

4-(1,3-Дифенилпиразол-4-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II м). А. Выход 63 %, т.пл. 176—177 °С. По данным [4] т.пл. 175—177 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.30–7.75 м (10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.82–8.00 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>5</sup>), 8.35 д (1H, H<sup>7</sup>, J=7.5 Гц), 9.17 д (1H, H<sup>6</sup>, J=7.5 Гц).

Найдено, %: С 74.69; Н 4.55; N 20.65. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>.  
Вычислено, %: С 74.75; Н 4.48; N 20.76.

Б. Выход 30 %, т.пл. 173—175 °С.

РЕЗЮМЕ. Розроблено метод синтезу важкодоступних 4-арил(гетарил)-заміщених імідазо[4,5-с]піридину — перспективних синтонів для отримання біологічно активних сполук шляхом дегідрування 4-арил(гетарил)-заміщених спінацеаміну та спінацину за допомогою персульфату амонію в м'яких умовах.

SUMMARY. The method of synthesis of 4-aryl(hetaryl)imidazo[4,5-c]pyridines by dehydrogenation of 4-aryl(hetaryl)spinaceamines and spinacines in the soft conditions is developed. The 4-aryl(hetaryl)imidazo[4,5-c]pyridines are perspective synthones for obtaine of biological active compounds.

Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк  
Донецкий национальный университет

1. Cain M., Guzman F., Cook J. et al. // Heterocycles. -1982. -**19**. -P. 1003.
2. Gautam R.K., Fujii S., Nishida M. et al. // J. Heterocyclic Chem. -1994. -**31**. -P. 453.
3. Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г., Ютилов Ю.М. // Журн. орган. химии. -2006. -**42**, № 4. -С. 560—563.
4. Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г., Завязкина Т.И. и др. // Там же. -2009. -**45**, № 8. -С. 1228—1231.
5. Девис Д., Перрет М. Свободные радикалы в органическом синтезе. -М.: Мир, 1980.
6. Сергучев Ю.А., Белецкая И.П. // Успехи химии. -1980. -**49**, № 12. -С. 2257—2285.
7. Minisci F. // Synthesis. -1973. -№ 1. -P. 1—24.
8. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н. // Журн. орган. химии. -1990. -**26**, № 3. -С. 683—685.
9. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н. // Там же. -1996. -**32**, № 7. -С. 1085—1088.
10. Stocker F.B., Fordice M.W., Larson J.K., Thorstenson J.H. // J. Org. Chem. -1966. -**31**. -P. 2380—2383.
11. Ютилов Ю.М., Абрамянц М.Г., Смоляр Н.Н. // Журн. орган. химии. -2001. -**37**, № 1. -С. 129—134.

Поступила 03.11.2009

УДК 544.431.7:544.773.32

Т.М. Івлєва, В.В. Моренко, А.М. Ніколаєвський

## ВПЛИВ ФЕНОЛЬНИХ АНТИОКСИДАНТІВ НА ОКИСНЕННЯ КУМОЛУ В ЕМУЛЬСІЇ

З метою отримання тестової моделі для оцінки антиоксидантної дії сполук у гетерогенних системах досліджено закономірності окиснення кумолу в емульсії. Визначено оптимальні умови окиснення. Досліджено дію ряду фенольних антиоксидантів на автоокиснення кумолу в водно-органічній системі. Встановлено, що в емульсії більш ефективними є антиоксиданти, які локалізовані переважно в органічній фазі. В цілому антиоксидантна дія фенолів в емульсії визначається їх розподілом між фазами системи, активністю в реакції з пероксидними радикалами субстрату, можливістю орієнтації на міжфазній поверхні, здатністю до реакцій непродуктивного витрачання.

ВСТУП. Емульсійні системи відіграють ключову роль у виробництві продуктів харчування, косметичних і фармацевтичних препаратів. Органічна основа таких продуктів може зазнавати окиснення під дією кисню повітря, світла, температури, внаслідок чого в емульсійних продуктах накопичуються неприємні на смак і запах, шкідливі для здоров'я людини речовини [1, 2]. Сповільнити та-

кі процеси можна шляхом введення спеціальних добавок — антиоксидантів, але, на жаль, досі не існує конкретних рекомендацій про те, які саме антиоксиданти і в якій кількості необхідно застосовувати для уповільнення процесів окиснення органічної складової емульсії. Багато досліджень у даному напрямі проводиться на прикладі реальних емульсій — майонези, маргарини, соуси і т.д.,

© Т.М. Івлєва, В.В. Моренко, А.М. Ніколаєвський, 2010

проте дослідження антиоксидантної активності сполук на таких системах ускладнюється присутністю різних супутніх компонентів, які можуть виступати в системі в якості анти- і прооксидантів, внаслідок чого може спостерігатися ефект синергізму або антагонізму антиоксидантної дії. Отже, речовина, яка ефективно гальмує окиснення в одній емульсійній системі, може бути абсолютно не ефективною в іншій. Тому доцільно дослідження антиоксидантної активності речовин в емульсії проводити на модельних системах. Кумол (ізопропілбензол) широко застосовують для оцінки антиоксидантної дії речовин у гомогенних системах, тому реакцію окиснення кумолу в емульсії можна використовувати в якості модельної і в гетерогенних системах. Метою даної роботи було визначити оптимальні умови окиснення модельної системи кумол—вода та дослідити антиоксидантну дію фенольних сполук в емульсії.

**ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.** Кумол очищали за методикою [3]. В якості водної фази застосовували дистильовану воду. Для збільшення стабільності емульсії кумолу у воді в систему додавали поверхнево-активні речовини (ПАР): додецилсульфат натрію (ДДС) і полівініловий спирт (ПВС). Концентрацію ПАР вимірювали в масових відсотках ( $W_{\text{ПАР}}$ ). ДДС піддавали очищенню за методикою [4], ПВС марки х.ч. використовували без додаткового очищення. Гідрохінон, пірокатехін,  $\alpha$ -нафтол, ванілінову кислоту, кверцетин очищали шляхом сублімації; іонол та його похідні, а також галову, протокатехову, бузкову, ферулову, кавову кислоти — багаторазовою перекристалізацією з етилового спирту або води з подальшим висушуванням у вакуумі.

Окиснення кумолу в емульсії киснем повітря проводили в емульсії типу вуглеводень—вода при співвідношенні фаз 1:3. Для забезпечення достатньо високих швидкостей окиснення кумолу експерименти проводили при підвищеній температурі ( $110^\circ\text{C}$ ) під тиском, для цього використовували автоклавну установку, схема якої представлена в роботі [5]. За кінетику процесу окиснення спостерігали за накопиченням пероксидних сполук (ПС), які аналізували за методикою [6]. Для порівняння закономірностей окиснення кумолу та антиоксидантної дії речовин у гомогенних і гетерогенних системах розраховували концентрацію ПС на об'єм вуглеводневої фази. Швидкість накопичення ПС ( $W_{\text{ПС}}$ ) визначали за тангенсом кута нахилу дотичних до початкових ділянок від-

повідних кінетичних кривих. Концентрацію антиоксидантів відносили до об'єму емульсії.

Коефіцієнт розподілу фенольних сполук ( $P_{\text{о/в}}$ ) розраховували за формулою:

$$P_{\text{о/в}} = \frac{[\text{PhOH}]_{\text{о}}}{[\text{PhOH}]_{\text{в}}},$$

де  $[\text{PhOH}]_{\text{о}}$  і  $[\text{PhOH}]_{\text{в}}$  — рівноважні концентрації фенольної сполуки в органічній і водній фазах відповідно [7].

Фенольні сполуки розчиняли в спорідненій фазі ( $\alpha$ -нафтол, іонол та його похідні — в кумолі; пірокатехін, гідрохінон, кверцетин, галову, кавову, протокатехову, ферулову, ванілінову і бузкову кислоти — у воді) в концентрації  $5 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Органічну і водну фази змішували в співвідношенні 1:3 і струшували протягом 30 хв до досягнення рівноваги розподілу при температурі ( $293 \pm 2$ ) К. Після розшарування фаз в органічній фазі визначали рівноважну концентрацію фенольної сполуки фотометричним методом. За різницею початкової і рівноважної концентрацій фенолу в органічній фазі обчислювали його рівноважну концентрацію у водній фазі. Фотометричне визначення концентрації фенольних сполук було засновано на їх взаємодії зі стабільним радикалом 2,2'-дифенілпікрілгідазилем [8]. Діаметр крапель кумолу в емульсіях визначався на оптичному мікроскопі МБІ-11 з використанням стандартизованого міліметра Ломо з мінімальним діленням  $10^{-5}$  м (ГОСТ 7513-55).

Відомо, що автоокиснення вуглеводнів як в емульсійних, так і в гомогенних системах протікає за радикально-ланцюговим механізмом [5, 9]. Швидкість окиснення кумолу в емульсії була вища, ніж у гомогенній системі (рис. 1), що, імовірно, пов'язано з появою поверхні поділу фаз і більш інтенсивним розпадом ПС на поверхні і, частково, в полярній водній фазі [9]. З підвищенням тиску ( $P$ ) до 8 ат швидкість окиснення кумолу зростала (рис. 1, 2) і далі істотно не змінювалась, що пов'язано зі збільшенням розчинності кисню у водній фазі з підвищенням  $P$  [5, 9]. Тобто при низькому тиску швидкість процесу лімітується розчиненням кисню у водній фазі, звідки він потрапляє до крапель вуглеводню, в яких відбувається окиснення. З підвищенням тиску концентрація розчиненого газу збільшується, при цьому зростає швидкість накопичення ПС. При деякому значенні  $P$  відбувається насичення системи киснем і процес окиснення відбувається в кінетично-

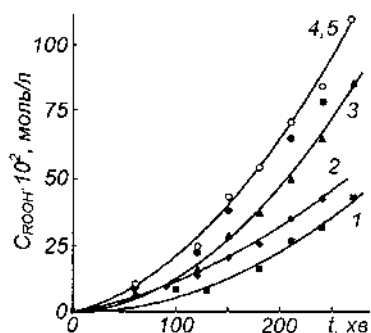


Рис. 1. Кінетичні криві накопичення пероксидних сполук при окисненні кумолу в гомогенній системі (1) і в емульсії (2–5) в залежності від тиску: 2 — 4 ат, 3 — 6, 4 — 8, 5 — 10 ат ( $W_{\text{пар}}=2\%$  мас.,  $T=383\text{ К}$ ).

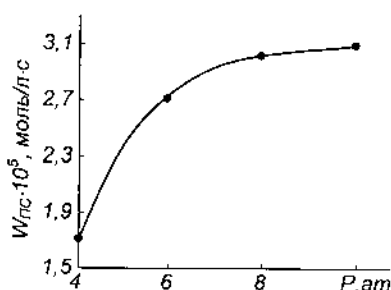


Рис. 2. Залежність швидкості окиснення кумолу у водній емульсії (1:3) від тиску ( $W_{\text{пар}}=2\%$  мас.,  $T=383\text{ К}$ ).

му режимі. За таких умов швидкість накопичення ПС не залежить від швидкості подачі кисню до системи (від 0.5 до 2.5 л/год) та від інтенсивності перемішування (з частотою від 30 до 80  $\text{хв}^{-1}$ ).

Додавання до емульсії ДДС у концентрації до 0.5 % мас. дещо збільшувало швидкість накопичення ПС у порівнянні з нестабілізованою емульсією, що пов'язано з отриманням у присутності емульгатора колоїдно-стабільної системи з більшою дисперсністю. Подальше зростання концентрації поверхнево-активної речовини (ПАР) до 3 % мас. істотно не впливало на швидкість окиснення кумолу в емульсії, а також не змінювало діаметр крапель кумолу, який склав 1–10 мкм. Заміна ДДС на високомолекулярний емульгатор — полівініловий спирт (ПВС), суттєво не впливала на швидкість окиснення кумолу в емульсії (рис. 3, а). Емульсія, яка стабілізована ПВС, мала приблизно такий же розмір крапель, що і в присутності ДДС, але час стабільності емульсії у присутності ПВС був значно менший. Оскільки при достатньо високій температурі проведення експерименту високомолекулярна ПАР була недостатньо

ефективним емульгатором [10], це і обмежило подальші дослідження в присутності ПВС.

Отже, дослідження закономірностей окиснення кумолу в емульсії дозволило визначити умови, за яких процес відбувається з максимальною швидкістю в кінетичному режимі. Далі на прикладі окиснення модельної системи кумол—вода (1:3) при 383 К і 8 ат, стабілізованій ДДС (2 % мас.), при швидкості подачі кисню до системи 2 л/год і інтенсивному перемішуванні було вивчено антиоксидантну дію ряду фенольних сполук (таблиця).

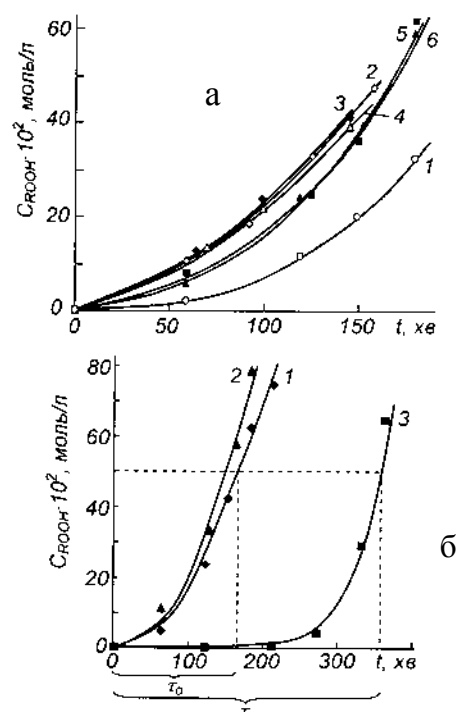


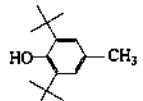
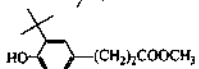
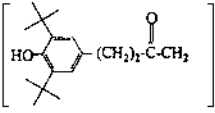
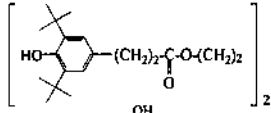



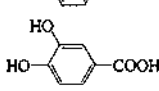
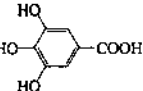
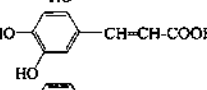
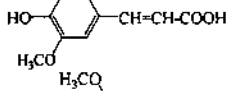
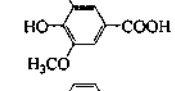
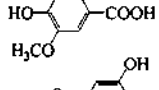
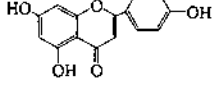
Рис. 3. Кінетичні криві накопичення пероксидних сполук при окисненні кумолу: а — в емульсії (1:3) при  $P=8\text{ ат}$  і  $T=383\text{ К}$ , стабілізованою ДДС при різних його концентраціях, % мас.: 1 — 0; 2 — 0.5; 3 — 1.0; 4 — 2.0; 5 — 3.0 і 6 — стабілізованою 2.0 % мас. ПВС; б — в емульсії без (1) і в присутності  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л протокатехової кислоти (2) та йоду (3) ( $W_{\text{пар}}=2\%$  мас.,  $T=383\text{ К}$ ,  $P=8\text{ ат}$ ).

На рис. 3, б наведено типові кінетичні криві накопичення ПС у присутності антиоксидантів. Видно, що ефективність інгібіторів окиснення в емульсії змінюється в широкому діапазоні: від повного інгібування процесу окиснення протягом декількох годин у випадку йоду до його прискорення у присутності протокатехової кислоти.

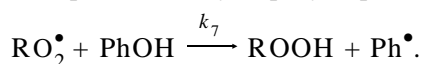
Як параметр, що характеризує антиоксидантну активність фенолів в емульсії, було обрано від-

ношення часу досягнення концентрації ПС 0.5 моль/л у присутності антиоксиданту ( $\tau$ ) до часу досягнення такого ж вмісту ПС за його відсутності ( $\tau_0$ ) –  $\tau/\tau_0$  (рис. 3, б).

**Параметри антиоксидантної дії фенольних сполук при окисненні кумолу в водній емульсії (1:3)** ( $C_{AO}=5 \cdot 10^{-4}$  моль/л,  $W_{\text{пар}}=2\%$  мас.,  $T=383\text{ К}$ ,  $P=8\text{ ат}$ )

Антиоксидант	Формула	$\tau/\tau_0$	$P_{o/v}$
Іонол		2.40	8.3
Фенозан-1		1.70	5.5
Фенозан-23		1.70	870
Фенозан-28		2.53	200
$\alpha$ -Нафтол		1.07	1.30
Гідрохінон		1.13	0.007
Пірокатехін		0.53	0.014
Протокатехова кислота		0.9	0.036
Галова кислота		1.13	0.006
Кавова кислота		0.93	0.085
Ферулова кислота		0.73	0.180
Бузкова кислота		0.60	0.011
Ванілінова кислота		0.80	0.020
Кверцетин		0.93	0.012

Дані по антиоксидантній активності фенольних сполук в емульсії представлені в таблиці. Гальмуюча дія фенольних антиоксидантів на процес радикально-ланцюгового окиснення органічних речовин пов'язана, перш за все, з їх взаємодією з пероксидним радикалом субстрату за реакцією [11]:



Видно, що найбільш ефективними антиоксидантами в емульсії були ліпофільні фенольні сполуки — іонол і його похідні (таблиця). Що стосується гідрофільних антиоксидантів — діоксисбензоли, фенолкарбонові та оксикоричні кислоти, флавоноїди — вони в більшості випадків були неефективні, не дивлячись на їх високу активність у реакції з пероксидними радикалами в гомогенних системах [12]. В емульсії гідрофільні фенольні сполуки в незначній мірі знижували швидкість накопичення ПС при окисненні кумолу або навіть прискорювали процес (протокатехова, кавова, ферулова кислоти, кверцетин). У даному випадку спостерігається так званий “полярний парадокс” [13], тобто коли в гомогенних системах ефективними є гідрофільні антиоксиданти, а в гетерогенних, у присутності полярної водної фази — ліпофільні. Із збільшенням концентрації ліпофільного іонолу його ефективність зростає. Гідрофільна галова кислота при низьких концентраціях гальмує процес окиснення, але при збільшенні її вмісту в емульсії спостерігається підвищення швидкості накопичення ПС. Залежність ефективності антиоксидантів (для іонолу та галової кислоти) в емульсії від їх концентрації при  $W_{\text{пар}}=2\%$  мас.,  $T=383\text{ К}$ ,  $P=8\text{ ат}$  представлена нижче:

$C$ , моль/л	0	0.50	1.00
Ефективність	1.00	1.04	1.13

Імовірно, однією з основних причин зміни ефективності антиоксидантів при переході від гомогенних систем до гетерогенних є їх різна розчинність у фазах системи. У зв'язку з цим було визначено коефіцієнти розподілу фенольних сполук ( $P_{o/v}$ ) між кумолом та водою (таблиця). Іонол та його похідні внаслідок наявності об'ємних *tert*-бутильних замісників в *o*-положенні до ОН-групи практично нерозчинні у воді та відносно добре розчинні в неполярних органічних розчинниках і мають високі значення коефіцієнтів міжфазного розподілу. Фенольні сполуки, що містять у своєму складі декілька гідрофільних груп (–ОН, –СООН), у водній фазі розчиняються значно краще, ніж в

органічній, отже для таких сполук характерні низькі значення коефіцієнтів розподілу. Видно, що в емульсії більш ефективні антиоксиданти, які локалізовані переважно в органічній фазі. Напевно, в емульсії важливу роль також відіграє і можливість орієнтації фенольної сполуки на поверхні поділу фаз, де в основному і протікає процес окиснення. Так, фенозан-23, не дивлячись на високі значення  $k_7$  у гомогенній системі і  $P_{o/w}$  в емульсії, проявив відносно невисоку активність, що може бути пов'язано з неможливістю орієнтації його громіздкої молекули на поверхні поділу фаз.

Проте локалізація гідрофільних антиоксидантів у водній фазі не пояснює появи у ряду фенолів прооксидантних властивостей. Прискорення процесу окиснення кумолу в емульсії у присутності деяких фенольних сполук може бути пов'язано з участю антиоксидантів у реакціях їх непродуктивного витрачання з утворенням радикалів, здатних продовжувати ланцюги окиснення [11].

Таким чином, було визначено оптимальні умови окиснення кумолу в емульсії. Досліджено дію ряду фенольних антиоксидантів на автоокиснення кумолу в гетерогенній системі. Встановлено, що в емульсії більш ефективними є антиоксиданти, які локалізовані переважно в органічній фазі. Імовірно, значний вплив на антиоксидантну активність фенольних сполук в емульсії чинить їх здатність брати участь у побічних реакціях з киснем і ПС, яка сильніше виявляється для гідрофільних антиоксидантів, ніж для ліпофільних. У цілому антиоксидантна дія фенолів в емульсії залежить від їх розподілу між фазами системи, активності в реакції з пероксидними радикалами субстрату, можливістю орієнтації на міжфазній поверхні, здатністю до реакцій непродуктивного витрачання.

**РЕЗЮМЕ.** С целью получения тестовой модели для оценки антиоксидантного действия фенольных соединений в гетерогенных системах исследованы закономерности окисления кумола в эмульсии. Определены оптимальные условия окисления. Исследовано действие ряда фенольных антиоксидантов на окисление кумола в водно-органической системе. Установлено, что в эмульсии более эффективными являются антиоксиданты, локализованные преимущественно в органической фазе.

В целом антиоксидантное действие фенолов в эмульсии определяется их распределением между фазами системы, активностью в реакции с пероксидными радикалами субстрата, возможностью ориентации на межфазной поверхности, способностью их участия в реакциях непродуктивного расходования.

**SUMMARY.** With the purpose of receipt of the model system oxidation of cumene in emulsion is investigated. The optimum conditions of test system oxidation are determined. Antioxidant activity of phenolic compounds at the oxidation of cumene in emulsion is studied. It is set that in emulsion phenolic compounds show more low antioxidant activity as compared to the homogeneous systems. The partition coefficients of phenols in the system cumene-water are determined. In emulsion more effective antioxidants which mainly distributed in organic phase. Antioxidant activity of phenols defined by their partition between phases, interaction with peroxy radical, orientation on the interface and ability to unproductive reactions.

1. Евтеева Н.М. // Масложировая промышленность. -2006. -№ 5. -С. 14—17.
2. Григорьева В.Н., Лисицин А.Н., Алымова Т.Б. // Там же. -2003. -№ 4. -С. 26—29.
3. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Д.Ж., Тунс Э. Органические растворители. -М.: Изд-во иностр. лит., 1958.
4. Вережников В.Н. Практикум по коллоидной химии поверхностно-активных веществ. -Воронеж: Наука, 1984.
5. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. -М.: Наука, 1965.
6. Антоновский В.Л. Органические перекисные инициаторы. -М.: Химия, 1972.
7. Коренман И.М. Экстракция органических веществ. -Горький: Наука, 1973.
8. Сиггва С. Инструментальные методы анализа функциональных групп органических соединений. -М.: Мир, 1974.
9. Кучер Р.В., Карбан В.И. Химические реакции в эмульсиях. -Киев: Наук. думка, 1973.
10. Абрамзон А.А. Поверхностно-активные вещества. Свойства и применение. -Л.: Химия, 1981.
11. Денисов Е.Т., Азатян В.В. Ингибирование цепных реакций. -Черноголовка, 1997.
12. Белая Н.И., Овчарова О.Ю., Николаевский А.Н. и др. // Теорет. и эксперим. химия. -2004. -40, № 4. -С. 227—232.
13. Frankel E.N., Huang Sh.-W., Kanner J., German J.B. // J. Agric. Food Chem. -1994. -42, № 5. -С. 1054—1059.