

УДК 544.421:542.978:547.775

## РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПЕРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К 5-МЕТИЛ- 4-[(ПРОПИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]-2,4-ДИГИДРО-3*H*-ПИРАЗОЛ-3-ОНУ

© 2021 г. Л. Р. Якупова<sup>а</sup>, \*, Л. А. Баева<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, 69, Уфа, Башкортостан, 450054 Россия

\*e-mail: stargar@inbox.ru

Поступила в редакцию 10.07.2020 г.

После доработки 22.08.2020 г.

Принята к публикации 26.08.2020 г.

Показано, что 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он является ингибитором радикально-цепного окисления 1,4-диоксана, этилбензола и метилолеата. Найдено, что на одной молекуле (пропилсульфанилметил)замещенного 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она гибнет один пероксильный радикал. Константа скорости реакции изученного соединения с пероксильным радикалом зависит от строения последнего и уменьшается в ряду: пероксильный радикал 1,4-диоксана, этилбензола, метилолеата ( $k_7 \times 10^4$ , л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К: 5.7, 4.1, 1.1). Обсуждается причина наблюдаемой зависимости.

**Ключевые слова:** радикально-цепное окисление, константа скорости реакции, 1,4-диоксан, этилбензол, метилолеат, ингибирование, 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, антиоксидантная активность

**DOI:** 10.31857/S0453881121010160

### ВВЕДЕНИЕ

Производные пиразолона обладают широким спектром биологической активности, включая противовоспалительную [1–3], анальгетическую [1, 2], противотуберкулезную [3–5], противоопухолевую [3], антибактериальную [5], противомикробную, антивирусную [3], антидепрессантную, противосудорожную [1, 3] и фунгицидную [2]. На основе пиразол-3(5)-онов получены болеутоляющие и жаропонижающие препараты – антипирин (феназон), пропиофеназон, аминофеназон, метамизол (анальгин), седативное средство

со снотворным эффектом – дихлоралфеназон, агонист тромбоцетиновых рецепторов – элтромбопаг, а также эдаравон, проявляющий нейропротекторные свойства [2–4]. В последние годы активно изучаются антиоксидантные свойства замещенных пиразолонов [2, 3, 6–8]. Методом хемилюминесценции показана высокая антирадикальная активность 3-метил- и 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразол-5-онов при окислении этилбензола кислородом воздуха в гомогенной системе – константа скорости реакции пероксильного радикала этилбензола с этими соединениями лежит в диапазоне  $(1.8–3.7) \times 10^5$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> [8]. В системе инициированного окисления подсолнечного масла в присутствии 1-фенил-3-метилпиразол-5-она измерен стехиометрический коэффициент ингибирования ( $f = 1.5–1.7$ ) и предположено, что на обрыв цепи влияет кето-енольная таутомеризация ингибитора [9]. В качестве субстрата использовано свежее подсолнечное масло. Следовательно, результат может отражать совместное действие 1-фенил-3-метилпиразол-5-она и эндогенных ингибиторов, присутствующих в продукте. В работе [10] предположено, что один из механизмов лечебного действия эдаравона (3-метил-

**Сокращения и обозначения:** АИБН – 2,2'-азо-*bis*(изобутиронитрил); 3*H*-пиразол-3-он – 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он; ДМСО-*d*<sub>6</sub> – диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>; ТМС – тетраметилсилан;  $\tau$  – индукционный период;  $F$  – степень тормозящего действия ингибитора;  $w_1$  – скорость инициирования;  $w_0$  – скорость неинициированного окисления;  $w$  – скорость ингибированного окисления;  $f$  – стехиометрический коэффициент ингибирования;  $k_1$  – константа скорости инициирования;  $k_1$  и  $k_2$  – константы скорости продолжения цепи;  $k_p$  – константа скорости распада инициатора;  $k_6$  – константа скорости обрыва цепи окисления по реакции рекомбинации пероксильных радикалов;  $k_7$  – константа скорости ингибирования;  $[InH]$  – начальная концентрация 3*H*-пиразол-3-она,  $RH$  – окисляемый субстрат (1,4-диоксан, этилбензол, метилолеат);  $R^\cdot$ ,  $RO_2^\cdot$ ,  $ROOH$  – алкильный, пероксильный радикалы и гидропероксид, образующиеся из субстрата.

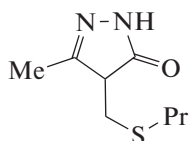
1-фенил-2-пиразолин-5-она) основан на способности связывать свободные радикалы.

Целью настоящей работы было изучение антиоксидантной активности нового 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она, в молекуле которого сочетаются пиразолоновый цикл и алкилсульфанилметильная группа. Известно, что соединения серы способствуют разрушению гидропероксидов [11], поэтому поиск перспективных эффективных антиоксидантов среди соединений с несколькими функциональными группами, способных к комбинированному действию, является актуальным.

Антиоксидантную активность изучали в модельной системе радикально-цепного окисления индивидуальных субстратов, регистрируя кинетику поглощения кислорода манометрическим методом. Такое проведение исследования является одним из наиболее надежных методов количественной оценки антиоксидантной активности [12–14].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1,4-Диоксан, этилбензол, метилолеат (метилвый эфир олеиновой кислоты), 2,2'-азо-бис(изобутиронитрил) (**АИБН**) и хлорбензол очищали согласно [15–17]. Критерием чистоты субстрата служил параметр его окисляемости. 5-Метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (**3*H*-пиразол-3-он**) получали методом гетероциклизации этил 2-[(пропилсульфанил)метил]-3-оксобутаноата с помощью гидразина в среде этанола при комнатной температуре [18], он представляет собой белые кристаллы с  $T_{пл.} = 140–142^{\circ}\text{C}$ .



5-Метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (**3*H*-пиразол-3-он**)

Индивидуальность соединения подтверждали методами элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Элементный анализ выполнен на СНNS-анализаторе EA 3000 (“NEKAtech”, Германия). ИК-спектр зарегистрирован на спектрометре Prestige-21 (“Shimadzu”, Япония). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре AM-300 (“Bruker”, Германия, 75 и 300 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$  относительно ТМС. Анализ методом газо-жидкостной хроматографии проводили на хроматографе Chrom 5 (Чехия), колонка 2.4 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, детектор пламенно-ионизаци-

онный, газ-носитель – гелий. Спектральные характеристики реагента соответствовали данным [18], его чистота по данным газо-жидкостной хроматографии и спектроскопии ЯМР была не менее 95%.

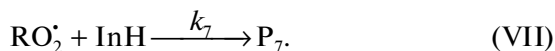
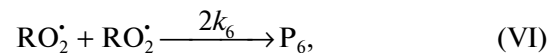
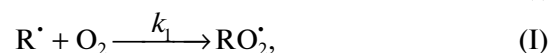
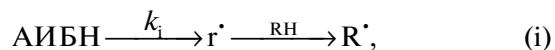
Окисление 1,4-диоксана, этилбензола и метилолеата кислородом воздуха осуществляли по методике, описанной в работах [16, 17, 19]. Кинетические опыты проводили в стеклянном реакторе, в который загружали субстрат (4.9 мл 1,4-диоксана, 2.7 мл этилбензола, 2 мл метилолеата) и раствор инициатора АИБН в хлорбензоле (1 мл – при окислении в 1,4-диоксане, 0.2 мл – в этилбензоле, 0.4 мл – в метилолеате). Объем газовой фазы составлял 25 мл. Реактор термостатировали при температуре 333 К в течение 20 мин, затем микрошприцем вводили 0.1 мл раствора ингибитора в 1,4-диоксане.

Скорость иницирования рассчитывали по уравнению:  $w_i = k_i[\text{АИБН}] = 2ek_p[\text{АИБН}]$ . При расчете использовали следующие значения константы скорости распада АИБН: в 1,4-диоксане  $\lg k_p = 15.8 - 132.9/\theta$  [ $\text{c}^{-1}$ ],  $\theta = 2.303RT \times 10^{-3}$  кДж/моль [20],  $2e = 1$  [21]; в этилбензоле  $\lg k_p = 15.4 - 130.5/\theta$  [ $\text{c}^{-1}$ ],  $\theta = 2.303RT \times 10^{-3}$  кДж/моль,  $2e = 1.2$  [22]; в метилолеате  $\lg k_p = 15 - 127.5/\theta$  [ $\text{c}^{-1}$ ],  $\theta = 2.303RT \times 10^{-3}$  кДж/моль,  $2e = 0.65$  [23].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

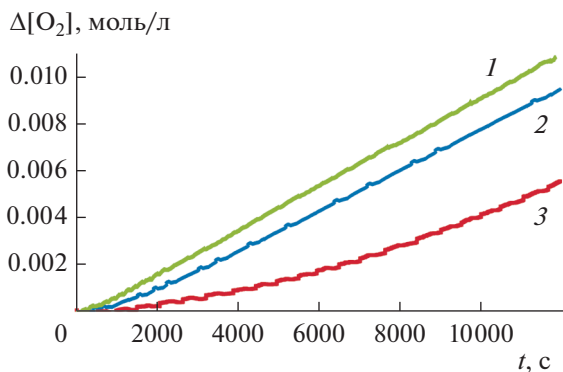
*Константа скорости реакции пероксильных радикалов 1,4-диоксана с 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-оном*

Жидкофазное ингибированное окисление 1,4-диоксана в условиях нашего эксперимента ([1,4-диоксан] = 9.8 моль/л,  $w_i = 1.0 \times 10^{-7}$  моль  $\text{l}^{-1} \text{c}^{-1}$ , 333 К) протекает согласно схеме 1 [19]:



### Схема 1.

Здесь АИБН – инициатор, RH – 1,4-диоксан (окисляемый субстрат),  $\text{RO}_2^{\cdot}$  – пероксильный радикал, образующийся из 1,4-диоксана,  $\text{P}_6$  и  $\text{P}_7$  – продукты, неактивные в радикальных реакциях, приводящих к продолжению цепи, InH – 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (ингибитор).



**Рис. 1.** Типичные кинетические кривые расходования кислорода, полученные при инициированном окислении 1,4-диоксана: без ингибитора (1); в присутствии **3H-пиразол-3-она** в концентрации  $0.9 \times 10^{-4}$  (2) и  $3.9 \times 10^{-4}$  моль/л (3). Условия реакции: [1,4-диоксан] = 9.8 моль/л,  $w_i = 1.0 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К.

Окисление 1,4-диоксана в присутствии **3H-пиразол-3-она** протекает с индукционным периодом (рис. 1), длительность которого определяли, обрабатывая кинетические кривые интегральным методом по уравнению (1) [24]:

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

где  $\tau$  – индукционный период,  $w$  – скорость ингибированного окисления,  $w_0$  – скорость неингибированного окисления.

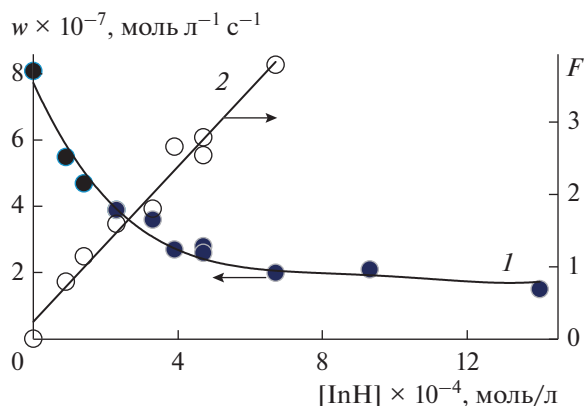
Полученные значения длины индукционного периода приведены в табл. 1.

Для количественной оценки эффективности ингибирования изучали зависимость начальной скорости окисления 1,4-диоксана от концентрации **3H-пиразол-3-она** (рис. 2) и обрабатывали ее в координатах уравнения (2) [11]:

$$F = w_0(w)^{-1} - (w)(w_0)^{-1} = fk_7[\text{InH}](2k_6w_i)^{-0.5}, \quad (2)$$

где  $w_0$  и  $w$  – начальные скорости поглощения кислорода в отсутствие и в присутствии ингибитора соответственно, [InH] – начальная концентрация **3H-пиразол-3-она**,  $2k_6$  – константа скорости обрыва цепи окисления по реакции рекомбинации пероксильных радикалов 1,4-диоксана.

Удовлетворительная линеаризация зависимости параметра  $F$  от [InH] (рис. 2) позволяет рассчитать эффективную константу скорости реакции **3H-пиразол-3-она** с пероксильным радикалом 1,4-диоксана. В результате получено:  $fk_7 = (5.4 \pm 0.3) \times 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (при расчете принимали  $2k_6 = 10^9$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> [19, 25]).



**Рис. 2.** Зависимость начальной скорости окисления субстрата от концентрации ингибитора и ее преобразование в координатах уравнения (2). Условия реакции: [1,4-диоксан] = 9.8 моль/л,  $w_i = 1.0 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, ингибитор – **3H-пиразол-3-он**, 333 К.

Стехиометрический коэффициент ингибирования ( $f$ ) рассчитывали, опираясь на значение индукционного периода, из соотношения (3):

$$\tau = f[\text{InH}]/w_i. \quad (3)$$

Найдено  $f = 0.95 \pm 0.14$ .

*Константа скорости реакции пероксильного радикала этилбензола с 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-оном*

Кинетику ингибированного **3H-пиразол-3-оном** окисления этилбензола изучали при температуре

**Таблица 1.** Зависимость скорости окисления 1,4-диоксана и длины индукционного периода от начальной концентрации **3H-пиразол-3-она**\*

| [InH] × 10 <sup>-4</sup> , моль/л | $w \times 10^{-7}$ , моль л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup> | $\tau$ , с |
|-----------------------------------|---|------------|
| 0                                 | 8.1   | 0          |
| 0.9                               | 5.5   | 691        |
| 1.4                               | 4.7   | 821        |
| 2.3                               | 3.9   | 2181       |
| 3.3                               | 3.6   | 2954       |
| 3.9                               | 2.7   | 4465       |
| 4.7                               | 2.8   | 4784       |
| 4.7                               | 2.6   | 5389       |
| 6.7                               | 2.0   | 6782       |
| 9.3                               | 2.1   | 8474       |
| 14.0                              | 1.5   | –**        |

\* Условия реакции: [1,4-диоксан] = 9.8 моль/л,  $w_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К.

\*\* Не проводили опыт до выхода из индукционного периода.

**Таблица 2.** Зависимость скорости окисления этилбензола и длины индукционного периода от начальной концентрации **3Н-пиразол-3-она** и константа скорости реакции  $k_7^*$

| $[\text{InH}] \times 10^{-4}$ ,<br>моль/л | $w \times 10^{-7}$ ,<br>моль л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup> | $\tau$ , с | $k_7 \times 10^4$ ,<br>л моль <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup> |
|---|--|------------|---|
| 0   | 7.7  | 0          | —**   |
| 0.2                                       | 6.6  | 167        | —***  |
| 0.5                                       | 4.4  | 655        | —***  |
| 0.6                                       | 4.2  | 1224       | —***  |
| 0.9                                       | 3.6  | 2500       | 4.5   |
| 1.5                                       | 1.6  | 3555       | 5.2   |
| 1.9                                       | 1.4  | 4500       | 5.5   |
| 3.7                                       | 0.9  | 7986       | 5.3   |
| 5.6                                       | 0.8  | 10056      | 3.8   |

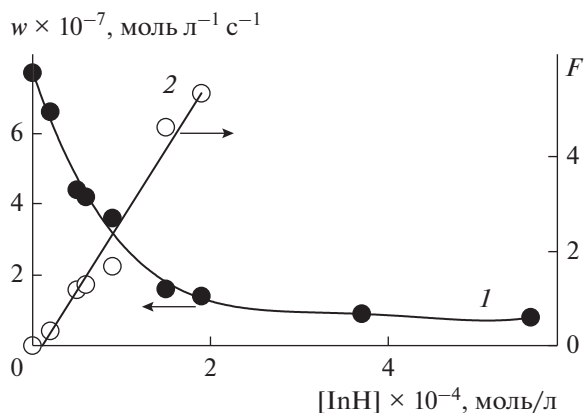
\* Условия реакции: [этилбензол] = 7.4 моль/л,  $w_i = 4.4 \times 10^{-8}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, 333 К.

\*\* Неингибированное окисление.

\*\*\* Не рассчитывали, так как в этих условиях возможен вклад реакции (VI).

333 К. Инициирование осуществляли АИБН, скорость инициирования  $w_i = 4.4 \times 10^{-8}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, концентрация субстрата составляла 7.4 моль/л. В этих условиях процесс протекает согласно схеме 1 [17].

Окисление этилбензола в присутствии **3Н-пиразол-3-она** также протекает с индукционным периодом. Полученные значения индукционного



**Рис. 3.** Зависимости начальной скорости окисления этилбензола от концентрации ингибитора и ее преобразование в координатах уравнения (2). Условия реакции: [этилбензол] = 7.4 моль/л,  $w_i = 4.4 \times 10^{-8}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, ингибитор — **3Н-пиразол-3-он**, 333 К.

периода приведены в табл. 2. Стехиометрический коэффициент ингибирования ( $f$ ) определяли, подставляя значение индукционного периода в уравнение (3). Найдено  $f = 0.93 \pm 0.15$ .

Зависимость начальной скорости окисления этилбензола от концентрации **3Н-пиразол-3-она** и ее преобразование в координатах уравнения (2) представлены на рис. 3. Удовлетворительная линеаризация зависимости параметра  $F$  от  $[\text{InH}]$  позволяет рассчитать эффективную константу скорости реакции **3Н-пиразол-3-она** с пероксильным радикалом этилбензола. В результате получено  $fk_7 = (3.8 \pm 0.3) \times 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (при расчете принимали  $2k_6 = 3.8 \times 10^7$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> [26]).

Также для определения константы скорости  $k_7$  применяли уравнение (4) [11]:

$$\Delta[\text{O}_2] = -k_2(k_7)^{-1}[\text{RH}]\ln(1 - t/\tau), \quad (4)$$

где  $\Delta[\text{O}_2]$  — количество поглощенного кислорода,  $k_2$  — константа скорости продолжения цепи,  $k_7$  — константа скорости обрыва цепи окисления на молекулах ингибитора,  $\tau$  — индукционный период.

При использовании уравнения (3) нет необходимости знать точную концентрацию ингибитора. Это важно, так как известно, что некоторые ингибиторы в ходе радикально-цепного окисления могут расходоваться не только по реакции с пероксильными радикалами [27, 28]. Из тангенса угла наклона участка зависимости  $\Delta[\text{O}_2]$  от  $\ln(1 - t/\tau)$  находили  $k_7$  для опытов, в которых длина цепи в процессе ингибированного окисления составляет не менее 3 звеньев [29, 30]. При вычислении учитывали, что  $k_2 = 2.5$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> [26]. В результате получено значение константы скорости взаимодействия пероксильного радикала этилбензола с **3Н-пиразол-3-оном**  $k_7 = (4.9 \pm 0.6) \times 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (табл. 1).

Таким образом, реакционная способность пероксильного радикала этилбензола по отношению к **3Н-пиразол-3-ону** ниже, чем у пероксильного радикала 1,4-диоксана, при этом на одной молекуле ингибитора гибнет также один пероксильный радикал.

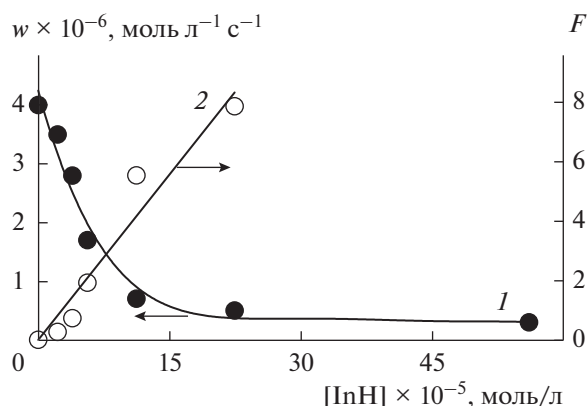
*Константа скорости реакции пероксильного радикала метилолеата с 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3Н-пиразол-3-оном*

Жидкофазное окисление метилолеата проводили при температуре 333 К со скоростью инициирования  $w_i = 6.6 \times 10^{-8}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> при концентрации метилолеата 2.4 моль/л. Зависимость начальной скорости окисления метилолеата от концентрации

**3H-пиразол-3-она** обрабатывали в координатах уравнения (2) (табл. 3, рис. 4). В результате найдена эффективная константа скорости реакции пероксильных радикалов метилолеата с исследуемым веществом  $fk_7 = (9.6 \pm 1.2) \times 10^3 \text{ л моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$  (при расчете принимали  $2k_6 = 10^6 \text{ л моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$  [31]. Обработка кинетических кривых в координатах уравнения (4) приводит к значению  $k_7 = (1.1 \pm 0.2) \times 10^4 \text{ л моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$  (в данном случае использовано значение константы скорости  $k_2 = 5.3 \text{ л моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$  [16]). Стехиометрический коэффициент ингибирования  $f = (0.94 \pm 0.15)$ .

В табл. 4 представлены эффективные константы скорости ( $fk_7$ ) реакции пероксильных радикалов с 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-оном, а также константы скорости  $k_7$ , полученные из соотношения  $fk_7/f$ , которые согласуются со значениями, найденными при обработке кинетических зависимостей расхода кислорода с применением уравнения (4) (табл. 2 и 3). Это свидетельствует о достоверности полученных данных.

Таким образом, исследуемое соединение является эффективным ингибитором окисления. При этом константа скорости  $k_7$  зависит от структуры пероксильного радикала. Наиболее реакционно-способным радикалом по отношению к **3H-пиразол-3-ону** является пероксильный радикал 1,4-диоксана. Это коррелирует с прочностью связи в образующемся гидропероксиде. Энергия связи  $D(\text{OO}-\text{H})$  в гидропероксиде 1,4-диоксана составляет 370.0 кДж/моль и больше, чем в гидропероксиде этилбензола — 357.6 кДж/моль [32, 33]. Если предположить, что прочность связи  $\text{OO}-\text{H}$  слабо зависит от количества звеньев  $-\text{CH}_2-$  в молекуле, то энергия связи  $D(\text{OO}-\text{H})$  в гидропероксиде метилолеата составляет  $\sim 356.6$  кДж/моль, как это было показано для соединения  $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}(\text{OON})\text{CH}_2\text{CH}_3)$  [32], и близка к значению для  $D(\text{OO}-\text{H})$  в гидропероксиде этилбензола. Однако константа скорости реакции пероксильного радикала метилолеата с исследуемым ингибитором в 4 раза ниже таковой для реакции с участием пероксильного радикала этилбензола. Вероятно, данный факт объясняется строением пероксильного радикала метилолеата, способного к формированию внутримолекулярного комплекса [32]. Другой возможной причиной снижения константы скорости реакции может быть образование водородной связи между атомом кислорода эфирной группы метилолеата и атомом водорода  $-\text{NH}-$  или  $-\text{OH}-$  групп инги-



**Рис. 4.** Зависимости начальной скорости окисления метилолеата от концентрации ингибитора и ее преобразование в координатах уравнения (2). Условия реакции: [метилолеат] = 2.4 моль/л,  $w_1 = 6.6 \times 10^{-8} \text{ моль л}^{-1} \text{ с}^{-1}$ , ингибитор — **3H-пиразол-3-он**, 333 К.

битора, вследствие чего снижается активность антиоксиданта [34].

Как правило стехиометрический коэффициент ингибирования составляет  $f = 2$  при условии, что кроме реакции (VII) (схема 1) протекает реакция (VIII) [11]:



**Таблица 3.** Зависимость скорости окисления метилолеата и длины индукционного периода от начальной концентрации **3H-пиразол-3-она** и константа скорости реакции  $k_7^*$

| [InH] × 10 <sup>-5</sup> , моль/л | w × 10 <sup>-6</sup> , моль л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup> | τ, с | k <sub>7</sub> × 10 <sup>4</sup> , л моль <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup> |
|-----------------------------------|---|------|---|
| 0                                 | 4.0   | 0    | —**   |
| 2.2                               | 3.5   | 257  | —***  |
| 3.9                               | 2.8   | 449  | 1.2   |
| 5.6                               | 1.7   | 1100 | 1.4   |
| 11.2                              | 0.7   | 1842 | 1.4   |
| 22.4                              | 0.5   | 3200 | 1.1   |
| 56.0                              | 0.3   | 7660 | 0.8   |
| 78.4                              | 0.2   | 9570 | 0.8   |

\* Условия реакции: [метилолеат] = 2.4 моль/л,  $w_1 = 6.6 \times 10^{-8} \text{ моль л}^{-1} \text{ с}^{-1}$ , 333 К.

\*\* Неингибированное окисление.

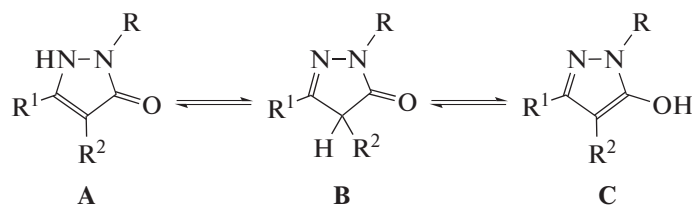
\*\*\* Не рассчитывали, так как в этих условиях возможен вклад реакции (VI).

**Таблица 4.** Константа скорости реакции  $k_7$  взаимодействия 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она с пероксильными радикалами и стехиометрический коэффициент ингибирования  $f$  (333 K)

| Среда (источник радикала $RO_2^{\cdot}$ ) | $fk_7 \times 10^4$ , л моль <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup> | $f$             | $k_7 \times 10^4$ , л моль <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup> |
|---|---|-----------------|--|
| 1,4-Диоксан                               | $5.4 \pm 0.3$   | $0.95 \pm 0.14$ | 5.7  |
| Этилбензол                                | $3.8 \pm 0.3$   | $0.93 \pm 0.15$ | 4.1  |
| Метилолеат                                | $1.0 \pm 0.1$   | $0.94 \pm 0.15$ | 1.1  |

Для изученных систем  $f = \sim 1$ . Этот параметр зависит от участия ингибитора в побочных реакциях. Так, для систем радикально-цепного окисления 1,4-диоксана и этилбензола в присутствии производных 5-амино-6-метилурацила параметр  $f \leq 1$ , и наблюдается расходование  $InH$  по реакции с пероксильным радикалом самого ингибитора. Поэтому при концентрации ингибитора бо-

лее  $2 \times 10^{-4}$  моль/л скорость окисления значительно повышается за счет цепного окисления 5-амино-6-метилурацила [17]. В нашем случае при увеличении концентрации 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она до  $1.4 \times 10^{-3}$  моль/л скорость окисления находится на предельно низком уровне, стремящемся к значению  $w_i$  (рис. 2–4). Следовательно, ингибитор в побочных реакциях не расходуется. Стехиометрический коэффициент ингибирования  $f = 1$  свидетельствует о том, что образующийся из ингибитора радикал  $In^{\cdot}$  с пероксильным радикалом не реагирует, поэтому реакция  $RO_2^{\cdot} + In^{\cdot}$  не протекает. По данным работы [35] отрыв атома водорода от молекулы производного пиразолона увеличивает плоскостность структуры, что максимизирует делокализацию электронной плотности по пиразолоновому кольцу, тем самым повышая стабильность образующегося радикала  $In^{\cdot}$ . Это подтверждает наше предположение о неактивности этого радикала. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пероксильные радикалы отрывают атом водорода от N–H-связи пиразолона (А), что согласуется с данными работы [35], в которой рассмотрена возможность таутомеризации пиразолона:



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый реагент 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он является ингибитором окисления 1,4-диоксана, этилбензола и метилолеата. По силе антиоксидантной активности он не уступает иону [16]. Стехиометрический коэффициент ингибирования, равный 1, свидетельствует о том, что на молекуле 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она гибнет один радикал. Установлено, что реакционная способность пероксильного радикала в изученной реакции снижается в ряду: пероксильный радикал 1,4-диоксана, этилбензола, метилолеата.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УфИХ УФИЦ РАН по теме “Кинетические закономерности и механизмы реакций с участием нитрозооксидов и пероксильных радикалов” АААА-А17-117011910034-8.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в настоящей работе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alam Md.J., Alam O., Alam P., Naim M.J. // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2015. V. 6. № 12. P. 1433.

2. *Küçükgülzel Ş.G., Şenkardeş S.* // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 97. P. 786.
3. *Zhao Z., Dai X., Li C., Wang X., Tian J., Feng Y., Xie J., Ma C., Nie Z., Fan P., Qian M., He X., Wu S., Zhang Y., Zheng X.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 186. 111893.
4. *Keri R.S., Chand K., Ramakrishnapa T., Nagaraja B.M.* // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2015. V. 348. № 5. P. 299.
5. *Xu Z., Gao C., Ren Q.-C., Song X.-F., Feng L.-S., Lv Z.-S.* // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 139. P. 429.
6. *Ganesh A.* // Int. J. Pharm. Bio. Sci. 2013. V. 4. № 2. P. 727.
7. *Silva V.L.M., Elguero J., Silva A.M.S.* // Eur. J. Med. Chem. 2018. V. 156. P. 394.
8. *Моренко В.В., Книга О.П., Тихонова Г.А., Игнатьева В.В., Стрельцова Н.Ю.* // Хим.-фарм. журн. 2020. Т. 54. № 2. С. 13.
9. *Николаевский А.Н., Филиппенко Т.А., Мирошниченко Т.Н., Бовкуненко О.П.* // Изв. вузов. Пищевая технология. 1997. № 2–3. С. 32.
10. *Fujiwara N., Som A.T., Pham L.D., Lee B.J.* // Neurosci. Lett. 2016. V. 633. P. 7.
11. *Денисов Е.Т., Азатян В.В.* Ингибирование цепных реакций. Черногловка: Изд-во РАН, 1997. 266 с.
12. *Amorati R., Baschieri A., Valgimigli L.* // J. Chem. 2017. V. 2017. P. 1.
13. *Якупова Л.Р., Сахаутдинов И.М., Маликова Р.Н., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2019. Т. 60. № 1. С. 25. (*Yakupova L.R., Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2019. V. 60. № 1. P. 21.)
14. *Якупова Л.Р., Насибуллина Р.А., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2019. Т. 60. № 6. С. 763. (*Yakupova L.R., Nasibullina R.A., Gimadieva A.R., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2019. V. 60. № 6. P. 783.)
15. *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. P. 507. (*Yakupova L.R., Ivanova A.V., Safiullin R.L., Gimadieva A.R., Chernyshenko Yu.N., Mustafin A.G., Abdrahmanov I.B.* // Russ. Chem. Bull. 2010. V. 59. № 3. P. 517.)
16. *Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2011. Т. 52. № 6. С. 806. (*Yakupova L.R., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2011. V. 52. № 6. P. 785.)
17. *Якупова Л.Р., Сахаутдинова Р.А., Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2013. Т. 54. № 3. С. 291. (*Yakupova L.R., Sakhautdinova R.A., Fattakhov A.Kh., Gimadieva A.R., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2013. T. 54. № 3. P. 279.)
18. *Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Бикташева Л.Ф., Нугуманов Т.Р., Фатыхов А.А.* // Журн. орг. химии. 2019. Т. 55. № 4. С. 531. (*Baeva L.A., Nugumanov R.M., Biktasheva L.F., Nugumanov T.R., Fatykhov A.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2019. V. 55. № 4. P. 442.)
19. *Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафиуллин Р.Л., Баймуратова Г.Р.* // Кинетика и катализ. 2008. Т. 49. № 3. С. 387. (*Yakupova L.R., Khairullina V.R., Gerchikov A.Ya., Safiullin R.L., Baimuratova G.R.* // Kinet. Catal. 2008. V. 49. № 3. P. 366.)
20. *Moroni A.F.* // Makromol. Chem. 1967. V. 105. № 6. P. 43.
21. *Денисов Е.Т.* Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций. Москва: Наука, 1971. 712 с.
22. *Кулицки З.И., Терман Л.М., Цепалов В.Ф., Шляпинтох В.Я.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1963. № 2. С. 253.
23. *Письменский А.В., Психа Б.Л., Харитонов В.В.* // Нефтехимия. 2000. Т. 40. № 2. С. 112.
24. *Loshadkin D., Roginsky V., Pliss E.* // Int. J. Chem. Kinet. 2002. V. 34. № 3. P. 162.
25. *Сафиуллин Р.Л., Запольских В.В., Якупова Л.Р., Зарипов Р.Н., Терегулова А.Н.* // Хим. физика. 2001. Т. 20. № 5. С. 110. (*Safiullin R.L., Zapol'skikh V.V., Yakupova L.R., Zaripov R.N., Teregulova A.N.* // Khim. Fiz. 2001. V. 20. № 5. P. 110.)
26. *Цепалов В.Ф., Шляпинтох В.Я.* // Кинетика и катализ. 1962. Т. 3. № 6. С. 870.
27. *Якупова Л.Р., Сахаутдинова Р.А., Панкратьев Е.Ю., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2012. Т. 53. № 6. С. 708. (*Yakupova L.R., Sakhautdinova R.A., Pankratyev E.Y., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2012. V. 53. № 6. P. 665.)
28. *Насибуллина Р.А., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2016. Т. 57. № 6. С. 767. (*Nasibullina R.A., Yakupova L.R., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2016. V. 57. № 6. P. 758.)
29. *Цепалов В.Ф.* / Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*: Сб. науч. ст. Москва: Наука, 1992. С. 16.
30. *Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2020. Т. 61. № 6. С. 797. (*Yakupova L.R., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2020. V. 61. № 6. P. 878.)
31. *Howard J.A., Ingold K.U.* // Can. J. Chem. 1967. T. 45. № 8. P. 793.
32. *Сахаутдинова Р.А., Гимадиева А.Р., Якупова Л.Р., Борисов И.М., Сафиуллин Р.Л.* // Кинетика и катализ. 2015. Т. 56. № 2. С. 139. (*Sakhautdinova R.A., Gimadieva A.R., Yakupova L.R., Borisov I.M., Safiullin R.L.* // Kinet. Catal. 2015. V. 56. № 2. P. 125.)
33. *Насибуллина Р.А., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л.* / XXXII Всероссийский симпозиум молодых ученых по химической кинетике: тезисы докладов. Москва: МГУ, 2014. С. 32.
34. *Денисов Е.Т., Александров А.Л., Щередин В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 1964. № 9. С. 1583.
35. *Orabi E.A., Orabi M.A.A., Mahross M.H., Abdel-Hakim M.* // J. Saudi Chem. Soc. 2018. V. 22. № 6. P. 705.

## The Reactivity of Peroxyl Radicals Toward 5-Methyl-4-[(Propylsulphonyl)methyl]-2,4-Dihydro-3H-Pyrazole-3-One

L. R. Yakupova<sup>1,\*</sup>, L. A. Baeva<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: stargar@inbox.ru*

5-Methyl-4-[(propylsulfonyl)methyl]-2,4-dihydro-3H-pyrazole-3-one inhibits peroxidation of 1,4-dioxane, ethylbenzene and methyl oleate, was shown. One peroxyl radical is trapped by each molecule (propylsulfonylmethyl)-substituted 2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, was found. The reaction rate constant of the studied compound with a peroxyl radical depends on the structure of the latter and decreases in the row: the peroxyl radical of 1,4-dioxane, ethylbenzene, and methyl oleate ( $k_7 \times 10^4, 1 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}, 333 \text{ K}$ : 5.7, 4.1, 1.1). The reason for the observed dependence is discussed.

**Keywords:** radical chain oxidation, reaction rate constant, 1,4-dioxane, ethylbenzene, methyl oleate, inhibition, 5-methyl-4-[(propylsulfonyl)methyl]-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, antioxidant activity