

УДК 547.565:544.421:544.43

ДИМЕРНЫЕ ПРОДУКТЫ РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Н.И. Белая, А.В. Белый, Д.А. Якунина, Г.А. Тихонова

Донецкий национальный университет, г. Донецк

Показано, что при окислении моно- и дигидроксibenзойных кислот 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом порядок реакции по радикалу увеличивается с 1 до 4 за счет образования вторичных продуктов окисления кислот, способных проявлять антирадикальные свойства. Квантово-химическим полуэмпирическим методом PM6 определено, что реакция димеризации 2-,4- или 6-незамещенных феноксилов гидроксibenзойных кислот является самопроизвольным и экзотермическим процессом. Анализ расчетных значений изменения энергии Гиббса реакции димеризации $\text{HOOC-PhO}^{\bullet}$ показал, что наиболее стабильными из образующихся димерных фенолов являются орто- и пара-СС-димеры. Методом ИК-Фурье-спектроскопии подтверждено наличие в реакционной системе фенольных соединений димерного типа.

Ключевые слова: димеры, гидроксibenзойные кислоты, 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил, антирадикальная активность.

DOI 10.26456/vtchem2019.3.7

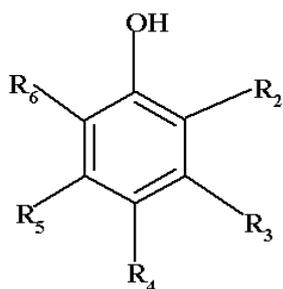
Фенолкарбоновые кислоты относятся к наиболее многочисленной группе растительных фенольных соединений [1], важнейшим структурным элементом которых является фенольная О–Н группа, ответственная за такие ценные свойства фенольных кислот, как антирадикальная и антиоксидантная активности [2]. Благодаря –COOH группе фенольные кислоты, в отличие от других растительных фенолов, обладают выраженными кислотными свойствами, способны диссоциировать при низких рН, реагировать с радикальными агентами в кислых средах не только в виде молекул, но и в более активной ионной форме, что безусловно будет влиять на кинетику и механизм действия фенольных кислот как антиоксидантов. При этом антирадикальные свойства определяются не только способностью их молекул реагировать с радикалами, но и активностью образующихся из них продуктов [3]. Первичными продуктами превращения фенольных антиоксидантов являются феноксильные радикалы, вторичными – хиноны, димерные соединения, хинолидные перекиси и аддукты различной структуры [4, 5]. Их состав и строение во многом зависят от соотношения концентраций активных и феноксильных радикалов, природы активного радикала, структуры феноксила, полярности среды и наличия кислорода в системе [6, 7]. Реакционная способность и токсичность образующихся вторичных продуктов превращения природных фенолов во многом

определяет их биологическую активность и возможность применения в качестве биологически активных добавок и пищевых антиоксидантов.

Целью данной работы является спектрокинетическое исследование вторичных продуктов превращения гидроксibenзойных кислот (HOOC-PhOH) в реакции с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH^{*}) в апротонном растворителе при T = 293±2 К.

Экспериментальная часть

Объектами исследования были моно- и дигидроксibenзойные кислоты (производство «Merck», «Panreac»), относящиеся к группе простых растительных фенолов [1] с общими формулами:



I – 2-гидроксibenзойная (салициловая) кислота (R₂=COOH; R₃=R₄=R₅=R₆=H);

II – 3-гидроксibenзойная кислота (R₃=COOH; R₂=R₄=R₅=R₆=H);

III – 4-гидроксibenзойная кислота (R₄=COOH; R₂=R₃=R₅=R₆=H);

IV – 3,4-дигидроксibenзойная (протокатеховая) кислота (R₃=COOH; R₆=OH; R₂=R₄=R₅=H);

V – 3-метокси-4-гидроксibenзойная (ванилиновая) кислота (R₄=COOH; R₂=OCH₃; R₃=R₅=R₆=H);

VI – 2,5-дигидроксibenзойная (гентициновая) кислота (R₂=COOH; R₄=OH; R₃=R₅=R₆=H).

Вторичные продукты превращения получали путем окисления фенолоксиклот радикалом DPPH^{*} (производство «Sigma-Aldrich») в диметилсульфоксиде (ДМСО), очищенном согласно методике [8]. Кинетику реакции изучали методом УФ-спектроскопии (СФ-2000, Россия) при 293±2 К в интервале начальных концентраций реагирующих веществ 10⁻⁴ – 10⁻⁵ моль·л⁻¹. Концентрацию DPPH^{*} рассчитывали на основании данных об оптической плотности, используя молярный коэффициент светопоглощения ε_{ДМСО} = 1.2·10⁴ л·моль⁻¹·см⁻¹. ИК-Фурье-спектры гидроксibenзолов и их смесей с радикалом DPPH^{*} были сняты в интервале 1000–4000 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹ на ИК-Фурье-спектрометре «Tensor 27» фирмы «Bruker» при T = 293К. Растворы гидроксibenзолов и их смеси с гидразильным радикалом (растворитель – бензол:ацетон ((5:1)) высушивали при комнатной температуре до порошкообразного состояния, а затем смешивали с KBr и формировали таблетки.

Результаты и их обсуждение

Кинетика расщедования радикала DPPH^{*} в реакции с фенолкарбоновыми кислотами (**I–VI**) свидетельствует, что реакция протекает в две стадии. Первой стадии (реакция 1), в которой образуется феноксильный радикал HOOC-PhO^{*}, соответствует начальный резко убывающий участок кривых на рисунке 1.



Затем следует второй участок – медленное расходование радикала (в течение 1–2 часов), обусловленное, по-видимому, участием в реакции вторичных продуктов превращения фенолокислот, способных проявлять антирадикальные свойства. Подтвердить их влияние на стехиометрию исследуемого процесса можно путем определения частного и общего порядка реакции на разных участках кинетических кривых. Для этого кинетику реакции исследовали в условиях большого недостатка радикала (рис. 1а). По кинетическим кривым путем численного дифференцирования определяли начальные скорости v_0 исследуемой реакции. Затем, пользуясь методом изолирования Оствальда [9], на основании зависимости, построенной в координатах уравнения

$$\lg v_0 = \lg k + n_{\text{DPPH}^{\bullet}}^v \cdot \lg [\text{DPPH}^{\bullet}], \quad (2)$$

установили, что псевдопорядок реакции по радикалу $n_{\text{DPPH}^{\bullet}}^v = 1$ (рис. 1б). Аналогичным способом было установлено, что и по HOOC-PhOH реакция также имеет первый порядок.

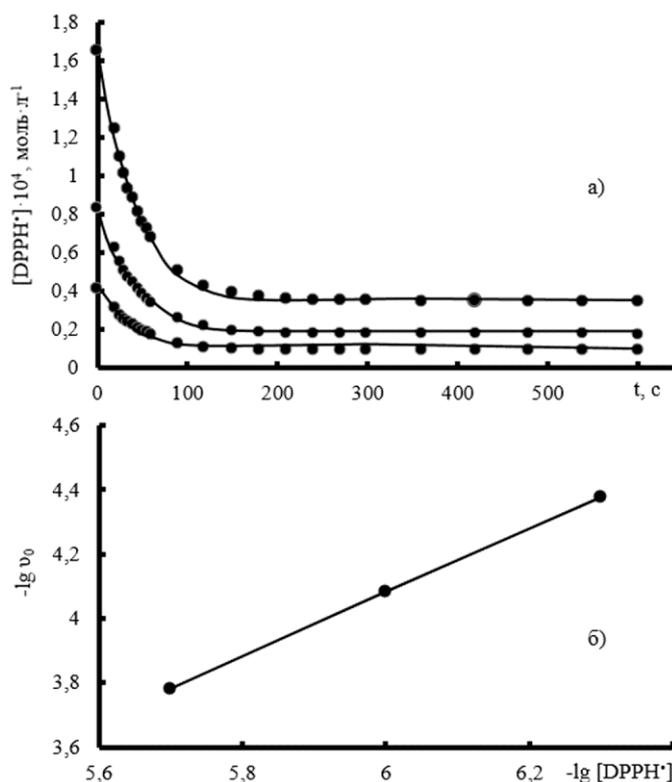


Рис. 1. а) Кинетические кривые расходования DPPH• в присутствии 3-гидроксибензойной кислоты ($C = 1,65 \cdot 10^{-3}$ моль·с⁻¹) в ДМСО при $T=293 \pm 2\text{K}$; б) определение псевдопорядка реакции по DPPH• методом изоляции Оствальда на основании данных о начальных скоростях (v_0), рассчитанных из кинетического кривого расходования радикала (а)

Тогда общий порядок реакции n^v , как сумма частных порядков по веществам, будет равен 2, что подтверждается линейризацией кинетических кривых, полученных при эквивалентном соотношении кислоты и радикала (1:1) в координатах $[\text{HOOC-PhOH}]^{-1} - t$ уравнения реакции 2-го порядка. Из этих анаморфоз методом линейного регрессионного анализа были рассчитаны константы скорости k реакции (1), численные значения которых характеризуют антирадикальную активность (АРА) изученных веществ **I–VI** (табл.1).

Таблица 1
Экспериментальные значения стехиометрических и кинетических параметров реакций природных фенолокислот HOOC-PhOH с DPPH[•] в среде ДМСО, а также валентные и деформационные колебания фенольных OH-групп HOOC-PhOH до и после реакции при T=293±2K

Соединение	n^v	$n_{\text{DPPH}^{\bullet}}^v$	$n_{\text{DPPH}^{\bullet}}^{\tau}$	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	Частота колебаний в ИК-спектре*, см^{-1}	
					HOOC-PhOH	HOOC-PhOH + DPPH [•]
I	2.01	1.01	3.9	1.42 ± 0.05	3595 (1410)	3510 (1410)
II	1.97	1.02	3.9	4.22 ± 0.15	3600 (1400)	3500 (1400)
III	1.97	1	3.5	2.7 ± 0.1	3600 (1410)	3510 (1410)
IV	2.02	1.02	4.1	$(5.11 \pm 0.15) \cdot 10^2$	3595 (1420)	3500 (1420)
V	1.99	1.01	3.9	2.52 ± 0.09	3610 (1400)	3490 (1400)
VI	2.04	1.05	3.8	$(5.8 \pm 0.16) \cdot 10^2$	3595 (1410)	3480 (1410)

*В скобках приведены частоты деформационных колебаний.

Величины порядков реакции по веществам, вычисленные по начальным скоростям (n^v), соответствуют элементарной стадии взаимодействия фенолокислоты с радикалом. Тогда, логично, что порядки реакции, рассчитанные на более поздних участках кинетических кривых должны характеризовать действие вторичных продуктов превращения фенолокислот, способных проявлять антирадикальные свойства

Если определять порядок реакции по DPPH[•] на втором участке кинетической кривой (рис. 2а) по величине периода полупревращения вещества (n^{τ}) из зависимости [9], построенной в координатах уравнения:

$$\lg \tau_{1/2} = \lg \frac{2^{n-1}-1}{k(n-1)} - (n-1) \lg [\text{DPPH}^*]_0, \quad (3)$$

то окажется, что порядок n^{τ} (рис.2б) будет явно больше n^{ν} и составит от 3 до 4 (табл. 1). Это может указывать на участие в реакции с радикалом не только HOOC-PhOH , но и продуктов ее превращения, способных дезактивировать DPPH^* и, соответственно, влиять на порядок.

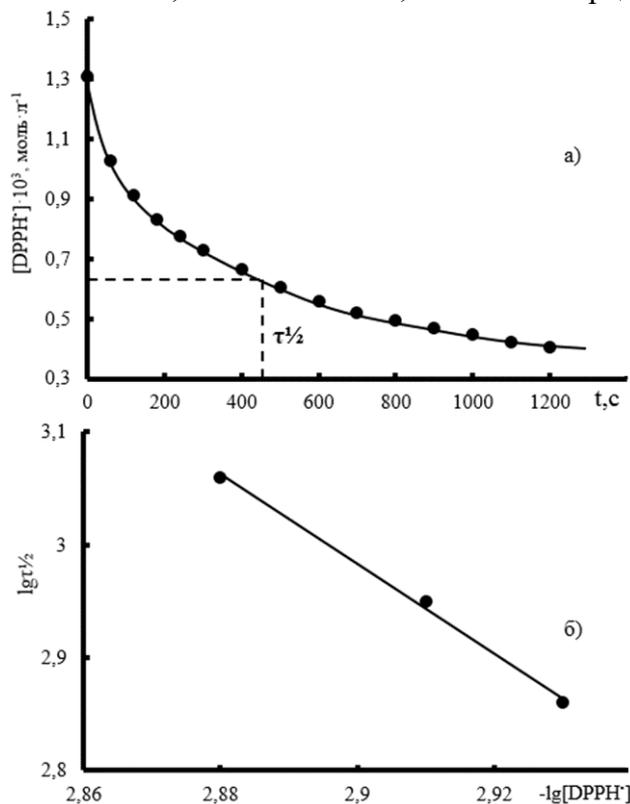
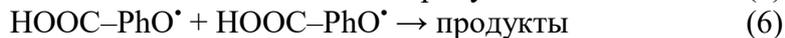
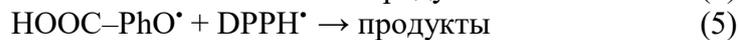
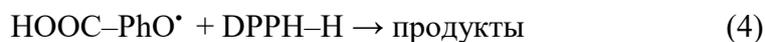


Рис. 2. Определение порядка реакции по DPPH^* методом полупревращения вещества (б), выполненное на основании кинетических кривых расходования радикала в присутствии ванилиновой кислоты ($C = 1.31 \cdot 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1}$) (а). Растворитель – ДМСО, $T = 293 \pm 2 \text{ К}$

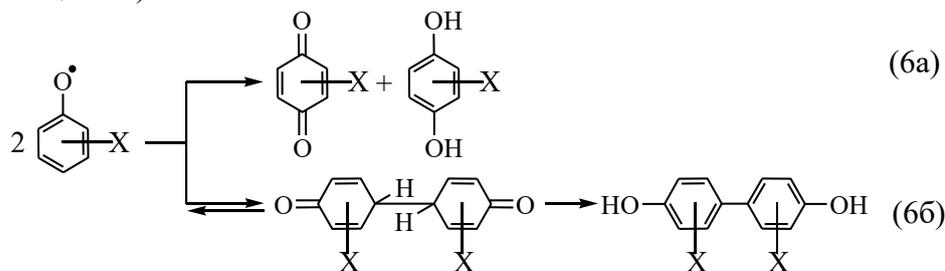
Учитывая отсутствие кислорода в исследуемой системе, вторичные продукты превращения HOOC-PhOH могут образовываться по реакциям:



Протекание реакции (4) феноксирадикала $\text{HOOC-PhO}^{\bullet}$ с продуктом восстановления DPPH^{\bullet} – дифенилпикрилгидразином (DPPH-H) – маловероятно, поскольку DPPH-H достаточно устойчивое

соединение, не обладающее антирадикальными свойствами. Остается два конкурирующих процесса (5) и (6), причем доминировать, вероятнее всего, должна реакция (6), поскольку с целью упрощения идентификации продуктов превращения опыты проводились при большом избытке фенола, а значит $[DPPH^{\bullet}] \ll [HOOC-PhO^{\bullet}]$.

Реакция (6) может протекать в направлении либо диспропорционирования с образованием хинонов (реакция 6а), либо рекомбинации $HOOC-PhO^{\bullet}$ с образованием димерных соединений (реакция 6б):



При этом надо иметь в виду, что в нашем случае образуются феноксирадикалы без заместителей в орто- и пара-положениях или с OH группами в мета-положении, для которых рекомбинация (реакция 6б) является единственным путем образования стабильных продуктов превращения $HOOC-PhO^{\bullet}$, иначе с процессом (6б) будет конкурировать (6а). Согласно литературным данным [4, 6] рекомбинация $HOOC-PhO^{\bullet}$ происходит в две стадии: на первой, обратимой, стадии образуется кетодимер, а затем на второй стадии, если в ароматическом кольце при атоме С, по которому происходит димеризация, нет заместителя, возможна быстрая енолизация (диенон-фенольная перегруппировка) кетодимера с образованием димерного фенольного соединения (реакция 6б).

Возможность реализации такого процесса была показана квантово-химическим методом. С этой целью термодинамические характеристики реагентов и продуктов реакции $DPPH^{\bullet}$ с $HOOC-PhOH$ рассчитывали полуэмпирическим методом PM6 в программе Gaussian 09 [10]. Поиск основных конформеров осуществлялся в рамках ограниченного метода rPM6 – для систем с закрытыми оболочками и неограниченного uPM6 – для систем с открытыми оболочками. Для расчетов использовали структуру, отвечающую минимальной полной энергии на кривой оптимизации и имеющую только положительные частоты колебаний. Все полученные результаты относятся к основному состоянию и стандартным условиям ($T = 298\text{ K}$, $P = 1\text{ атм}$) в газовой фазе.

На основе полученных данных (табл. 2) были рассчитаны изменение энтальпии ($\Delta_r H_{298}$), свободной энергии Гиббса ($\Delta_r G_{298}$) и энтропии ($\Delta_r S_{298}$) реакции (6б):

$$\Delta_r H_{298} = H_{\text{dimer}} - 2H_{\text{PhO}^\bullet},$$

$$\Delta_r G_{298} = G_{\text{dimer}} - 2G_{\text{PhO}^\bullet},$$

$$\Delta_r S_{298} = S_{\text{dimer}} - 2S_{\text{PhO}^\bullet},$$

где $H_{\text{dimer}}, H_{\text{PhO}^\bullet}$ – энтальпия димера и феноксильного радикала; $G_{\text{dimer}}, G_{\text{PhO}^\bullet}$ – энергия Гиббса димера и феноксильного радикала; $S_{\text{dimer}}, S_{\text{PhO}^\bullet}$ – энтропия димера и феноксильного радикала.

Таблица 2

Термодинамические параметры реакций образования фенольных димеров из феноксилов моно- и дигидроксibenзойных кислот в газовой фазе, рассчитанные полуэмпирическим методом РМ6

Соединение	Димер	$\Delta_r H_{298}$, кДж·моль ⁻¹	$\Delta_r G_{298}$, кДж·моль ⁻¹	$\Delta_r S_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
I	о,о-СС-	-286	-216	-235
	п,п-СС-	-294	-229	-219
	о,п-СС-	-291	-223	-230
	п-СО-	-194	-136	-195
	о-СО-	-181	-118	-211
	ОО-	98	157	-199
II	о,о-СС- (1)	-225	-165	-203
	о,о-СС- (2)	-210	-150	-202
	п,п-СС-	-222	-162	-200
	о,п-СС- (1)	-220	-160	-202
	о,п-СС- (2)	-219	-163	-189
	п-СО-	-157	-103	-182
	ОО-	117	170	-176
	о-СО- (1)	-164	-107	-189
о-СО- (2)	-152	-95	-192	
III	о,о-СС-	-243	-184	-196
	о-СО-	-179	-120	-196
	ОО-	99	155	-188
IV	о,о-СС-	-175	-122	-178
	о-СО-	-108	-56	-176
	ОО-	137	191	-182
V	о,о-СС-	-185	-127	-193
	ОО-	177	227	-168
	о-СО-	-120	-65	-185
VI	о,о-СС- (1)	-200	-141	-198
	о,о-СС- (2)	-179	-121	-195
	о-СО-	-154	-100	-179
	ОО-	128	178	-166

Как следует из табл. 2, процесс димеризации является самопроизвольным (экзоэргичным) и экзотермичным. Анализ величин $\Delta_r H_{298}$, $\Delta_r G_{298}$, $\Delta_r S_{298}$ позволил установить, что наиболее стабильными структурами являются о,п-СС-димеры, о,о-СС-димеры. Менее устойчивы СО-димеры, величины $\Delta_r H_{298}$ и $\Delta_r G_{298}$ которых возрастают для всех изученных гидроксibenзойных кислот I–VI. Полученные выводы согласуются с рядом литературных данных [4, 6].

Образование ОО–димеров не рассматривалось, поскольку было доказано, что такие структуры крайне неустойчивы и быстро распадаются на исходные феноксины [4].

Для наиболее стабильных димеров были рассчитаны адиабатические потенциалы ионизации (PI_{dimer}), как характеристики их электронодонорных свойств, отвечающих за АРА вещества:

$$PI_{HOOC-PhOH} = H_{HOOC-PhOH^{*+}} - H_{HOOC-PhOH} \quad (7)$$

$$PI_{dimer} = H_{dimer^{*+}} - H_{dimer} \quad (8)$$

где $H_{HOOC-PhOH}$, $H_{HOOC-PhOH^{*+}}$ – энтальпия кислоты и ее катион-радикала, H_{dimer} , $H_{dimer^{*+}}$ – энтальпия димера и его катион-радикала.

Сравнение PI_{dimer} с величинами $PI_{HOOC-PhOH}$ молекул кислот показал (табл. 3), что продукты окисления имеют меньший потенциал ионизации, чем исходный антиоксидант. По-видимому, этим объясняется наличие АРА у димеров, несмотря на их низкую концентрацию в системе, что и проявляется в увеличении порядка реакции по DPPH• (n_{DPPH^*}) на более поздней стадии реакции. Указанные выше димерные соединения идентифицировали экспериментально методом ИК-Фурье-спектроскопии.

Таблица 3

Величины наименьших адиабатических потенциалов ионизации молекул гидроксibenзойных кислот ($PI_{HOOC-PhOH}$) и продуктов их превращения – димерных фенолов (PI_{dimer}), рассчитанные методом РМ6

Соединение	$PI_{HOOC-PhOH}$, кДж·моль ⁻¹	Димер	PI_{dimer} , кДж·моль ⁻¹
I	829	п,п-СС-димер	783
		о,п-СС-димер	775
II	843	о,о-СС-димер(1)	801
		о,п-СС-димер(1)	800
III	856	о,о-СС-димер	816
IV	817	о,о-СС-димер	776
V	795	о,о-СС-димер	757
VI	788	о,о-СС-димер(1)	765

В ИК-спектре радикала DPPH^{*} присутствуют выраженные характерные пики при 3090 и 1600–1580 см⁻¹ (рис. 3а). Анализ ИК-Фурье-спектров индивидуальных гидроксibenзойных кислот (рис. 3б) и их смесей с DPPH^{*} (рис. 3в) вначале проводили в области валентных колебаний функциональных (О-Н) и кетонных (С=О) групп. Было установлено (табл. 1), что в области от 1600 до 1900 см⁻¹ в спектрах всех исследованных смесей фенолокислот с радикалом новые пики, относящиеся к группе С=О хинонов, отсутствуют. В то же время широкая полоса при 3650–3590 см⁻¹, принадлежащая валентным колебаниям фенольных групп индивидуальных фенолов, в спектрах их смесей с радикалом смещается в область меньших частот 3550–3450 см⁻¹ (табл. 1), что характерно для димерных фенольных соединений [11].

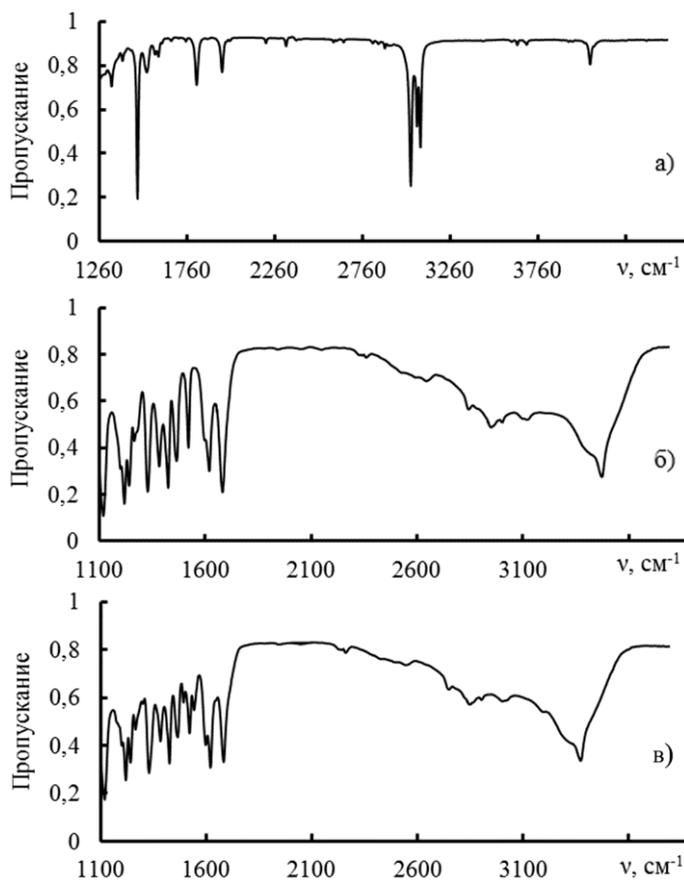


Рис. 3. ИК-Фурье-спектр DPPH^{*} (0,05 моль/л) (а), протокатеховой кислоты (0,05 моль/л) (б) и их смеси 1:1 (в). Растворитель – смесь бензола с ацетоном (5:1), таблетки с KBr, T=298±2K

Обнаружение группы О-Н в области функциональных частот подтверждается наличием соответствующих деформационных колебаний при 1410–1310 см⁻¹. При этом деформационные колебания

фенольных групп, в отличие от валентных колебаний, не чувствительны к присутствию димерных фенолов [11].

Таким образом, димерные фенольные соединения, образующиеся из 2,4- или 6-незамещенных природных гидроксibenзойных кислот, способны проявлять антирадикальные свойства, обеспечивая пролонгированное действие исходного антиоксиданта и усиливая его общую антиоксидантную активность в реакциях радикального окисления.

Благодарность. Вычисления в программе Gaussian 09 выполнены в Центре коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления» Южного Федерального Университета. Авторы выражают признательность заведующему кафедрой коллоидной и физической химии ЮФУ, профессору Щербакову И.Н. за оказанную помощь при квантово-химических расчетах.

Список литературы

1. Vermerris W., Nicolson R. Phenolic Compound Biochemistry. Dodrecht: Springer, 2006. 276 p.
2. Перевозкина М.Г. Тестирование антиоксидантной активности полифункциональных соединений кинетическими методами: монография. Новосибирск: СибАК, 2014. 240 с.
3. Денисов Е.Т., Денисова Т.Г. // Успехи химии. 2009. Т. 78, № 11. С. 1129 – 1159.
4. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.
5. Tikhonov I., Roginsky V., Pliss E. // International Journal of Chemical Kinetics. 2008. Vol. 95. P. 93 – 100.
6. Денисов Е. Т. Ингибирование цепных реакций. Черноголовка: ИПХФ РАН, 1997. 267с.
7. Mamedov F. K. // European Resercher. 2014. Vol. 78, № 7 – 1. P. 1220 – 1227.
8. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Burlington: Elsevier Science, 2003. 608 p.
9. Денисов Е. Т. Кинетика гомогенных химических реакций. М.: Высшая школа, 1978. 366 с.
10. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., X.Li, Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz

J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision B.01 Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

11. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ, -ИК, ЯМР- и масс-спектрометрии в органической химии. М.: МГУ, 1979. 230с.

DIMERIC PRODUCTS OF RADICAL OXIDATION OF HYDROXYBENZOIC ACIDS

N. I. Belaya, A. V. Belyi, D.A. Yakunina, G.A. Tikhonova

Donetsk National University, Donetsk

The research has shown that during the oxidation of mono- and dihydroxybenzoic acids with 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl the order of the reaction for the radical increases from 1 up to 4 due to the formation of secondary oxidation products of acids. These products are able to show anti-radical properties. Using the semi-empirical PM6 method it has been found that the dimerization of 2-, 4-, or 6-unsubstituted hydroxybenzoic acids phenoxyls is an spontaneous and exothermic process. The analysis of the calculated values of the Gibbs energy change of the HOOC – PhO• dimerization reaction has shown that the most stable dimeric phenols are ortho- and para-CC dimers. Using IR-Fourier transform spectroscopy it has confirmed that phenolic compounds of the dimeric type are exist in the reaction system.

Keywords: *dimer, hydroxybenzoic acid, 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical, antiradical activity.*

Об авторах:

БЕЛАЯ Наталья Ивановна – кандидат химических наук, доцент кафедры физической химии химического факультета Донецкого национального университета, e-mail: nat.iv.belaya@gmail.com

БЕЛЫЙ Александр Владимирович – кандидат химических наук, декан химического факультета ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», e-mail: a.v.belyj@gmail.com

ЯКУНИНА Дарья Андреевна – магистр химии, кафедра физической химии химического факультета ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», e-mail: daraakunina@gmail.com

ТИХОНОВА Галина Анатольевна – младший научный сотрудник, кафедра физической химии химического факультета ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», e-mail: : tikhonovagala@ya.ru

Поступила в редакцию 15 мая 2019 г.