

**Міністерство освіти і науки України**  
**Чернівецький національний університет**  
**Імені Юрія Федьковича**  
Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів  
Кафедра загальної хімії та хімічного матеріалознавства

**Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону**  
**в реакції ініційованого окиснення кумену**

**Дипломна робота**  
**Освітнього рівня «Магістр»**

Виконав студент VI курсу, групи 621  
напряму підготовки 6.040101 Хімія

Гаврилоє Олексій Васильович

Керівник д.х.н., проф. Лявинець О. С.

Рецензент д.т.н., проф. Старчевський В.Л.

**До захисту допущено:**

**Протокол засідання кафедри № \_\_\_\_\_**

від « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

Зав. кафедри \_\_\_\_\_ д.х.н. Халавка Ю. Б.

## РЕФЕРАТ

Робота присвячена вивченню антиоксидантних властивостей похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону в реакції ініційованого окиснення кумену

Робота сформована із таких складових частин як: вступ, літературний огляд, обґрунтування обраної теми, експериментальна частина, обговорення результатів, висновки, список використаної літератури та техніка безпеки.

У огляді літератури розглянуто поняття вільних радикалів, ланцюговий механізм окиснення органічних речовин та класифікацію інгібіторів ланцюгових реакцій, також детально розглянуто основні реакції інгібіторів фенольного типу в процесах радикально-ланцюгового окиснення та методи дослідження антиоксидантної активності.

В експериментальній частині міститься методика проведення дослідження, порядок дій в ході дослідження та характеристика речовин, які були використані в даному дослідженні.

В обговоренні результатів проведений аналіз одержаних в ході експерименту даних із яких розраховано основні кінетичні параметри процесу із подальшим їх узагальненням, зроблено висновки.

Дипломна робота викладена на 51 сторінці друкованого тексту. Містить 8 рисунків і 13 таблиць. Список літератури налічує 33 посилання.

## Зміст

Вступ.....	4
1. Літературний огляд .....	5
1.1. Поняття вільний радикал .....	6
1.2. Ланцюговий механізм окиснення органічних речовин .....	8
1.3. Характеристика і класифікація інгібіторів ланцюгових реакцій.....	10
1.4. Основні реакції інгібіторів фенольного типу в процесах радикально-ланцюгового окиснення органічних сполук.....	14
1.5. Методи оцінки антиоксидантної активності .....	17
2. Обґрунтування обраної теми .....	21
3. Експериментальна частина.....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
3.1 Опис установки та умови проведення дослідів .....	23
3.2.Порядок виконання експерименту. ....	24
3.3 Характеристика вихідних та допоміжних речовин, розчинників .....	24
4. Обговорення результатів .....	25
Висновки .....	46
Список використаної літератури .....	47
Техніка безпеки .....	50

## Вступ

Антиоксидант - це хімічна речовина, що зменшує швидкість реакцій окислення, де реакції окислення - це хімічні реакції, які передбачають перенесення електронів від речовини до окислювача, що зазвичай призводить до різних хімічних речовин до вихідних.

Антиоксиданти особливо важливі в контексті органічної хімії та біології.

Усі живі організми підтримують відновне середовище всередині своїх клітин, усі клітини містять складні системи антиоксидантів, що запобігають хімічному пошкодженню компонентів клітин внаслідок окислення.

Це такі антиоксиданти як глутатіон та аскорбінова кислота і які є субстратами для таких ферментів, як пероксидази та оксидоредуктази.

Антиоксиданти широко використовуються як інгредієнти в харчових добавках, що використовуються в оздоровчих цілях

Окислювальний стрес призводить до серйозного пошкодження клітин, яке в свою чергу призводить до різних захворювань людини, як-от: хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, рак, атеросклероз, нейродегенеративні розлади, артрит, тощо. Також до окислювального стресу призводить і дефіцит антиоксидантів у їжі який вказує на нестачу антиоксидантних речовин, що споживаються людиною.

Крім того, інгібітори широко використовуються для гальмування вільно-радикальних реакцій, тому використовуються для стабілізації паливно-мастильних матеріалів, лікарських препаратів, харчових продуктів тощо. На сьогодні відомий широкий спектр інгібіторів різноманітної дії, але пошук ефективніших антиоксидантних систем продовжується. Цікавими у цьому плані є похідні 3,4-дигідропіримідину з еcranованим фенольним угрупованням. Такі системи належать до біфункціональних інгібіторів.

У даній роботі досліджені антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідину, які крім фенольного угруповання містять феніламідну групу у дигідропіримідиновому циклі.

**Мета роботи:** методом волюмометрії дослідити антиоксидантні властивості 4-[3,5-ди(*трет*-бутил) - 4-гідроксифеніл]-5-[(2-трифлуорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-хлорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-метилфеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону та 2,6-ди(*трет*-бутил)-4-метилфенол (іонолу).

1. Дослідити процес ініційованого окиснення кумену при різних початкових концентрацій досліджуваних речовин.
2. Розрахувати основні кінетичні параметри процесу.
3. Порівняти антиоксидантні властивості властивості 4-[3,5-ди(*трет*-бутил) - 4-гідроксифеніл]-5-[(2-трифлуорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-хлорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-метилфеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону з антиоксидантними властивостями іонолу.
4. Дати пояснення одержаним експериментальним результатам.

# 1. Літературний огляд

## 1.1. Поняття вільний радикал

У хімії, радикал являє собою атом, молекулу або іон, який має неспарені валентні електрон.

За деякими винятками, ці «висячі» зв'язки роблять вільні радикали високо хімічно реактивними щодо інших речовин або навіть самих себе: їх молекули часто спонтанно димеризуються або полімеризуються, якщо вони вступають в контакт один з одним. Більшість радикалів достатньо стабільні лише при дуже низьких концентраціях в інертних середовищах або у вакуумі.

Помітним прикладом вільного радикала є гідроксильний радикал ( $\text{HO}\bullet$ ), частинка, якій на один атом водню не вистачає до молекули води і, таким чином, має один зв'язок, «звисаючий» від кисню. Ще два приклади – це карбену ( $\text{C}\text{H}_2\bullet$ ), який має два звисаючі зв'язки; і супероксид-аніон ( $\text{O}_2^-$ ), молекула кисню  $\text{O}_2$  з одним додатковим електроном, яка має один звисаючий зв'язок. Навпаки, гідрокси-аніон ( $\text{HO}^-$ ), аніон оксиду ( $\text{O}_2^-$ ) і катіон карбенію ( $\text{C}\text{H}_3^+$ ) не є радикалами, оскільки зв'язки, які можуть здатися звисаючими, насправді утворюються шляхом додавання або видалення електронів [1].

Вільні радикали можуть утворюватися різними способами, включаючи синтез із дуже розведеними або розрідженими реагентами, реакції при дуже низьких температурах або розпад більших молекул. На останнє може вплинути будь-який процес, який вкладає достатньо енергії в материнську молекулу, наприклад, іонізуюче випромінювання, тепло, електричні розряди, електроліз та хімічні реакції. Справді, радикали є проміжними стадіями багатьох хімічних реакцій.

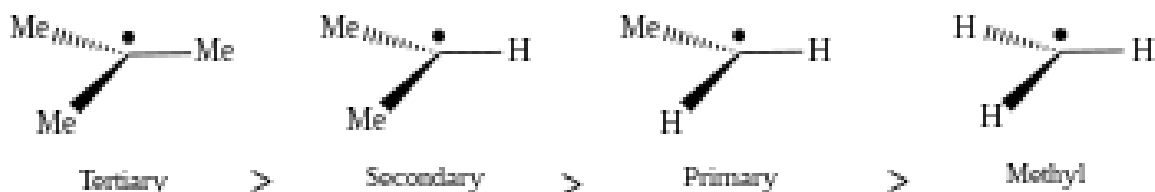
Вони відіграють важливу роль у горінні, хімії атмосфери, полімеризації, хімії плазми, біохімії та багатьох інших хімічних процесах. У живих організмах вільні радикали супероксид і оксид азоту та продукти їх реакцій регулюють багато процесів, наприклад контроль тону судин і, таким чином,

кров'яного тиску. Вони також відіграють ключову роль у проміжному метаболізмі різних біологічних сполук. Такі радикали навіть можуть бути переносниками в процесі, який отримав назву окислювально-відновної передачі сигналів. Радикал може бути захоплений всередині клітини з розчинником або іншим чином зв'язаний [2].

До кінця 20-го століття слово «радикал» використовувалося в хімії для позначення будь-якої пов'язаної групи атомів, наприклад, метильної групи чи карбоксила, незалежно від того, чи є вона частиною більшої молекули чи окремою частинкою. Тоді для визначення незв'язаного відмінка знадобився кваліфікатор «вільний». Після останніх переглядів номенклатури частина більшої молекули тепер називається функціональною групою або замісником, а «радикал» тепер означає «вільний». Проте стара номенклатура все ще може зустрічатися в літературі [3].

- **Реактивність вільних радикалів.**

Радикальні алкільні проміжні продукти стабілізуються подібними фізичними процесами, що й карбокатиони: за загальним правилом, чим більше заміщений радикальний центр, тим він стабільніший. Це керує їх реакцією. Таким чином, утворення третинного радикалу ( $R_3C^\cdot$ ) є перевагою над вторинним ( $R_2HC^\cdot$ ), який стабільніший за первинний ( $RH_2C^\cdot$ ). Аналогічно, радикали поруч із функціональними групами, такими як карбоніл, нітрил та ефір, є більш стабільними, ніж третинні алкільні радикали.



Радикали атакують подвійні зв'язки. Однак, на відміну від подібних іонів, такі радикальні реакції не настільки спрямовані електростатичними взаємодіями. Наприклад, реакційна здатність нуклеофільних іонів з  $\alpha,\beta$ -ненасиченими сполуками ( $C=C-C=O$ ) керується електроноакцепторним

ефектом кисню, що призводить до часткового позитивного заряду карбонільного вуглецю. Існують дві реакції, які спостерігаються в іонному випадку: карбоніл атакується при прямому додаванні до карбонілу, або він атакується при сполученому додаванні, і в будь-якому випадку заряд на нуклеофілі бере на себе кисень. Радикали швидко приєднуються до подвійного зв'язку, і отриманий  $\alpha$ -радикал карбоніл є відносно стабільним; він може з'єднуватися з іншою молекулою або окислюватися. Тим не менш, електрофільний/нейтрофільний характер радикалів було показано в різних випадках.

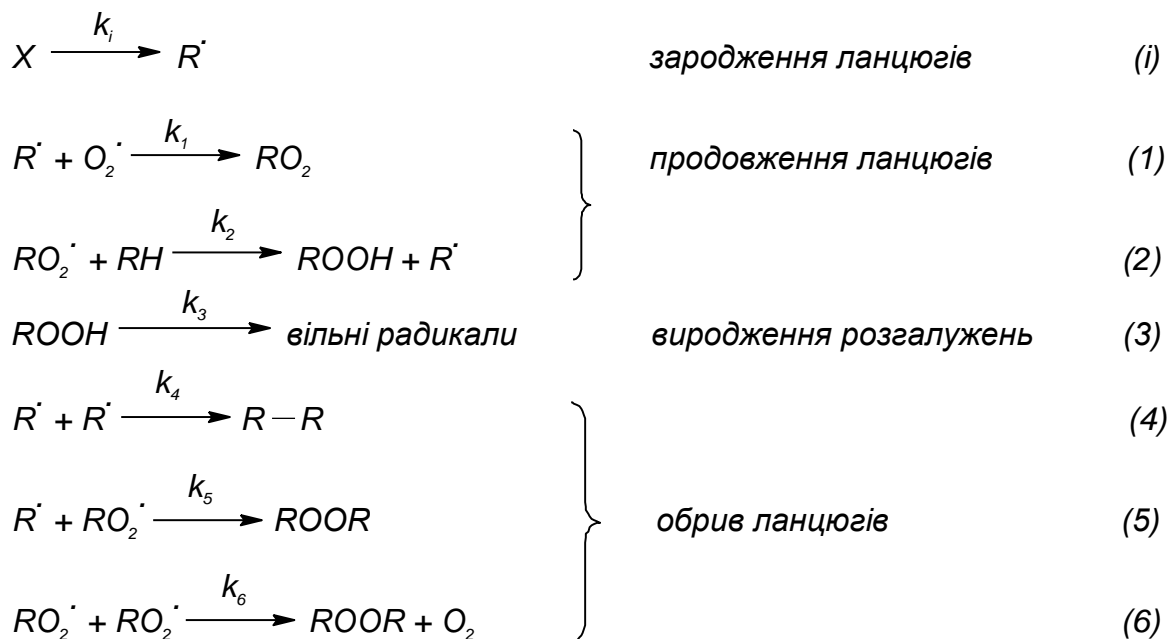
У внутрішньомолекулярних реакціях можна досягти точного контролю, незважаючи на надзвичайну реакційну здатність радикалів. Загалом, радикали найбільш легко атакують найближчий реактивний центр. Тому, коли є вибір, спостерігається перевага п'ятичленних кілець: чотиричленні кільця є занадто напруженими, а зіткнення з вуглецем, що знаходиться на відстані шести або більше атомів у ланцюзі, нечасті [4].

## **1.2. Ланцюговий механізм окиснення органічних речовин**

Численні експериментальні дослідження процесів окиснення органічних сполук (RH) молекулярним киснем свідчать про тому, що окиснення завжди протікає за їх найслабшим C-H зв'язком як ланцюгова нерозгалужена реакція або як радикально-ланцюговий процес з виродженим розгалуженням [5]. На підставі результатів досліджень було запропоновано узагальнену схему радикально-ланцюгового окиснення органічних сполук, яка нині є загально визнаною.



## Схема



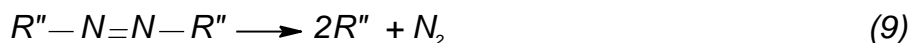
Ключовою стадією наведеного механізму є стадія зародження ланцюга (i), де X – сукупність реагентів, що беруть участь у первинному генеруванні радикалів R<sup>·</sup>

Якщо процес окислення проводити у присутності речовин, які легко розкладаються з генеруванням радикалів, стадія ініціювання ланцюга буде описуватися рівнянням.



де I – ініціатор.

Як ініціатори зазвичай використовують різні пероксиди, наприклад, ROOH, R'C(O)O—O(O)CR' та азосполуки R''—N=N—R'', розпад яких вимагає невисокої енергії активації [6].



Стадії (1, 2) є реакціями продовження ланцюгів. Вони підкреслюють циклічний характер процесу відтворення радикала  $R^{\cdot}$  і саме їх швидкість є лімітуючою для всього перебігу окиснення  $RH$ . Сукупність реакцій продовження ланцюгів називається ланкою ланцюга.

Стадії (4 - 6) призводять до загибелі вільних радикалів і тому є реакціями обриву ланцюгів. Швидкість обриву ланцюгів прийнято позначати символом  $\nu_t$ .

Гідропероксид  $ROOH$ , що утворюється за реакцією (2), є основним продуктом окиснення  $RH$  на ранніх стадіях процесу. Якщо він стабільний в умовах окиснення  $RH$ , то процес розвивається як нерозгалужена радикально-ланцюгова реакція. Якщо ж  $ROOH$  нестійкий і перетворюється з генеруванням вільних радикалів, то окиснення  $RH$  протікає як радикально-ланцюговий процес із виродженим розгалуженням [7].

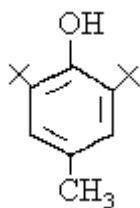
### 1.3. Характеристика і класифікація інгібіторів ланцюгових реакцій

Окиснення органічних сполук протікає як ланцюговий процес, у якому, чергуючись, беруть участь вуглеводневі радикали  $R^{\cdot}$  та пероксидні радикали  $RO_2^{\cdot}$ . Накопичуваний гідропероксид  $ROOH$  в умовах окиснення може бути нестабільний і розпадатися на радикали і таким чином прискорювати окиснення. Уповільнити окиснення можна шляхом інтенсифікації обриву ланцюгів за реакціями  $R^{\cdot}$  та  $RO_2^{\cdot}$  або розпаду гідропероксиду без генерування вільних радикалів.

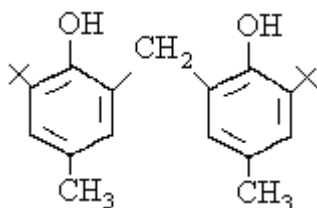
Інгібітори, які містять декілька функціональних груп у складі своєї молекули, здатні вступати в різного виду реакції, що сприяє пригніченню

окиснення, тим самим, проявляти комбіновану дію. Так само можуть діяти суміші інгібіторів. Аналіз механізмів дії інгібіторів [8] привів до висновку, що інгібітори можна поділити на такі групи:

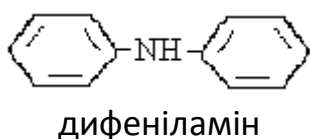
1. *Інгібітори, що в реакції з пероксидними радикалами обривають ланцюги.* Прикладами таких інгібіторів є сполуки ароматичного ряду в яких N-N і O-H зв'язки є порівняно слабкими (нафтоли, феноли, діаміни, амінофеноли, ароматичні аміни,). Інгібітори даного типу володіють відновними властивостями і швидко реагують з пероксидними радикалами.



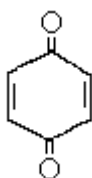
2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (іонол)



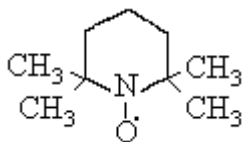
2,2'-метилен-біс (6-*трет*-бутил-4-метилфенол)



2. *Інгібітори, що обривають ланцюги в реакції із алкільними радикалами.* Сюди входять речовини, які реагують з алкільними радикалами досить швидко: імінохінони, хінони, стабільні нітрокисильні радикали, молекулярний йод, метиленхінони. Алкільні радикали з киснем вступають в реакцію швидко. Через це інгібітори даного типу ефективні за умов, коли концентрація розчиненого кисню в речовині, що окиснюється, низька.

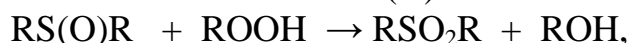
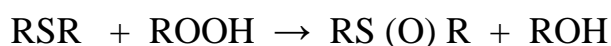
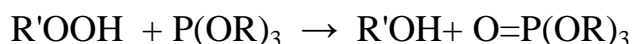


Бензохінон-1,4

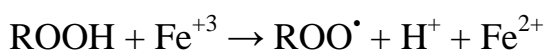


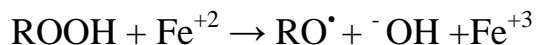
2,2',6,6'-тетраметилпіперидин-1-оксид

3. *Інгібітори, які руйнують гідропероксиди.* До таких сполук відносяться речовини, що швидко реагують з гідропероксидами без утворення вільних радикалів: сульфіди, фосфіти, арсеніти тощо, а також тіофосфати та карбамати металів, різноманітні комплекси металів. Реакція з гідропероксидом може протікати стехіометрично (сульфіди, фосфіти) та каталітично (комплекси металів).

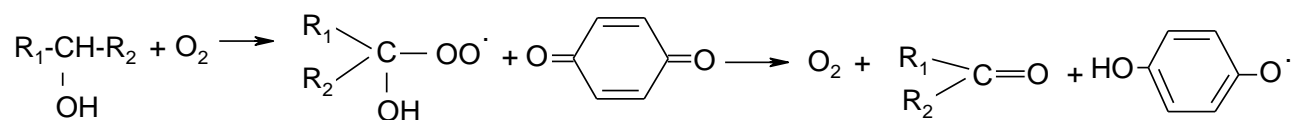


4. *Інгібітори які дезактивують метали.* Сполуки металів які володіють змінною валентністю і в реакціях з гідропероксидами руйнують їх генеруючи вільні радикали, що в свою чергу прискорює процес окиснення. Таке каталізоване окиснення вдається сповільнити, вводячи комплексоутворювач, який утворює з металом комплекс, неактивний по відношенню до гідропероксиду. В якості таких інгібіторів використовуються гідроксикислоти, діаміни, та інші біфункціональні сполуки, які із металами утворюють міцні комплекси.





5. *Інгібітори багаторазової дії.* При окисленні спиртів, аліфатичних амінів у системі формуються пероксидні радикали, які володіють як і окисною, так і відновлювальною дією. У таких системах низка інгібіторів, обриваючи ланцюги, знову регенерується в актах обриву ланцюга: відбувається каталітичний обрив ланцюгів [9]. Їх кількість може бути різною в залежності від співвідношення швидкостей реакцій регенерації інгібітора і його незворотної витрати. Багаторазовий обрив ланцюгів спостерігається і в випадку з полімерами. До інгібіторів цього типу відносяться нітрокисильні радикали, ароматичні аміни, сполуки металів змінної валентності [10].



6. *Інгібітори що проявляють комбіновану дію.* Деякі сполуки гальмують процес окиснення, водночас вступаючи у декілька реакцій. Приміром, вони вступають в реакцію і з пероксидними радикалами (антрацен, метиленхінон) і з алкільними, розкладають гідропероксиди і обривають ланцюг по реакції із радикалом  $\text{RO}_2^\bullet$  (карбонати). Ці сполуки є інгібіторами комбінованої дії. Одна і та ж група може вступати у паралельні реакції. До прикладу, із подвійним зв'язком метиленхінону реагує  $\text{RO}_2^\bullet$  та  $\text{R}^\bullet$ . Часто в молекулі є дві або більше функціональні групи, кожна з яких бере участь у відповідній реакції. Прикладом цього може слугувати фенолсульфід який з гідропероксидом реагує своєю сульфідною групою та з  $\text{RO}_2^\bullet$  своєю фенольною групою. Врешті, в різного типу реакції можуть вступати вихідний інгібітор та продукти його перетворення [11].

Комбіновану дію мають часто суміші інгібіторів. Наприклад, при введенні в вуглеводень, який окиснюється, фенолу і сульфїду перший гальмує, обриваючи ланцюги по реакції із  $RO_2\cdot$ , в той час як другий гальмує вироджене розгалуження ланцюгів, внаслідок руйнування гідропероксиду. Явище при якому пара інгібіторів посилює дію один одного називають синергізмом. У випадку коли їх інгібіторна дія просто підсумовується (до прикладу, під дією суміші загальний період індукції рівний сумі періодів індукції у випадку дії кожного з інгібіторів окремо), то має місце адитивна гальмівна дія. А явище в якому інгібіторна дія суміші менша суми інгібіторної дії кожної з сполук називається антагонізмом.

Окрім поділу інгібіторів за характером їх дії на процес окиснення, їх можна розділити на інгібітори одноразового та багаторазового дії. Зазвичай інгібітор, реагуючи з радикалами ( $R\cdot$  чи  $RO_2\cdot$ ) або ж із гідропероксидом, необоротно витрачається. Такий інгібітор відноситься до інгібіторів одноразової дії. Однак у деяких системах мають місце механізми дії інгібітору циклічного характеру, за яких одна молекула інгібітору поновлюється і декілька раз, а в деяких випадках і багато, бере участь у актах інгібування, тобто, багаторазово обриває ланцюга або каталітично руйнує  $ROOH$ .

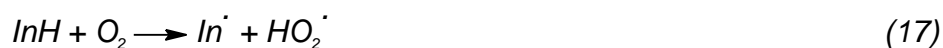
#### **1.4. Основні реакції інгібіторів фенольного типу в процесах радикально-ланцюгового окиснення органічних сполук.**

Серед інгібіторів рідкофазного окиснення органічних сполук центральне місце займають феноли. Вони знайшли широке застосування, їх механізм вивчений найдокладніше [12].

Феноли інгібують окиснення, обриваючи ланцюги реакції з  $RO_2\cdot$ . Активність фенолу у реакції з пероксидним радикалом залежить від двох

факторів: міцності О-Н зв'язку ( $D_{O-H}$ ) та наявності у орто-положенні об'ємних замісників, які створюють стеричні перешкоди в реакції. [13, 14].

Перелік можливих реакцій, до яких входить інгібітор фенольного типу в процесі автоокислення органічних сполук, тобто. без ініціатора, можна уявити у загальному вигляді рівняннями (10- 19) [15].

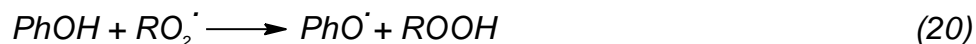


Який механізм інгібування реалізується в конкретній реагуючій системі, залежить від можливості RH до окиснення, тобто, наявності у сполучі С-Н зв'язків з низькою енергією (зазвичай такими зв'язками є вторинні та третинні, що знаходяться в  $\alpha$ -положенні до ароматичного кільця, подвійного зв'язку С=С, до атома кисню, карбонільної групи та ін), будови та реакційної здатності інгібітору, умови окислення – температури, концентрації RH, InH, ROOH, O<sub>2</sub>, довжини ланцюга

Найбільш важливими з цих реакцій є:

- **Реакція фенолів з  $RO_2^{\cdot}$**

У молекулі фенолу найменш міцним є О-Н зв'язок, який легко атакується радикалом  $RO_2$  [16]



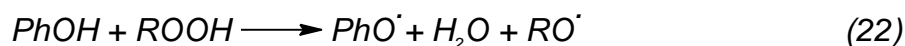
- **Реакція алкоксильних радикалів із фенолами**

Алкоксильні радикали  $RO^{\cdot}$  дуже активні та швидко відривають атом водню від фенолів.



- **Реакція фенолів з гідропероксидом**

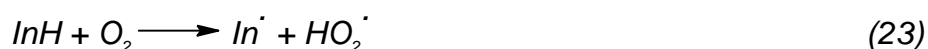
Оскільки феноли – відновники, то вони реагують не лише з пероксидними радикалами, а й з гідропероксидами. З гідропероксидом у вуглеводневому середовищі фенол вступає в бімолекулярну реакцію (22) [17],



- **Окислення фенолів киснем**

Кисень дуже повільно, але реагує з фенолами у вуглеводневих розчинах. Процес привертає увагу як один із можливих шляхів нейтралізації інгібіторів при інгібованому окисленні органічних сполук [18].

Реакція кисню з інгібітором ендотермічна:



- **Реакція феноксильних радикалів з вуглеводнями**





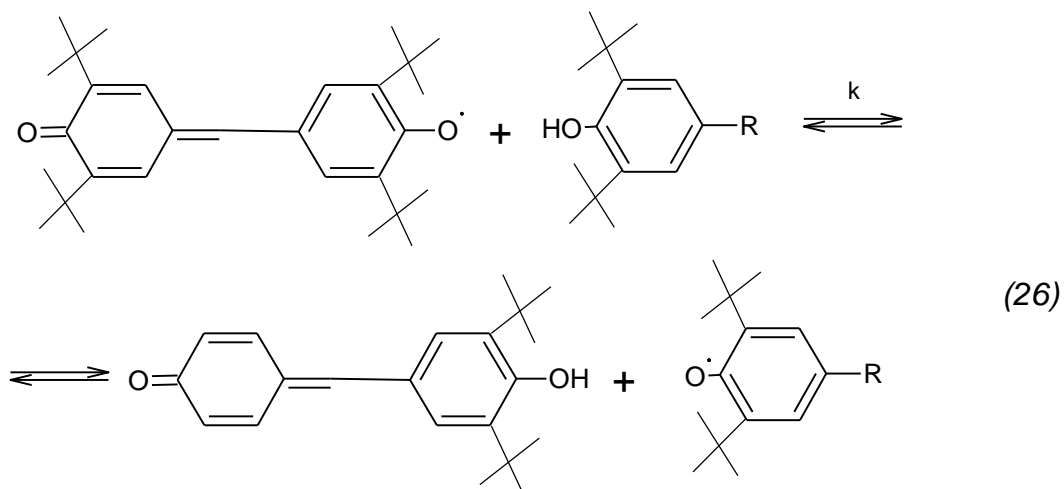
- **Реакція фенокиських радикалів з гідропероксидами**

Фенокиські радикали, що утворюються за реакцією (10), достатньо швидко реагують з гідропероксидами, відриваючи Н від О-Н-зв'язку [19] :



- **Реакція фенокиських радикалів з фенолами**

Фенокиські радикали досить швидко реагують з фенолами, що обумовлено близькими значеннями  $D_{O-H}$  для того що вступає в реакцію і утворюється фенолів. Якщо вихідний і утворений фенокиський радикал не рекомбінують один з одним, то в системі встановлюється рівновага, як, наприклад, у разі, коли гальвіноксил реагує з 2,6-дитрет-бутилфенолами [20]:



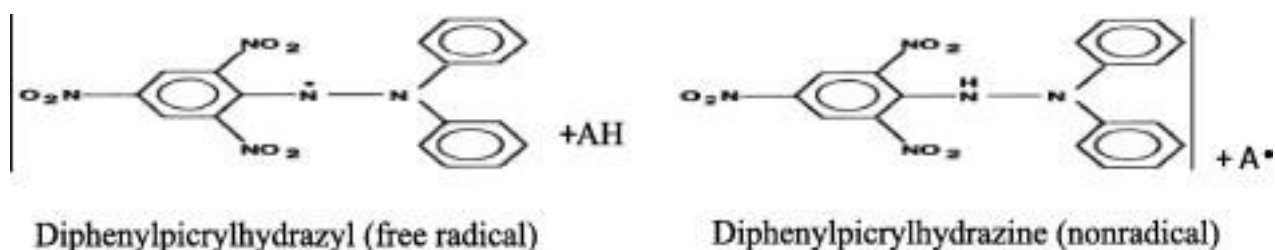
## 1.5. Методи оцінки антиоксидантної активності

Перевіряючи антиоксидантну активність речовини не слід робити висновок на основі однієї моделі тесту на антиоксиданти. На практиці проводять кілька процедур тестування *in vitro* для оцінки антиоксидантної

активності зі зразками, що представляють інтерес. Інший аспект полягає в тому, що моделі тесту на антиоксиданти відрізняються. Тому важко повністю порівняти один метод з іншим. Як правило, антиоксидантні тести *in vitro* з використанням пасток вільних радикалів є відносно простими у виконанні. Серед методів поглинання вільних радикалів метод DPPH, який крім того, є швидким, простим (тобто не включає в себе багато етапів і реагентів) і недорогим у порівнянні з іншими тестовими моделями. З іншого боку, аналіз знебарвлення ABTS застосовний як для гідрофільних, так і для ліпофільних антиоксидантів. Важливо зазначити, що можна логічно оптимізувати відповідний метод для досягнення своєї експериментальної мети, оскільки жоден метод не є абсолютним за своєю природою [21].

- **Активність поглинання DPPH**

Молекула 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразил ( $\alpha,\alpha$ -дифеніл- $\beta$ -пікрілгідразил; DPPH) характеризується як стабільний вільний радикал завдяки делокалізації вільного електрона по всій молекулі, так що молекула не димеризується, як це було б у випадку з більшістю інших вільних радикалів. Делокалізація електрона також призводить до насиченого фіолетового кольору, що характеризується смугою поглинання в розчині етанолу з центром приблизно 517 нм. Коли розчин DPPH змішується з розчином субстрату (АН), який може віддавати атом водню, то це призводить до відновленої форми з втратою цього фіолетового кольору.



Відсоток поглинання радикалів DPPH розраховується за допомогою рівняння, наведеного нижче [22]:

$$\% \text{ поглинання DPPH радикалу} = ([A_0 - A_1] / A_0) * 100$$

де  $A_0$  – поглинання до реакції, а  $A_1$  – поглинання після реакції.

- **Метод загальних антиоксидантних параметрів уловлювання радикалів (TRAP)**

Цей метод заснований на захисті антиоксидантів від розпаду флуоресценції R-фікоеритрину (R-PE) під час контрольованої реакції перекисного окислення. Флуоресценцію R-фікоеритрину гасить АВАР (2,2'-азо-біс(2-амідино-пропан)гідрохлорид) як генератор радикалів. Цю реакцію вимірюють у присутності антиоксидантів. Антиоксидантний потенціал оцінюють за зміною забарвлення. Кінетику реакції при 38 °С реєструють люмінесцентним спектрометром протягом 45 хв. Значення TRAP розраховуються за довжиною лаг-фази зразка порівняно зі стандартом [23].

- **Аналіз відновлювальної антиоксидантної сили заліза (FRAP)**

Цей метод полягає у вимірюванні здатності антиоксидантів знижувати ступінь окиснення тривалентного заліза. Він заснований на відновленні комплексу тривалентного заліза та 2,3,5-трифеніл-1,3,4-триаза-2-азоніацклопента-1,4-дієнхлориду (ТПТЗ) до залізної форми при низькому рН. Це зменшення контролюється шляхом вимірювання зміни поглинання при 593 нм за допомогою спектрофотометра з діодною матрицею [24].

- **Метод DMPD (N,N-диметил-p-фенілендіаміндігідрохлорид)**

Для вимірювання антиоксидантної активності в харчових і біологічних зразках розроблено метод радикального катіонного знебарвлення DMPD. Цей аналіз заснований на відновленні забуференого розчину забарвленого DMPD в ацетатному буфері та хлориді заліза. Процедура включає вимірювання зниження поглинання DMPD в присутності поглиначів при його максимумі поглинання 505 нм. Активність виражали як відсоткове зниження DMPD [25].

- **Металохелатна активність**

Ферозин може утворювати комплекс червоного кольору, утворюючи хелати з  $\text{Fe}^{2+}$ . Ця реакція обмежується в присутності інших хелатоутворювачів і призводить до зменшення інтенсивності червоного кольору комплексів ферозин- $\text{Fe}^{2+}$ . Вимірюють поглинання при 562 нм. В якості позитивного контролю можна використовувати лимонну кислоту [26].

## 2. Обґрунтування обраної теми

З 1990-х років дослідження антиоксидантів різко зросли через їх потенційну роль у профілактиці захворювань та зміцненні здоров'я. У біологічних системах, таких як моделі на тваринах і клінічні випробування, антиоксидантну дію чистих сполук, харчових продуктів і дієтичних добавок детально досліджували. Численні моделі досліджень були визначені в хімічних та/або біологічних системах для вивчення механізму дії антиоксидантів, а також ідентифікації та розпізнавання нових антиоксидантів, зокрема з природних речовин. Антиоксиданти можуть захищати клітини та органи організму від шкідливого впливу окисного стресу за допомогою різних захисних механізмів як ферментативних, так і неферментативних реакцій, які діють синергетично та разом.

Особливістю ідеального антиоксиданту є те, що він повинен легко засвоюватися, усувати вільні радикали та хелатувати окислювально-відновні метали на фізіологічно відповідних рівнях. Крім того, він повинен працювати як у водних, так і в мембранних доменах і мати позитивний вплив на експресію генів [26].

Особливе значення в хімії мають антиоксиданти фенольного типу. Вони мають здатність віддавати атомводню або бути хелаторами іонів металів таких як залізо і мідь, шляхом інгібування окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Не зважаючи на значну кількість вже відомих інгібіторів вільно-радикальних реакцій, пошук нових, ефективніших антиоксидантних систем продовжується. Це зумовлено тим, що існуючі інгібіторні системи не завжди достатньо ефективні, безпечні, доступні тощо.

Цікавими у цьому відношенні є похідні дигідропіримідинону з різними замісниками у гетероциклі. Встановлено, що за наявності фенольного угруповання такі сполуки належать до біфункціональних інгібіторів. Одним

інгібіторним центром є фенольний гідроксил, а іншим сечовинний фрагмент дигідропіримідинового циклу.

У даній роботі ми дослідили антиоксидантні властивості похідних дигідропіримідинону, які крім екранованого фенольного угруповання містять у своєму складі феніламідну групу з різними замісниками. Необхідно було встановити, чи володіє феніламідна група інгібіторними властивостями і як на них впливає природа замісника. Тому нами проведено дослідження антиоксидантних властивостей 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(2-трифлуорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-хлорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-метилфеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону та здійснено їх порівняння з інгібіторними властивостями 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу).

### 3. Експериментальна частина

#### 3.1 Опис установки та умови проведення дослідів

Дослід проводять на установці, яка наведена на рис.1. Реактор (1), який є основною складовою частиною установки, з'єднаний із термостатом (7), завдяки якому підтримується стала температура з похибкою термостатування  $\pm 0,5$  К (температура проведення досліду 343 К). Важливе значення в ході роботи має утримання летких сполук, яке підтримується завдяки зворотному холодильнику (3) що в свою чергу з'єднаний із манометром (5). Калібрована бюретка і урівноважуюча склянки, які заповнені насиченим водним розчином кальцій хлориду складають манометр (5). Реактор (1) з'єднанийується з кисневою лінією (балон (8)). Запірні крани (4) використовуються при заповненні системи киснем. Здійснення перемішування реакційної суміші забезпечується магнітною мішалкою (2).

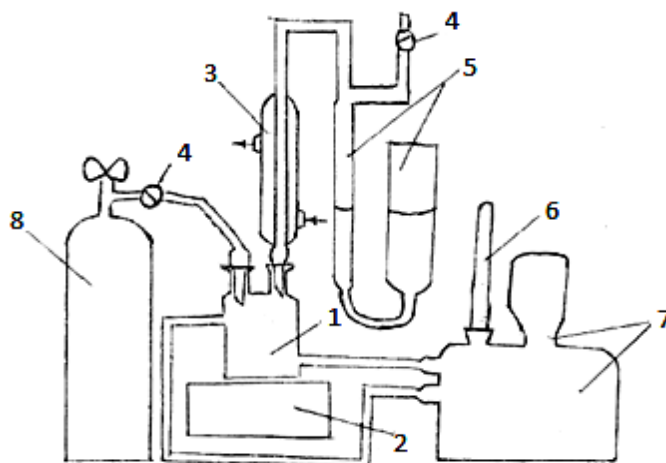


Рис. 3.1.1. Схема установки для вивчення кінетики процесу ініційованого окиснення кумену.

1. Реактор; 2. Магнітна мішалка; 3. Зворотний холодильник; 4. Запірний кран; 5. Манометр; 6. Термометр; 7. Термостат; 8. Балон з киснем

### 3.2.Порядок виконання експерименту.

Термостат (7) вмикають для нагріву і термостатування системи при температурі 343К. Запускають зворотній холодильник (3) для утримання летких продуктів у системі. Далі реактор під'єднують до манометра (5). Коли температура в термостаті досягає 343К у реактор (1) поміщають наважку досліджуваної речовини (або проводять дослід без неї) та 10 мл кумену, і пропускають через систему кисень із балону (8) 15-30 хвилин, відкривши запірні крани (4). При заповненні установки киснем, крани (4) перекривають, цим самим підтримуючи в системі герметичність. Наступним кроком є внесення в реактор необхідної кількості ініціатора азодіізобутиронітрилу [АІБН] концентрація якого складає  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л. Відлік реакції починається в момент внесення ініціатора. Далі слідкують за ходом реакції, знімаючи покази манометра (5) (який показує на скільки зменшився об'єм реакційної внаслідок поглинання кисню) в певних інтервалах часу

### 3.3 Характеристика вихідних та допоміжних речовин, розчинників

1. Кумен – це органічна сполука яка входить до ряду ароматичних вуглеводнів склад якої  $C_6H_5CH(CH_3)_2$ . При звичайних умовах є безбарвною горючою рідиною із запахом бензену, і практично не розчиняється у воді (менше 0,1%). Змішується зі спиртом, діетиловим ефіром, бензеном.  $M = 120,21$  г/моль,  $\rho = 0,8617$  г/см<sup>3</sup>,  $T_{пл.} = -96,04^\circ C$  (при 1 атм.),  $T_{кип.} = 152,38^\circ C$  (425,53К), розчинність його у воді складає 50мг/л,  $T_{самозаймання} = 421^\circ C$ ,  $T_{запалення} = 32^\circ C$ .

АІБН – азодіізобутиронітрил,  $CN(CH_3)_2CN=CN(CH_3)_2CN$ . Голкоподібні прозорі, інколи з білим відтінком кристали.  $T_{пл.} = 105-106^\circ C$ . Розчинний в ефірі та спирті. Досить легко розкладається внаслідок нагрівання, при цьому виділяючи азот і утворює ціаноізопропільний вільний радикал. АІБН є дієвим ініціатором реакцій з вільнорадикальним механізмом. При ударі та терті вибухає. Зберігати його необхідно при температурі 0-5° С.



#### 4. Обговорення результатів

Із багатьох сучасних інгібіторів вільнорадикального окиснення органічних і біоорганічних речовин важливе місце займають антиоксиданти фенольного типу. Вони використовуються як стабілізатори матеріалів із полімерів, жирів та олив синтетичного та природного походження, моторних палив. Вони також складають велику частину лікарських засобів антиоксидантної дії і харчових антиоксидантів.

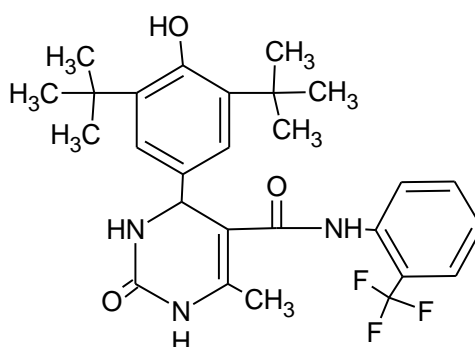
Антиоксидант молекула якого містить декілька активних центрів з різним механізмом інгібувальної дії, належать до поліфункціональних інгібіторів і виявляє, зазвичай, вищу антиоксидантну дію.

Похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які у складі гетероциклу містять екрановане або неекрановане фенольне угруповання, можна вважати поліфункціональними інгібіторами. Наявність фенольного гідроксилу при взаємодії з вільними радикалами призводить до обриву реакційних ланцюгів за рахунок утворення менш активних та менш реакційноздатних вільних радикалів молекули інгібітора. Ще одним інгібіторним центром є сечовинний фрагмент дигідропіримідинового циклу, який може брати участь в реакціях обриву ланцюгів унаслідок можливості перебігу лактамно-лактимної таутомерії і також генерування більш стабільніших проміжних радикалів.

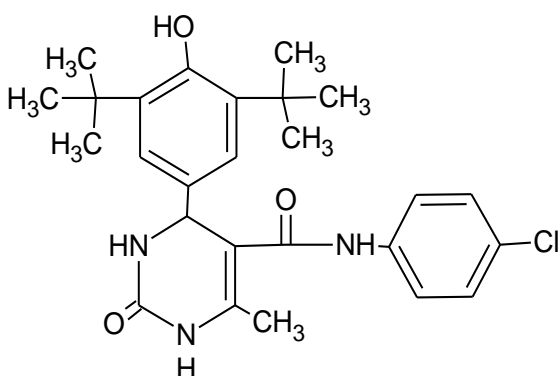
Раніше при дослідженні інгібіторних властивостей похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону із екранованим фенольним угрупованням у 4-му та із заміщеною амідною групою у 5-му положеннях дигідропіримідинового циклу, виявили, що електроноакцепторні замісники у феніламінокарбонільному угрупованні посилюють антиоксидантну активність [28].

Тому нами досліджено ініційоване окиснення кумену за наявності 4-[3,5-ди(*трет*-бутил) - 4-гідроксифеніл]-5-[(2-трифлуорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону(**I**), 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-хлорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (**II**) і 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-метилфеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (**III**). Як сполуку порівняння використано 2,6-ди(*трет*-бутил)-4-метилфенол (іонол) (**IV**)

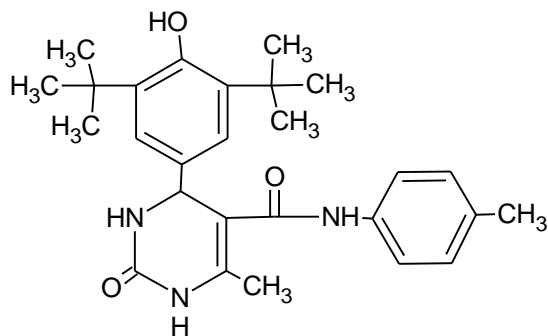
..



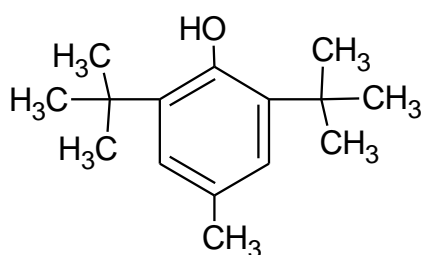
4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(2-трифлуорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-он (**I**)



4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-хлорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-он (**II**)

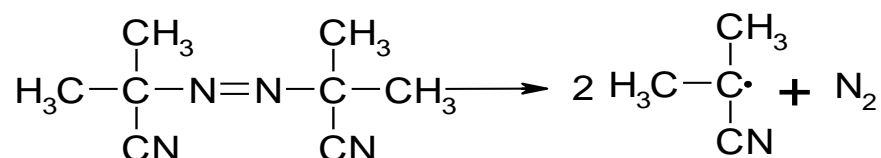


4-[3,5-ди(*tert*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-метилфеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-он (III)



2,6-ди(*tert*-бутил)-4-метилфенол (іонол) (IV)

Дослідження проводились при температурі 343К із використанням ініціатора азодіізобутилонітрилу (АІБН), що при нагріванні розкладається на вільні радикали :



Концентрація ініціатора становила  $1 \times 10^{-2}$  моль/л; концентрація речовин які досліджувались змінювалась у межах  $(6,25 \div 100) \times 10^{-5}$  моль/л.

Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену без добавок досліджуваних сполук (холостий дослід) наведена на рис. 4.1.

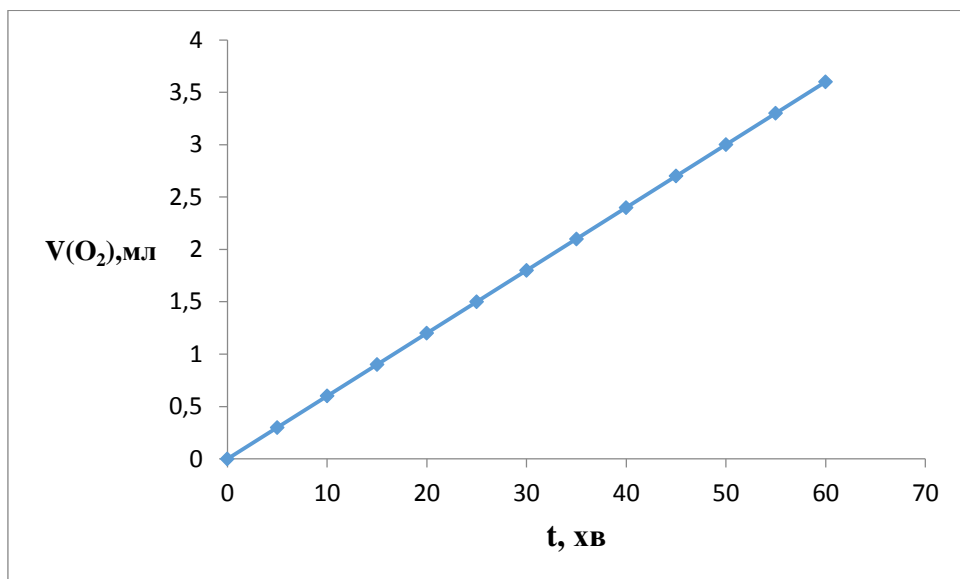


Рис. 4.1. Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену (контрольний дослід).

$$T = 343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$$

З рис. 4.1 видно, що дана залежність має прямолінійний характер. Швидкість поглинання кисню знаходимо за тангенсом кута нахилу одержаної прямої до осі абсцис.

На рис. 4.2-4.4 наведені кінетичні криві поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за різної початкової концентрації сполуки (**I**).

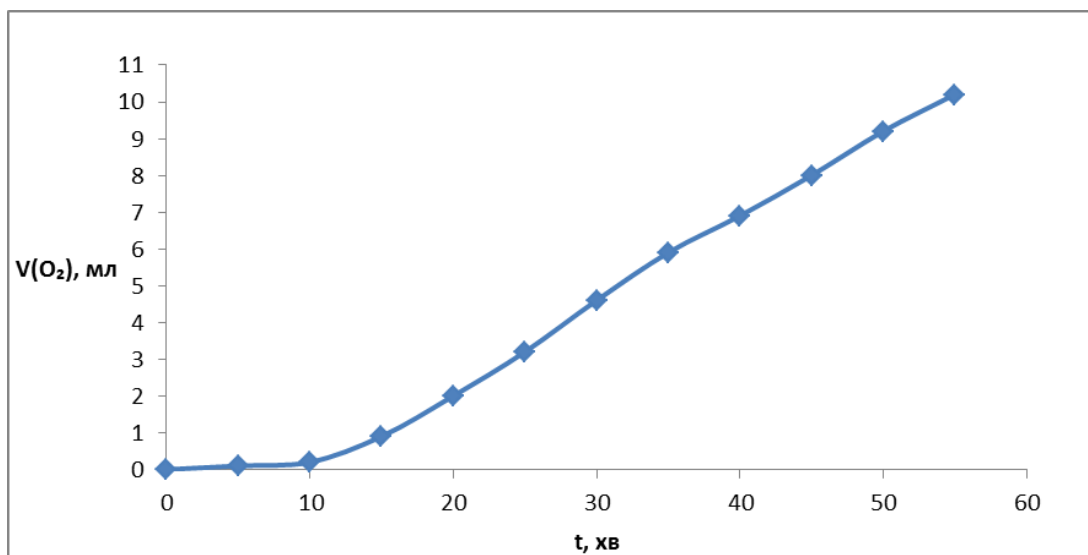


Рис.4.2. Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (I).

$$T = 343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, [\text{I}] = 6,25 \cdot 10^{-5} \text{ моль/л}$$

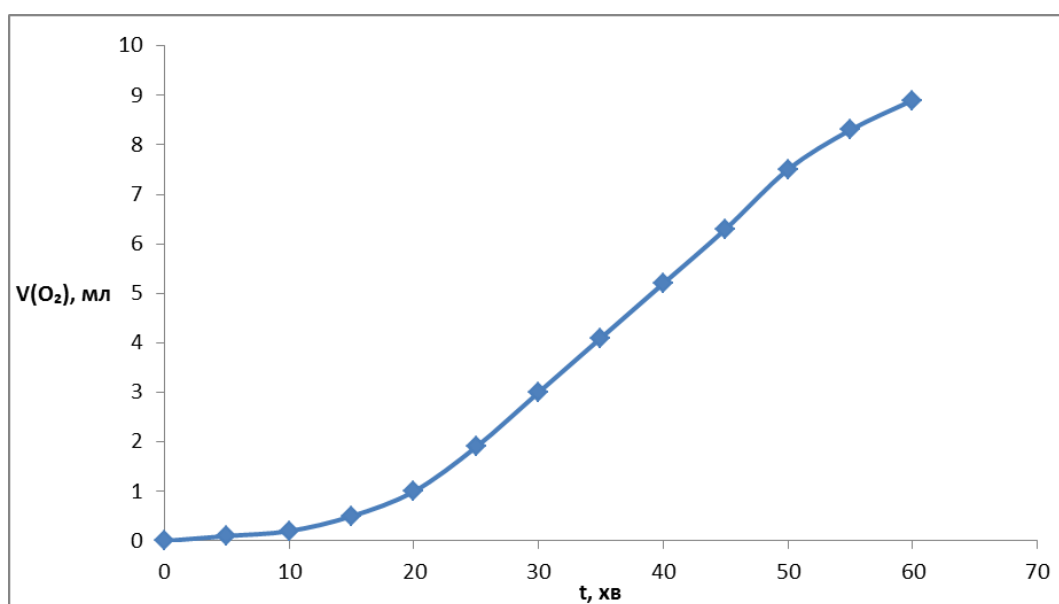


Рис.4.3. Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (I).

$$T = 343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, [\text{I}] = 1,25 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$$

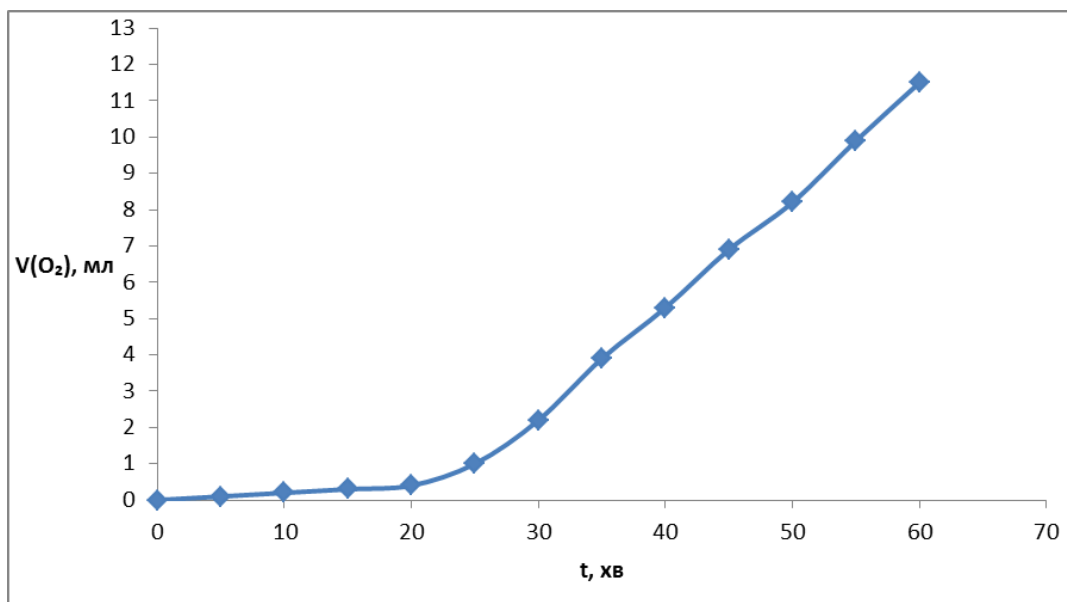


Рис.4.4. Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (I).

$$T = 343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, [\text{I}] = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$$

Як можна побачити з рис. 4.2-4.4, кінетична крива поглинання кисню складається з двох майже прямолінійних ділянок, які характеризують перебіг процесу ініційованого окиснення кумену. Перша ділянка характеризує період індукції, у якому процес відбувається дуже повільно унаслідок інгібування (сповільнення) окиснення, а друга – розвинутий процес (після виходу з періоду індукції), в якому дія інгібітора припинилася. Із тангенсу кута нахилу цих прямолінійних ділянок кінетичної кривої розраховані швидкості поглинання кисню в періоді індукції та в розвинутому процесі. Для визначення тривалості періоду індукції друга прямолінійна ділянка кінетичної кривої була продовжена до перетину з віссю абсцис.

Значення одержаних кінетичних параметрів ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (I) наведені в табл. 4.1.

Як видно з таблиці 4.1, швидкість поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену як у період індукції, так і у розвинутому процесі практично не залежить від концентрації сполуки (I). Водночас

тривалість процесу індукції збільшується з підвищенням концентрації добавки (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Значення швидкості поглинання кисню і тривалості періоду індукції під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (I)

$$T=343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$$

№ з/п	[I]*10 <sup>5</sup> , моль/л	Швидкість поглинання кисню в періоді індукції W(O <sub>2</sub> ) <sub>інд</sub> *10 <sup>2</sup> , мл/хв	Швидкість поглинання кисню в розвиненому процесі W(O <sub>2</sub> ) <sub>р</sub> *10 <sup>2</sup> , мл/хв	Тривалість періоду індукції, хв
1	—	—	33,0	—
2	6,25	0,63	24,1	8,5
3	6,25	0,68	27,4	11
4	12,5	0,84	23,1	14
5	19,0	1,01	25,5	17
6	25,0	0,92	28,2	29
7	37,5	0,84	25,1	37,5
Середнє значення		0,82	25,7	

З табл. 4.1 також видно, що після виходу з періоду індукції у розвиненому процесі окиснення кумену за наявності сполуки I відбувається помітно повільніше, ніж у контрольному досліді.

Під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполук II-IV характер кінетичних кривих поглинання кисню не змінюється. І у цьому разі кінетичні криві також складаються з двох періодів: періоду індукції та періоду розвиненого процесу (рис. 4.5 - 4.7).

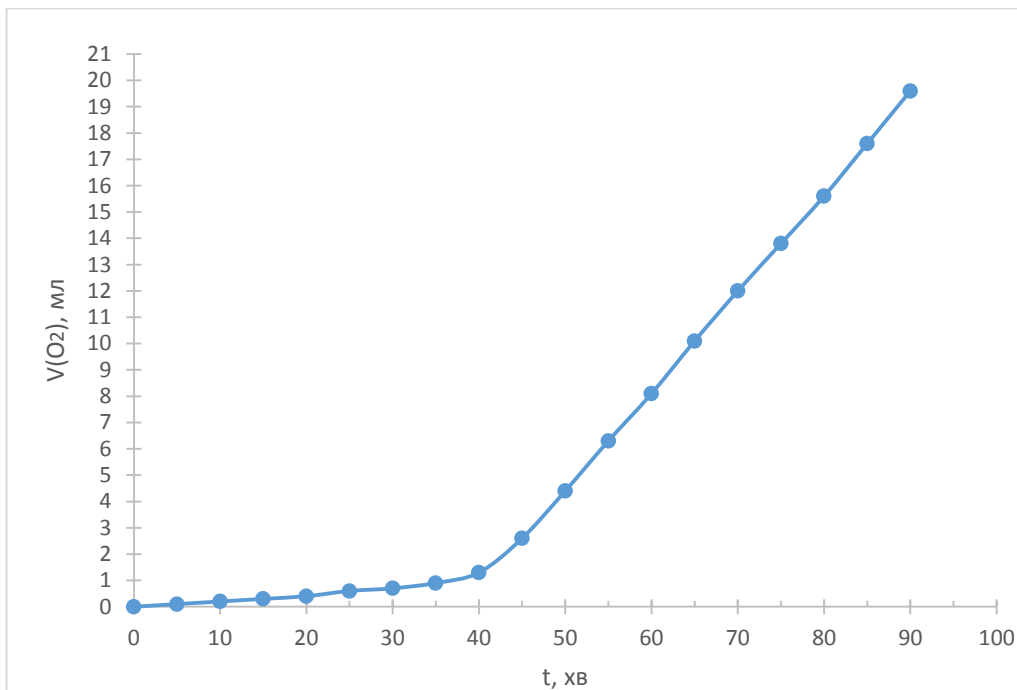


Рис.4.5. Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення  
кумену за наявності сполуки (II).

$T = 343 \text{ K}$ ,  $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$ ,  $[II] = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$

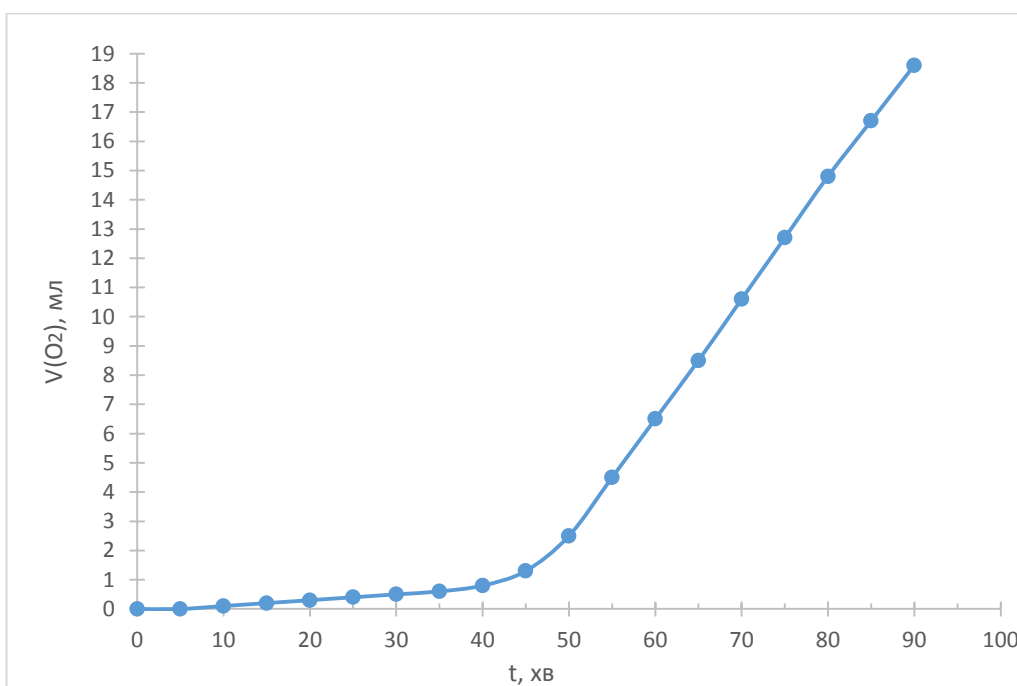


Рис.4.6. Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення  
кумену за наявності сполуки (III).

$T = 343 \text{ K}$ ,  $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$ ,  $[III] = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$



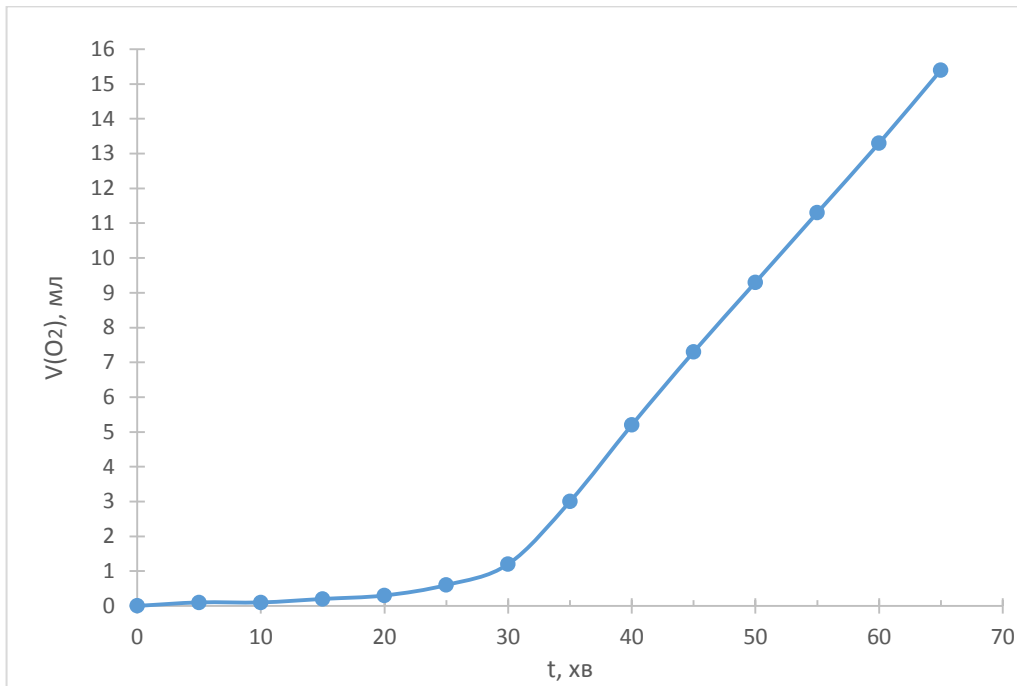


Рис.4.7. Кінетична крива поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (IV).

$$T = 343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, [\text{IV}] = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$$

Значення швидкості поглинання кисню в обох періодах та тривалості періоду індукції під час окиснення кумену за наявності сполук II-IV наведені в таблицях 4.2-4.4 відповідно.

Таблиця 4.2

Значення швидкості поглинання кисню і тривалості періоду індукції під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (II)  
 $T=343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$

№ з/п	[III]*10 <sup>5</sup> , моль/л	Швидкість поглинання кисню в періоді індукції W(O <sub>2</sub> ) <sub>інд</sub> *10 <sup>2</sup> , мл/хв	Швидкість поглинання кисню в розвиненому процесі W(O <sub>2</sub> ) <sub>р</sub> *10 <sup>2</sup> , мл/хв	Тривалість періоду індукції, τ, хв
1	-	-	40,0	-
2	12,5	1,8	39,0	10
3	25	1,8	39,0	18
4	50	1,8	36,0	37
5	75	2,0	37,0	55
6	100	1,9	35,0	> 60
Середнє значення		1,9	37,0	-

Таблиця 4.3

Значення швидкості поглинання кисню і тривалості періоду індукції під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (III)  
 $T=343\text{ K}$ ,  $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2}$  моль/л

№ з/п	[III] · 10 <sup>5</sup> , моль/л CH <sub>3</sub>	Швидкість поглинання кисню у періоді індукції W(O <sub>2</sub> ) <sub>інд</sub> · 10 <sup>2</sup> , мл/хв	Швидкість поглинання кисню у розвиненому процесі W(O <sub>2</sub> ) <sub>розв</sub> · 10 <sup>2</sup> , мл/хв	Тривалість періоду індукції τ, хв
1	-	-	40,0	-
2	25	1,3	33,0	20
3	50	1,3	38,0	42
4	75	1,2	40,0	60
5	100	1,0	37,0	>60
Середнє значення		1,2	37,0	-

Таблиця 4.4

Значення швидкості поглинання кисню і тривалості періоду індукції під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки (IV) (іонолу)  
 $T=343\text{ K}$ ,  $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2}$  моль/л

№ з/п	$[(IV)] \cdot 10^5$ , моль/л іонол	Швидкість поглинання кисню у періоді індукції $W(O_2)_{\text{інд}} \cdot 10^2$ , мл/хв	Швидкість поглинання кисню у розвиненому процесі $W(O_2)_{\text{розв}} \cdot 10^2$ , мл/хв	Тривалість періоду індукції $\tau$ , хв
1	-	-	40,0	-
2	12,5	2,7	21,0	9,5
3	25	2,5	22,0	15
4	50	2,7	20,0	30
Середнє значення		2,6	21,0	-

Як видно з табл. 4.2 – 4.4, при використанні сполуки **II-IV** швидкість поглинання кисню також не залежить від концентрації добавки, а тривалість періоду індукції зростає з підвищенням її концентрації. У разі сполук **II** і **III** після виходу з періоду індукції швидкість процесу майже не змінюється порівняно з контрольним дослідом (табл. 4.2 і 4.3), а у разі іонолу (**IV**) процес окиснення відбувається значно повільніше, ніж у контрольному досліді (табл. 4.4)

Щоб визначити основні кінетичні параметри ініційованого окиснення кумену за наявності досліджуваних сполук, швидкість поглинання кисню (мл/хв) перерахували на швидкість окиснення (моль/л\*с).

Для цього використана така формула перерахунку:

$$W_{\text{ок}} = \frac{W(O_2)}{24,0 \cdot V_{\text{р.с.}} \cdot 60},$$

де:  $W_{\text{ок}}$  – швидкість окиснення кумену (моль/л · с);

$W(O_2)$  – швидкість поглинання кисню (мл/хв);

24,0 – молярний об'єм кисню за умов експерименту;

60 – перерахунковий коефіцієнт (хвилин у секунди);

$V_{\text{р.с.}}$  - об'єм реакційної суміші (л).

Значення швидкості ініційованого окиснення кумену та тривалості періоду індукції за наявності сполук **I - IV** наведені в табл. 4.5 - 4.8.

Таблиця 4.5

Значення швидкості ініційованого окиснення кумену та тривалості періоду індукції за наявності сполуки (**I**).

$T=343\text{ K}$ ,  $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2}$  моль/л

№ з/п	$[I] \cdot 10^5$ , моль/л	Швидкість окиснення кумену в періоді індукції $W_{\text{ок.інд}} \cdot 10^7$ , моль/л · с	Швидкість окиснення кумену в розвиненому процесі $W_{\text{ок.р.}} \cdot 10^5$ , моль/л · с	Тривалість періоду індукції, хв
1	—	—	2,32	—
2	6,25	4,31	1,68	8,5
3	6,25	4,66	1,92	11
4	12,5	5,77	1,61	14
5	19,0	6,91	1,79	17
6	25,0	6,33	1,97	29
7	37,5	5,77	1,75	37,5
Середнє значення		5,63	1,79	

Таблиця 4.6

Значення швидкості ініційованого окиснення кумену та тривалості періоду індукції за наявності сполуки (**II**)

$T=343\text{ K}$ ,  $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2}$  моль/л

№ з/п	$[\text{III}] \cdot 10^5$ моль/л Cl	Швидкість окиснення кумену в періоді індукції $W_{\text{інд}} \cdot 10^7$ , моль/л·с	Швидкість окиснення кумену в розвиненому процесі $W_p \cdot 10^5$ , моль/л·с	Тривалість періоду індукції $\tau$ , хв.
1	-	-	2,8	-
2	12,5	12,5	2,7	10
3	25	12,5	2,7	18
4	50	12,5	2,5	37
5	75	13,9	2,6	55
6	100	13,2	2,4	> 60
Середнє значення		12,9	2,6	-

Таблиця 4.7

Значення швидкості ініційованого окиснення кумену та тривалості періоду  
індукції за наявності сполуки (III)  
 $T=343 \text{ K}$ ,  $[\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2}$  моль/л

№ з/п	$[\text{III}] \cdot 10^5$ моль/л $\text{CH}_3$	Швидкість окиснення кумену в періоді індукції $W_{\text{інд}} \cdot 10^7$ , моль/л·с	Швидкість окиснення кумену в розвиненому процесі $W_p \cdot 10^5$ , моль/л·с	Тривалість періоду індукції $\tau$ , хв
1	-	-	2,8	-
2	25	9,0	2,3	20
3	50	9,0	2,6	40
4	75	8,7	2,8	60
5	100	6,9	2,6	>60
Середнє значення		8,4	2,6	-

Значення швидкості ініційованого окиснення кумену та тривалості періоду індукції за наявності сполуки (IV)

$$T=343 \text{ K}, [\text{AIBN}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$$

№ з/п	[IV] · 10 <sup>5</sup> , моль/л Іонол	Швидкість окиснення кумену в періоді індукції W <sub>інд</sub> · 10 <sup>7</sup> , моль/л·с	Швидкість окиснення кумену в розвиненому процесі W <sub>р</sub> · 10 <sup>5</sup> , моль/л·с	Тривалість періоду індукції τ, хв
1	-	-	2,8	-
2	12,5	18,8	1,5	9,5
3	25	17,4	1,5	15
4	50	18,8	1,4	30
Середнє значення		18,3	1,5	-

З порівняння швидкостей ініційованого окиснення кумену за наявності досліджуваних речовин після виходу з періоду індукції (табл. 4.5-4.8) видно, у разі сполук II і III швидкість процесу у розвиненому періоді складає 93% від швидкості контрольного дослідження. Тобто, у продуктів перетворення речовин II і III інгібувальні властивості практично відсутні. Для сполуки I швидкість окиснення кумену у розвиненому періоді складає 78%, а для сполуки IV – 53% від швидкості контрольного дослідження. Це означає що продукти перетворення речовин I і IV також володіють досить помітною сповільнювальною дією.

Залежність тривалості періоду індукції від концентрації досліджуваних речовин наведена на рис. 4.8.

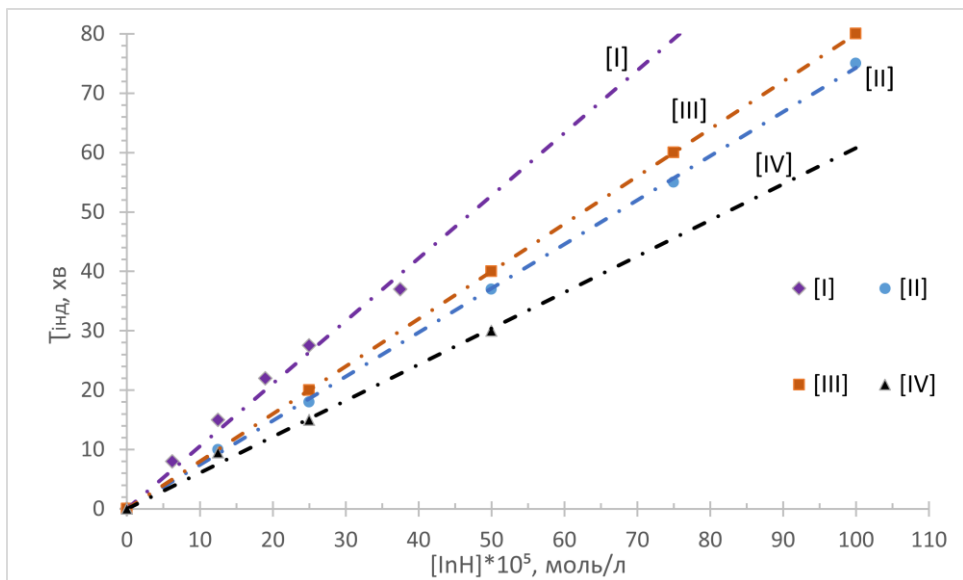


Рис.4.8. Залежність тривалості періоду індукції від концентрації досліджуваних сполук під час ініційованого окиснення кумену:

1 – I, 2 – II, 3 – III, 4 – IV.  $T=343\text{ K}$ ,  $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2}\text{ моль/л}$

З експериментальних даних, наведених на рис. 4.8, розрахований коефіцієнт інгібування.

Коефіцієнт інгібування показує, яка кількість вільних радикалів гине на одній молекулі інгібітора [29]:

$$f = \frac{\tau_{\text{інд}} \cdot W_i}{[InH]_0}$$

де :  $f$  – коефіцієнт інгібування ;

$\tau_{\text{інд}}$  – тривалість періоду індукції;

$W_i$  – швидкість ініціювання;

$[InH]_0$  – концентрація інгібітора.

Звідси виходить, що:

$$\tau_{\text{інд}} = \frac{f}{W_i} [InH]_0$$

З тангенсу кута нахилу прямих, які подані на рис. 4.8, знаходять величину  $\frac{f}{W_i}$ , а потім і  $f$ . Отримані наступні значення коефіцієнта інгібування для використаних сполук:

Сполука	I	II	III	IV
Коефіцієнт інгібування	2,0	1,6	1,7	1,3

Розраховано також кінетичний параметр  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ , співвідношення констант швидкості продовження і обриву ланцюгів, який характеризує ефективність інгібування [30].

Розрахунок проводили за формулою:

$$W_{ок} = \frac{k_2}{\sqrt{k_6}} [RH] \cdot \sqrt{W_i}$$

де:  $W_{ок}$  – швидкість окиснення кумену ;

$[RH]$  – концентрація кумену;

$W_i$  – швидкість ініціювання;

$k_2$  – константа швидкості продовження ланцюгу;

$k_6$  – константа швидкості обриву ланцюгу.

Звідси 
$$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}} = \frac{W_{ок}}{[RH] \cdot \sqrt{W_i}}$$

$W_i = k_i [AIBN]; k_i = 3,5 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1} (T = 343 \text{ K}).$

Значення розрахованих величин  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  для періоду індукції та розвиненого процесу для сполук **I – IV** наведені в табл.4.9 - 4.12.

Таблиця 4.9

Значення величини  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  для інгібованого окиснення кумену за наявності сполуки **I**.  $T=343\text{K}$ ;  
 $[AIBN]=1 \cdot 10^{-2}$  моль/л.



№ з/п	[I]*10 <sup>5</sup> , моль/л	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в періоді індукції 10 <sup>4</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в розвиненому процесі 10 <sup>3</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>
1	—	—	5,8
2	6,25	1,1	4,3
3	6,25	1,2	4,9
4	12,5	1,5	4,1
5	19,0	1,7	4,5
6	25,0	1,6	5,0
7	37,5	1,5	4,4
Середнє значення		1.4	4,5

Таблиця 4.10

Значення величини  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  для інгібованого окиснення кумену за наявності сполуки II. T=343K;  
[AIBN]=1\*10<sup>-2</sup>моль/л.

№ з/п	[II] · 10 <sup>5</sup> , моль/л Cl	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в періоді індукції, 10 <sup>4</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в розвиненому процесі, 10 <sup>3</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>
1	-	-	7,0
2	12,5	3,2	6,9
3	25	3,2	6,9
4	50	3,2	6,4
5	75	3,5	6,6
6	100	3,4	6,2
Середнє значення		3,3	6,6

Таблиця 4.11

Значення величини  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  для інгібованого окиснення кумену за наявності  
 сполуки **III**. T=343K;  
 [AIBN]=1\*10<sup>-2</sup>моль/л.

№ з/п	[III] · 10 <sup>5</sup> , моль/л CH <sub>3</sub>	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в періоді індукції, 10 <sup>4</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в розвиненому процесі, 10 <sup>3</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>
1	-	-	7,0
2	25	2,3	5,9
3	50	2,3	6,6
4	75	2,2	7,0
5	100	1,8	6,6
Середнє значення		2,1	6,5

Таблиця 4.12

Значення величини  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  для інгібованого окиснення кумену за наявності  
 сполуки **IV**. T=343K;  
 [AIBN]=1\*10<sup>-2</sup>моль/л.

№ з/п	[IV] · 10 <sup>5</sup> моль/л іонол	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в періоді індукції, 10 <sup>4</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в розвиненому процесі, 10 <sup>3</sup> , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>
1	-	-	7,0
2	12,5	4,8	3,7
3	25	4,4	3,9
4	50	4,8	3,5
Середнє значення		4,7	3,7

Для зручності порівняння антиоксидантних властивостей сполук **I - IV** основні кінетичні параметри, які для них отримані, а саме: швидкість окиснення і співвідношення констант стадій продовження і обриву ланцюгів у періоді індукції та розвинутому процесі, коефіцієнт інгібування, зведені в табл.4.13. Крім того, в табл. 4.13 наведені кінетичні параметри для 4-[3,5-ди(трет-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-(феніламіно)карбоніл-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (сполуки **V**), у структурі якої відсутні замісники у феніламінокарбонільному фрагменті [31].

Таблиця 4.13

Кінетичні параметри ініційованого окиснення кумену за наявності сполук **I - V**

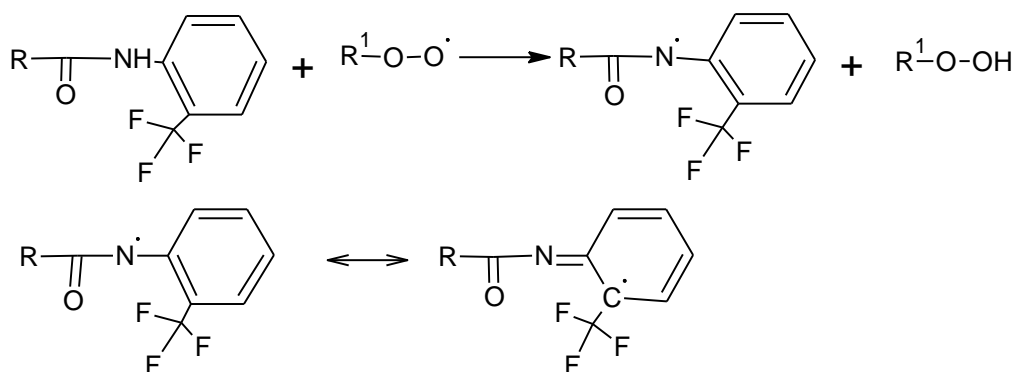
$$T=343K; [AIBN]=1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$$

Речовина	Швидкість окиснення кумену в періоді індукції $W_{\text{інд}} \cdot 10^7$ , моль/л·с	Швидкість окиснення кумену в розвинутому процесі $W_p \cdot 10^5$ , моль/л·с	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в періоді індукції, $10^4$ , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ в розвинутому процесі, $10^3$ , л <sup>1/2</sup> /(моль·с) <sup>1/2</sup>	Коефіцієнт інгібування, F
<b>I</b> (CF <sub>3</sub> )	5,6	1,8	1,4	4,5	2,0
<b>II</b> (Cl)	12,9	2,6	3,3	6,6	1,6
<b>III</b> (CH <sub>3</sub> )	8,4	2,6	2,1	6,5	1,7
<b>IV</b> (іонол)	18,3	1,5	4,7	3,7	1,3
<b>V</b> (-)	7,4	2,3	1,9	5,8	2,0

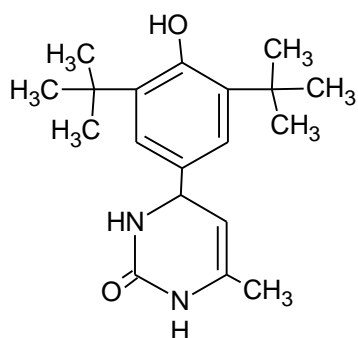
Як видно з табл. 4.13, інгібіторні властивості досліджених феніламідних похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону залежать від природи замісника у

феніламідному фрагменті. Електроноакцепторні замісники підвищують, а електронодонорні знижують антиоксидантні властивості досліджуваних сполук.

Уведення у феніламідний фрагмент трифлуорометильної групи (сполука **I**) знижує швидкість окиснення кумену і величину параметра  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  у періоді індукції в 1,33 разів порівняно зі сполукою **V**, в якій відсутні замісники у феніламідному фрагменті. Коефіцієнт інгібування при цьому залишається незмінним (табл. 4.13).



Де R :



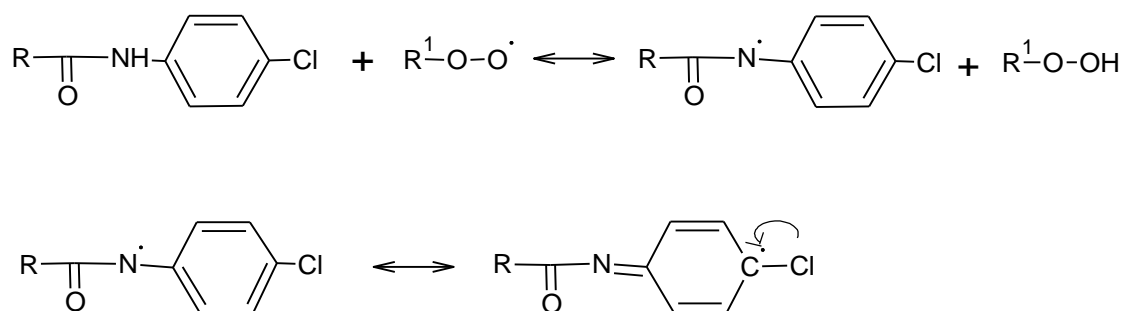
Наявність у феніламідному фрагменті метильної групи (сполука **III**) приводить до підвищення швидкості окиснення кумену і величини параметра

$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  у періоді індукції в 1,14 рази порівняно зі сполукою **V**. Коефіцієнт

інгібування знижується до 1,6.

У разі сполуки **II** (4-хлорофеніламідний фрагмент) слід було очікувати подальшого посилення антиоксидантних властивостей внаслідок електроноакцепторних властивостей хлору. Проте, як показує експеримент,

уведення атома хлору у феніламідний фрагмент послаблює інгібіторні властивості. Швидкість окиснення кумену і величина параметра  $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$  у періоді індукції порівняно зі сполукою **V** зростає у 1,74 рази в періоді індукції. Коефіцієнт інгібування для сполуки **II** зменшується до 1,6. Це можна пояснити тим, що хлор, незважаючи на високу електронегативність, володіє досить потужним позитивним мезомерним ефектом, що приводить підвищення реакційної здатності проміжних вільних радикалів (за рахунок їх дестабілізації).



Посилення антиоксидантних властивостей феніламідних похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону електроноакцепторними замісниками у разі сполуки **I** зумовлено делокалізацією неспареного електрона за рахунок негативного індукційного ефекту трифлуорометильної групи. Це сприяє підвищенню стійкості проміжних вільних радикалів, і відповідно, сповільненню процесу окиснення.

З табл. 4.13 також видно, що досліджені похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які містять *трет*-бутилфенольне угруповання (фрагмент іонолу), володіють кращими антиоксидантними властивостями, ніж іонол. Це стосується як швидкості окиснення кумену в періоді індукції, так і коефіцієнту інгібування.

На основі цього можна зробити висновок, що досліджені похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону належать до трифункціональних інгібіторів. Одним інгібіторним центром є фенольний гідроксил, другим – сечовинний фрагмент дигідропіримідинового циклу [32,33], а третім – феніламідне угруповання.

## Висновки

1. Газометричним методом вивчені інгібіторні властивості 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифенол]-5-[(2-трифлуорофеніламіно)-карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-хлорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону і 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-метилфеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону.
2. Розраховані основні кінетичні параметри, які кількісно характеризують перебіг процесу ініційованого окиснення кумену за наявності вказаних речовин і дозволяють оцінити їхню антиоксидантну здатність.
3. Встановлено, інгібіторні властивості досліджених похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону залежать від природи замісника у феніламідному фрагменті. Виявлено, що електроноакцепторні замісники ( $-\text{CF}_3$ ) посилюють, а електронодонорні ( $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_3$ ) послаблюють їхню антиоксидантну здатність.
4. На основі порівняння інгібіторних властивостей 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифенол]-5-[(2-трифлуорофеніламіно)-карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону, 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-хлорофеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону і 4-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гідроксифеніл]-5-[(4-метилфеніламіно)карбоніл]-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону з властивостями іонолу виявлено, що вони належать до багатofункціональних інгібіторів.

## Список використаної літератури

1. Sies H. Окислювальний стрес: окислювачі та антиоксиданти: Експериментальна фізіологія, 1997. Т. 82. №2. С.303-305
2. Бензі ІФ. Еволюція дієтичних антиоксидантів : Порівняльна біохімія та фізіологія, 2003. Т. 136. №1. С.113-126.
3. Ломницький С., Чруонг Х., Вехерано Е., Делінджер Б. Модель стійкого утворення вільних радикалів на твердих частинах, отриманих від горіння, на основі оксиду міді в навколишньому середовищі : наук. Технологія, 2008. Т. 42. №13. С. 4982–4988.
4. Гриллер, Девід; Інголд, Кіт У. Стійкі радикали з центром вуглецю : Рахунки хімічних досліджень, 1976. С. 9-13.
5. Н. М. Эммануэль, Е.Т. Денисов, З. К. Майзус. Ланцюгові реакції окиснення вуглеводнів в рідкій фазі: М. Наука, 1965. 373с.
6. A. Miller, F. Mayo . J. Am.Chem.Soc., 1956. Vol.78. P.1017.
7. Е. Т. Денисов, Т. Г. Денисова. Физ. Химия: Журнал 1987. Т. 61. №10. С. 2616.
8. Н. М. Эмануэль, Е. Т. Денисов. Нефтехимия, 1976. Т. 16. №3.С. 366
9. А. Л. Александров, Е. Т. Денисов . Изв. АН СССР: Сер. хим. 1969. №8. С. 1652. 22.
10. В. Т. Варламов, Е. Т. Денисов . Нафтохімія. 1984. Т. 24. №2. С. 241.
11. Е. Т. Денисов, Н. И. Мицкевич, В. Е. Агабеков. Механизм жидкофазного окисления кислородсодержащих соединений: Наука и техника. Минск, 1971. С. 46.
12. Е. Т. Денисов . Підсумки науки и техніки: Сер. Кінетика и каталіз, 1987. Т. 17. 115с.
13. В. А. Беляков, Е. Л. Шанина, В. А. Рогинский, В. Б. Миллер. Изв. АН СССР: Сер. Хим, 1975. № 12. С. 2685.

14. M. M. Suryan, S. A. Kafafi, S. E. Stein. *J.Am.Chem.Soc*, 1989. Vol. 111. № 13. - P. 4594.
15. Е. Т. Денисов, О. М. Саркисов, Г. И. Лихтенштейн. *Химическая кинетика*. М.: Химия, 2000. С. 389.
16. Е. Т. Денисов, Т. Г. Денисова . *Кинетика и катализ*, 1993. Т. 34. № 2. С. 199.
17. В. С. Мартемьянов, Е. Т. Денисов . *Изв. АН СССР: Сер. хим*, 1972. № 10. С. 2191
18. Ю. А. Кармилов, А. Л. Буганенко. *Изв. АН СССР: Сер. хим*, 1983. № 5. С. 1197.
19. L. R. Mahoney, M. A. Da Rooge. *J.Am.Chem.Soc*, 1975. Vol. 97. № 16. P. 4722.
20. В. А. Беляков, Е. Л. Шанина, В. А. Рогинский, В. Б. Миллер . *Изв. АН СССР: Сер. хим*. 1975. № 12. С. 2685
21. A.V. Badarinath, K.M. Rao, C.M.S. Chetty, V. Ramkanth, T.V.S. Rajan, K. Gnanaprakash, A review on in-vitro antioxidant methods: comparisons, correlations and considerations: *Int. J. PharmTech Res.*, 2010. Vol.2. P.2. pp. 1276-1285.
22. L. Manzocco, M. Anese, M.C. Nicoli, Antioxidant properties of tea extracts as affected by processing: *Lebens-mittel-Wissenschaft Und-Technologie*, 1998. V.31. №7–8. pp. 694-698.
23. A. Ghiselli, M. Serafini, G. Maiani, E. Azzini, A. Ferro-Luzzi, A fluorescence-based method for measuring total plasma antioxidant capability: *Free Radic. Biol. Med.*, 1995. №18. pp. 29-36.
24. I.F.F. Benzie, J.J. Strain, Ferric reducing antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration: *Methods Enzymol.*, 1999. №299. pp. 15-27.



25. V. Fogliano, V. Verde, G. Randazzo, A. Ritieni, Method for measuring antioxidant activity and its application to monitoring antioxidant capacity of wines: J. Agric. Food Chem., 1999. №47. pp. 1035-1040.
26. T.C.P. Dinis, V.M.C. Madeira, L.M. Almeida, Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers: Arch. Biochem. Biophys., 1994. №315. pp. 161-169.
27. Маттілл ХА. Антиоксиданти : Щорічний огляд біохімії, 1947. С.233–238
28. Крупич С.М., Капарчук С.В., Лявинець О.С. Антиоксидантні властивості амідних похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону з екранованим фенольним угрупованням у 4-му положенні гетероциклу // «Фундаментальні та прикладні дослідження у сучасній хімії»: Збірник статей (за матеріалами VI Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених). Ніжин, 2019. С. 60-63.
29. Одарюк В.В. Нові антиоксиданти ряду 4-(3,4-дигідроксифеніл)тіазолу: Дис. ... канд. хім. наук. Вінниця, 2015. –140 с.
30. Пучков С.В. Реакционная способность и особенности механизмов окисления кислородсодержащих производных циклогексана и n-алканов : Дис. ... докт. хим. наук. Кемерово, 2014. 308 с.
31. Анастасія Варварюк, Олексій Гаврилоє, Олександр Лявинець. Феніламідні похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону як інгібітори вільно-радикальних процесів//XVIII наукова конференція: «Львівські хімічні читання – 2021». Львів, 2021. С 392.
32. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Біфункціональні інгібітори окислювальних систем: синтез і властивості: Наук. вісник ЧНУ, 2011. Вип. 581. С. 35 – 40.
33. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Синтез і антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*n*)-онів : Наук. вісник ЧНУ, 2012. Вип. 606. С. 43– 48.

## Техніка безпеки

1. Щоб вийняти твердий реагент з ємності, завжди використовуйте шпатель.
2. Безпосередньо руками не торкайтеся жодної хімічної речовини.
3. Металевий шпатель ніколи не використовуйте при роботі з пероксидами. Метали будуть розкладатися пероксидами вибухонебезпечно.
4. Тримайте подалі від тіла ємності при переміщенні реактиву з однієї посудини в іншу.
5. Для нагрівання горючих рідин використовуйте гарячу водяну баню. На полум'ї безпосередньо ніколи не нагрівайте.
6. Вносіть у воду концентровану кислоту повільно. Не додавайте ніколи воду в концентровану кислоту.
7. Необхідно зважувати або брати тільки потрібну вам кількість хімічної речовини. Не повертайте залишки до її початкової ємності, а утилізуйте їх належним чином у відповідну ємність для зливів.
8. Реагентів ніколи не можна торкатись, смакувати чи нюхати.
9. Ніколи не вдихайте пари і не кладіть ємність прямо під ніс.
10. Хімічні речовини, які не вимагаються лабораторними заняттями ніколи не змішуйте та не використовуйте,.

11. Не орієнтуйте посудини, в яких містяться хімічні речовини, в свій бік чи в сторону інших.
12. У разі отримання термічного опіку уражену ділянку необхідно обробити примочкою з етанолом або розчином перманганату калію.
13. При можливості виділення шкідливих хімічних парів, газів або пилу обов'язково використовуйте лабораторну витяжку. Отвір стулки витяжки має бути якомога меншим для вашого захисту та забезпечення ефективної роботи витяжки. Голову і тіло необхідно тримати зовні
14. Необхідно рівильно та ретельно прибирати всі розливи згідно інструкції викладача.
15. Хімічні речовини потрібно утилізувати за інструкцією викладача.
16. Не потрібно користувати пляшками які мокрі або для вас занадто важкі.
17. Обладнання необхідно використовувати правильно за інструкцією викладача.
18. По закінченню роботи потрібно привести в порядок своє робоче місце і переконатись в тому що всі електроприлади, а також газ. Вода та витяжна шафа вимкнені.