

УДК 544.421:542.978:547.854.4

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-114-116

**РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОЕ ОКИСЛЕНИЕ МЕТИЛОЛЕАТА В ПРИСУТСТВИИ АССОЦИАТА 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ**

© Р.А. Насибуллина, Л.Р. Якупова, Р.Л. Сафиуллин

Производные урацила применяются в медицине в качестве лекарств, проявляющих широкий спектр фармакологической активности, что, возможно, связано с их антирадикальными свойствами. В настоящей работе рассмотрено влияние ассоциата 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой на окисление простейшего представителя липидов – метилового эфира олеиновой кислоты. В модельной системе инициированного радикально-цепного окисления метилолеата количественно исследована антирадикальная активность ассоциата 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой (**ОМУ:ЯК**). Измерена эффективная константа скорости реакции пероксильного радикала метилолеата с ассоциатом:  $k_7 = (3.4 \pm 0.1) \cdot 10^3 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  (333 К). Проведено сравнение антиоксидантной активности 5-гидрокси-6-метилурацила и его ассоциата с янтарной кислотой.

Ключевые слова: радикально-цепное окисление, метилолеат, константа скорости ингибирования, 5-гидрокси-6-метилурацил, янтарная кислота.

**Введение.** Для тестирования ингибиторов в последнее время в качестве модельного окисляемого субстрата используют эфиры полиненасыщенных жирных кислот, которые встречаются в растительных маслах и восках. Наличие двойных связей в этих эфирах делает их легко окисляемыми даже при комнатной температуре. В основе многих патологических процессов в организме, приводящих к различным заболеваниям и в конечном итоге к старению, лежит повреждение клеток в результате свободно-радикального окисления, осуществляемого пероксильным радикалом. Основным компонентом клеточной мембраны является липид. Для предотвращения окисления липидов используются природные и синтетические ингибиторы. К последним относятся пиримидиновые основания. Известно, что 5-гидрокси-6-метилурацил является ингибитором окисления метилового эфира олеиновой кислоты [1]. В настоящей работе рассмотрено влияние ассоциата 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой на окисление метилолеата. Показано, что, он подавляет радикально-цепное окисление метилолеата. Измерена константа скорости реакции ассоциата с пероксильным радикалом метилолеата.

**Экспериментальная часть.** Метилолеат, 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (**АИБН**) и хлорбензол очищали согласно [1]. 5-Гидрокси-6-метилурацил (**ОМУ**) и ассоциат 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой (**ОМУ:ЯК**) предоставлены к.х.н. Гимадиевой А.Р. Янтарная кислота использована квалификации х.ч., белые кристаллы, т. пл. 183°C. Окисление метилолеата проводили по методике, описанной в работе [1]. В стеклянный реактор загружали метилолеат, раствор **АИБН** в хлорбензоле, термостатировали 15 мин, затем добавляли ассоциат, растворенный в 1,4-диоксане (в отдельных опытах было показано, что добавление 1,4-диоксана (0.4–1.0 мл) к метилолеату (2 мл) не влияет на скорость окисления последнего). За поглощением кислорода следили с помощью универсальной дифференциальной манометрической установки, устройство которой приводится в работе [2]. Скорость инициирования рассчитывали по уравнению:  $w_i = 2ek_p[\text{АИБН}]$ , где  $k_p$  – константа скорости распада **АИБН** в среде углеводов,  $e$  – вероятность выхода радикалов в объем. При проведении расчетов использовали величины  $\lg k_p = 15 - 127.5/\theta$  [с<sup>-1</sup>],  $\theta = 2.303RT \cdot 10^{-3}$  кДж/моль [3],  $2e = 0.65$  в среде метиллинолеата [4].

НАСИБУЛЛИНА Ригина Анатольевна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,  
e-mail: rigina.nas@mail.ru

ЯКУПОВА Люция Рифгатовна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,  
e-mail: jkupova@anrb.ru

САФИУЛЛИН Рустам Лутфуллович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,  
e-mail: director@anrb.ru

**Результаты и их обсуждение.** Жидкофазное окисление метилолеата в условиях нашего эксперимента (333 К,  $w_i = 5.0 \cdot 10^{-8}$  моль·л<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>, концентрация субстрата – 1.7 моль/л) протекает по радикально-цепному механизму с квадратичным обрывом цепи [1]. Введение в окисляющийся субстрат ассоциата **ОМУ:ЯК** приводит к снижению скорости поглощения кислорода (рис. 1), поскольку появляется дополнительный канал расходования пероксильных радикалов по реакции:

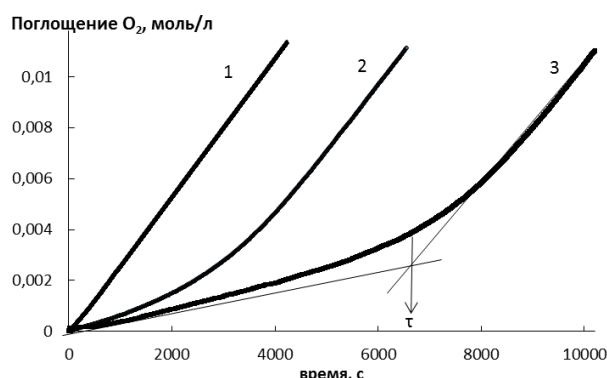
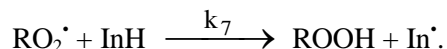


Рис. 1. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении метилолеата в отсутствие ингибитора (1) и в присутствии ассоциата **ОМУ:ЯК** в концентрациях  $1.5 \cdot 10^{-4}$  моль/л (2);  $3.9 \cdot 10^{-4}$  моль/л (3). Условия реакции:  $[RH] = 1.7$  моль/л,  $w_i = 5.0 \cdot 10^{-8}$  моль·л<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>, 333 К

Ингибированное окисление субстрата протекает с выраженным индукционным периодом ( $\tau$ ), что позволяет использовать для расчета константы скорости  $k_7$  уравнение [5]:

$$\Delta[O_2] = -k_2 \cdot (k_7)^{-1} \cdot [RH] \cdot \ln(1 - t \cdot \tau^{-1}), \quad (1)$$

где  $\Delta[O_2]$  – количество поглощенного кислорода,  $k_2$  – константа скорости продолжения цепи ( $RO_2^{\cdot} + RH$ ),  $k_7$  – константа скорости обрыва цепи окисления на молекулах ингибитора,  $\tau$  – индукционный период, определяемый по точке пересечения двух линий: касательной к начальной скорости поглощения кислорода и касательной к неингибированному участку кинетической кривой (рис. 1).

Математической обработке подвергались опыты, в которых сохранялся цепной режим, т.е. длина цепи составляла от 30 до 3 звеньев. Было установлено, что кинетические кривые поглощения кислорода в присутствии ингибитора хорошо описываются уравнением (1). Для расчета константы скорости  $k_7$  принимали

$k_2 = 5.3$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> [1]. Среднее значение константы скорости ингибирования составило  $k_7 = (4.2 \pm 1.4) \cdot 10^3$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>.

Для определения эффективной константы скорости ингибирования ( $fk_7$ ) использовали метод, в котором зависимость начальной скорости окисления метилолеата от концентрации ингибитора обрабатывали в координатах уравнения (2) [5]:

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

где  $w_0$  и  $w$  – начальные скорости поглощения кислорода в отсутствие и в присутствии ассоциата, соответственно,  $[InH]_0$  – начальная концентрация ассоциата **ОМУ:ЯК**,  $2k_6$  – константа скорости обрыва цепи окисления по реакции рекомбинации пероксильных радикалов метилолеата,  $10^6$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> [6].

Удовлетворительная линейная зависимость параметра  $F$  от  $[ОМУ:ЯК]_0$  для интервала концентрации ингибитора  $(0.6 \div 3.9) \cdot 10^{-4}$  моль/л позволяет количественно оценить эффективность ингибитора: в результате было получено  $fk_7 = (3.4 \pm 0.1) \cdot 10^3$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>. Из соотношения  $fk_7/k_7$  рассчитан стехиометрический коэффициент ингибирования  $f = 0.8$ . Значение этого параметра, определенное с учетом длительности индукционного периода по уравнению  $f = \tau \cdot w_i / [InH]_0$  составляет  $0.99 \pm 0.15$ .

Таким образом, в ассоциате **ОМУ:ЯК** антирадикальная активность сохраняется, хотя несколько снижается по сравнению со свободным **ОМУ**, для которого  $fk_7 = (2.5 \pm 0.1) \cdot 10^4$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> [1].

*Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ Гос. регистрации АААА-А17-117011910034-8).*

## Литература

1. Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л. Кинетические закономерности инициированного и ингибированного окисления метилолеата в гомогенной и водоземulsionной средах // Кинетика и катализ. 2011. Т. 52, № 6. С. 806–813.
2. Якупова Л.Р., Проскураков С.Г., Зарипов Р.Н., Рамеев Ш.Р., Сафиуллин Р.Л. Измерение скорости реакций, протекающих с газопоглощением или газовыделением // Бутлеров. сообщ. 2011. Т. 28, № 19. С. 71–78.
3. Denisov E.T., Afanasyev I.B. Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. Boca

Raton : FL: CRC Press, Taylor and Francis Group. 2005. 981 p.

4. Письменский А.В., Психа Б.Л., Харитонов В.В. Кинетическая модель окисляемости метил-олеата // Нефтехимия. 2000. Т. 40, № 2. С. 112–118.

5. Денисов Е.Т., Азатын В.В. Ингибирование цепных реакций. Черногоровка: Изд-во РАН. 1997. 266 с.

6. Howard J.A., Ingold K.U. Absolute rate constants for hydrocarbon autoxidation. VI. Alkyl aromatic and olefinic hydrocarbons // Can. J. Chem. 1967. V. 45, № 8. P. 793–802.

### References

1. Yakupova L.R., Safiullin R.L. Kinetic regularities of the initiated and inhibited oxidation of methyl oleate in homogenous and aqueous emulsion media. Kinetika i kataliz, 2011, vol. 52, no. 6, pp. 806–813.

2. Yakupova L.R., Proskuryakov S.G., Zari-pov R.N., Rameev Sh.R., Safiullin R.L. Measuring the reaction rates occurring with gas absorption or gas emission. Butlerovskie soobshcheniya, 2011, vol. 28, no. 19, pp. 71–78.

3. Denisov E.T., Afanasyev I.B. Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. Boca Raton : FL: CRC Press, Taylor and Francis Group. 2005. 981 p.

4. Pismensky A.V., Psikha B.L., Kharitonov V.V. A kinetic model for oxidation of methyl oleate. Neftekhimiya, 2000, vol. 40, no. 2, pp. 112–118.

5. Denisov E.T., Azatyab V.V. The inhibition of chain reactions. Chernogolovka, RAS. 1997. 266 p.

6. Howard J.A., Ingold K.U. Absolute rate constants for hydrocarbon autoxidation. 6. Alkyl aromatic and olefinic hydrocarbons. Can. J. Chem., 1967, vol. 45., pp. 8., pp. 793–802.

## THE RADICAL-CHAIN OXIDATION OF METHYL OLEATE IN THE PRESENCE OF THE ASSOCIATE OF 5-HYDROXY-6-METHYLURACIL AND SUCCINIC ACID

© R.A. Nasibullina, L.R. Yakupova, R.L. Safiullin

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

In recent years, polyunsaturated fatty acid esters found in vegetable oils and waxes have been used as model oxidizable substrates for testing inhibitors. The presence of double bonds in these esters makes them easily oxidizable even at room temperature. The basis of many pathological processes in the body, leading to various diseases and ultimately to aging, is cell damage as a result of free-radical oxidation by the peroxy radical. The main component of the cell membrane is lipid. Natural and synthetic inhibitors are used to prevent lipid oxidation. The latter include pyrimidine bases. Derivatives of uracil are used in medicine as drugs that exhibit a wide range of pharmacological activity, which is possibly due to their antiradical properties. In this paper, we consider the effect of the associate of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid on the oxidation of the simplest representative of lipids - oleic acid methyl ester. In the model system of initiated radical chain oxidation of methyl oleate, the antiradical activity of the associate of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid (OMU: UC) was quantitatively studied. The effective reaction rate constant of the methyl oleate peroxy radical with the associate was measured:  $fk_7 = (3.4 \pm 0.1) \cdot 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  (333 K). The antioxidant activity of 5-hydroxy-6-methyluracil and its associate with succinic acid was compared.

Key words: radical chain oxidation, methyl oleate, inhibition rate constant, 5-hydroxy-6-trimethyluracil, succinic acid.