

УДК 547.565:544.43:543.429.23

СПЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОДУКТОВ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛОВ В РАДИКАЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

© 2019 г. Н. И. Беляя^{*,1}, А. В. Белый¹, О. М. Заречная², И. Н. Щербаков³,
А. И. Помещенко², О. А. Горбань⁴

¹ГОУ ВПО Донецкий национальный университет, ул. Университетская, 24, Донецк, 283001, Украина

²ГУ Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко,
ул. Розы Люксембург, 70, Донецк, 83114, Украина

³ФГАОУ ВПО Южный федеральный университет, ул. Большая Садовая, 105/42,
Ростов-на-Дону, 344006, Россия

⁴Донецкий физико-технический институт им. О. О. Галкина НАНУ,
ул. Науки, 46, Киев, 03680, Украина

*E-mail: nat.iv.belaya@gmail.com

Поступила в редакцию 05.06.2018 г.

После доработки 10.08.2018 г.

Принята к публикации 30.08.2018 г.

Методами ИК-Фурье и ЯМР-спектроскопии показано, что в реакции с радикалом 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом вторичными продуктами превращения природных фенолов являются димерные соединения, формирующиеся в результате рекомбинации феноксильных радикалов. Согласно данным о термодинамических параметрах реакции, рассчитанных методом DFT, в изученной системе наиболее стабильные структуры — это СС-димеры. Образующиеся димерные фенолы проявляют пониженную антирадикальную активность по сравнению с исходным фенолом, обеспечивая пролонгированное действие исходного антиоксиданта и усиливая его общую антиоксидантную активность в реакциях радикального окисления.

Ключевые слова: природные фенолы, димеры, механизм реакции, 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил

DOI: 10.1134/S0453881119010015

ВВЕДЕНИЕ

Антирадикальные свойства природных фенолов как биологически активных веществ определяются не только их способностью реагировать с радикалами, но и активностью получающихся из них продуктов [1]. Первичными продуктами превращения фенольных антиоксидантов являются феноксильные радикалы, вторичными — хиноны, димерные соединения, хинолидные пероксиды и аддукты различной структуры [2, 3]. 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 [4, 5]. Реакционная способность и токсичность образующихся вторичных продуктов превращения природных фенолов во многом

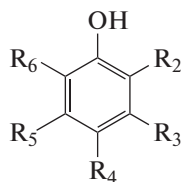
определяет их биологическую активность и возможность применения в качестве биологически активных добавок и пищевых антиоксидантов.

Целью настоящей работы было спектрокинетическое исследование вторичных продуктов превращения различных групп растительных фенольных соединений (PhOH) в реакции с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (**ДРРН•**) в апротонном растворителе при температуре 293 ± 2 К.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы

Объектами исследования были гидроксibenзолы, гидроксibenзойные и гидроксикоричные кислоты, а также флавоноиды, относящиеся к группе простых растительных фенолов с общими формулами



I – пирокатехин

II – резорцин

III – гидрохинон

IV – пирогаллол

V – флороглюцин

VI – оксигидрохинон

VII – *para*-гидроксibenзойная кислота

VIII – протокатеховая кислота

IX – ванилиновая кислота

X – галловая кислота

XI – сиреневая кислота

XII – *para*-кумаровая кислота

XIII – кофейная кислота

XIV – феруловая кислота

XV – синаповая кислота

$R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{OH}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OH};$

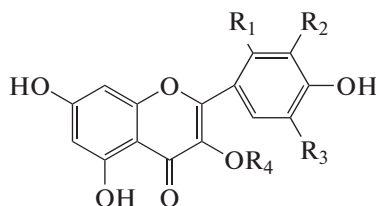
$R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OCH}_3;$

$R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{H}, R_4 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{H};$

$R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{H}, R_4 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OCH}_3;$



XVI – кемпферол

XVII – кверцетин

XVIII – морин

XIX – мирицетин

XX – рутин

$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{H};$

$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{рутиноза}$

Гидроксibenзолы **I–V** квалификации х. ч. многократно перекристаллизовывали из этилового спирта, сушили при 40°C в атмосфере азота, после чего сублимировали в вакууме. Оксигидрохинон **VI** был синтезирован по методике [6]. Гидроксibenзойные (**VII–XI**) и гидроксикоричные (**XII–XV**) кислоты и флавоноиды **XVI–XX** (“Fluka”, “Merck”) использовали без предварительной очистки. Диметилсульфоксид (ДМСО) очищали по методике [7]. Раствор радикала DPPH• (“Merck”) в апротонных растворителях имеет интенсивный фиолетовый цвет с максимумом поглощения при длине волны 520 нм. В условиях его

хранении в темноте интенсивность спектра в максимуме поглощения остается неизменной на протяжении 72 ч.

Кинетические исследования

Реакцию PhOH с DPPH• проводили в среде ДМСО, из которого предварительно был удален кислород путем барботирования аргоном в течение 15–20 мин, что позволяло исключить возможность взаимодействия фенолов и продуктов их превращения с кислородом. Кинетику реакции изучали методом УФ-спектроскопии на при-

боре Specord S300 UV-VIS (“Carl Zeiss Jena”, ГДР) при 293 ± 2 К в интервале начальных концентраций реагирующих веществ 10^{-4} – 10^{-5} моль/л [8–10]. Концентрацию DPPH $\cdot$ рассчитывали на основании данных об оптической плотности, используя молярный коэффициент экстинкции $\epsilon_{\text{DMSO}} = 1.2 \times 10^4$ л моль $^{-1}$ см $^{-1}$.

Спектральные исследования

ИК-Фурье-спектры фенольных соединений и их смесей с радикалом DPPH $\cdot$ (1 : 1) регистрировали в диапазоне 1000–4000 см $^{-1}$ при температуре 293 ± 2 К с разрешением 4 см $^{-1}$ на ИК-Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (“Bruker”, Германия). Рабочие растворы готовили в смеси бензол : ацетон = 5 : 1, а затем высушивали под вакуумом при комнатной температуре до порошкообразного состояния, смешивали с KBr и формировали таблетки. Спектры ЯМР ^1H регистрировали в ДМСО- d_6 при 298 К ([PhOH] = 0.11 моль/л, [DPPH $\cdot$] = 0.025 моль/л) на спектрометре Bruker Avance-II-400 (“Bruker”, Германия) с рабочей частотой 400 МГц.

Квантово-химические расчеты

Термохимические характеристики реагентов и продуктов реакции DPPH $\cdot$ с PhOH рассчитывали в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP в программе Gaussian 09 [11]. Выбор функционала B3LYP был обусловлен данными [12, 13] о его успешном применении для соединений фенольного типа. Поиск основных конформеров предварительно осуществляли в рамках полуэмпирического метода PM6. При проведении расчетов на уровне B3LYP/6-311++G(d,p) (для систем с закрытыми оболочками) и UB3LYP/6-311++G(d,p) (для систем с открытыми оболочками) для начального приближения использовали структуры с самой низкой электронной энергией. Геометрия всех структур была оптимизирована по всем независимым переменным и без ограничений по симметрии. Все полученные результаты относятся к основному состоянию и стандартным условиям ($T = 298$ К, $P = 1$ атм.). Первоначально расчеты производили применительно к условиям в газовой фазе и далее использовали в качестве основы для полной оптимизации геометрии реагентов и продуктов реакции с учетом влияния растворителя (ДМСО), используя подход поляризуемого континуума (PCM) [14]. Для построения полости растворенного вещества задавали радиусы атомных сфер, исходя из модели силового поля UFF [15]. Для всех равновесных структур был проведен гармонический колебательный анализ с целью тестирования на соответствие минимуму.

Расчеты методом QSPR

Прогнозирование спектров ЯМР ^1H фенольных соединений производили по программе Marvin 16.1.11 (“ChemAxon”). Модуль для расчета химических сдвигов ЯМР “Predictor”, интегрированный в “MarvinSketch”, позволяет предсказывать спектры ЯМР ^{13}C и ^1H органических молекул, смоделированных в “MarvinSketch”. Химические сдвиги оценивали путем моделирования методом QSPR (Quantitative Structure-Property Relationship) [16] и относили к химическому сдвигу тетраметилсилана ($\delta_{\text{TMS}} = 0$ м.д.). Экспериментальные химические сдвиги ^{13}C и ^1H , необходимые для прогнозирования спектров веществ, программа импортирует из базы данных NMRShift.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кинетика расходования радикала DPPH $\cdot$ в реакции с растительными фенолами I–XX свидетельствует, что реакция протекает в две стадии. Первой стадии, в которой образуется феноксильный радикал PhO $\cdot$,



соответствует начальный резко убывающий линейный участок кривых на рис. 1а.

Затем следует второй участок — медленное расходование радикала (в течение часа), обусловленное, по-видимому, участием в реакции малоактивных вторичных продуктов превращения PhOH. Подтвердить их влияние на стехиометрию исследуемого процесса можно путем определения частного и общего порядка реакции на разных участках кинетических кривых. Для этого кинетику реакции изучали в условиях большого недостатка фенола. На линейных участках кривых определяли начальные скорости w_0 исследуемой реакции. Затем, пользуясь методом изолирования Оствальда [17], на основании зависимости, построенной в координатах уравнения

$$\lg w_0 = \lg k + n_{\text{PhOH}} \lg [\text{PhOH}]_0,$$

мы установили, что псевдопорядок реакции по PhOH $n_{\text{PhOH}} = 1$ (рис. 1б). Аналогичным способом было найдено, что и по DPPH $\cdot$ реакция также имеет первый порядок. Тогда общий порядок реакции n_{w_0} , как сумма частных порядков по веществам, будет равен 2, что подтверждается линеаризацией кинетических кривых, полученных при эквивалентном соотношении фенола и радикала в координатах $1/[\text{PhOH}]-t$ уравнения реакции 2-го порядка. На основании найденных анаморфоз были рассчитаны константы скорости k реакции (I), численные значения которых характеризуют антирадикальную активность (АРА) изученных веществ I–XX (табл. 1). Величины n_{w_0} , найденные

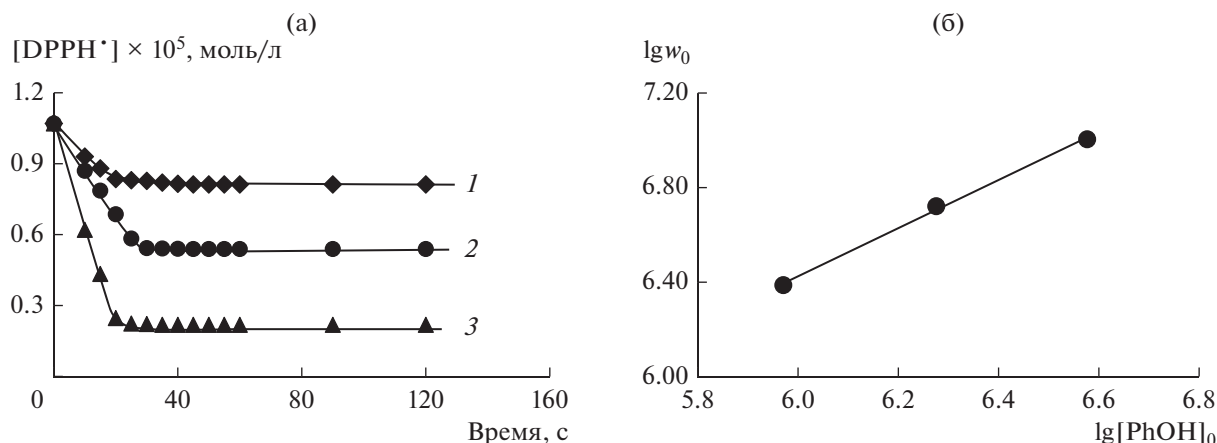


Рис. 1. Определение псевдопорядка реакции по пирогаллолу методом изоляции Оствальда на основе данных о начальных скоростях реакции (б), рассчитанных из кинетических кривых расходования $DPPH^{\bullet}$ в ДМСО при $T = 293 \pm 2$ К (а). Начальная концентрация пирогаллола, моль/л: 1 – 2.7×10^{-7} , 2 – 5.3×10^{-7} , 3 – 1.1×10^{-6} .

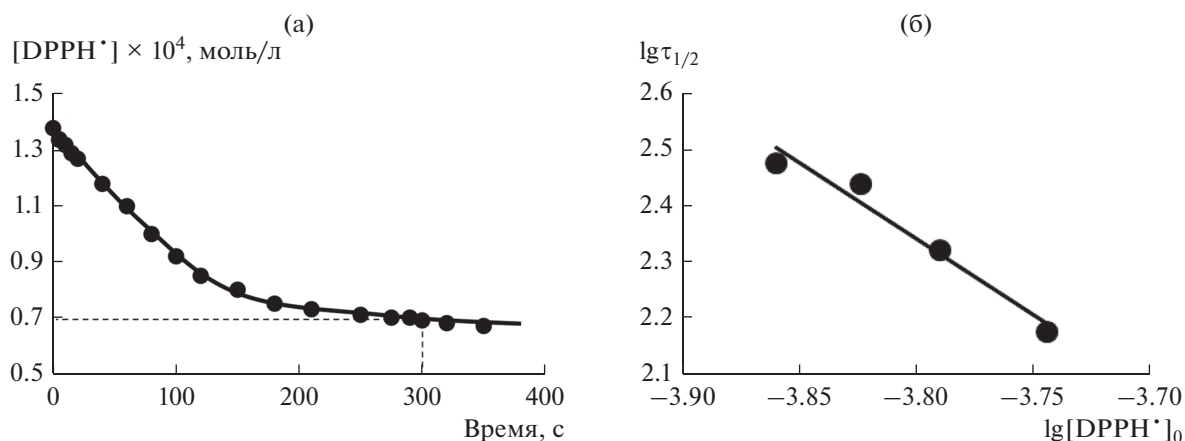


Рис. 2. Определение общего порядка реакции по периоду полупревращения $DPPH^{\bullet}$ ($\tau_{1/2}$) (б), выполненное на основании кинетических кривых расходования радикала в присутствии пирогаллола (а). Растворитель – ДМСО, $T = 293 \pm 2$ К, соотношение $[DPPH^{\bullet}]_0 : [PhOH]_0 = 1 : 1$.

по начальным скоростям, соответствуют элементарной стадии (I).

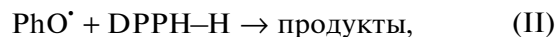
Если определять общий порядок реакции на втором участке кинетической кривой (рис. 2а) по величине периода полупревращения вещества $\tau_{1/2}$ [17] из зависимости, построенной в координатах уравнения

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

то окажется, что порядок $n_{1/2}$ (рис. 2б) будет явно больше n_w и составит от 3 до 4 (табл. 1). Это может указывать на участие в реакции с радикалом не только PhOH, но и продуктов его превращения, способных дезактивировать $DPPH^{\bullet}$ и, соответ-

ственно, влиять на порядок реакции. Исключение составляют сиреневая (XI) и синаповая (XV) кислоты, общий порядок реакций с участием которых приблизительно одинаков независимо от способа его определения.

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



Протекание реакции (II) радикала $PhO^{\bullet}$ с продуктом восстановления радикала – дифенилпикрил-

Таблица 1. Экспериментальные значения стехиометрических и кинетических параметров реакций природных фенолов PhOH с радикалом DPPH^{*} в среде ДМСО, а также валентные и деформационные колебания и химические сдвиги ¹H фенольных О–Н-групп PhOH до и после реакции при $T = 293 \pm 2$ К

Соединение	n_{w_0}	$n_{1/2}$	k , л моль ⁻¹ с ⁻¹	Частота колебаний в ИК-спектре*, см ⁻¹		Спектр ЯМР ¹ H δ , м.д.	
				PhOH	PhOH + + DPPH [*]	PhOH	PhOH + + DPPH ^{**}
Гидроксibenзолаы							
I	2.01	3.52	$(3.71 \pm 0.14) \times 10^2$	3630 (1350)	3520 (1350)	8.75, 8.41	9.15, 8.12,
II	1.97	2.75	2.34 ± 0.09	3650 (1380)	3550 (1380)	8.89	9.05, 8.45
III	1.97	3.22	$(5.52 \pm 0.15) \times 10^2$	3640 (1340)	3520 (1341)	8.61	8.88, 8.19, 8.17
IV	2.02	3.55	$(9.8 \pm 0.4) \times 10^2$	3630 (1350)	3500 (1350)	8.75, 8.60, 6.18	8.92, 8.85, 5.63
V	1.99	2.82	1.42 ± 0.05	3650 (1380)	3510 (1382)	8.83	9.10, 6.92
VI	2.08	3.71	$(7.3 \pm 0.3) \times 10^2$	3620 (1350)	3500 (1350)	8.85, 8.70, 8.51	9.15, 8.91, 8.14
Гидроксibenзойные кислоты							
VII	1.98	2.78	2.7 ± 0.1	3600 (1410)	3510 (1412)	8.62	8.89
VIII	2.02	3.23	$(5.11 \pm 0.15) \times 10^2$	3595 (1420)	3500 (1420)	8.85, 8.52	9.17, 7.84
IX	1.97	2.82	2.52 ± 0.09	3610 (1400)	3490 (1400)	8.12	9.83
X	2.05	3.92	$(8.5 \pm 0.4) \times 10^2$	3595 (1410)	3480 (1411)	8.76, 8.41, 6.48	6.70—6.93, 5.32
XI	2.01	2.27	$(7.5 \pm 0.3) \times 10^2$	3620 (1400)	3615 (1400)	8.73	—
Гидроксикоричные кислоты							
XII	1.96	2.79	8.3 ± 0.4	3595 (1380)	3480 (1381)	7.12	9.57
XIII	2.06	4.01	$(4.84 \pm 0.15) \times 10^2$	3590 (1390)	3470 (1390)	8.95, 8.59	9.20, 8.44
XIV	1.99	3.58	$(4.03 \pm 0.15) \times 10^2$	3595 (1400)	3470 (1400)	8.74	9.12
XV	1.98	2.16	$(3.15 \pm 0.14) \times 10^2$	3595 (1380)	3590 (1382)	8.68	—
Флавоноиды и их гликозиды							
XVI	1.98	2.74	54.3 ± 1.6	3590 (1310)	3460 (1311)	12.1, 10.32, 9.15, 7.14	8.25
XVII	2.03	3.81	$(1.32 \pm 0.05) \times 10^2$	3585 (1320)	3450 (1320)	12.0, 10.28, 9.11, 7.24, 7.06	8.14, 8.42, 5.27
XVIII	2.04	3.96	$(2.45 \pm 0.07) \times 10^2$	3590 (1330)	3460 (1331)	11.98, 10.18, 9.15, 7.54, 7.11	8.35, 5.36
XIX	2.06	3.84	$(1.41 \pm 0.05) \times 10^2$	3585 (1320)	3450 (1320)	12.08, 10.25, 9.22, 7.64, 7.51, 6.31	8.68, 5.24
XX	2.03	3.46	$(1.15 \pm 0.04) \times 10^2$	3585 (1310)	3455 (1311)	11.96, 10.08, 7.24, 7.06	8.44, 5.23

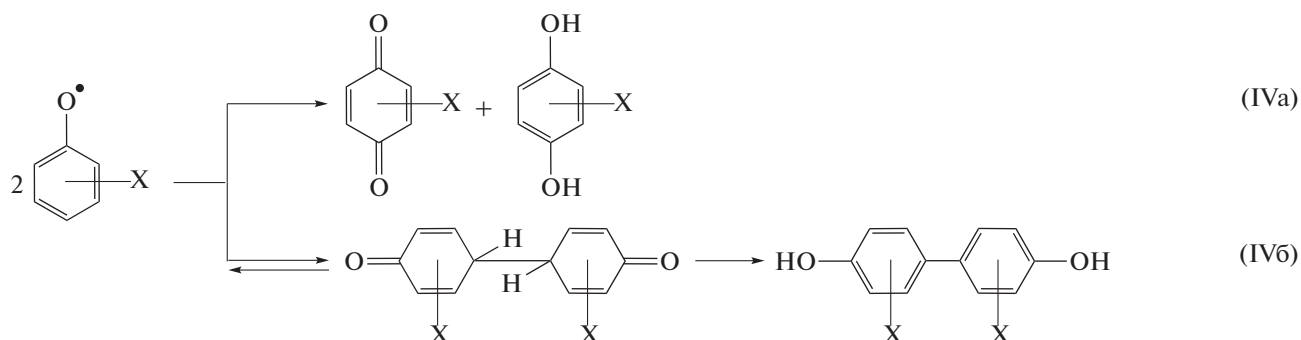
* В скобках приведены деформационные колебания.

** Химические сдвиги ¹H, возникающие после реакции PhOH с радикалом DPPH^{*}. Прочерки означают, что отсутствуют новые сигналы, характерные для фенольных групп.

гидразином (DPPH–H) — маловероятно, поскольку DPPH–H достаточно устойчивое соединение, не обладающее антирадикальными свойствами. Остается два конкурирующих процесса — (III) и (IV), причем доминировать, вероятнее всего, должна реакция (IV), поскольку с целью упрощения идентификации

продуктов превращения опыты проводили при большом избытке фенола, а значит $[DPPH^{\bullet}] \ll [PhO^{\bullet}]$.

Реакция (IV) может протекать в направлениях либо диспропорционирования с образованием хинонов (IVa), либо рекомбинации $PhO^{\bullet}$ с образованием димерных соединений (IVб):



При этом надо иметь в виду, что в случае феноксильных радикалов без заместителей с подвижными атомами H в *орто*- и *пара*-положениях (соединение VII) или с O–H[–] группами в *мета*-положении (соединения II, V) рекомбинация (IVб) является единственным путем образования стабильных продуктов превращения $PhO^{\bullet}$, иначе с процессом (IVб) будет конкурировать диспропорционирование [2].

Согласно литературным данным [1], рекомбинация $PhO^{\bullet}$ происходит в две стадии: на первой, обратимой, стадии образуется кетодимер, а затем на второй стадии, если в ароматическом кольце при атоме C, по которому происходит димеризация, нет заместителя, возможна быстрая енолизация (диенон-фенольная перегруппировка) кетодимера с образованием димерного фенольного соединения (реакция (IVб)).

Возможность реализации такого процесса была показана нами на примере гидроксибензолов I–VI, которые являются структурными фрагментами практически всех групп растительных фенольных соединений. С этой целью в рамках теории DFT был выполнен расчет термодинамических параметров реакции димеризации $PhO^{\bullet}$. На основе данных, полученных в среде ДМСО, мы определили, как изменяются энтальпия ($\Delta_r H_{298}$), свободная энергия Гиббса ($\Delta_r G_{298}$) и энтропия ($\Delta_r S_{298}$) реакции (IVб):

$$\begin{aligned}\Delta_r H_{298} &= H_{\text{dimer}} - 2H_{PhO^{\bullet}}, & \Delta_r G_{298} &= G_{\text{dimer}} - 2G_{PhO^{\bullet}}, \\ \Delta_r S_{298} &= S_{\text{dimer}} - 2S_{PhO^{\bullet}},\end{aligned}$$

где $H_{PhO^{\bullet}}$, $G_{PhO^{\bullet}}$ и $S_{PhO^{\bullet}}$ — полная энтальпия, свободная энергия Гиббса и энтропия феноксильного радикала соответственно, а H_{dimer} , G_{dimer} и S_{dimer} —

полная энтальпия, свободная энергия Гиббса и энтропия фенольного димера соответственно.

Оценивая указанные термодинамические параметры, мы учитывали энергии нулевых колебаний участников реакции и вводили соответствующие температурные поправки.

Как следует из табл. 2, процесс димеризации является самопроизвольным и экзотермичным. Анализ величин $\Delta_r H_{298}$, $\Delta_r G_{298}$ и $\Delta_r S_{298}$ позволил установить, что наиболее стабильными структурами являются *орто*-, *орто*-, *пара*-, *пара*- и *орто*-, *пара*-СС-димеры. Менее устойчивы СО-димеры, величины $\Delta_r H_{298}$ и $\Delta_r G_{298}$ которых возрастают у всех изученных гидроксибензолов I–VI. Полученные выводы согласуются с рядом литературных данных [1–3], касающихся продуктов превращения фенольных антиоксидантов. Образование ОО-димеров не рассматривалось, поскольку было доказано, что такие структуры крайне неустойчивы и быстро распадаются на исходные феноксины [2].

Указанные выше димерные соединения идентифицировали методами ИК-Фурье- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре радикала DPPH[•] присутствуют выраженные характерные пики при 3090 и 1600–1580 см^{–1}. Анализ ИК-Фурье-спектров индивидуальных фенолов — гидроксибензолов (рис. 3а), флавоноидов, фенолкарбоновых, гидроксикоричных кислот и их смесей с DPPH[•] (табл. 1) — вначале проводили в области валентных колебаний функциональных фенольных (O–H) и кетонных (C=O) групп. Было установлено (табл. 1), что в области от 1600 до 1900 см^{–1} в спектрах всех исследованных смесей фенолов с радикалом новые пики, относящиеся к группе C=O хинонов, отсутствуют. В то же время широкая полоса при 3650–3590 см^{–1}, принадлежащая валентным

Таблица 2. Термодинамические параметры реакций образования фенольных димеров из феноксилов ди- и три-гидроксibenзолов в среде ДМСО, рассчитанные методом DFT B3LYP/6-311++G(*d,p*)

Соединение	Димер	$\Delta_f H_{298}$, кДж/моль	$\Delta_f G_{298}$, кДж/моль	$\Delta_f S_{298}$, Дж моль ⁻¹ К ⁻¹
I	<i>o,o</i> -CC—	–150	–96	–180
	<i>n,n</i> -CC—	–146	–92	–182
	<i>o,n</i> -CC—	–146	–92	–181
	<i>n</i> -CO—	–97	–47	–168
	<i>o</i> -CO—	–97	–45	–175
II	<i>o,o</i> -CC—	–203	–146	–192
	<i>n,n</i> -CC—	–194	–139	–186
	<i>o</i> -C(2)O—	–152	–97	–184
	<i>o</i> -C(6)O—	–146	–89	–190
	<i>n</i> -CO—	–151	–97	–182
III	<i>o,o</i> -CC—	–158	–98	–201
	<i>o</i> -CO—	–111	–60	–171
IV	<i>o,o</i> -CC—	–156	–101	–183
	<i>o</i> -CO—	–102	–49	–176
V	<i>o,o</i> -CC—	–211	–153	–197
	<i>o</i> -CO—	–152	–95	–188
VI	<i>o,o</i> -CC—	–104	–52	–177
	<i>o</i> -CO—	–50	4	–180

колебания фенольных групп индивидуальных фенолов, в спектрах их смесей с радикалом смещается в область меньших частот 3550–3450 см⁻¹ (рис. 3б), что характерно для димерных фенольных соединений [16]. Исключение составляют соединения **XI** и **XV** (табл. 1). 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 [18].

Аналогичные исследования были проведены методом спектроскопии ЯМР ¹H [19] при избытке PhOH в реакционной смеси. На всех полученных спектрах реакционных смесей присутствовал сигнал в области 10.59–11.04 м.д., отвечающий группе N–H дифенилпикрилгидраза – продукта превращения DPPH[•]. На примере спектра галловой кислоты (соединение **X**) (рис. 4) можно оценить основные закономерности смещения химического сдвига ¹H после реакции с радикалом, характерные для всех изученных групп фенолов. Для синглетов протонов фенольных групп, участвующих в образовании водородной связи, свойственны низкие показатели экранирования [20], вследствие чего они сильнее сдвигаются в слабое

поле (8.76 и 8.41 м.д.). В области низких частот находится синглет 6.48 м.д., соответствующий протону свободной ОН-группы (рис. 4а), которая в дальнейшем и участвует в процессе димеризации.

После реакции с DPPH[•] появляются два дополнительных сигнала – дублет (6.70, 6.72 м.д.) и мультиплет (6.89, 6.91, 6.93 м.д.) – в области более сильного химического сдвига относительно протона О–Н группы галловой кислоты при 6.48 м.д. (рис. 4б). Они могут относиться к продуктам превращения **X** – фенольным димерам – и соответствовать гидроксигруппам в *орто*-положениях по отношению к ароматическим циклам. У таких ОН-групп протон ¹H менее экранирован благодаря дополнительному сопряжению электронной плотности ядра с π -облаком второго бензольного кольца. В общем, количество электронодонорных групп в димере больше, чем в исходном PhOH, что приводит к увеличению константы экранирования и появлению нового синглета при 5.32 м.д., смещенного в область сильного поля и соответствующего фенольным группам, которые не принимают непосредственного участия в формировании димера по типу *орто,орто*-СС.

Аналогичные закономерности обнаружены и для соединений группы гидроксibenзолов (**I–VI**), гидроксibenзойных (**VII–X**), гидроксикоричных

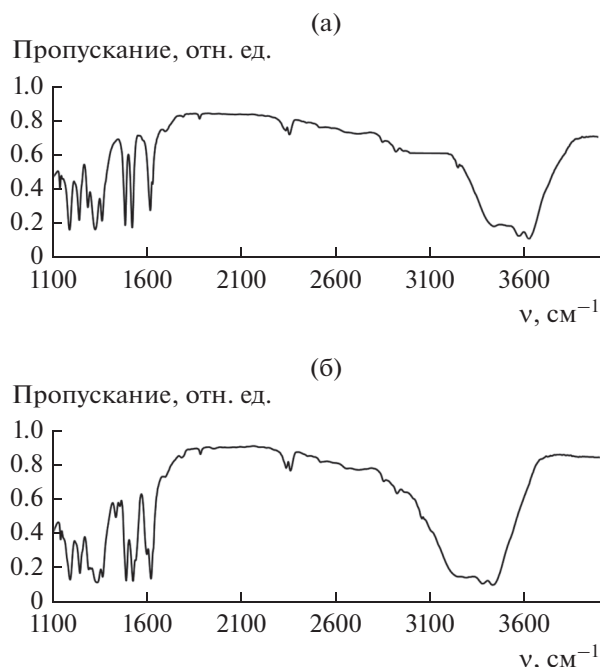


Рис. 3. ИК-Фурье-спектры пирогаллола (0.05 моль/л) (а) и его смеси с DPPH• (1 : 1) (б). Растворитель — смесь бензола с ацетоном (5 : 1), таблетки с KBr, $T = 293 \pm 2$ К.

(XII–XIV) кислот и флавоноидов (XVI–XX) (табл. 1). Исключение составляют спектры ЯМР ^1H смесей XI и XV с радикалом, где не отмечено появление после реакции новых сигналов, характерных для

фенольных групп. Причиной этого может быть образование из соединений XI и XV в реакции с DPPH• 2,4,6-замещенных феноксилов, которые димеризуются, но не подвергаются последующей енолизации до фенольного димера или диспропорционированию до хинона [21]. Такие феноксилы образуют неактивные в отношении DPPH• кетодимеры, с которыми они могут длительное время находиться в равновесии [22]. Именно поэтому общие порядки реакции $n_{1/2}$ для сиреневой и синаповой кислот, определенные на более глубокой стадии реакции, не превышают 2. Все остальные изученные соединения способны образовывать фенольные димеры, реагирующие с радикалом. При этом, как видно из табл. 1, чем больше константа k для исходного антиоксиданта, тем, по-видимому, выше антирадикальная активность соответствующего димера и порядок $n_{1/2}$.

Подтвердить правильность наших выводов можно было бы путем спектрального исследования индивидуальных молекул фенольных димеров. Но для этого необходимо либо выделять их из реакционной смеси [5], либо синтезировать, что крайне затруднительно ввиду значительного разнообразия образующихся структур. На наш взгляд, гораздо доступнее прогнозирование спектров ЯМР ^1H тех структур димеров, которые, согласно квантово-химическим расчетам, наиболее термодинамически выгодны (табл. 2). Моделирование спектров ЯМР путем анализа эксперимен-

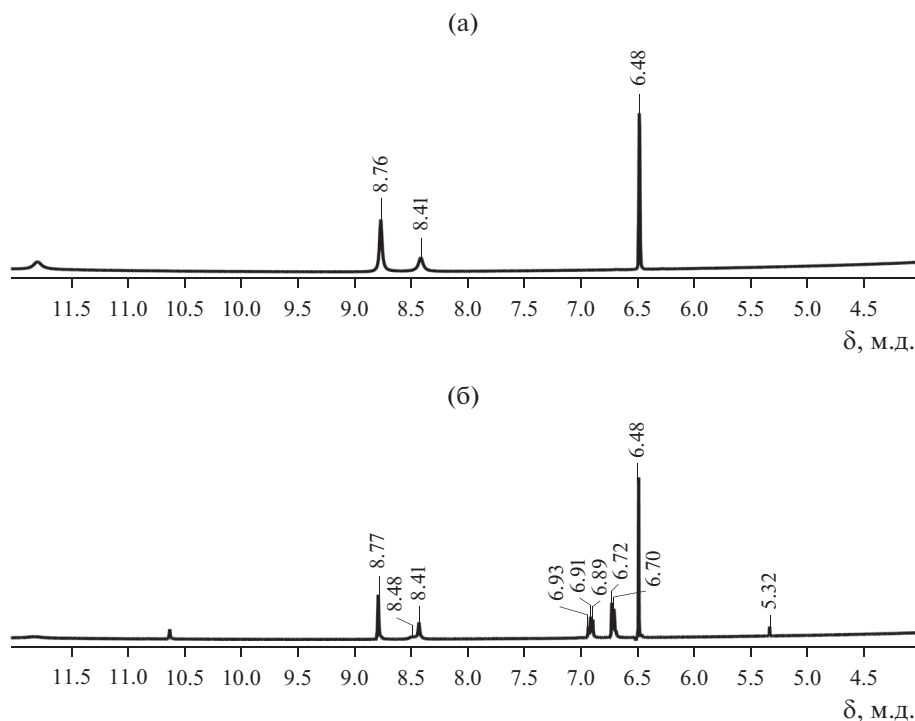
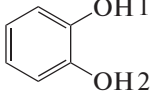
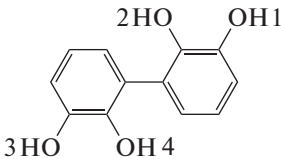
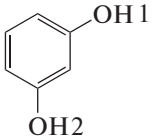
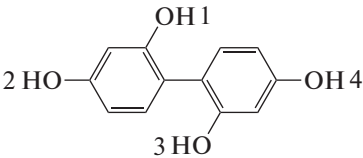
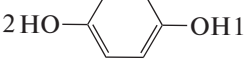
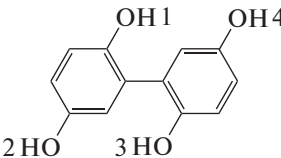
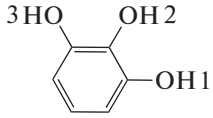
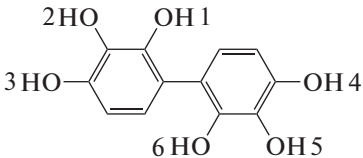
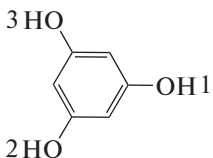
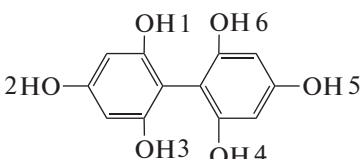
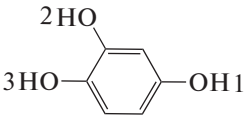
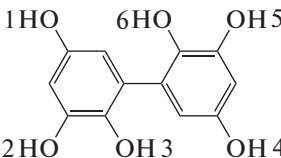


Рис. 4. Спектры ЯМР ^1H : а — галловая кислота (0.11 моль/л), б — смесь галловой кислоты (0.11 моль/л) с DPPH• (0.025 моль/л) через 3 мин после начала реакции. $T = 293 \pm 2$ К, ДМСО- d_6 .

Таблица 3. Химические сдвиги ^1H фенольных О–Н-групп ди- и тригидроксibenзолов и соответствующих *орто,орто*-СС-димеров в среде ДМСО, смоделированные в программе Marvin 16.1.11

Фенол	Группа	δ , м.д.	<i>o,o</i> -СС-димер	Группа	δ , м.д.
I – пирокатехин 	1–ОН 2–ОН	8.26 8.26		1–ОН 2–ОН 3–ОН 4–ОН	7.67 10.72 7.67 10.72
II – резорцин 	1–ОН 2–ОН	9.54 9.54		1–ОН 2–ОН 3–ОН 4–ОН	10.07 8.12 10.07 8.12
III – гидрохинон 	1–ОН 2–ОН	8.12 8.12		1–ОН 2–ОН 3–ОН 4–ОН	10.07 7.08 10.07 7.08
IV – пирогаллол 	1–ОН 2–ОН 3–ОН	5.54 5.02 5.54		1–ОН 2–ОН 3–ОН 4–ОН 5–ОН 6–ОН	10.72 7.07 5.54 5.54 7.07 10.72
V – флороглюцин 	1–ОН 2–ОН 3–ОН	9.01 9.01 9.01		1–ОН 2–ОН 3–ОН 4–ОН 5–ОН 6–ОН	10.07 10.30 10.07 10.07 10.30 10.07
VI – оксигидрохинон 	1–ОН 2–ОН 3–ОН	9.54 7.67 8.26		1–ОН 2–ОН 3–ОН 4–ОН 5–ОН 6–ОН	8.18 7.67 10.72 8.18 7.67 10.72

тальных спектральных данных методом QSPR с использованием современных компьютерных программ позволяет значительно сократить время исследования и повысить надежность результатов.

Прогнозирование спектров ЯМР ^1H наиболее вероятных *орто*, *орто*-СС-димеров, образующихся из соединений I–VI, проводили, пользуясь программой Marvin 16.1.11. Как видно из табл. 3, в прогнозируемых спектрах димеров, как и в эксперименте с использованием смеси PhOH с DPPH $^\bullet$ (табл. 1), присутствуют пики О–Н-групп в области больших химических сдвигов. Именно эти группы участвуют в димеризации в *орто*-положении. Сигналы от остальных фенольных групп находятся при меньших δ , чем гидроксигруппы в исходном PhOH. При этом степень соответствия рассчитанных и экспериментальных данных в среднем составляет 83–95%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение путей гибели феноксилов PhO $^\bullet$ растительных фенольных соединений позволило установить состав продуктов их вторичного превращения, принимающих участие в дальнейших окислительных реакциях. Это во многом определяет эффективность фенолов как антиоксидантов и их токсичность как биологически активных веществ. Димерные фенольные соединения, образующиеся из 2-, 4- или 6-незамещенных природных фенолов, способны проявлять антирадикальные свойства, обеспечивая пролонгированное действие исходного антиоксиданта и усиливая его общую антиоксидантную активность в реакциях радикального окисления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Денисов Е.Т. Ингибирование цепных реакций. Черноголовка: ИПХФ РАН, 1997. 267с.
- Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.
- Tikhonov I., Roginsky V., Pliss E. // Internat. J. Chem. Kinet. 2008. V. 41. № 2. P. 92.
- Mamedov K.F. // Europ. Res. 2014. V. 78. № 7–1. P. 1216.
- Yoshida T., Mori K., Hatano T., Okumura T., Uhiara I., Komagoe K., Fujita Y., Okuda T. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. № 7. P. 1919.
- Препаративная органическая химия / Ред. Вульфсон Н.С. М.: ГХИ, 1959. 889 с.
- Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Burlington: Elsevier Science, 2003. 608 p.
- Mendoza-Wilson A.M., Santacruz-Ortega H., Balandrán-Quintana R.R. // J. Mol. Struct. 2011. V. 995. P. 134.
- Chen Y., Xiao H., Zheng J., Liang G. // PLoS ONE. 2015. V. 10. № 3. P. 1/20.
- Petrović Z.D., Dorović J., Simijonović D., Petrović V.P., Marković Z. // RSC Adv. 2015. V. 5. P. 24094.
- 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., Li X., 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., Voith 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.
- 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. // Chem. Rev. 2007. V. 107. № 11. P. 5004.
- Белая Н.И., Белый А.В., Заречная О.М., Щербаков И.Н., Михальчук В.М., Дорошкевич В.С. // Журн. общей химии. 2017. Т. 87. № 4. P. 556.
- Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005. V. 105. № 8. P. 2999.
- Rappe A.K., Casewit C.J., Colwell K.S., Goddard W.A., Skiff W.M. // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. № 25. P. 10024.
- Elyashberg M., Williams A., Blinov K. Contemporary Computer-Assisted Approaches to Molecular Structure Elucidation. Cambridge: RSCPublishing, 2012. 469 p.
- Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. М.: Высшая школа, 1978. 366 с.
- Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. М.: МГУ, 1979. 230 с.
- Жунке А. Ядерный магнитный резонанс в органической химии. М.: Мир, 1974. 175 с.
- Moon J.-H., Sawai Y. // J. Agricult. Food Chem. 2005. V. 53. P. 3598.
- Нонхибел Д., Уолтон Д. Химия свободных радикалов. М.: Мир, 1977. 606 с.
- Худяков И. В. // Успехи химии. 1980. Т. 49. № 10. С. 1990.

Spectrokinetic Studies of the Products of Conversion of Natural Phenols in Radical Reactions

N. I. Belaya^{*,a}, A. V. Belyi^a, O. M. Zarechnaya^b, I. N. Shcherbakov^c,
A. I. Pomeshchenko^b, and O. A. Gorban'^d

^aDonetsk National University, Donetsk, 283001 Ukraine

^bLitvinenko Institute of Physico-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Donetsk, 83114 Ukraine

^cSouthern Federal University, Rostov-on-Don, 344006 Russia

^dDonetsk Institute for Physics and Engineering Named after A.A. Galkin, Donetsk, 83114 Ukraine

*e-mail: nat.iv.belaya@gmail.com

Received June 5, 2018

Abstract—Fourier-transform IR and NMR spectroscopy are used to show that, in the reaction with 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical, the secondary products of natural phenol conversion are dimeric compounds formed by recombination of phenoxyl radicals. According to thermodynamic parameters of the reaction calculated by the DFT method the most stable structures in the studied system are CC dimers. The resulting dimeric phenols show a lowered antiradical activity compared to the original phenol, which ensures a prolonged effect of the original antioxidant and enhances its overall antioxidant activity in radical oxidation reactions.

Keywords: natural phenols, dimers, reaction mechanism, 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl