет эффективного уничтожения радикалов RO_2^\bullet , так и разрушения гидропероксидов молекулярным путем. Антирадикальная активность ингибиторов обусловлена присутствием в их химической структуре фенольного

гидроксила, а способность разрушения ROOH связана, очевидно, с наличием амидной группы.

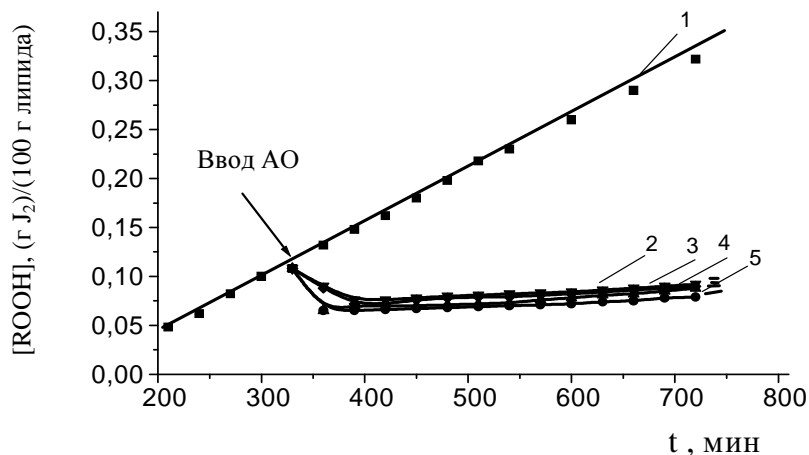


Рисунок 4. Кинетика накопления гидропероксидов при автоокислении линолевой кислоты в присутствии амидов СК. 1-контроль, 2 – 5 амиды I,II,III,IV соответственно; С (АО)= 2×10^{-4} моль/л; Т=333 К.

Таблица 4

Кинетика разрушения гидропероксидов при автоокислении линолевой кислоты в присутствии равных концентраций АО ($C_{AO}=2 \times 10^{-4}$ М). Т=333 К

№ п/п	Состав	$W_{ROOH} \times 10^{-4}$, гI ₂ /100г лип.× с ⁻¹	Процент разрушения ROOH за 7 часов
1	ЛК (контроль)	5,52±0,01	-
2	ЛК + амид I	3,81±0,01	72,9
3	ЛК + амид II	3,33±0,02	71,7
4	ЛК + амид III	3,42±0,02	71,9
5	ЛК + амид IV	3,48±0,03	72,2

Примечание: $p \leq 0,05$

Известно, что УФ-лучи способны инициировать процесс свободнорадикального окисления (схема 3).

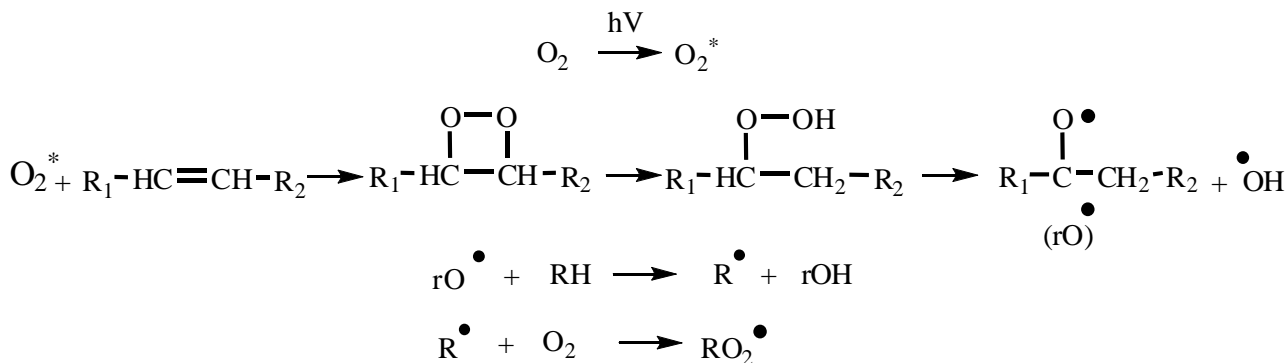


Схема 3. Механизм зарождения свободных радикалов при инициировании окисления УФ-облучением

В настоящей работе при анализе электронных спектров N-замещенных амидных производных СК было установлено наличие интенсивных полос поглощения в области УФ-диапазона (190-350) нм (рис. 5).

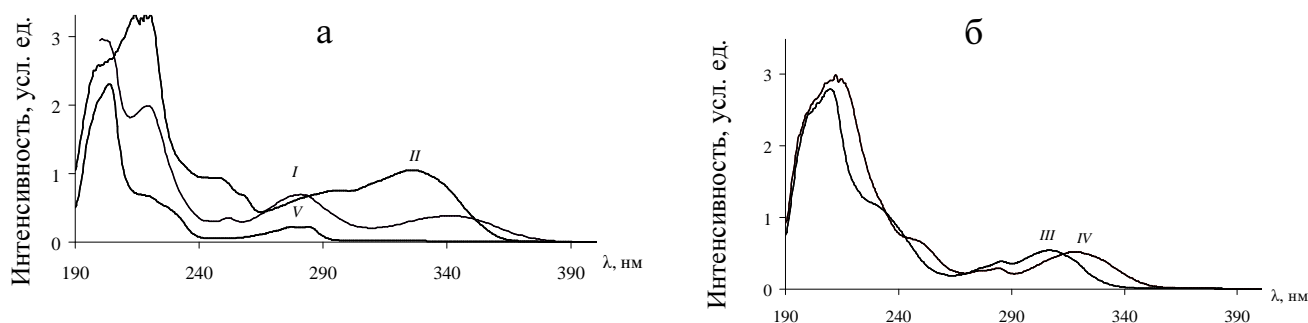


Рисунок 5. УФ-спектры амидных производных СК: а – I, II и дубунола (V), б – III, IV в гептане $c=5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $d=0,2$ см.

В связи с чем предположили, что амиды СК в условиях УФ-инициирования теоретически могут быть более эффективными за счет частичного поглощения УФ-излучения.

Предварительно была изучена фотохимия амидов СК методом импульсного и стационарного фотолиза.

Анализ ИК-спектров амида II при стационарном фотолизе показал уменьшение интенсивности полосы не связанной ОН-группы (3644 см^{-1}) (рис. б), прямо пропорциональное времени УФ-облучения. Эти данные свидетельствовали о фотоионизации свободных фенольных гидроксидов.

При импульсном возбуждении неодимовым лазером (308 нм) обескислороженных растворов амидов СК обнаружено промежуточное поглощение, состоящее из полос с максимумами на 380 нм и 510 нм (рис. 7 а), которые исчезают с существенно разными скоростями (рис. 7 б), что указывает на формирование после лазерного импульса нескольких промежуточных частиц.

Показано, что время жизни полосы на 510 нм значительно уменьшается в присутствии кислорода, что позволяет отнести ее к поглощению триплетного T_1 состояния ($^1\Pi$) молекул. Основным каналом гибели триплетного состояния является триплет-триплетная (Т-Т) аннигиляция [6]. По литературным данным полоса триплет-триплетного поглощения СК в циклогексане имеет максимум на 440 нм. Батохромный сдвиг на 70 нм, фиксируемый для изучаемого амида II по сравнению с незамещенной СК, связан, по-видимому, с дополнительным сопряжением за счет введения фенольного заместителя у амидной группы СК и другим типом растворителя.

Поглощение в области 380 нм, зафиксированное при импульсном фотолизе амида II, связано с образованием феноксильных радикалов - промежуточных продуктов фотопревращения соединений фенольной природы (рис. 8).

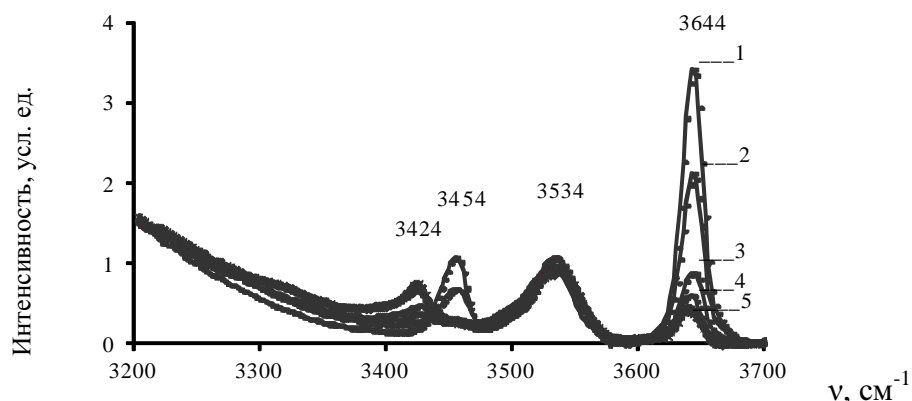


Рисунок 6. ИК-спектры при стационарном фотолизе амида СК II (5×10^{-3} моль/л) в CCl_4 (1) через 1,2,3,4 мин облучения соответственно (1-5).

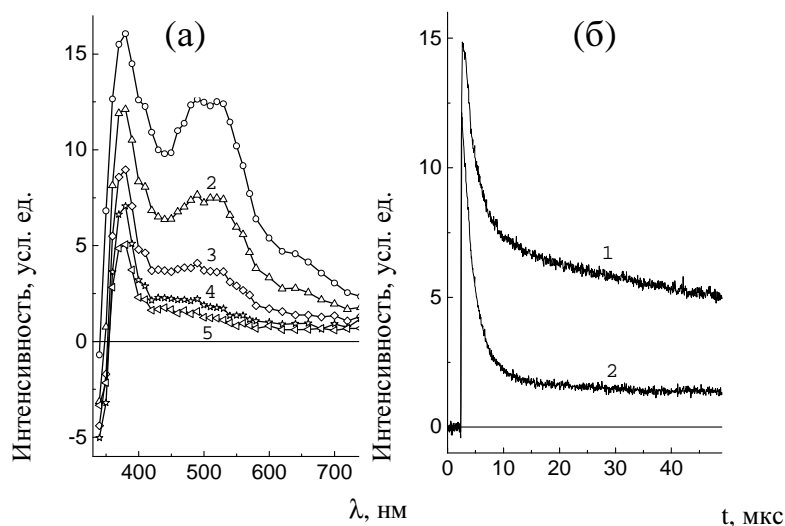


Рисунок 7. Спектры промежуточного поглощения (а) при импульсном фотолизе обескислороженного раствора амида II ($3,45 \times 10^{-4}$ моль/л) в гептане. 1-5 – спектры через 0, 1.6, 4 и 10 и 48 мкс после лазерного импульса (2.2 мДж/импульс), соответственно. (б) - кинетические кривые изменения поглощения при 380 (1) и 510 (2) нм.

Обнаруживаемый при фотолизе амида II интермедиат является феноксильным радикалом RO^\bullet , возникающим в одноквантовом и двухквантовом процессах [6]:



Следует отметить, что максимумы полос поглощения RO^\bullet радикала II (380 нм) (рис. 8) сдвинуты в красную область по сравнению с незамещенным феноксильным радикалом СК (290 нм). Это связано с более высокой степенью сопряжения и наличием иминофенольного заместителя в молекуле амида II.

В работе определен коэффициент поглощения феноксильных радикалов амида СК II ($\epsilon^{380} \approx 2.9 \times 10^3 \text{ см} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$). Показано, что феноксильные радикалы амидов СК нестабильны и «гибнут» в реакциях диспропорционирования по закону второго порядка с константой скорости $k \approx 2.3 \times 10^8 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$, типичной для бимолекулярной гибели феноксилов In^\bullet [7].

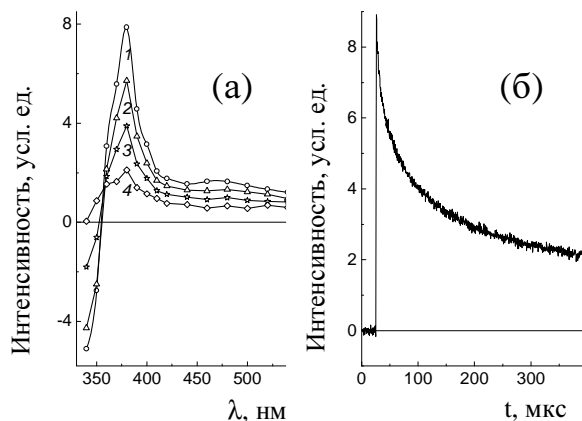


Рисунок 8. Спектры промежуточного поглощения (а) при импульсном фотолизе амида II ($3,45 \times 10^{-4}$ моль/л) в гептане при концентрации кислорода в растворе 3×10^{-3} моль/л. 1-5 – спектры через 3, 12, 90 и 380 мкс после лазерного импульса, соответственно. (б) - кинетическая кривая на 380 нм.

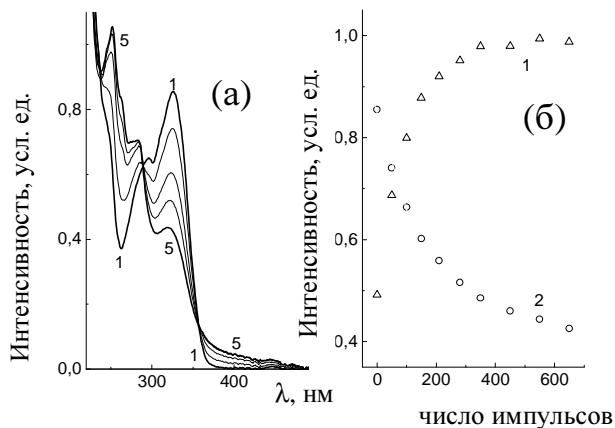


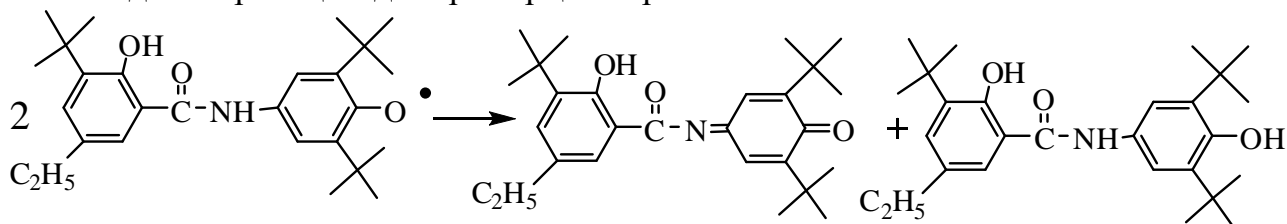
Рисунок 9. (а) 1-5 - оптические спектры поглощения амида I ($3,45 \times 10^{-4}$ моль/л) в гептане после 0, 50, 110, 180 и 250 лазерных импульсов, соответственно. (б) – изменение оптической плотности на 255 (1) и 325 (2) нм в ходе фотолиза.

Снижение активности феноксильных радикалов In^\bullet у N-замещенных амидов СК по сравнению с незамещенной СК ($k \approx 1,4 \times 10^9$ л×моль $^{-1}$ ×с $^{-1}$) [6] объясняется наличием орто-*трет*-бутильных заместителей, создающих стерические затруднения при диспропорционировании и рекомбинации радикалов.

При стационарном облучении молекул II неодимовым лазером на УФ-спектрах выявлено снижение интенсивности полосы поглощения исходного соединения (325 нм) и появлением новых полос в области более низких длин волн (255 нм), отнесенных к продуктам реакции (рис.9 а). Наличие в УФ спектре изобестических точек, отмеченное при обработке результатов стационарного фотолиза, свидетельствует о низкой фотоактивности конечных продуктов фотолиза (рис. 9 а).

При изучении кинетики изменения оптической плотности на 255 нм и 325 нм от количества лазерных импульсов, поданных на образец, было установлено, что подавляющая часть исходного соединения переходит в продукты фотолиза после 600 импульсов (рис. 9 б).

Наличие пространственно затрудняющих орто-*трет*-бутильных заместителей в молекулах амида II и появление новых полос при стационарном фотолизе в ИК-спектрах (3424 см $^{-1}$) (рис. 6), УФ-спектрах (рис. 9 а) (255 нм), характерных для иминоквинонов, позволило предположить механизм гибели радикалов амида II в реакции диспропорционирования:



Закономерности окисления МО, ингибированного амидами СК (I-IV) при УФ-инициировании процесса приведены в четвертой главе.

Кинетику ингибированного окисления модельного субстрата при иницировании процесса УФ-лучами изучали в присутствии амидов СК и реперных АО (дibuнола и α -токоферола). Облучение проводили ртутной лампой с длиной волны 313-365 нм в присутствии антиоксидантов. Необходимо отметить, что дibuнол в указанный области на УФ-спектре не имеет полосы поглощения в отличие от производных СК (рис. 5).

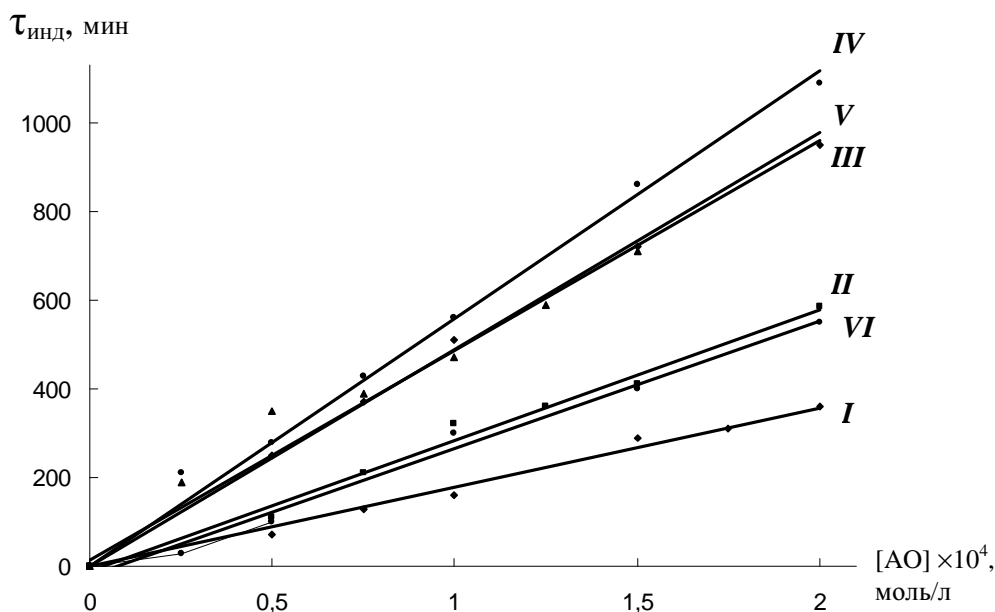


Рисунок 10. Зависимость величины периодов индукции от концентрации амидов I, II, III, IV, дibuнола (V) и α -токоферола (VI) при УФ-инициированном окислении МО ($w_i=0,6 \cdot 10^{-8}$ М/с).

Показано, что при УФ-инициировании амиды (I-IV) также эффективно тормозят процесс окисления модельного субстрата (рис. 10). Установлено, что характер взаимосвязи между антиоксидантной активностью и строением амидов СК воспроизводится при разных способах генерирования свободных радикалов (УФ-облучении и АИБН-инициированном окислении). Эффективность амидов I, II, характеризующихся высокой степенью сопряжения была вдвое ниже, чем у амидов III и IV, в структуре которых ароматические фрагменты разделены тремя метиленовыми группами. Вместе с тем при УФ-облучении обнаружены различия в действии амидов III и IV. При АИБН-инициировании их брутто-ингибирующее действие было одинаковым (рис. 3). При УФ-облучении амид IV был существенно более эффективен, чем амид III и дibuнол. Очевидно, это связано с тем, что поглощение амида IV в диапазоне излучения ртутной лампы (313-365 нм) выше, чем у III (рис. 5 б). Дibuнол в указанном диапазоне не поглощает, поэтому закономерно снижение его действия по сравнению с IV (рис. 5 б). Таким образом, различия в АО активности указанных соединений, выявленные при УФ-инициировании, обусловлены поглощением УФ-лучей. Указанные данные иллюстрируют преимущества амида IV, проявляющиеся при УФ-облучении.

Результаты настоящего исследования показали, что N-замещенные амидные производные СК ингибируют процесс свободнорадикального окисления по трем независимым механизмам. Фенольные гидроксилы, не участвующие в образовании водородных связей, взаимодействуют с пероксильными радикалами RO_2^\bullet ; амидный фрагмент разрушает пероксиды с образованием молекулярных продуктов; а остаток СК обеспечивает частичное поглощение УФ-лучей, инициирующих процесс окисления.

Таким образом, в работе проведен системный анализ ингибирующих свойств амидных производных СК при разных способах инициирования, установлена взаимосвязь их строения и эффективности.

Путем сравнительного анализа кинетических закономерностей в группе исследуемых веществ выявлены наиболее эффективные АО, перспективные для использования в качестве ингибиторов окисления органических материалов различной природы.

Выводы

1. Изучена кинетика окисления модельного субстрата (метилолеата) в присутствии индивидуальных амидов: N-(4'-гидроксифенил)амида 2-гидроксибензойной кислоты (I); N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)амида 2-гидрокси-3-*трет*-бутил-5-этилбензойной кислоты (II); N-[(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)триметилено]амида 2-гидроксибензойной кислоты (III); N-[(4'-гидрокси-3',5'-ди-*трет*-бутилфенил)триметилено]амида 2-гидрокси-3-*трет*-бутил-5-этилбензойной кислоты (IV) в условиях фотоинициирования и при генерировании свободных радикалов в результате термического распада азосоединения. Показано, что все амиды салициловой кислоты (I-IV) эффективно ингибируют процесс окисления метилолеата независимо от способа инициирования. Установлено, что введение экранирующих орто-*трет*-бутильных заместителей и разделение ароматических фрагментов тремя метиленовыми группами приводит к увеличению антиоксидантной активности ингибиторов окисления.
2. Установлена линейная зависимость между ингибирующим действием и концентрацией амидов салициловой кислоты в диапазоне $(1-10) \times 10^{-4}$ моль \times л $^{-1}$ при различных способах инициирования процесса окисления модельного субстрата. Показано, что амид IV при УФ-инициированном окислении в диапазоне концентраций $(0,5-2,0) \times 10^{-4}$ моль \times л $^{-1}$ превосходит дибунол по величине периодов индукции до 20 %.
3. Установлено, что при фотолизе молекул амида II образуются феноксильные радикалы. Определено значение константы скорости бимолекулярной гибели для амида II $k \approx 2.3 \times 10^8$ л \times моль $^{-1} \times$ с $^{-1}$ и коэффициента поглощения феноксилов амида салициловой кислоты II $\epsilon^{380} \approx 2.9 \times 10^3$ см \times с $^{-1}$.
4. Хемилюминесцентным методом определены значения констант скорости реакции амидов (I-IV) с пероксильными радикалами $(0,52-6,86) \times 10^4$ М $^{-1} \times$ с $^{-1}$. Показано, что введение экранирующих орто-*трет*-бутильных заместителей приводит к уменьшению значения константы скорости указанной реакции в 4 раза, а разделение ароматических фрагментов за счет введения трех метиленовых групп - в 2 раза.
5. При изучении кинетики накопления первичных продуктов окисления линолевой кислоты в присутствии исследуемых амидов (I-IV) установлена их способность разрушать до 70 % гидропероксидов без образования свободных радикалов.

Цитируемая литература

1. Photo-oxidation and ozonization of poly(3-hexylthiophene) thin films as studied by UV/vis and photoelectron spectroscopy / H. Hintz, H. Peisert, T. Chassé, H.-J. Egelhaaf // *Polymer Degradation and Stability*. 2010. V. 95. № 5. P. 818 - 825.
2. Diepens M., Gijsman P. Photodegradation of bisphenol a polycarbonate with different types of stabilizers // *Polymer Degradation and Stability*. 2010. V. 95. № 5. P. 811 - 817.
3. Просенко А.Е. Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения: Автореф...д-ра. хим. наук. Новосибирск. 2010. 49 с.
4. Структурные факторы активности макромолекулярных фенольных антиоксидантов / В.Б. Вольева [и др.] // *Журнал органической химии*. 2011. Т. 47. № 4. С. 484 - 489.
5. Антиоксидантная активность 2-метил-6-гидроксibenзоксазола / Е.И. Хижан [и др.] // *Журнал общей химии*. 2011. Т. 81. № 1. С. 125 - 130.
6. Photolysis of sulfosalicylic acid in aqueous solutions over a wide pH range / I.P. Pozdnyakov [and other] // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2006. V. 181. № 1. P. 37 - 43.
7. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах

1. Сторожок Н. М., Поротов Л. Г., Медяник Н. П. Антиоксидантная активность и фотостабилизирующее действие амидных производных салициловой кислоты // *Вестник новых медицинских технологий*. 2009. Т. 16. № 1. С. 256 - 258.
2. Кинетика и механизм фотохимических реакций N-замещенного амида салициловой кислоты / Н. П. Медяник, Н. В. Гуреева, Н.М. Сторожок, И. П. Поздняков // *Известия Томского политехнического университета*. 2011. Т. 318. № 3. С. 116 - 120.
3. Надмолекулярная организация N-замещенных амидов салициловой кислоты / Н. М. Сторожок, Н. П. Медяник, С. А. Креков, А. П. Крысин // *Бутлеровские сообщения*. 2011. Т. 24. № 3. С.109- 112.

Тезисы всероссийских и международных конференций

4. Медяник Н. П., Сторожок Н. М. Перспективный антиоксидант для защиты кожи от УФ-облучения // *Сб. докл. 5-й межд. конф. "Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии"*. Судак, Украина. 2009. С. 43.
5. Медяник Н. П., Поротов Л. Г. Осалмид - антиоксидант нового поколения гибридной структуры // *Матер. 43-й Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации»*. Тюмень. 2009. С. 162-163.
6. Медяник Н. П., Поротов Л. Г. Стационарный фотолиз амидных производных салициловой кислоты. Материалы 44-й Всероссийской научной конференции // *Матер. 44-й Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации»*. Тюмень. 2010. С. 144 - 145.
7. Медяник Н. П., Сторожок Н. М. Фотостабилизирующие и антиоксидантные свойства амидных производных салициловой кислоты // *Сб. докл. 8-й Межд. конф. "Биоантиоксидант"*. Москва. 2010. С. 288-290.
8. Медяник Н. П. Сравнительная оценка ингибирующих свойств амидных производных салициловой кислоты при различных условиях инициирования // *Матер. 45-й Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации»*. Тюмень. 2011. С. 164 - 165.
9. Медяник Н. П., Сторожок Н. М. N-замещенные амиды салициловой кислоты – перспективные ингибиторы пероксидного окисления // *Сб. тр. Межд. науч. конф. «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии»* Гурзуф, Украина. 2011. С. 210 - 211.

Подписано в печать 10.04.2012. Тираж 120 экз.
Объем 1,0 уч.-изд. л. Формат 60x84/16. Заказ 1431.

Издательско-полиграфический комплекс
Тюменской государственной сельскохозяйственной академии
625003, г. Тюмень, ул. Республики, 7