

УДК 541.127/127.4:547.677:547.914.2:547.789

## АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АМИНОТИАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДИТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТ, В МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ЖИДКОФАЗНОГО РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ОКИСЛЕНИЯ 1,4-ДИОКСАНА

© 2020 г. Л. Р. Якупова<sup>а</sup>, \*, Р. А. Насибуллина<sup>а</sup>,  
В. А. Шамукаев<sup>а</sup>, Р. М. Султанова<sup>а</sup>, Р. Л. Сафиуллин<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального  
исследовательского центра РАН, просп. Октября, 71, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: jkupova@anrb.ru

Поступила в редакцию 14.06.2019 г.

После доработки 04.09.2019 г.

Принята к публикации 30.09.2019 г.

В модельной системе инициированного радикально-цепного окисления 1,4-диоксана количественно оценена антиоксидантная активность 2-аминотиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент, и установлено, что в зависимости от строения изученные соединения проявляют различную ингибирующую активность. Измерена эффективная константа скорости взаимодействия замещенных 2-аминотиазолов с пероксильным радикалом 1,4-диоксана. Показано, что более высокой реакционной способностью по отношению к пероксильному радикалу обладают 2-аминотиазолы, полученные на основе химических трансформаций N-фениламида малеопимаровой кислоты.

**Ключевые слова:** 1,4-диоксан, радикально-цепное окисление, 2-аминотиазол, малеопимаровая кислота, пероксильный радикал, константа скорости реакции, антиоксидантная активность

**DOI:** 10.31857/S045388112002015X

Аминотиазолы являются перспективными ингибиторами окислительных реакций, сочетающих антиоксидантные свойства с другими видами физиологического воздействия [1, 2]. Среди них найдены соединения с противовоспалительной, психотропной, антибактериальной, фунгицидной и противовирусной активностью [3]. Взаимодействие аминотиазола с пероксильными радикалами было изучено на примере трихлорметильного пероксильного радикала методом импульсного радиолиза [4] и в модельной системе радикально-цепного окисления кумола [5]. Антиоксидантное действие производного аминотиазола, содержащего малеопимаровую кислоту (МПК), в литературе не описано. Однако ранее нами было показано, что МПК усиливает антиоксидантную активность фуллерена. Так, эффективная константа скорости ( $fk_7$ ) взаимодействия пероксильного радикала этилбензола с молекулой фуллерена в сочетании с малеопимаровой кислотой увеличивается на порядок и составляет  $2 \times 10^3$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (343 К) [6].

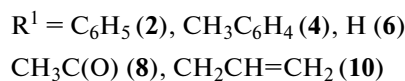
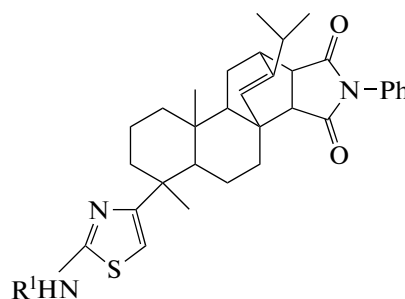
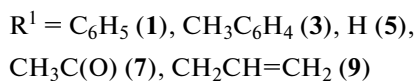
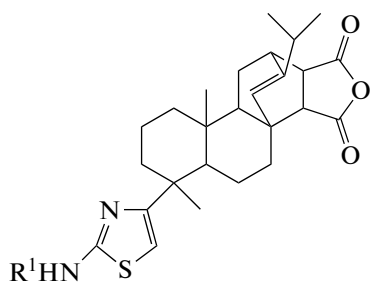
**Сокращения:** МПК – малеопимаровая кислота, N-Ph-МПК – N-фенилимид малеопимаровой кислоты, RH – 1,4-диоксан.

В настоящей работе была проведена оценка антиоксидантной активности замещенных 2-аминотиазолов, полученных путем химических трансформаций малеопимаровой кислоты по карбоксильной функции. Эти соединения представляют интерес, поскольку многие производные малеопимаровой кислоты обладают широким спектром биологической активности [7], которая зачастую коррелирует с антирадикальной активностью [8]. Для количественной оценки реакционной способности замещенных 2-аминотиазолов по отношению к пероксильным радикалам использовали модельную систему инициированного радикально-цепного окисления 1,4-диоксана. Выбор данного субстрата окисления связан с тем, что тестируемые соединения не растворимы в модельных системах, традиционно используемых для измерения антиоксидантной активности.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1,4-Диоксан (RH) и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (АИБН) очищали по методике [9], а хлорбензол – согласно [10].

## Структуры исследованных 2-аминотиазолов (1–10), содержащих дитерпеновый фрагмент



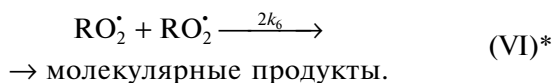
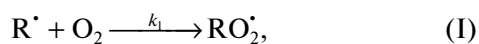
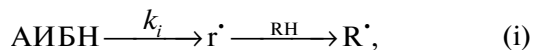
Методики получения и физико-химические характеристики соединений **1–10** приведены в работе [11]. В качестве инициатора использовали АИБН. Скорость иницирования рассчитывали по формуле:  $w_i = 2ek_p[АИБН]$ , где  $k_p$  – константа скорости распада АИБН в 1,4-диоксане,  $2e$  – вероятность выхода радикалов в объем. При проведении расчетов использовали величины  $\lg k_p = 15.8 - 31.7/\theta$  [с<sup>-1</sup>], где  $\theta = 2.303RT \times 10^{-3}$  ккал/моль [12],  $2e = 1$  [13].

1,4-Диоксан окисляли кислородом воздуха при температуре 333 К в стеклянном реакторе, в который загружали 1,4-диоксан и раствор инициатора АИБН в хлорбензоле. После нескольких минут термостатирования добавляли ингибитор в растворе 1,4-диоксана и следили за поглощением кислорода с помощью универсальной манометрической дифференциальной установки [14]. Объемы газовой и жидкой фаз составляли 21.6 и 6 мл соответственно.

Строение молекулы соединения **2** рассчитывали в квантово-химическом приближении методом M06L/6-311+G(d,p) [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Жидкофазное окисление 1,4-диоксана в условиях нашего эксперимента (333 К,  $w_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>) протекает по радикально-цепному механизму с квадратичным обрывом цепи [16]:



\* Нумерация реакций соответствует традиционной схеме жидкофазного окисления углеводородов.

В отдельных опытах (в условиях  $[RH] = 9.75$  моль/л,  $w_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К) было показано, что исходные соединения – малеопимаровая кислота (МПК) и N-фенилимид малеопимаровой кислоты (N-Ph-МПК) – не влияют на скорость окисления 1,4-диоксана:  $[МПК] = (2.3-32.2) \times 10^{-4}$  моль/л,  $[N-Ph-МПК] = (4.6-23.0) \times 10^{-4}$  моль/л. Также не проявили антирадикальную активность соединения **9** ( $(4.8-10.8) \times 10^{-4}$  моль/л) и **8** ( $(4.5-22.7) \times 10^{-4}$  моль/л).

Добавление к окисляемому субстрату соединений **1–7** и **10** приводит к снижению скорости поглощения кислорода вследствие расщепления пероксильных радикалов по реакции (VII):



здесь InH – соединения **1–7** и **10**.

Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана без ингибитора и в его присутствии представлены на рис. 1. Из графика следует, что без ингибитора окисление протекает с постоянной скоростью. Добавление соединения **2** приводит к снижению скорости окисления на начальном участке. По мере углубления процесса в результате расходования ингибитора по реакции (VII) скорость окисления повышается и становится равной скорости окисления в отсутствие ингибитора. Скорость окисления  $w$  на начальном участке и длительность тормозящего действия увеличиваются с ростом концентрации соединения **2** (рис. 1, кривые 2–4). Аналогичная картина наблюдалась и для соединений **1**, **3–7** и **10**. В табл. 1 приведены экспериментальные значения начальной скорости окисления 1,4-диоксана при различных концентрациях исследованных соединений.

На рис. 2 на примере соединения **2** представлена типичная зависимость начальной скорости окисления 1,4-диоксана ( $w$ ) от концентрации ингибитора ( $[InH]_0$ ). Как видно, при повышении

концентрации ингибитора скорость окисления снижается. Для определения эффективной константы скорости ингибирования полученную зависимость  $w$  от  $[\text{InH}]_0$  обрабатывали в координатах уравнения (1) [17]:

$$F = w_0 / (w + w_i) - (w + w_i) / w_0 = fk_7 [\text{InH}]_0 / (2k_6 w_i)^{0.5}, \quad (1)$$

где  $[\text{InH}]_0$  – начальная концентрация исследуемого ингибитора (в моль/л),  $w_0$  и  $w$  – начальные скорости поглощения кислорода в отсутствие и в присутствии ингибитора соответственно (в моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>),  $2k_6$  и  $fk_7$  – константы скорости обрыва цепи окисления по реакции рекомбинации пероксильных радикалов 1,4-диоксана и на молекулах ингибитора соответственно (в л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>).

Как видно на рис. 2, зависимость скорости окисления 1,4-диоксана от концентрации ингибитора удовлетворительно линеаризуется в координатах уравнения (1). Это позволяет рассчитать эффективную константу скорости ( $fk_7$ ) взаимодействия пероксильного радикала 1,4-диоксана с соединением **2**. Для обработки использовали результаты опытов, в которых длина цепи составляла не менее 3 звеньев [18]. Аналогичную обработку проводили для соединений **1**, **3–7** и **10**. Полученные значения эффективной константы скорости  $fk_7$  исследованных соединений представлены в табл. 2 (при расчете принимали  $2k_6 = 1 \times 10^9$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> [16, 19]).

Согласно полученным данным скорость окисления 1,4-диоксана ( $w$ ) наиболее сильно снижается в присутствии соединений **2** и **4** (рис. 3, кривые 4 и 5). Для этих производных 2-аминотиазола эффективная константа скорости  $fk_7$  равна  $4.1 \times 10^4$  и  $1.9 \times 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> соответственно (табл. 2). По активности они сопоставимы с ионолом, для которого в аналогичных условиях  $fk_7 = 2.8 \times 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> [16].

Полученные результаты и анализ литературных данных позволяют предположить, что наиболее вероятным участком молекулы, атакуемым пероксильным радикалом, является >N–H-связь [4, 5]. Все исследованные замещенные 2-аминотиазолы **1–10** имеют общую формулу R<sup>1</sup>RN–H. Из табл. 2 видно, что при R = МПК соединения **1**, **3**, **5** и **7** вне зависимости от заместителя R<sup>1</sup> являются слабыми ингибиторами и по активности сопоставимы с незамещенным 2-аминотиазолом. В нашем случае эффективная константа скорости ( $fk_7$ ) взаимодействия пероксильного радикала 1,4-диоксана с незамещенным 2-аминотиазолом составляет  $(7.9 \pm 0.5) \times 10^3$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>. По данным [5], введение заместителя в тиазольный цикл также незначительно сказывается на реакционной спо-

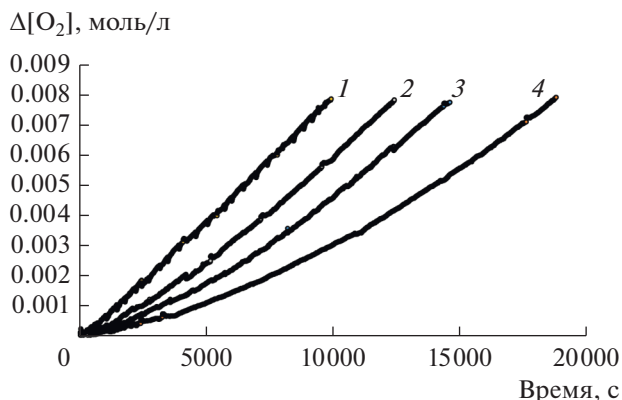


Рис. 1. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие ингибитора (1) и в присутствии соединения **2** в различных концентрациях, моль/л: 2 –  $2.25 \times 10^{-4}$ , 3 –  $4.50 \times 10^{-4}$ , 4 –  $9.0 \times 10^{-4}$ . Условия реакции:  $[\text{RH}] = 9.75$  моль/л,  $w_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К.

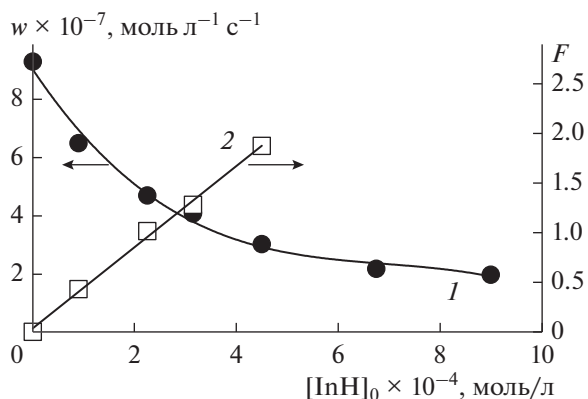


Рис. 2. Зависимости скорости поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана  $w$  (1) и эффективности ингибирования  $F$  (2) от концентрации соединения **2** ( $r = 0.997$ ). Условия реакции те же, что на рис. 1.

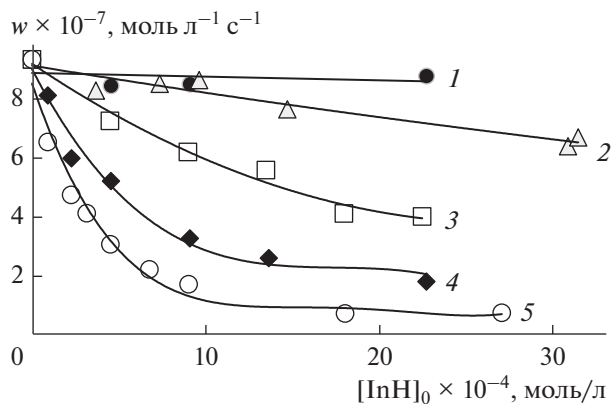


Рис. 3. Зависимости скорости поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана от концентрации производных 2-аминотиазола: **8** (1), **10** (2), **6** (3), **4** (4), **2** (5). Условия реакции те же, что на рис. 1.

**Таблица 1.** Зависимость скорости окисления 1,4-диоксана от концентрации ингибиторов 1–10

InH	$[\text{InH}]_0 \times 10^{-4}$ , моль/л	$w \times 10^{-7}$ , моль л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	InH	$[\text{InH}]_0 \times 10^{-4}$ , моль/л	$w \times 10^{-7}$ , моль л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
–	0	9.3	–	0	9.3
<b>1</b>	1.3	7.1	<b>2</b>	0.9	6.5
	2.3	5.9		2.2	4.7
	4.4	5.2		3.2	4.1
	4.6	5.4		4.5	3.0
	9.1	4.2		6.8	2.2
	13.7	3.4		9.0	1.7
	18.3	2.9			
	30.5	1.6			
	<b>3</b>	4.6		6.7	<b>4</b>
9.2		5.8	2.3	5.9	
13.8		5.1	4.5	5.2	
18.4		4.4	9.1	3.2	
20.9		3.8	13.6	2.5	
			22.7	1.8	
<b>5</b>	4.4	7.0	<b>6</b>	4.5	7.2
	8.8	5.8		8.9	6.2
	13.3	3.8		13.5	5.6
	17.7	3.5		17.9	4.1
	22.1	3.8		22.4	3.9
	30.9	4.5		51.2	2.0
<b>7</b>	0.9	8.0	<b>8</b>	(4.5–22.7)	Не ингибирует
	2.3	7.2			
	9.1	4.3			
	13.6	3.7			
	22.7	1.0			
	31.7	0.4			
<b>9</b>	(4.8–10.8)	Не ингибирует	<b>10</b>	3.7	8.2
				7.3	8.5
				9.6	8.6
				14.7	7.6
				30.8	6.4
				31.4	6.7

Условия реакции:  $[\text{RH}] = 9.75$  моль/л,  $w_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К.

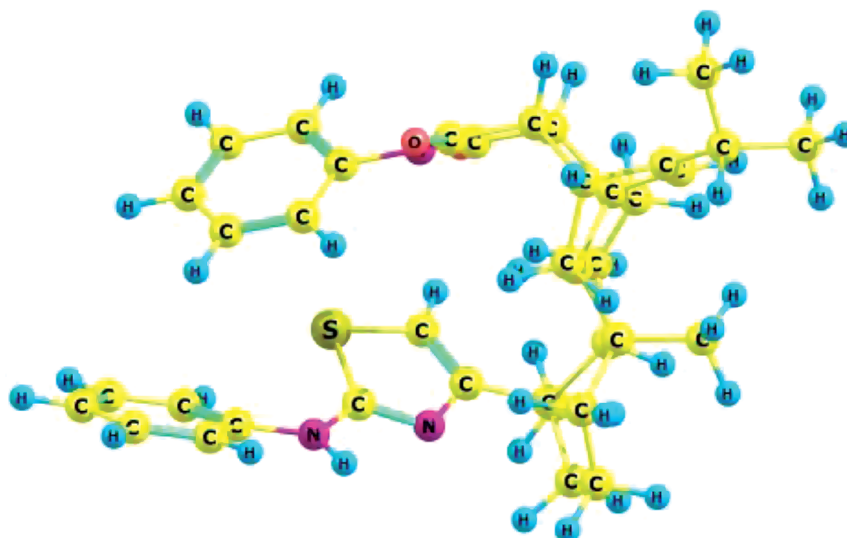


Рис. 4. Структура соединения **2**, оптимизированная методом M06L/6-311+G(d,p) [15].

способности 2-аминотиозола по отношению к кумилперекисным радикалам.

В случае N-Ph-МПК-производных 2-аминотиозола (соединения **2** и **4**) наблюдается заметное усиление их реакционной способности по отношению к пероксильным радикалам по сравнению с незамещенным 2-аминотиазолом. При этом параметр  $fk_7$  зависит от заместителя  $R^1$  и увеличивается в ряду  $-N(CH_2CH=CH_2)-H < -N(H)-H < -N(C_6H_4CH_3)-H < -N(C_6H_5)-H$ . Известно, что в молекуле анилина прочность  $ArN(H)-H$ -связи составляет 379 кДж/моль, а в молекуле дифениламина  $Ar_2N-H$  – 367 кДж/моль [20]. Аналогичное снижение прочности  $>N-H$ -связи на 12 кДж/моль наблюдается при переходе от анилина к дифениламину [21]. В результате константа скорости реакции вторичного пероксильного радикала с анилином составляет  $2.9 \times 10^3$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (333 К [22]), а пероксильного радикала стирола с дифениламином –  $4.4 \times 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (338 К [23]). В нашем случае при переходе от  $RN(H)-H$  к

$R(C_6H_5)N-H$  параметр  $fk_7$  также увеличивается на порядок. Это свидетельствует в пользу того, что наиболее вероятным участком молекулы, атакуемым пероксильным радикалом, является  $>N-H$ -связь.

Таким образом, введение фрагмента N-фенилимида малеопимаровой кислоты в положение 4 тиазольного кольца и замена атома водорода в аминогруппе на фенильный заместитель увеличивают антиоксидантный эффект соединения **2** почти в пять раз. Возможно, это связано с тем, что для молекул исследованных соединений характерны геометрические, вращательные, конформационные изомеры [24, 25]. Например, проведенные теоретические расчеты свидетельствуют о возможности одного из таких состояний для соединения **2**, в котором фенильные заместители малеопимаровой кислоты и 2-аминотиозола расположены на достаточно близком расстоянии друг от друга (рис. 4).

Из расчетов следует также, что длина связи N–H в соединении **6** составляет 0.997 Å. При введении

Таблица 2. Значения параметра  $fk_7$  исследованных соединений **1–10**

Соединение	$fk_7 \times 10^3$ , л моль <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	Соединение	$fk_7 \times 10^3$ , л моль <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
<b>1</b>	13.3 ± 2.0	<b>2</b>	41.2 ± 0.1
<b>3</b>	6.3 ± 0.3	<b>4</b>	19.5 ± 0.1
<b>5</b>	9.7 ± 1.2	<b>6</b>	6.4 ± 0.6
<b>7</b>	11.5 ± 0.8	<b>8</b>	Не ингибирует
<b>9</b>	Не ингибирует	<b>10</b>	1.5 ± 0.2

Условия реакции:  $[RH] = 9.75$  моль/л,  $w_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К.

**Таблица 3.** Стехиометрический коэффициент ингибирования, измеренный по длительности индукционного периода

InH	[InH] <sub>0</sub> × 10 <sup>-4</sup> , моль/л	τ, с	f
<b>1</b>	1.3	2747	2.1
	4.4	9000	2.1
<b>2</b>	0.9	1975	2.2
	2.2	5291	2.4
	3.2	8999	2.8
	4.5	9600	2.1
	6.8	13494	2.0
<b>4</b>	9.0	14942	1.7
	0.9	1632	1.8
	2.3	5115	2.2
	4.5	8464	1.9
	9.1	14383	1.6

Условия реакции: [RH] = 9.75 моль/л,  $w_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К.

фенильного заместителя (соединение **2**) этот параметр равен 1.010 Å. Предположительно повышение антиокислительной активности для N-Ph-МПК-содержащих соединений **2** и **4** связано с тем, что существуют такие состояния этих молекул, когда фенильные кольца при имидном и аминном центрах, располагаясь определенным образом, оказывают влияние на аминогруппу, способствуя либо снижению прочности R<sup>1</sup>RN–H-связи, либо стабилизации образующегося аминильного радикала R<sup>1</sup>RN<sup>•</sup>.

Для 2-аминотиазолов **2** и **10** нами был отмечен следующий факт. При достаточно высокой концентрации ингибитора (~3 × 10<sup>3</sup> моль/л) по ходу процесса скорость поглощения кислорода не нарастает, а снижается. Возможно, это связано с тем, что образующийся из ингибитора аминильный радикал R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N<sup>•</sup> реагирует с пероксильным радикалом. По данным [26, 27], константа скорости реакции RO<sub>2</sub><sup>•</sup> + Ar<sub>2</sub>N<sup>•</sup> составляет 6 × 10<sup>8</sup> л моль<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>. Тогда можно предположить, что в условиях нашего эксперимента при [2] = 30.5 × 10<sup>-4</sup> моль/л образуется такая концентрация аминильного радикала, что его реакцией с пероксильным радикалом нельзя пренебречь. Видимо, по причине образующегося более активного радикала R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N<sup>•</sup> для малоактивного поначалу соединения **9** только по мере углубления процесса наблюдается снижение скорости окисления 1,4-диоксана.

Окисление 1,4-диоксана в присутствии соединений **1**, **2** и **4** протекает с индукционным периодом (рис. 1, табл. 3). Длительность индукци-

онного периода τ определяли интегральным методом, обрабатывая кинетические кривые по уравнению [28, 29]:

$$\tau = \int_0^{\infty} \left( 1 - \left( \frac{w}{w_0} \right)^2 \right) dt,$$

где  $w_0$  и  $w$  – скорости неингибированного и ингибированного окисления соответственно.

Стехиометрический коэффициент ингибирования ( $f$ ) рассчитывали из соотношения

$$\tau = f [\text{InH}] / w_i.$$

Для соединений **1**, **2** и **4**, проявивших наибольшую реакционную способность по отношению к пероксильному радикалу, стехиометрический коэффициент ингибирования равен ~2 (табл. 3), следовательно, на одной молекуле этих соединений гибнет два пероксильных радикала.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что 2-аминотиазолы, содержащие дитерпеновый фрагмент, проявляют антиоксидантную активность, и предположено, что местом атаки пероксильным радикалом является аминогруппа. Замещенный 2-аминотиазол, содержащий фрагмент N-фенилимида малеопимаровой кислоты в положении 4 тиазольного кольца и фенил в аминогруппе, проявил наибольшую реакционную способность по отношению к пероксильным радикалам 1,4-диоксана (эффективная константа скорости  $f k_7$  составила  $(4.1 \pm 0.1) \times 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>).

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в соответствии с планом НИР УФИХ УФИЦ РАН (№№ гос. регистрации АААА-А17-117011910034-8 и АААА-А17-117011910025-6) на оборудовании Центра коллективного пользования “Химия”.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uchikawa O., Fukatsu K., Suno M., Aono T., Doi T. // Chem. Pharm. Bull. 1996. V. 44. № 11. P. 2070.
2. Kalpana K.V., Srinivasan M., Menon V.P. // Mol. Cell. Biochem. 2008. V. 314. № 1–2. P. 95.
3. Kashyap S.J., Garg V.K., Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R., Gupta J.K. // Med. Chem. Res. 2012. V. 21. № 8. P. 2123.
4. De S., Adhikari S. Tilak-Jain J., Menon V.P., Devasagayam T.P.A. // Chem. Biol. Interact. 2008. V. 173. № 3. P. 215.
5. Карпов К.А., Пекаревский Б.В., Потехин В.М. // Журн. общ. химии. 2001. Т. 71. № 9. С. 1567.
6. Якупова Л.Р., Сахаутдинов И.М., Маликова Р.Н., Сафиуллин Р.Л. // Кинетика и катализ. 2019. Т. 60. № 1. С. 25.

7. Дикусар Е.А., Бей М.П., Ювченко А.П., Поткин В.И., Козлов Н.Г., Тлеженов Р.Е. // Химия растительного сырья. 2011. № 1. С. 105.
8. Sultanova R.M., Sakhautdinov I.M. // Chem. Nat. Compd. 2019. T. 55. № 1. С. 47.
9. Якупова Л.Р., Иванова А.В., Сафиуллин Р.Л., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 3. С. 507.
10. Якупова Л.Р., Сахаутдинова Р.А., Панкратьев Е.Ю., Сафиуллин Р.Л. // Кинетика и катализ. 2012. Т. 53. № 6. С. 708.
11. Sultanova R.M., Lobov A. N., Shumadalova A.V., Meshcheryakova S. A., Zileeva Z.R., Khusnytdinova N.S., Vakhitov V.A., Vakhitova Yu.V. // Nat. Prod. Res. 2019. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2019.1648459>
12. Moroni A.F. // Makromol. Chem. 1967. V. 105. № 6. P. 43.
13. Henrici-Olive G., Olive S. // Makromol. Chem. 1962. V. 58. № 1. P. 188.
14. Якупова Л.Р., Проскурников С.Г., Зарипов Р.Н., Рамеев Ш.Р., Сафиуллин Р.Л. // Бултеров. сообщ. 2011. Т. 28. № 19. С. 71.
15. Zhao Y., Truhlar D.G. // J. Chem. Phys. 2006. V. 125. № 19. P. 194101.
16. Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Сафиуллин Р.Л., Герчиков А.Я., Баймуратова Г.Р. // Кинетика и катализ. 2008. Т. 49. № 3. С. 387.
17. Денисов Е.Т., Азатян В.В. Ингибирование цепных реакций. Черногловка: Изд-во РАН. 1997. 266 с.
18. Цепалов В.Ф. Исследование синтетических и природных антиоксидантов in vitro и in vivo. Сб. науч. статей. Москва: Наука, 1992. С. 16.
19. Сафиуллин Р.Л., Запольских В.В., Якупова Л.Р., Зарипов Р.Н., Терезулова А.Н. // Хим. физика. 2001. Т. 20. № 5. С. 110.
20. Denisov E.T., Khudyakov I.G. // Chem. Rev. 1987. V. 87. № 6. P. 1313.
21. Luo Yu-R. Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds. Boca Raton: CRC Press LLC, 2003. 380 p.
22. Denisov E.T., Denisova T.G. Handbook of Antioxidants. Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies and Enthalpies of Reactions. CRC Press, 2017. 190 p.
23. Valgimigli L., Pratt D.A. Antioxidants in Chemistry and Biology. Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2012. P. 1623.
24. Yao G.Y., Ye M.Y., Huang R.Z., Li Y.J., Zhu Y.T., Pan Y.M., Liao Z.X., Wang H.S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. V. 23. № 24. P. 6755.
25. Xu X., Song Z.-Q., Shang S.-B., Wang H.-X., Rao X.-P. // Acta Crystallogr. E. 2009. V. 65. № 10. P. O2443.
26. Варламов В.Т., Сафиуллин Р.Л., Денисов Е.Т. // Хим. физика. 1983. № 3. С. 408.
27. Denisov E.T., Afanas'ev I.B. Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. Boca Raton: CRC Press, 2005. 981 p.
28. Loshadkin D., Roginsky V., Pliss E. // Int. J. Chem. Kinet. 2002. V. 34. № 3. P. 162.
29. Плисс Е., Сафиуллин Р., Злотский С. Ингибированное окисление непредельных соединений. Кинетика, механизм, связь структуры с реакционной способностью. Saarbrücken: LAP Lambert Acad. Publ., 2012. 140 с.

## The Antioxidant Activity of 2-Aminothiazoles Containing a Diterpene Fragment in the Model System of Liquid Phase 1,4-Dioxane Radical-Chain Oxidation

L. R. Yakupova<sup>1,\*</sup>, R. A. Nasibullina<sup>1</sup>, V. A. Shamukaev<sup>1</sup>, R. M. Sultanova<sup>1</sup>, and R. L. Safiullin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ufa Institute of Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences,  
pr. Oktyabrya 71, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia

\*e-mail: jkupova@anrb.ru

Received June 14, 2019; revised September 4, 2019; accepted September 30, 2019

The antioxidant activity of 2-aminothiazoles containing a diterpene fragment was quantified in the model system of initiated radical chain 1,4-dioxane oxidation and it was found that, depending on the structure, the studied compounds exhibit different inhibitory activity. The effective rate constant of the interaction of substituted 2-aminothiazoles with the 1,4-dioxane peroxy radical was measured. It was shown that 2-aminothiazoles obtained based on chemical transformations of maleopimaric acid N-phenyl amide have a higher reactivity as compared with the peroxy radical.

**Keywords:** 1,4-dioxane, radical chain oxidation, 2-aminothiazole, maleopimaric acid, peroxy radical, reaction rate constant, antioxidant activity