

УДК 547.22:541.127

DOI: 10.20535/1810-0546.2016.3.66527

О.В. Смирнова, І.В. Єфімова

Інститут фізико-органічної хімії і вуглекімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ, Україна

РАДИКАЛЬНО-ЛАНЦЮГОВЕ ОКИСНЕННЯ КУМОЛУ ЗА НАЯВНОСТІ РІЗНИХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИХ СИСТЕМ, ЩО МІСТЯТЬ АНІОН-РАДИКАЛ КИСНЮ

Background. In most publications on the problems associated with reactive oxygen species, highlights their destructive effect on the membranes, nucleic acids and proteins. But many researchers overlooked the vast array of data showing the absolute necessity of reactive oxygen to vital processes. So many empirical data are in conflict with established in classical biochemistry scheme in which reactive oxygen species are seen only as hyperactive chemical particles that can disrupt normal harmonious progress of biochemical processes. In this regard, the study of superoxide anion role in the radical-chain oxidation processes is important, where its function as mediator remains virtually unexplored.

Objective. The aim is to research the process of initiated cumene oxidation in the presence of different supramolecular systems containing anion radical oxygen.

Methods. The paper used the equilibrium solutions of supramolecular complexes KO_2^* -crown-ether, for which balance achieving time was estimated by measuring the electrical conductivity. The cumene oxidation kinetics in the presence of oxygen radical anion was monitored by gas volumetric method. To study the influence of the cation nature on the experimental mixture oxidation, we used various crown ethers to form supramolecular systems KO_2^* -crown in DMSO.

Results. It was stated that effectiveness of the complex action depends on the crown-ether nature, which allows choosing the most optimal system for the inhibiting mixture preparation.

Conclusions. Our studies allow choosing the best mode and the complex structure – a source of oxygen anion radical, depending on the objectives and goals of the experiment. The received data can have significant value in studying the role of reactive oxygen species in biochemical processes.

Keywords: radical-chain oxidation; inhibitor; superoxide anion.

Вступ

Реакції за участю кисню становлять значну частину процесів, що відбуваються в природі. Поряд зі “звичайним” киснем існує низка його активних форм – синглетний кисень, пероксирадикали, супероксид-аніони тощо, які порівняно з ним надзвичайно реакційноздатні. Інтерес до активних форм кисню (АФК) і реакцій за їх участю, а також до антиоксидантів, що блокують ці реакції, останнім часом значно посилюється, оскільки саме з АФК пов’язують розвиток у людини широкого спектра хронічних захворювань. У більшості публікацій щодо проблем, пов’язаних з АФК, підкреслюється їх деструктивна дія на мембрани, нуклеїнові кислоти і білки [1–4]. Але поза увагою багатьох дослідників залишається величезний масив даних, що свідчать про абсолютну необхідність АФК для процесів життєдіяльності [5, 6]. Так, при пониженому вмісті в атмосфері аніон-радикала кисню тварини і люди хворіють, а за тривалої його відсутності гинуть. А отже, висока реакційна здатність супероксид-аніона (O_2^-) може грати не тільки негативну, але й позитивну роль, забезпечуючи захисну реакцію

організму від зовнішніх впливів (інгібування фагоцитозу). Залишаються нез’ясованими причини високої терапевтичної ефективності таких сильних оксидантів, як озон, перекис водню і аніон-радикал кисню за майже повної відсутності побічних ефектів. Важливу роль в організмі відіграють реакції супероксид-аніона з біологічно активними субстратами різної природи (вітаміни А, Е, К, С, феноли, хінони) [7, 8]. У зв’язку з цим особливого значення набуває антиоксидантне регулювання окиснювальних процесів, що зумовлене здатністю інгібіторів знешкоджувати руйнівну дію проміжних продуктів окиснювальних процесів – перекисних сполук і радикалів.

Отже, численні емпіричні дані входять у суперечність зі сформованою в класичній біохімії схемою, в рамках якої АФК бачаться лише як надактивні хімічні частинки, які можуть порушувати стрункий перебіг нормальних біохімічних процесів. У зв’язку з цим актуального значення набуває вивчення ролі супероксид-аніона у процесах радикально-ланцюгового окиснення, де його функція як медіатора залишається практично не дослідженою.

Постановка задачі

Метою роботи є вивчення ролі супероксид-аніона у процесах радикально-ланцюгового окиснення кумолу, а також дослідження впливу структури краун-ефірів на кінетику окиснення кумолу за наявності супрамолекулярних систем KO_2^* -краун-ефір, що містять аніон-радикал кисню. Як модельну систему було вибрано ініційоване азодіізобутиронітрилом (АІБН) рідкофазове окиснення кумолу, для якого всі елементарні стадії досконало вивчені. Реакційним середовищем слугував диметилсульфоксид, у якому добре розчиняються всі компоненти досліджуваної суміші, що забезпечує найбільш коректне дослідження закономірностей цієї реакції вже за участю аніон-радикала кисню в гомофазових умовах.

Експериментальна частина

Супероксид-аніон отримували в середовищі диметилсульфоксиду за реакцією комплексоутворення супероксиду калію (KO_2) з краун-ефірами, описаною в [9, 10].

У роботі використовувалися АІБН, хлорбензол, кумол (ІПБ), диметилсульфоксид (ДМСО), очищені за методиками, описаними в [11]; краун-поліефіри у вигляді комплексу з ацетонітрилом були очищені згідно з [12].

За кінетикою окиснення спостерігали газоволюмометрично, вимірюючи кількість поглиненого кисню за постійної температури 75°C і постійного парціального тиску кисню 760 мм. рт. ст. на установці, описаній у [13]. Дослідження проводилося в кінетичній області, де швидкість реакції не залежить від швидкості перемішування. За кінетичними кривими графічно визначали величину періоду індукції екстраполяцією прямолінійних ділянок кінетичної кривої до їх перетину, потім з точки перетину опускали перпендикуляр на вісь абсцис і визначали значення періоду індукції як величину відрізка, що відсікається на осі часу. Концентрація кумолу в реакційній суміші становила $3,59$ моль/л, АІБН – $2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

Отримані результати і їх обговорення

Одним зі способів одержання супероксид-аніона є реакція комплексоутворення супероксиду калію з краун-ефірами (рис. 1).

Утворений таким чином аніон-радикал кисню в середовищі ДМСО є досить стабільним, що підтверджується електрохімічним досліджен-

ням отриманих систем. У роботі використані рівноважні розчини, для яких час досягнення рівноваги оцінювався методом вимірювання електропровідності (рис. 2). Як видно з рис. 2, час отримання розчинів із рівноважними концентраціями для різних краунів різних, при цьому кінетичні закономірності процесу зберігаються. Тому після встановлення рівноваги розчини KO_2 з краун-ефірами можна використовувати як найбільш оптимальне джерело аніон-радикала кисню.

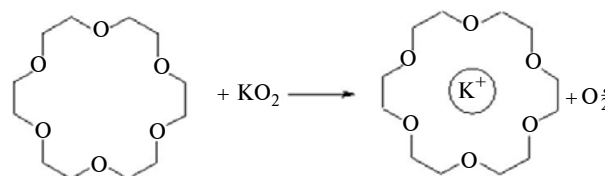


Рис. 1. Реакція комплексоутворення KO_2 з 18-краун-6-поліефіром

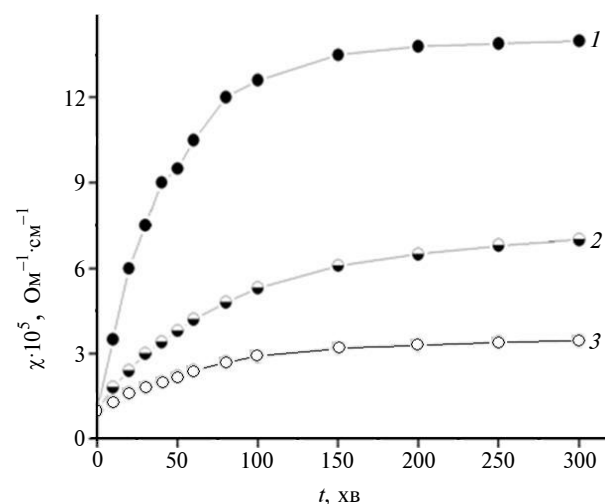


Рис. 2. Залежність питомої електропровідності χ від часу взаємодії KO_2 з краун-поліефірами: 1 – дибензо-24-краун-8, 2 – бензо-15-краун-5, 3 – 18-краун-6; $[\text{KO}_2^*$ -краун-поліефір] = $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ДМСО, 25°C

У [14, 15] показано, що в реакції ініційованого окиснення кумолу при введенні комплексів KO_2 із краун-ефірами в систему кумол–ініціатор має місце інгібуючий ефект, величина якого залежить як від концентрації ініціатора, так і від концентрації доданого комплексу. Окремими дослідженнями показано, що введення одного краун-ефіру в кількості, рівній його вмісту в комплексі, що додається, не викликає інгібуючого ефекту.

Висновок про інгібуючу дію O_2^* у досліджуваному процесі підтверджено введенням у

реакційну суміш пропілброміду. Такий вибір продиктовано відомою з літератури реакцією алкілгалогенідів з аніон-радикалом, що протікає досить швидко [16]. При цьому спостерігається перетворення KO_2 на KBr (крім випадків впливу яких-небудь побічних взаємодій в умовах експерименту), а $\text{O}_2^{\cdot -}$ витрачається практично повністю.

Отже, в процесі проведення експерименту за наявності пропілброміду нами встановлено:

- якщо вводити вказаний реагент усередині реакції (рис. 3), то швидкість окиснення зменшується неістотно;
- якщо пропілбромід вводити у реакційну суміш у початковий момент, то спостерігається повна відсутність періоду індукції.

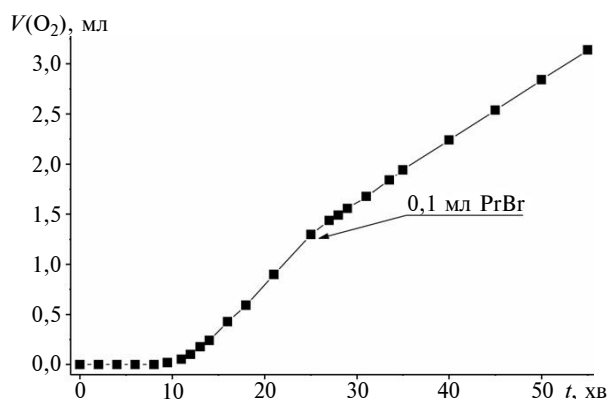


Рис. 3. Кінетична крива окиснення кумолу за наявності системи KO_2^* 18-краун-6 при введенні 0,1 мл PrBr усередині процесу окиснення, $[\text{KO}_2^*$ 18-краун-6] = $5,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{AIBN}] = 2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{PrBr}] = 5,20 \cdot 10^{-2}$ моль/л, ДМСО, 75 °С

Таким чином, за умови, коли $\text{O}_2^{\cdot -}$ у системі витрачений, періоду індукції немає. Сам факт пригнічення супероксидом радикально-ланцюгового окиснення має не тільки суттєве значення при вивченні ролі активних форм кисню в біохімічних і хімічних процесах, які відбуваються за участю аніон-радикала кисню, але й принципово важливий при вирішенні питання про механізм дії поліфункціональних антиоксидантів — інгібіторів радикально-ланцюгових перетворень, тому що вони самі взаємодіють із киснем і його активними формами.

З метою дослідження впливу природи катіона на процес окиснення кумолу за наявності аніон-радикала кисню нами використано різні краун-ефіри для утворення супрамолекулярної системи KO_2^* краун у середовищі ДМСО. На

рис. 4 зображено кінетичні криві окиснення кумолу за наявності різних супрамолекулярних систем, взятих в однаковій кількості. Як видно з рисунка, найбільш виражену інгібуючу дію має система KO_2^* бензо-15-краун-5, а період індукції становить 8 хв. Також доволі високу антиоксидантну ефективність має система KO_2^* 18-краун-6, період індукції становить 7 хв. Супрамолекулярна система KO_2^* дибензо-24-краун-8 має слабку інгібуючу дію в процесі окиснення кумолу, період індукції становить 3 хв.

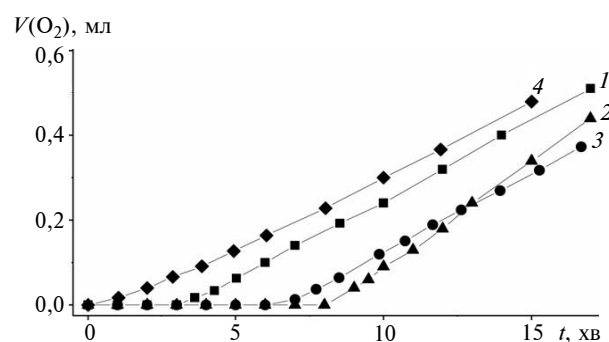


Рис. 4. Ініційоване АІБН окиснення кумолу за наявності різних супрамолекулярних систем: 1 — KO_2^* дибензо-24-краун-8, 2 — KO_2^* бензо-15-краун-5, 3 — KO_2^* 18-краун-6, 4 — за їх відсутності; $[\text{KO}_2^*$ краун] = $5,00 \times 10^{-2}$ моль/л, $[\text{AIBN}] = 2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, ДМСО, 65 °С

Отримані кінетичні залежності (див. рис. 4) показують, що ефективність дії комплексу залежить від природи краун-ефіру, і дають змогу вибрати оптимальну систему для готування інгібуючої суміші. Слід відзначити той факт, що в експерименті окиснення кумолу за наявності аніон-радикала кисню, отриманого реакцією KO_2 з краун-ефірами різного типу, використані рівноважні розчини, час досягнення рівноваги оцінювався аналогічно одержанню O_2 за реакцією KO_2 з 18-краун-6 методом вимірювання електропровідності. Показано, що заміна крауну в складі супрамолекулярного комплексу не змінює характер кінетичної кривої — в усіх випадках має місце ефект гальмування процесу, але величина періоду індукції визначається не тільки концентрацією комплексу [15]. Отримані залежності (див. рис. 4) свідчать про те, що ефективність дії комплексу пов'язана і з природою краун-поліефіру.

Висновки

Показано, що супрамолекулярні системи з аніон-радикалом кисню проявляють інгібуючу

дію в процесах радикально-ланцюгового окиснення. Ефект гальмування залежить від структури краун-полієфіру в складі комплексу. Найефективнішу антиоксидантну дію мають системи KO_2^* -бензо-15-краун-5 та KO_2^* -18-краун-6.

Результати проведеної роботи є перспективними з точки зору експериментального підтвердження участі аніон-радикала кисню

як медіатора в процесах радикально-ланцюгового окиснення. Отримані дані є частиною фундаментальних досліджень, мета яких — вивчення ролі активних форм кисню в біохімічних процесах, а також розуміння механізму перебігу багатьох патологічних станів, що зумовлені вільнорадикальним окисненням.

Список літератури

1. *Turrens J.F.* Mitochondrial formation of reactive oxygen species // *J. Physiology.* — 2003. — **552**. — P. 335–344.
2. *Wang S.Y., Jiao H.J.* Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals, and singlet oxygen // *Agric. Food Chem.* — 2000. — **48**, № 11. — P. 5677–5684.
3. *Nimse S.B., Pal D.* Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // *RSC Adv.* — 2015. — **5**. — P. 27986–28006.
4. *Kumar S., Kumar D.* Antioxidant and free radical scavenging activities of edible weeds // *African J. Food Agric.* — 2009. — **9**, № 5. — P. 1174–1190.
5. *Fotia M.C., Amorati R.* Non-phenolic radical-trapping antioxidants // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2009. — **61**. — P. 1435–1448.
6. *Li J., Zhang M., Zheng T.* The in vitro antioxidant activity of lotus germ oil from supercritical fluid carbon dioxide extraction // *Food Chem.* — 2009. — **115**. — P. 939–944.
7. *Sawai Y., Moon J.-H.* NMR analytical approach to clarify the molecular mechanisms of the antioxidative and radical-scavenging activities of antioxidants in tea using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl // *J. Agric. Food Chem.* — 2000. — **48**, № 12. — P. 6247–6253.
8. *MacDonald-Wicks L.K., Wood L.G., Garg M.L.* Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: a review // *J. Sci. Food Agric.* — 2006. — **86**. — P. 2046–2056.
9. *Takeda Y., Ohyagi Y., Akabori S.* Behavior of benzo-18-crown-6 complexes with alkali metal ions in various nonaqueous solvents // *Bull. Chem. Soc. Jap.* — 1984. — **57**, № 12. — P. 3381–3385.
10. *A study of superoxide reactivity. Reaction of potassium superoxide with alkyl halides and tosylates / C.-I. Chern, R. di Cosimo, R. de Jesus, J. San Filippo // J. Amer. Chem. Soc.* — 1978. — **100**, № 23. — P. 7317–7327.
11. *Wilfred L.F. Armarego, Christina L.L. Chai.* Purification of Laboratory Chemicals. — Elsevier Science, 2003. — 608 p.
12. *Хираока М.* Краун-соединения. Свойства и применение. — М.: Мир, 1986. — 363 с.
13. *Эмануэль Н.М., Заиков Г.Е., Майзус З.К.* Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений. — М.: Наука, 1973. — 297 с.
14. *Ефимова И.В., Помещенко А.И., Опейда И.А.* Реакции O_2^- -содержащих супрамолекул с алкилгалогенидами // *Журнал общей химии.* — 2004. — **74**, вып. 7. — С. 1100–1104.
15. *Смирнова О.В., Ефимова И.В., Опейда И.А.* О совместном действии антиоксидантов фенольного типа и супероксид-аниона в реакциях окисления // *Журнал общей химии.* — 2009. — **79**, № 10. — С. 1688–1691.
16. *Matsumoto S., Sugimoto H., Sawyer D.T.* Formation of reactive intermediates [ROOOOR] from the addition of superoxide ion (O_2^-) to CCl_4 , CF_3CCl_3 , PhCCl_3 , PhC(O)Cl , *n*-BuBr, and *n*-BuCl in acetonitrile // *Chem. Res. Toxicol.* — 1988. — **1**, № 1. — P. 19–21.

References

1. J.F. Turrens, "Mitochondrial formation of reactive oxygen species", *J. Physiology*, vol. 552, pp. 335–344, 2003.
2. S.Y. Wang and H.J. Jiao, "Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals, and singlet oxygen", *Agric. Food Chem.*, vol. 48, no. 11, pp. 5677–5684, 2000.
3. S.B. Nimse and D. Pal, "Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms", *RSC Adv.*, vol. 5, pp. 27986–28006, 2015.
4. S. Kumar and D. Kumar, "Antioxidant and free radical scavenging activities of edible weeds", *African J. Food Agric.*, vol. 9, no. 5, pp. 1174–1190, 2009.
5. M.C. Fotia and R. Amorati, "Non-phenolic radical-trapping antioxidants", *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 61, pp. 1435–1448, 2009.

6. J. Li *et al.*, "The in vitro antioxidant activity of lotus germ oil from supercritical fluid carbon dioxide extraction", *Food Chem.*, vol. 115, pp. 939–944, 2009.
7. Y. Sawai and J.-H. Moon, "NMR analytical approach to clarify the molecular mechanisms of the antioxidative and radical-scavenging activities of antioxidants in tea using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl", *J. Agric. Food Chem.*, vol. 48, no. 12, pp. 6247–6253, 2000.
8. L.K. MacDonald-Wicks *et al.*, "Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: a review", *J. Sci. Food Agric.*, vol. 86, pp. 2046–2056, 2006.
9. Y. Takeda *et al.*, "Behavior of benzo-18-crown-6 complexes with alkali metal ions in various nonaqueous solvents", *Bull. Chem. Soc. Jap.*, vol. 57, no. 12, pp. 3381–3385, 1984.
10. C.-I. Chern *et al.*, "A study of superoxide reactivity. Reaction of potassium superoxide with alkyl halides and tosylates", *J. Amer. Chem. Soc.*, vol. 100, no. 23, pp. 7317–7327, 1978.
11. W.L.F. Armarego and Ch.L.L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*. Elsevier Science, 2003.
12. M. Khiraoka, *Crown-Compound. Properties and Application*. Moscow, USSR: Mir, 1986 (in Russian).
13. N.M. Emanuel' *et al.*, *The Role of Environment in the Radical Chain Oxidation Reactions of Organic Compounds*. Moscow, USSR: Nauka, 1973 (in Russian).
14. I.V. Efimova *et al.*, "Reactions (O₂⁻)-containing supramolecules with alkyl halides", *Zhurnal Obshchey Khimii*, vol. 74, no. 7, pp. 1100–1104, 2004 (in Russian).
15. O.V. Smirnova *et al.*, "On the joint action of phenolic antioxidants and superoxide ion in oxidation reactions", *Zhurnal Obshchey Khimii*, vol. 79, no. 10, pp. 1688–1691, 2009 (in Russian).
16. S. Matsumoto *et al.*, "Formation of reactive intermediates [ROOOOR] from the addition of superoxide ion (O₂⁻) to CCl₄, CF₃CCl₃, PhCCl₃, PhC(O)Cl, *n*-BuBr, and *n*-BuCl in acetonitrile", *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 1, no. 1, pp. 19–21, 1988.

О.В. Смирнова, І.В. Єфімова

РАДИКАЛЬНО-ЛАНЦЮГОВЕ ОКИСНЕННЯ КУМОЛУ ЗА НАЯВНОСТІ РІЗНИХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИХ СИСТЕМ, ЩО МІСТЯТЬ АНІОН-РАДИКАЛ КИСНЮ

Проблематика. У більшості публікацій з проблем, пов'язаних з активними формами кисню, підкреслюється їх деструктивна дія на мембрани, нуклеїнові кислоти і білки. Але поза увагою багатьох дослідників залишається величезний масив даних, що свідчать про абсолютну необхідність активних форм кисню для процесів життєдіяльності. Численні емпіричні дані входять у суперечність зі сформованою в класичній біохімії схемою, в рамках якої активні форми кисню бачаться лише як неактивні хімічні частинки, які можуть порушувати стрункий хід нормальних біохімічних процесів. Тому актуальним є вивчення ролі супероксид-аніона в процесах радикально-ланцюгового окиснення, де його функція як медіатора практично не досліджена.

Мета дослідження. Дослідження процесу ініційованого окиснення кумолу за наявності різних супрамолекулярних систем, що містять аніон-радикал кисню.

Методика реалізації. Використано рівноважні розчини супрамолекулярних комплексів KO₂*краун-ефір, для яких час досягнення рівноваги оцінювався методом вимірювання електропровідності. За кінетикою окиснення кумолу за наявності аніон-радикала кисню спостерігали газоволюмометрично. Для дослідження впливу природи катіона на процес окиснення дослідної суміші використано різні краун-ефіри для утворення супрамолекулярної системи KO₂*краун-ефір у середовищі ДМСО.

Результати дослідження. Встановлено, що ефективність дії комплексу KO₂*краун-ефір залежить від природи краун-ефіру, що дає змогу вибрати найбільш оптимальну систему для готування інгібуючої суміші.

Висновки. Проведені дослідження дають можливість вибрати оптимальний режим і структуру комплексу – джерела аніон-радикала кисню залежно від цілей експерименту. Отримані дані можуть мати суттєве значення при вивченні ролі активних форм кисню в біохімічних процесах.

Ключові слова: радикально-ланцюгове окиснення; інгібітор; супероксид-аніон.

О.В. Смирнова, И.В. Ефимова

РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОЕ ОКИСЛЕНИЕ КУМОЛА В ПРИСУТСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ АНИОН-РАДИКАЛ КИСЛОРОДА

Проблематика. В большинстве публикаций по проблемам, связанным с активными формами кислорода, подчеркивается их деструктивное действие на мембраны, нуклеиновые кислоты и белки. Но без внимания многих исследователей остается огромный массив данных, свидетельствующих об абсолютной необходимости активных форм кислорода для процессов жизнедеятельности. Многочисленные эмпирические данные входят в противоречие со сложившейся в классической биохимии схемой, в рамках которой активные формы кислорода видятся только как сверхактивные химические частицы, которые могут нарушать стройный ход нормальных биохимических процессов. В связи с этим актуальное значение приобретает изучение роли супероксид-аниона в процессах радикально-цепного окисления, где его функция как медиатора остается практически не исследованной.

Цель исследования. Исследование процесса иницированного окисления кумола в присутствии различных супрамолекулярных систем, содержащих анион-радикал кислорода.

Методика реалізації. Іспользовані рівноважні розчини супрамолекулярних комплексів KO_2^* краун-эфир, для котрих время досягнення рівноважя оцінювалось методом измерения електропровідності. За кінетикой окислення кумола в присутстві аніон-радикала кислорода следили газоволюмометрически. Для исследования влияния природы катиона на процесс окисления исследовательской смеси использованы различные краун-эфиры для образования супрамолекулярной системы KO_2^* краун-эфир в среде ДМСО.

Результаты исследования. Установлено, что эффективность действия комплекса зависит от природы краун-эфира, что позволяет выбрать наиболее оптимальную систему для приготовления ингибирующей смеси.

Выводы. Проведенные исследования позволяют выбрать оптимальный режим и структуру комплекса – источники анион-радикала кислорода в зависимости от задачи и целей эксперимента. Полученные данные могут иметь существенное значение при изучении роли активных форм кислорода в биохимических процессах.

Ключевые слова: радикально-цепное окисление; ингибитор; супероксид-анион.

Рекомендована Радою хіміко-
технологічного факультету
НТУУ "КПІ"

Надійшла до редакції
7 квітня 2016 року