

УДК 547.565:544.421:544.43  
DOI 10.26456/vtchem2020.1.10

## РЕАКЦИИ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С 2-АМИДИНОПРОПАН-2-ПЕРОКСИЛОМ В КИСЛЫХ СРЕДАХ

А.В. Белый, Н.И. Белая, В.С. Дорошкевич

Донецкий национальный университет, г. Донецк

Методом хемилюминесценции определена реакционная способность гидроксibenзойных кислот при взаимодействии с 2-амидинопропан-2-пероксильными радикалами, генерированными при термическом распаде азоинициатора 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида в фосфатном буфере при pH=2. Установлена зависимость между антирадикальной активностью и молекулярными дескрипторами кислот, связанными с механизмом их антирадикального действия, в виде полуэмпирического линейного однофакторного уравнения. Полученная связь «дескриптор–активность» может быть основой для прогнозирования антирадикальных свойств фенолокислот и подобных им структур в водных средах.

**Ключевые слова:** антирадикальная активность, пероксирадикал, гидроксibenзойная кислота, антиоксидант.

Для оценки реакционной способности антиоксидантов и изучения механизма их действия используют неэмпирические, эмпирические и полуэмпирические кинетические модели. Особое место занимают полуэмпирические модели прогнозирования различных видов биологической активности на основе количественной взаимосвязи «структура – реакционная способность вещества» (QSAR, Quantitative Structure – Activity Relationships) [1–3] в виде линейных регрессионных уравнений. В этом случае при выборе антиоксиданта сочетаются как квантово-химические расчеты, так и эксперимент, что способствует снижению времени проведения скрининга по сравнению с полностью эмпирическим методом и повышению надежности результатов в отличие от неэмпирических расчетов.

Получение экспериментатором линейных регрессионных зависимостей параметров антирадикальной активности (АРА) антиоксиданта от показателя его структуры есть сложная комплексная задача, которая требует учета ряда факторов. Отметим наиболее важные из них: выбор модельной реакции, приводящей к генерированию радикала, с которым способен реагировать потенциальный антиоксидант; установление возможного антирадикального механизма действия вещества; выбор параметра структуры антиоксиданта,

связанного с механизмом его антирадикального действия; экспериментальное определение показателя реакционной способности антиоксиданта. Очевидно, что все перечисленные факторы взаимосвязаны между собой и требуют обязательного учета при составлении полуэмпирической модели скрининга, основанной на одно- или многопараметровых зависимостях реакционной способности вещества от его структуры.

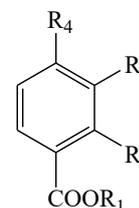
Цель данной работы – определение реакционной способности гидроксibenзойных кислот (HOOC–ArOH) при взаимодействии с 2-амидинопропан-2-пероксильными радикалами (APOO<sup>•</sup>) в солянокислом буфере при pH=2 методом хемилюминесценции, а также проведение факторного анализа зависимости антирадикальной активности (АРА) фенолоксилов от их молекулярных дескрипторов.

### Экспериментальная часть

Объектами исследования были природные антиоксиданты (АО) – моно-, ди- и тридигидроксibenзойные кислоты [4–6], относящиеся к группе простых растительных фенолов [7] с общими формулами:

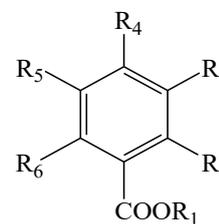
#### Моногидроксibenзойные кислоты

- |   |   |
|---|---|
| <b>1</b> – 2-гидроксibenзойная (салициловая) кислота          | $R_2=OH,$<br>$R_1=R_3=R_4=H;$             |
| <b>2</b> – 3-метил-2-гидроксibenзойная кислота                | $R_2=OH, R_3=CH_3,$<br>$R_1=R_4=H;$       |
| <b>3</b> – метиловый эфир 3-метил-2-гидроксibenзойной кислоты | $R_2=OH, R_3=CH_3,$<br>$R_1=CH_3, R_4=H;$ |
| <b>4</b> – 3-гидроксibenзойная кислота                        | $R_3=OH,$<br>$R_1=R_2=R_4=H;$             |
| <b>5</b> – 4-гидроксibenзойная кислота                        | $R_4=OH,$<br>$R_1=R_2=R_3=H;$             |
| <b>6</b> – этиловый эфир 4-гидроксibenзойной кислоты          | $R_4=OH, R_2=R_3=H,$<br>$R_1=C_2H_5.$     |



#### Дигидроксibenзойные кислоты

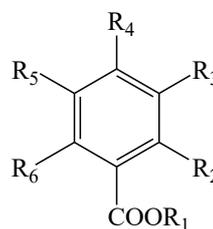
- |   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| <b>7</b> – 2,3-дигидроксibenзойная (пирокатеховая) кислота  | $R_2=R_3=OH,$<br>$R_1=R_4=R_5=R_6=H;$ |
| <b>8</b> – 2,4-дигидроксibenзойная (β-резорциловая) кислота | $R_2=R_4=OH,$<br>$R_1=R_3=R_5=R_6=H;$ |
| <b>9</b> – метиловый эфир 2,4-                              | $R_2=R_4=OH,$                         |



дигидроксibenзойной кислоты	$R_1=OCH_3,$ $R_3=R_5=R_6=H;$
<b>10</b> – 2,5-дигидроксibenзойная (гентициновая) кислота	$R_2=R_5=OH,$ $R_1=R_3=R_4=R_6=H;$
<b>11</b> – 2,6-дигидроксibenзойная ( $\gamma$ -резорциловая) кислота	$R_2=R_6=OH,$ $R_1=R_3=R_4=R_5=H;$
<b>12</b> – 3,4-дигидроксibenзойная (протокатеховая) кислота	$R_3=R_4=OH,$ $R_1=R_2=R_5=R_6=H;$
<b>13</b> – 3,5-дигидроксibenзойная ( $\alpha$ -резорциловая) кислота	$R_3=R_5=OH,$ $R_1=R_2=R_4=R_6=H;$
<b>14</b> – 3-метокси-4-гидроксибензойная (ванилиновая) кислота	$R_3=OCH_3, R_4=OH,$ $R_1=R_3=R_5=R_6=H.$

*Тригидроксibenзойные кислоты*

<b>15</b> – 2,3,4-тригидроксibenзойная (3-пирогаллолкарбоновая) кислота	$R_2=R_3=R_4=OH,$ $R_5=R_1=R_6=H;$
<b>16</b> – 3,4,5-тригидроксibenзойная (галловая) кислота	$R_3=R_4=R_5=OH,$ $R_2=R_1=R_6=H;$
<b>17</b> – 3,5-диметокси-4-гидроксибензойная (сиреневая) кислота	$R_3=R_5=OCH_3,$ $R_4=OH,$ $R_2=R_1=R_6=H;$
<b>18</b> – метиловый эфир 3,4,5-тригидроксibenзойной кислоты	$R_3=R_4=R_5=OH,$ $R_2=R_6=H,$ $R_1=OCH_3;$
<b>19</b> – этиловый эфир 3,4,5-тригидроксibenзойной кислоты	$R_3=R_4=R_5=OH,$ $R_2=R_6=H,$ $R_1=OCH_2CH_3;$
<b>20</b> – 2,4,6-тригидроксibenзойная (флороглюцинкарбоновая) кислота	$R_2=R_4=R_6=OH,$ $R_5=R_1=R_3=H.$



Гидроксibenзойные кислоты (**1–20**) (производства «Fluka» (Швейцария), «Merck» (Германия), «Panreac» (Испания)) использовались без предварительной очистки. Генератор модельных

свободных радикалов – гидрофильное азосоединение 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (AAPH) (производства «Sigma-Aldrich» (США)), в качестве активатора свечения применялся родамин 6Ж (Rd6G) (производства «Sigma-Aldrich» (США)). Реакция проводилась в сильноокислой среде для предотвращения диссоциации фенольных кислот, что позволило исследовать реакционную способность только молекулярных форм антиоксидантов. Для задания pH водных растворов использовалась солянокислая (с pH=2) буферная система, приготовленная по методике [8]. Значение точного pH приготовленного буферного раствора контролировалось с помощью иономера И-160МИ (производства ООО Измерительная техника (Россия)). Диметилсульфоксид очищался по известной методике [9].

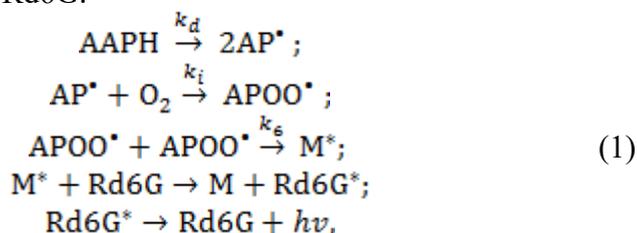
*Кинетические исследования.* Окисление фенолоксилов пероксирадикалами  $АРОО^{\bullet}$ , которые генерируются при термическом распаде AAPH в солянокислом буфере, изучалось методом хемилюминесценции (ХЛ) [10]. Кислоты растворялись в диметилсульфоксиде, а затем аликвота этого раствора (0.1 мл) вводилась в буферный раствор (4.9 мл), содержащий AAPH и Rd6G. Окисляющаяся смесь (5 мл) помещалась в термостатированную кювету хемилюминометра и барботировалась воздухом для ее насыщения кислородом и перемешивания. Температура проведения эксперимента  $T=323\pm 2$  К соответствовала температуре, при которой используемый инициатор распадается на радикалы  $АРОО^{\bullet}$  с постоянной скоростью. Значения константы скорости реакции распада AAPH на радикалы ( $k_d=7.1\cdot 10^{-6}$  с<sup>-1</sup>) и выхода радикала из клетки ( $e=0.48$ ) в водной среде при  $T=323$  К взяты из работ [11, 12]. Скорость инициирования (генерирования) пероксирадикалов рассчитывалась по формуле  $v_i=2ek_d[AAPH]$  [11]. Измерения проводились с помощью хемилюминесцентной установки (фотоумножитель ФЭУ-38), принципиальная схема которой описана в работе [10, 13], с цифровой обработкой сигнала посредством АЦП (производство L-Card (Россия)). Активатор Rd6G усиливает хемилюминесценцию (ХЛ), но не влияет на кинетику ее затухания. Область свечения, определенная с помощью граничных светофильтров, совпадает с областью флуоресценции Rd6G  $\lambda=550-650$  нм [14]. Таким образом, электронно-возбужденный краситель является эмиттером наблюдаемой ХЛ. В спектрах поглощения Rd6G, снятых после реакции, не наблюдается сколько-нибудь заметных изменений. Это является косвенным аргументом в пользу того, что краситель не вовлекается в реакцию, а проявляет себя как физический активатор ХЛ.

*Квантово-химический расчет.* Квантово-химические расчеты проводились с использованием пакета Gaussian 09 [15] в рамках теории

функционала плотности (DFT) с гибридным функционалом B3LYP, выбор которого обусловлен опубликованными данными об успешном его применении для соединений фенольного типа [16, 17]. Поиск стабильных конформеров предварительно осуществлялся полуэмпирическим методом PM6. Структуры с минимальной энергией использовались в качестве начального приближения для расчетов на уровне B3LYP/6-311++G(d,p) – для систем с закрытыми оболочками (синглетное основное состояние) и UB3LYP/6-311++G(d,p) – для систем с открытыми оболочками (дублетное основное состояние). Геометрия всех структур реагентов и продуктов реакций была оптимизирована по всем независимым переменным и без ограничений по симметрии для водной среды. Влияние растворителя учитывалось в рамках модели поляризуемого континуума PCM [18]. Характер всех стационарных точек определялся расчетом матрицы Гессе. Частоты нормальных колебаний (в гармоническом приближении) и тепловые поправки к свободной энергии (с использованием немасштабированных частот) были рассчитаны теми же методами. Все полученные результаты относятся к нормальным условиям (T=298 K, P=1 атм) в водной среде.

### Результаты и их обсуждение

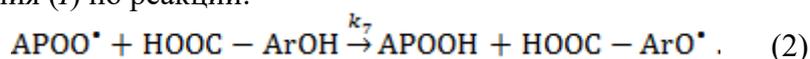
Согласно теории метода хемилюминесценции [10, 19, 20], в реакции рекомбинации пероксирадикалов (APOO<sup>•</sup>), генерируемых при распаде азосоединения (в данной работе гидрофильный AAPH), может возникать ХЛ, которая в случае необходимости усиливается активатором свечения Rd6G:



где  $\text{M}^*$  – электронно-возбужденное состояние карбонильного соединения;  $h\nu$  – квант света (хемилюминесценция). Нумерация констант скоростей реакций соответствует, принятым в работах [10, 20, 21].

Если считать, что ХЛ ( $I_0$ ) возбуждается лишь в реакции (1) рекомбинации  $\text{APOO}^{\bullet}$ , то интенсивность ХЛ должна быть пропорциональна квадрату концентрации перекисных радикалов:  $I_0 \sim [\text{APOO}^{\bullet}]^2$ . При добавлении в систему гидроксibenзойных кислот как

акцепторов пероксирадикалов наблюдается уменьшение интенсивности ХЛ-свечения ( $I$ ) по реакции:



Видно (рис. 1), что относительная интенсивность ( $I/I_0$ ) ХЛ сразу после введения антиоксиданта резко снижается, затем, по мере его расходования, восстанавливается до начального уровня. При высоких концентрациях наблюдается период индукции ( $\tau_{0.5}$ ) – время повосстановления ХЛ, когда  $I$  становится равной половине  $I_0$  [21].

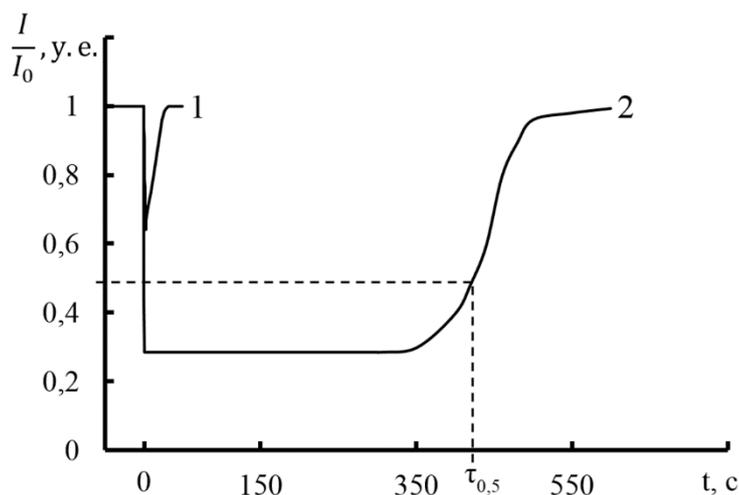
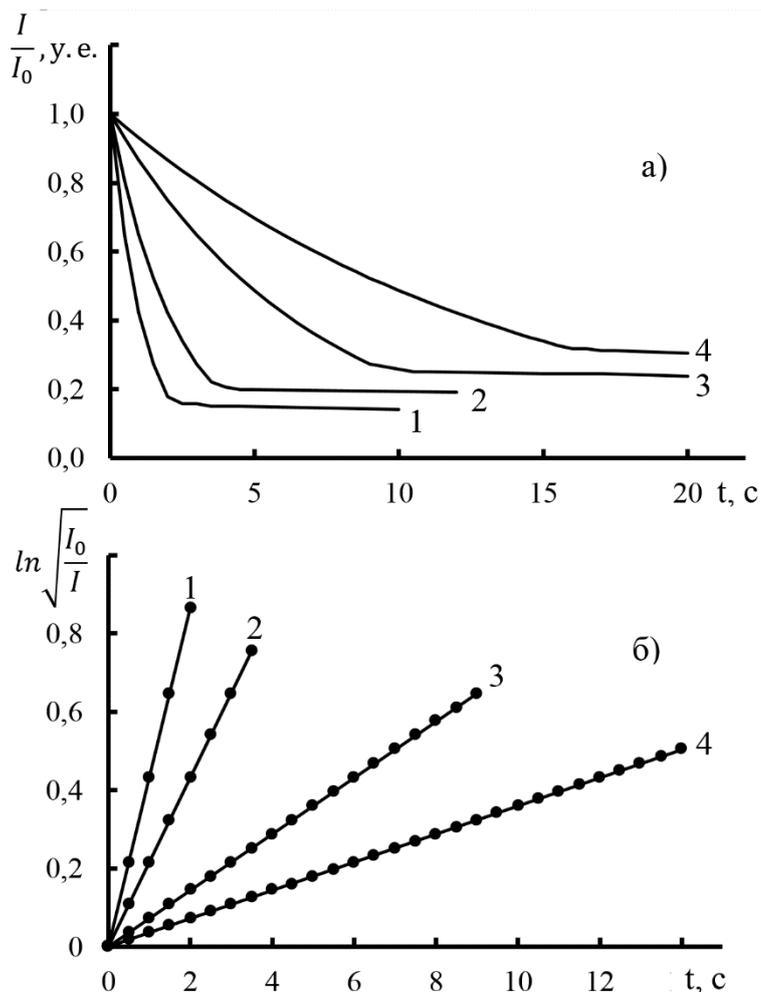


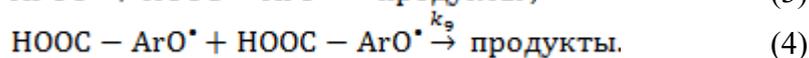
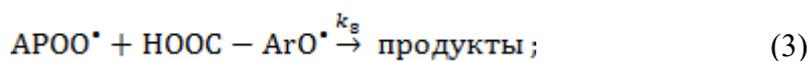
Рис. 1. Изменение относительной интенсивности ХЛ ( $I/I_0$ ) при окислении ААРН в солянокислом буфере с  $pH = 2$  после введения гентизиновой кислоты: 1 –  $9 \cdot 10^{-6}$  моль·л $^{-1}$ ; 2 –  $1,1 \cdot 10^{-4}$  моль·л $^{-1}$ . На кривой 2 указан период индукции  $\tau_{0.5}$ .  $T = 323$  К,  $v_i = 5 \cdot 10^{-7}$  моль·л $^{-1}$ ·с $^{-1}$ ,  $[\text{Rd6G}] = 3 \cdot 10^{-3}$  моль·л $^{-1}$

Однако, в периоде индукции ХЛ не ослабляется до нуля. Это, по-видимому, связано с возбуждением ХЛ в каких-либо нерадикальных (молекулярных) реакциях, на которые перехватчик радикалов  $\text{HOOC} - \text{ArOH}$  не влияет.

Константа скорости реакции (2)  $k_7$  определялась в солянокислом буфере при  $pH = 2$  методом предложенным в работе [10] при условии низких скоростей инициирования ( $v_i$ ) и достаточно высоких концентрациях антиоксиданта:  $k_7[\text{HOOC} - \text{ArOH}]_0 \gg \sqrt{k_6 v_i}$ . Расчет  $k_7$  проводился в начальный момент времени (рис. 2а), когда концентрация  $\text{HOOC} - \text{ArO}^\bullet$  крайне мала и реакциями (3), (4) пероксирадикалов с продуктами превращения  $\text{HOOC} - \text{ArOH}$  можно пренебречь.



Р и с . 2. а) Начальные участки кинетических кривых ХЛ при окислении ААРН в солянокислом буфере с  $pH = 2$  после введения  $\alpha$ -резорциловой кислоты: 1 –  $6 \cdot 10^{-3}$  моль·л $^{-1}$ ; 2 –  $3 \cdot 10^{-3}$  моль·л $^{-1}$ ; 3 –  $1 \cdot 10^{-3}$  моль·л $^{-1}$ ; 4 –  $5 \cdot 10^{-4}$  моль·л $^{-1}$ ; б) полулогарифмические анаморфозы начальных участков кинетических кривых ХЛ (а).  $T = 323$  К,  $[AAPH] = 7.3 \cdot 10^{-4}$  моль·л $^{-1}$ ,  $v_i = 5 \cdot 10^{-9}$  моль·л $^{-1}$ ·с $^{-1}$ ,  $[Rd6G] = 3 \cdot 10^{-3}$  моль·л $^{-1}$

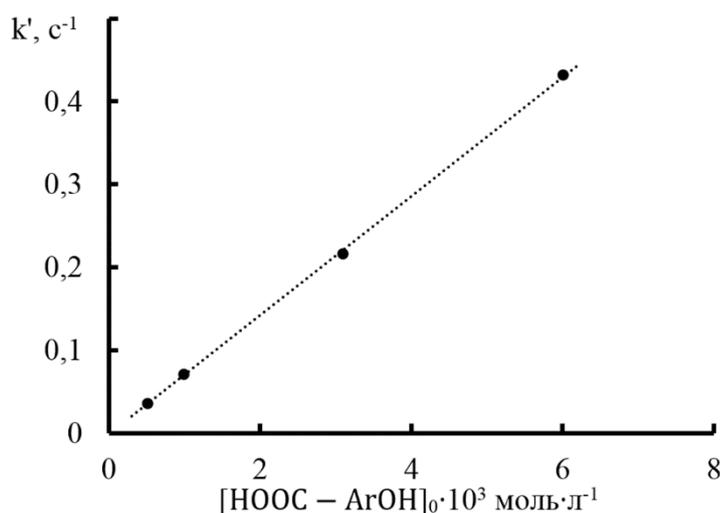


Начальный участок ХЛ-кривой (рис.2а) спрямляется (рис. 2б) в полулогарифмических координатах кинетического уравнения первого порядка [9]:

$$\ln \sqrt{\frac{I_0}{I}} = k_7 [\text{HOOC} - \text{ArOH}]_0 \cdot t, \quad (5)$$

где  $k_7 [\text{HOOC} - \text{ArOH}]_0 = k'$  – угловой параметр линейной зависимости (5), равный константе скорости реакции первого порядка,  $\text{с}^{-1}$ ;  $[\text{HOOC} - \text{ArOH}]_0$  – начальная концентрация фенолокислоты,  $\text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$ ;  $t$  – время,  $\text{с}$ .

Величина  $k'$  полученных анаморфоз пропорциональна начальной концентрации флавоноида (рис. 3), что позволяет рассчитать значение  $k_7$  с использованием линейного регрессионного анализа в системе Statistica Demo 6.0.



Р и с. 3. Определение константы скорости реакции  $k_7$  из зависимости углового параметра ( $k'$ ) линейных анаморфоз (2б) от начальной концентрации  $\alpha$ -резорциловой кислоты  $[\text{HOOC} - \text{ArOH}]_0$

Представленный метод расчета констант  $k_7$  [10] весьма удобен, поскольку позволяет исключить влияние на кинетику реакции продуктов превращения кислот, а также не требует знания величины константы скорости  $k_6$ .

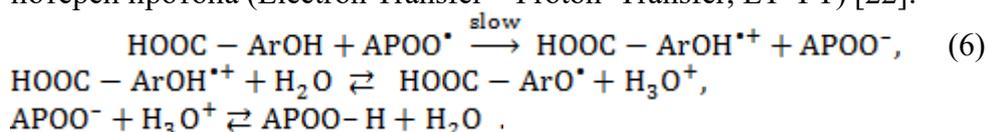
Анализ полученных констант  $k_7$  (табл.), которые являются характеристикой АРА флавоноидов, показал, что наиболее активны в реакции с пероксирадикалами  $\text{APOO}^{\bullet}$  ди- и тригидроксibenзойные кислоты – гентизиновая, пирокатеховая и сиреневая кислоты. Снижение числа фенольных  $\text{OH}$  групп в молекуле кислоты приводит к уменьшению величины  $k_7$ .

Т а б л и ц а

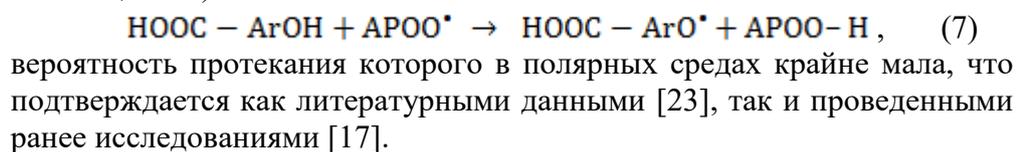
Экспериментальные значения констант  $k_7$  реакции  $\text{HOOC-ArOH}$  с  $\text{APOO}^*$  в солянокислом буфере с  $pH=2$  при  $T = 323 \text{ K}$ , а также расчетные величины потенциалов ионизации ( $PI$ ) и прочностей наиболее слабых  $\text{O-H}$  связей ( $D_{\text{O-H}}$ ) молекул фенольных кислот.

Соединение	$k_7, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$PI, \text{эВ}$	$D_{\text{O-H}}, \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$
1	$(0.32 \pm 0.01) \cdot 10^2$	6.48	382
2	$(0.82 \pm 0.03) \cdot 10^2$	6.29	381
3	$(0.17 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.23	372
4	$(0.27 \pm 0.01) \cdot 10^2$	6.53	353
5	$(0.12 \pm 0.01) \cdot 10^2$	6.62	359
6	$(0.26 \pm 0.01) \cdot 10^2$	6.54	355
7	$(0.34 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.13	337
8	$(0.38 \pm 0.02) \cdot 10^2$	6.43	366
9	$(0.58 \pm 0.02) \cdot 10^2$	6.35	363
10	$(0.95 \pm 0.04) \cdot 10^3$	5.96	327
11	$(0.42 \pm 0.02) \cdot 10^2$	6.40	358
12	$(0.11 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.28	326
13	$(0.72 \pm 0.03) \cdot 10^2$	6.31	353
14	$(0.29 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.16	342
15	$(0.29 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.16	314
16	$(0.16 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.25	330
17	$(0.42 \pm 0.02) \cdot 10^3$	6.10	328
18	$(0.23 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.20	328
19	$(0.26 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.18	328
20	$(0.14 \pm 0.01) \cdot 10^3$	6.25	374

В сильно кислых средах присутствуют только молекулярные формы  $\text{HOOC-ArOH}$ , которые могут дезактивировать  $\text{APOO}^*$  по механизму последовательного переноса электрона с последующей потерей протона (Electron Transfer – Proton Transfer, ET–PT) [22]:



Возможен также механизм переноса атома H (Hydrogen Atom Transfer, HAT)



Непосредственно идентифицировать, какой из двух предложенных механизмов ЕТ-РТ или НАТ определяет скорость реакции в целом крайне сложно, поскольку стехиометрия реакции одинакова. Одним из способов косвенного определения является установление корреляционных зависимостей между реакционной способностью вещества и его структурными параметрами.

Квантово-химическим дескриптором, связанным с реализацией механизма ЕТ-РТ (реакция 6) является потенциал ионизации молекулы фенольной кислоты, а с НАТ (реакция 7) – энергия гомолитического разрыва (прочность) наиболее слабой О–Н связи.

$$PI = H_{\text{HOOC-ArOH}^{\bullet+}} - H_{\text{HOOC-ArOH}} \quad (8)$$

где  $H_{\text{HOOC-ArOH}^{\bullet+}}$ ,  $H_{\text{HOOC-ArOH}}$  – полные энтальпии катион-радикала и молекулы фенолокислоты соответственно.

$$D_{\text{O-H}} = (H_{\text{HOOC-ArO}^{\bullet}} + H_{\text{H}}) - H_{\text{HOOC-ArOH}} \quad (9)$$

где  $H_{\text{HOOC-ArO}^{\bullet}}$ ,  $H_{\text{HOOC-ArOH}}$  – полные энтальпии радикала и молекулы фенольной кислоты соответственно;  $H_{\text{H}}$  – полная энтальпия атома водорода (в воде  $H_{\text{H}} = -1312.547837$  кДж·моль<sup>-1</sup>).

Величины  $PI$  и  $D_{\text{O-H}}$ , рассчитанные по уравнениям (8) и (9) представлены в таблице. Анализ связи «дескриптор – активность» показал, что более выражена зависимость АРА ( $\ln k_7$ ) от потенциала ионизации молекулы кислоты с коэффициентом корреляции  $r = 0.990$  (уравнение 10), чем от прочности О–Н связи (с коэффициентом корреляции  $r = 0.631$ ).

$$\ln k_7 = (47.0 \pm 1.4) - (6.73 \pm 0.21) \cdot 10^{-2} PI,$$

$$n = 20; r = 0.991; r^2 = 0.982; F = 980; p < 0.00000; S_{\text{est}} = 0.16 \quad (10)$$

где  $n$  – число опытов;  $r$  – коэффициент корреляции;  $r^2$  – коэффициент детерминации;  $F$  – критерий Фишера проверки значимости линейной регрессии;  $p$  – уровень значимости, при котором может быть принята нуль-гипотеза (о равенстве нулю истинного углового коэффициента уравнения регрессии);  $S_{\text{est}}$  – стандартная ошибка оценки (или стандартное отклонение ошибок предсказания) является мерой точности величин, предсказанных по предложенной модели. Статистические показатели рассчитаны в системе Statistica Demo 6.0.

Изменения в потенциале ионизации молекул фенолокислот приводят к соответствующим изменениям в их реакционной способности по отношению к  $\text{APOO}^{\bullet}$  в полярных средах. Наличие в молекуле одной электронодонорной фенольной ОН группы обуславливает к низким потенциалы ионизации частиц, что проявляется в невысоких величинах  $k_7$  для моногидроксibenзойных кислот (соединения **1**, **2**, **4–6**). Замена электроноакцепторной карбоксильной группы на сложноэфирную группу у эфиров приводит к повышению их

*PI* и АРА (соединения **3**, **6**, **9**, **18**, **19**). Увеличение числа гидроксигрупп в молекулах фенолкарбоновых кислот способствует повышению их реакционной способности в ряду: моно- < ди- < тригидроксибензойные кислоты. Среди дигидроксибензойных кислот наиболее активны в реакции с пероксирадикалом пирокатеховая и гентизиновая и кислоты. Тригидроксибензойные кислоты закономерно проявили наиболее выраженные антирадикальные свойства (соединения **15–20**). Причем эфиры галловой кислоты (**18**, **19**) более активны, чем соответствующая кислота (**16**).

С ростом потенциалов ионизации молекул  $\text{HOOC} - \text{ArOH}$  реакционная способность антиоксидантов закономерно падает (рис. 4а), что обусловлено с точки зрения реализации механизма ET-PT замедлением переноса электрона с иона на радикал.

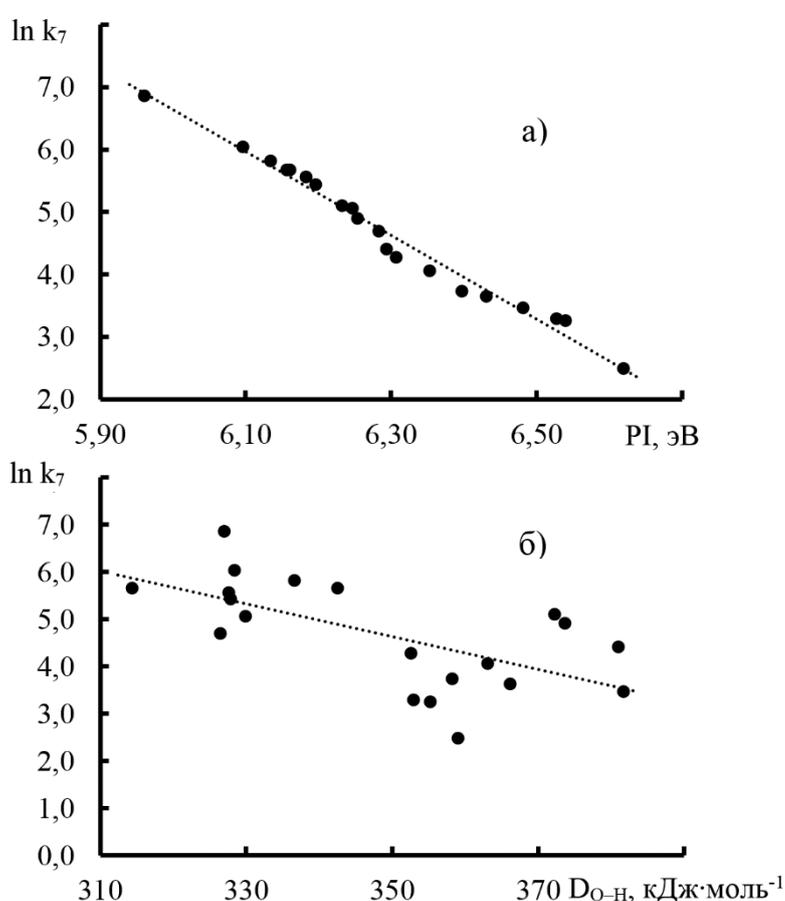


Рис. 4. Линейная однофакторная регрессионная зависимость АРА ( $\ln k_7$ ) гидроксибензойных кислот от потенциалов ионизации ( $PI$ ) (а) и прочностей наиболее слабых О-Н связей ( $D_{O-H}$ ) их молекул (б)

При этом по зависимости  $\ln k_7$  от  $D_{O-H}$  видно (рис. 4б), что влияние прочности О-Н связи как дескриптора молекулярной структуры, определяющего механизм НАТ, явно ниже, а значит ЕТ-РТ можно считать, по-видимому, доминирующим механизмом реакции  $\text{HOOC} - \text{ArOH}$  с  $\text{APOO}^\bullet$  в полярных неионизирующих средах.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе природных гидроксibenзойных кислот как антиоксидантов необходимо проводить целенаправленный подбор молекулярных дескрипторов, связанных с механизмом их действия в реакции со свободными радикалами. Полученная количественная связь «дескриптор – активность» представляет собой не только готовое полуэмпирическое однофакторное уравнение для подбора эффективных акцепторов радикалов, но и является основой скрининга антирадикальной активности фенолоксилов и их производных в реакции с пероксирадикалами в водных средах.

**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. Shahin A., Mehrshad M., Sahar R., Noushin M. Structure-activity relationship of the radical scavenging activities of some natural antioxidants based on the graph of atomic orbitals // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1191. P. 165–174.
2. Žuvela P., David J., Yang X., Huang D., Wong M.W. Non-Linear Quantitative Structure – Activity Relationships Modelling, Mechanistic Study and In-Silico Design of Flavonoids as Potent Antioxidants // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, № 9. P. 2328–2348.
3. Miličević A. The relationship between antioxidant activity, first electrochemical oxidation potential, and spin population of flavonoid radicals // Arh. Hig. Rada Toksikol. 2019. Vol. 70. P. 134-139.
4. Medina M.E., Galano A., Trigos Á. Scavenging Ability of Homogentisic Acid and Ergosterol toward Free Radicals Derived from Ethanol Consumption // J. Phys. Chem. B. 2018. Vol. 122, № 30. P. 7514–7521.

5. Pérez-González A., Galano A., Alvarez-Idaboy J.R. Dihydroxybenzoic acids as free radical scavengers: mechanisms, kinetics, and trends in activity // *New J. Chem.* 2014. V. 38. P. 2639–2652.
6. Перевозкина М.Г. Тестирование антиоксидантной активности полифункциональных соединений кинетическими методами: монография. Новосибирск: СибАК, 2014. 240 с.
7. Vermerris W., Nicolson R. *Phenolic Compound Biochemistry*. Dodrecht: Springer, 2006. 276 p.
8. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. Л.: Химия, 1991. 432 с.
9. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Burlington: Elsevier Science, 2003. 608 p.
10. Шляпинтох В.Я., Карпухин О.Н., Постников Л.М., Захаров И.П., Вичутинский А.А., Цепалов В.Ф. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. М.: Наука, 1966. 300 с.
11. Stefek M., Kyselova Z., Rackova L., Krizanova L. Oxidative modification of rat eye lens proteins by peroxy radicals in vitro: Protection by the chain breaking antioxidants stobadine and Trolox // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005. Vol. 1741. P. 183–190.
12. Rackova L., Stefek M., Majekova M. Structural aspects of antioxidant activity of substituted pyridoindoles // *Redox Report*. 2002. Vol. 7. P. 207–214.
13. Беляков В.А., Васильев Р.Ф., Федорова Г.Ф. Кинетика оксигемилюминесценции и ее использование для анализа антиоксидантов // *Кинетика и катализ*. 2004. Т. 45. № 3. С. 355–362.
14. Южаков В.И., Пащенко В.З. Спектрально-люминесцентные свойства этанольных растворов родамина 6Ж при пикосекундном возбуждении // *Квантовая электроника*. 1980. Т. 7. № 3. P. 613–616.
15. 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.
16. Weinberg D.R., Gagliardi C.J., Hull J.F., Murphy C.F., Kent C.A., Westlake B., Paul A., Ess D.H., McCafferty G.D., Meyer T.J. Proton-Coupled Electron Transfer // *Chem Rev.* 2007. Vol. 107. № 11. P. 5004.
  17. Belaya N.I., Belyi A.V., Zarechnaya O.M., Scherbakov I.N., Doroshkevich V.S. Transition State Structure and Mechanism of the Reaction of Hydroxybenzenes with N-Centered Radical in Non-Ionizing Media // *Russian Journal of General Chemistry.* 2018. Vol. 88. № 7. P. 1351–3262.
  18. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. № 8. P. 2999–3092.
  19. Вепринцев Т.Л., Наумов В.В., Трофимов А.В. Особенности термической хемилюминесценции 2,2'-азодиизобутиронитрила // Бутлеровские сообщения. 2011. Т. 25. № 5. С. 96–100.
  20. Васильев Р.Ф., Вепринцев Т.Л., Долматова Л.С., Наумов В.В., Трофимов А.В., Цаплев Ю.Б. Кинетика окси-хемилюминесценции этилбензола в присутствии антиоксидантов из тканей морского беспозвоночного *Eupentacta fraudatrix*. Оценка содержания и реакционной способности природных антиоксидантов // *Кинетика и катализ.* 2014. Т. 55. № 2. С. 157–162.
  21. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.
  22. Litwinienko G., Ingold K. U. Solvent Effects on the Rates and Mechanisms of Reaction of Phenols with Free Radicals // *Acc. Chem. Res.* 2007. Vol. 40. № 3. P. 222–230.
  23. Mazzone G., Russo N., Toscano M. Antioxidant properties comparative study of natural hydroxycinnamic acids and structurally modified derivatives: Computational insights // *Comput. Theor. Chem.* 2016. V. 1077. P. 39–47.

*Об авторах:*

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

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

ДОРОШКЕВИЧ Виктор Сергеевич – ассистент кафедры биохимии и органической химии химического факультета ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», e-mail: vikdor@mail.ru

**REACTIONS OF HYDROXIBENZOIC ACIDS WITH 2-AMIDINOPROPAN-2-PEROXYL IN ACID MEDIA**

**A.V. Belyi, N.I. Belaya, V.S. Doroshkevich**

Donetsk National University, Donetsk

The reactivity of hydroxybenzoic acids in the reaction with 2-amidinopropane-2-peroxyl radicals generated by thermal decomposition of azoinitiator 2,2'-azobis(2-amidinopropane)dihydrochloride in phosphate buffer at pH = 2 was determined using chemiluminescence method. The relationship between the molecular acid descriptors, associated with the mechanism of their antiradical action, and antiradical activity in the form of a semi-empirical linear one-factor equation was established. The obtained "descriptor–activity" relationship can be used as a basis for predicting the antiradical properties of phenolic acids and similar structures in aqueous media.

**Keywords:** antiradical activity, peroxyradical, hydroxybenzoic acid, antioxidant.