

УДК 544.421: 542.978

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-4-156-161

**КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ  
2-ЦИАНО-Н'-ФЕНИЛАЦЕТОГИДРАЗИДА В МОДЕЛЯХ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО  
ОКИСЛЕНИЯ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО УГЛЕВОДОРОДА**

© А.Р. Мигранов, Н.М. Андрияшина, Л.Р. Якупова, С.А. Грабовский, Р.Л. Сафиуллин

В модельных системах радикально-цепного окисления кислородсодержащих углеводородов проведено измерение антиоксидантной активности 2-циано-Н'-фенилацетогидразида. Тетрагидрофуран и 1,4-диоксан являлись как источниками пероксильных радикалов (субстрат окисления), так и растворителями. Окисление субстратов осуществляли кислородом воздуха. Инициатором служил 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил. За кинетикой реакции следили по расходованию кислорода при помощи дифференциальной манометрической установки. Установлено, что 2-циано-Н'-фенилацетогидразид снижает скорость радикально-цепного окисления тетрагидрофурана и 1,4-диоксана. Из зависимости начальной скорости окисления субстрата от концентрации ингибитора найдены эффективная константа скорости реакции 2-циано-Н'-фенилацетогидразида с пероксильными радикалами тетрагидрофурана при температуре 309 К ( $(2.4 \pm 0.2) \times 10^4 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) и с радикалами 1,4-диоксана при температуре 333 К ( $(16.3 \pm 1.1) \times 10^4 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ). По длительности индукционного периода рассчитан стехиометрический коэффициент ингибирования, который зависит от растворителя: ( $1.06 \pm 0.06$ ) в среде тетрагидрофурана и ( $1.90 \pm 0.13$ ) в среде 1,4-диоксана. Методом квантовой химии (SMD-M06-2X/MG3S) рассчитана структура наиболее стабильного таутомера 2-циано-Н'-фенилацетогидразида и прочности  $\text{—N—H}$  связей в нем (76.2 и 77.8 ккал·моль $^{-1}$ ). Основываясь на результатах квантово-химических расчетов и анализе литературных данных предположено, что механизм ингибирования 2-циано-Н'-фенилацетогидразидом включает перенос атома водорода от  $\text{—N—H}$  связи в  $\alpha$ -положении относительно фенильного кольца ко вторичному пероксильному радикалу.

**Ключевые слова:** радикально-цепное окисление, антиоксидант, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, константа скорости ингибирования, 2-циано-Н'-фенилацетогидразид.

**Введение.** Соединение 2-циано-Н'-фенилацетогидразид является промежуточным продуктом при синтезе 5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-3-ола [1], который по антиоксидантной активности аналогичен 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-ону (эдаравон). Эдаравон является мощным антиоксидантом и нейропротектором и применяется при лечении заболеваний, связанных с внутричерепным кровоизлиянием [2–4]. Было показано, что у производных пиразолона, несмотря на наличие енольного таутомера,

в акте ингибирования принимает участие главным образом  $\text{—N}^2\text{—H}$  группа кето-таутомера [1]. У гидразонов также обнаружена антиоксидантная активность [5]. Спектрофотометрическим методом с использованием радикала DPPH или комплекса  $\text{Fe}(\text{TPTZ})^{3+}$ , а также методом ЭПР установлено, что соединения 2-(2-((1Н-индол-5-ил)метилен)гидразинил)-4-метилтриазол и 2-(2-((1Н-индол-5-ил)метилен)гидразинил)-4-фенилтриазол проявили выраженную антиоксидантную активность [6]. Согласно расчетам, эти

МИГРАНОВ Алмаз Рифатович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: almazmigranov@yandex.ru

АНДРИЯШИНА Надежда Михайловна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: andriyashina@anrb.ru

ЯКУПОВА Люция Рифгатовна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: jkupova@anrb.ru

ГРАБОВСКИЙ Станислав Анатольевич – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: stas\_g@anrb.ru

САФИУЛЛИН Рустам Лутфуллович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: safiullinrl@anrb.ru

соединения имеют низкую устойчивость связи  $-N-H$  в гидразонном фрагменте, которая, по мнению авторов, и обуславливает способность отдавать атом водорода [6]. В связи с этим в настоящей работе проведено исследование реакционной способности схожего по структуре производного – 2-циано- $N'$ -фенилацетогидразида – по отношению ко вторичному пероксильному радикалу. Для количественной оценки антиоксидантной активности применен метод, основанный на ингибионном окислении модельного субстрата. Этот метод наиболее подходит для изучения ингибиторов, предотвращающих окислительный стресс [7]. Для роли субстрата окисления использованы тетрагидрофуран и 1,4-диоксан [8].

**Экспериментальная часть.** Тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 2,2'-азо-бис(изобутиронитрил) (АИБН) и хлорбензол очищали согласно [9, 10]. Критерием чистоты субстрата служил параметр его окисляемости. Синтез 2-циано- $N'$ -фенилацетогидразида (**1**) осуществлен по методике, описанной в работе [11]. Структурная формула соединения приведена на схеме 1.

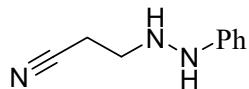


Схема 1. Структурная формула 2-циано- $N'$ -фенилацетогидразида (**1**)

Окисление тетрагидрофурана (309 К) и 1,4-диоксана (333 К) кислородом воздуха осуществляли по методике, описанной в работе [9, 12, 13]. Кинетические опыты проводили в стеклянном реакторе, в который загружали (4.1  $\div$  5.3) мл тетрагидрофурана или 1,4-диоксана, 0.6 мл растворенного в хлорбензole или 1.3 мл в тетрагидрофуране инициатора АИБН. Реактор терmostатировали в течение 30 мин, затем вводили (0.05  $\div$  0.6) мл растворенного в 1,4-диоксане соединения **3**. Объем газовой фазы составлял 32.4 мл.

Скорость инициирования рассчитывали по уравнению:  $w_i = k_i [AIBN]$ . При расчете использовали следующее значение константы скорости инициирования ( $k_i$ ) для АИБН в тетрагидрофуране  $3.6 \times 10^{-7} \cdot c^{-1}$  (309 К) [9] и  $9.8 \times 10^{-6} \cdot c^{-1}$  (333 К) в 1,4-диоксане [13].

**Результаты и их обсуждение.** Константа скорости реакции пероксильных радикалов

тетрагидрофурана с 2-циано- $N'$ -фенилацетогидразидом (**1**)

Жидкофазное ингибионное окисление тетрагидрофурана в условиях нашего эксперимента ( $[TGF] = 12.35$  моль/л,  $w_i = 2.3 \times 10^{-8}$  моль $\cdot l^{-1} \cdot c^{-1}$ , 309 К) протекает согласно схеме 2 [9]:

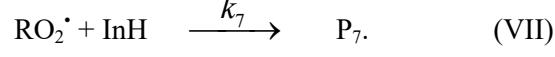
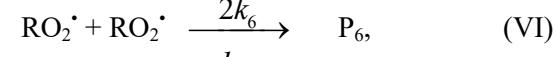
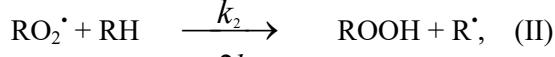
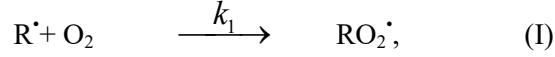


Схема 2. Механизм радикально-цепного окисления тетрагидрофурана

Здесь RH – тетрагидрофуран (окисляемый субстрат),  $RO_2 \cdot$  – пероксильный радикал, образующийся из тетрагидрофурана,  $P_6$  и  $P_7$  – продукты, неактивные в реакции продолжения цепи, InH – соединение **1**. Нумерация реакций приводится согласно общепринятой схеме радикально-цепного жидкофазного окисления углеводородов на неглубоких стадиях.

Окисление тетрагидрофурана в присутствии соединения **1** протекает с индукционным периодом. Длительность которого определяли, обрабатывая кинетические кривые интегральным методом по уравнению (1) [14]:

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

где  $w$  – начальная скорость ингибионного окисления,  $w_0$  – скорость неингибионного окисления. Полученные значения длительности индукционного периода приведены в табл. 1.

Для количественной оценки эффективности ингибитора ( $F$ ) строили зависимость начальной скорости окисления тетрагидрофурана ( $w$ ) от концентрации **1** (рис. 1) и обрабатывали ее в координатах уравнения (2) [15]:  $F = w_0(w)^{-1} - (w)(w_0)^{-1} = f k_7 [InH] \cdot (2k_6 \cdot w_i)^{-0.5}$ , (2) где InH – концентрация исследуемого соединения, в данном случае 2-циано- $N'$ -фенилацетогидразид,  $2k_6$  – константа скорости обрыва цепи окисления по реакции рекомбинации пероксильных радикалов тетрагидрофурана  $7.5 \times 10^7$  л $\cdot$ моль $^{-1} \cdot c^{-1}$  [9].

Таблица 1

*Зависимость начальной скорости окисления тетрагидрофурана и длительности индукционного периода от начальной концентрации соединения 1.*

*Условия реакции: [тетрагидрофуран] = 12.35 моль/л,  $w_i = 2.3 \times 10^{-8}$  моль $\cdot$ л $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$ , 309 К*

[1], 10 <sup>5</sup> моль $\cdot$ л $^{-1}$	$w, 10^7$ моль $\cdot$ л $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$	$\tau, с$
0	13.1	0
2.7	10.6	1457
5.0	9.7	2011
6.6	7.5	3425
13.3	4.6	6886
16.7	3.6	7999
25.0	3.6	—

Удовлетворительная линейная зависимость параметра  $F$  от [1] (рис. 1) позволяет рассчитать эффективную константу скорости реакции ингибитора с пероксильным радикалом тетрагидрофурана. В результате получено  $f k_7 = (2.4 \pm 0.2) \times 10^4$  л $\cdot$ моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$ .

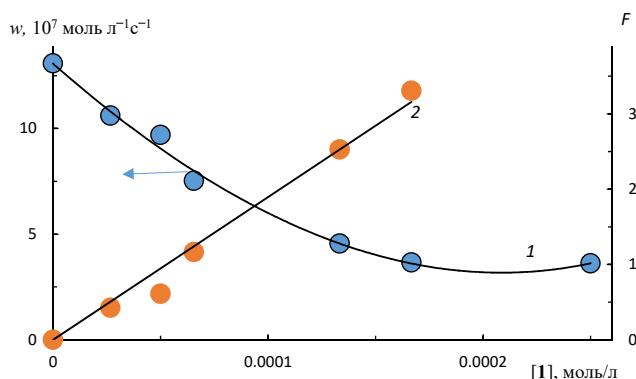


Рис. 1. Зависимость (1) начальной скорости окисления тетрагидрофурана от концентрации соединения 1 и ее преобразование (2) в координатах уравнения (2). Условия реакции: [тетрагидрофуран] = 12.35 моль/л,  $w_i = 2.3 \times 10^{-8}$  моль $\cdot$ л $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$ , 309 К

Стехиометрический коэффициент ингибирования ( $f$ ) рассчитывали, опираясь на значения индукционного периода (табл. 1), из соотношения (3):

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

Найдено:  $f = 1.06 \pm 0.06$ .

*Константа скорости реакции пероксильных радикалов 1,4-диоксана с 2-циано-N'-фенилацетогидразидом (1)*

В специально подобранных условиях эксперимента жидкофазное окисление 1,4-диоксана протекает согласно схеме 2 [16].

В присутствии соединения 1 начальная скорость снижается и на кинетической кривой наблюдается индукционный период ( $\tau$ ). Длительность  $\tau$  определяли, обрабатывая кинетические кривые интегральным методом по уравнению (1). Полученные значения длительности индукционного периода приведены в табл. 2.

Таблица 2

*Зависимость начальной скорости окисления 1,4-диоксана и длительности индукционного периода от начальной концентрации соединения 1.*

*Условия реакции: [1,4-диоксан] = 10.5 моль/л,  $w_i = 1.1 \times 10^7$  моль $\cdot$ л $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$ , 333 К*

[1], 10 <sup>5</sup> моль $\cdot$ л $^{-1}$	$w, 10^7$ моль $\cdot$ л $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$	$\tau, с$
0	10.4	0
2.5	9.0	—
5.0	7.8	902
10.0	5.2	2504
15.0	3.8	3000
25.0	2.9	4500
30.0	2.8	5410

Эффективную константу скорости реакции соединений с пероксильным радикалом 1,4-диоксана ( $f k_7$ ) находили, обрабатывая зависимость начальной скорости окисления ( $w$ ) от концентрации соединения 1 в координатах уравнения (2). Стехиометрический коэффициент ингибирования ( $f$ ) находили из зависимости длительности индукционного периода от концентрации исследуемого соединения с помощью уравнения (3). При расчете использовали значение константы скорости  $2k_6 = 10^9$  л $\cdot$ моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$  [10]. В результате найдена эффективная константа скорости ( $f k_7$ ) реакции пероксильных радикалов 1,4-диоксана с соединением 1  $f k_7 = (16.3 \pm 1.1) \times 10^4$  л $\cdot$ моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$ . Стехиометрический коэффициент ингибирования  $f$  равен  $(1.90 \pm 0.13)$ .

Таким образом, константа скорости 2-циано-N'-фенилацетогидразида с пероксильными радикалами 1,4-диоксана в несколько раз выше константы скорости, найденной для ионола в этих же условиях ( $k_7 = 1.4 \times 10^4$  л $\cdot$ моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$  [17]). Это свидетельствует о том, что данный гидразид является сильным антиоксидантом.

Для решения вопроса о механизме ингибирования было проведено компьютерное моделирование, в ходе которого выяснилось, что 2-циано-N'-фенилацетогидразида существует в двух конформациях (схема 3). Взаимопревра-

шения между этими конформациями затруднены высоким вращательным барьером вокруг связи C(O)-NH.

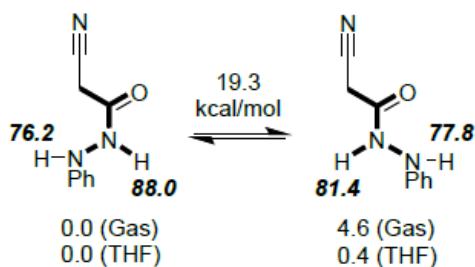


Схема 3. Конформационные превращения 2-циано-N'-фенилацетогидразида

Энергии диссоциации связей –N–H в  $\alpha$ -положении относительно фенильного кольца для двух конформаций 2-циано-N'-фенилацетогидразида близки (76.2 и 77.8 ккал·моль<sup>-1</sup>), что указывает на незначительное влияние конформационного разнообразия на кинетические закономерности его реакции с пероксильными радикалами. Ранее для гидразонов рассчитана энергии диссоциации связей N–H в диапазоне 76.4–78.8 ккал·моль<sup>-1</sup> и значения констант скорости ингибиования лежат в диапазоне = (1.1–2.5) × 10<sup>5</sup> л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> [5]. Удовлетворительное соответствие прочности связей –N–H и константы скорости ингибиования с литературными данными позволяет предположить, что и у 2-циано-N'-фенилацетогидразида в ингибиции участвует –N–H в  $\alpha$ -положении относительно фенильного кольца.

**Заключение.** В ходе кинетического исследования установлено, что 2-циано-N'-фенилацетогидразид является ингибитором окисления кислородсодержащих углеводородов. Измерены константа скорости исследованного соединения с пероксильными радикалами и стехиометрический коэффициент ингибиции. Показано, что эффективность 2-циано-N'-фенилацетогидразида в роли ингибитора в несколько раз превышает ионол. На основании квантово-химических расчетов и анализа литературных данных предположено, что центром в молекуле 2-циано-N'-фенилацетогидразида, ответственным за ингибирующую активность, является –N–H связь в  $\alpha$ -положении относительно фенильного кольца. Подводя итог, можно сказать, что соединения, содержащие гидразоновый мотивы, обладают огромным потенциалом и могут быть использованы не только для синтеза новых соединений, но и применяться самостоятельно в роли антиоксидантов.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Кинетическое, спектрально-люминесцентное и теоретическое исследование ключевых интермедиатов в химических и биохимических процессах окисления» рег. № НИОКР-125020601626-9.

## Литература

1. Grabovskii S.A., Migranov A.R., Andriyashina N.M. Yakupova L.R., Safiullin R.L. Antioxidant Mechanism of Edaravone and its Amine Analogs: Combined Kinetic and DFT Study // Bioorganic Chemistry. (Принята в печать)
2. He Y., Zhang M., Gong X., Liu X., Zhou F., Yang B. Diselenide-Bridged Mesoporous Silica-Based Nanoplatform with a Triple ROS-Scavenging Effect for Intracerebral Hemorrhage Treatment // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2024. V. 16. № 31. P. 40739–40752.
3. Demurtas M., Baldisserottob A., Lamprontib I., Moi D., Balboni G., Pacifico S., Vertuanib S., Manfredini, S., Onnis V. Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photo-protective and antiproliferative activity of indole hydrazones // Bioorg. Chem. 2019. V. 85. P. 568–576.
4. Mohan R.D., Kulkarni N.V. Recent developments in the design of functional derivatives of edaravone and exploration of their antioxidant activities // Molecular Diversity. 2024. V. 29. № 2. P. 1895–1910.
5. Grabovskii S.A., Odin I.S., Golovanov A.A., Antipin A.V., Safiullin R.L. Aromatic Cross-Conjugated Hydrazones as Inhibitors of the Radical Chain Oxidation of Styrene // Kinetics and Catalysis. 2024. V. 65. № 5. P. 451–457.
6. Grozav A., Porumb I.-D., Găină L.I., Filip L., Hangau D. Cytotoxicity and Antioxidant Potential of Novel 2-(2((1H-indol-5yl)methylene)-hydrazinyl)-thiazole Derivatives // Molecules. 2017. V. 22. № 2. P. 260 (1–12).
7. Amorati R., Valgimigli L. Methods To Measure the Antioxidant Activity of Phytochemicals and Plant Extracts // J. Agricultural Food Chem. 2018. V. 66. № 13. P. 3324–3329.
8. Насибуллина Р.А., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л. Ингибирующее влияние 5-амино-1,3,6- trimетилурацила на radicalно-цепное окисление 1,4-диоксана в водной среде // Известия Уфимского научного центра РАН. 2019. № 4. С. 111–113.
9. Yakupova L.R., Nasibullina R.A., Safiullin R.L. Kinetics of the tetrahydrofuran oxidation initiated by 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile // Kinetics and catalysis. 2023. V 64. № 2. P. 173–180.
10. Якупова Л.Р., Иванова А.В., Сафиуллин Р.Л., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Ингибирующее влияние производных 6-метилурацила на свободно-радикальное окисление 1,4-диоксана // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 3. С. 507–511.
11. Grabovskii S.A., Andriyashina N.M., Lovov A.N., Safiullin R.L. High-Pressure Pathway in the

- Two-Stage Synthesis of 5-Amino-3-Hydroxy-1-Phenyl-IH-Pyrazole // Letters in Organic Chemistry. 2025. V. 22. № 5. P. 372–378.
12. Amorati R., Baschieri A., Morroni G., Gambino R., Valgimigli L. Peroxyl Radical Reactions in Water Solution: A Gym for Proton-Coupled Electron-Transfer Theorie // Chem. Eur. J. 2016. V. 22. № 23. P. 7924–7934.
  13. Migranov A.R., Yakupova L.R., Safiullin R.L. Amino-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrimidin-4(3H)-one as an oxidation inhibitor // Kinetics and catalysis. 2025. V. 66. № 3. P. 280–285.
  14. Yakupova L.R., Safiullin R.L. Radical-chain oxidation of methyl oleate as a model system for studying the activity and concentration of antioxidants in evening primrose oil and borage seed oil // Kinetics and Catalysis. 2024. V. 65. № 6. P. 717–723.
  15. Денисов Е.Т., Азатян В.В. Ингибирирование цепных реакций. Черноголовка: Изд-во РАН, 1997. 266 с.
  16. Якупова Л.Р., Баева Л.А., Сафиуллин Р.Л. Реакционная способность пероксильных радикалов по отношению к 5-метил-4-[((пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3Н-пиразол-3-ону // Кинетика и катализ. 2021. Т. 62. № 1. С. 21–28.
  17. Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Сафиуллин Р.Л., Герчиков А.Я., Баймуратова Г.Р. Кинетические закономерности жидкофазного окисления 1,4-диоксана в присутствии ингибиторов // Кинетика и катализ. 2008. Т. 49. № 3. С. 387–391.
  18. Якупова Л.Р., Сафарова Д.И., Мурзагулова Э.И., Сафиуллин Р.Л. Кинетика термического разложения 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида в водном растворе 1,4-диоксана // Бутлеровские сообщения. 2017. Т. 49. № 3. С. 60–66.
- References**
1. Grabovskii S.A., Migranov A.R., Andriyashina N.M. Yakupova L.R., Safiullin R.L. Antioxidant Mechanism of Edaravone and its Amine Analogs: Combined Kinetic and DFT Study // Bioorganic Chemistry. (Принята в печать)
  2. He Y., Zhang M., Gong X., Liu X., Zhou F., Yang B. Diselenide-Bridged Mesoporous Silica-Based Nanoplatform with a Triple ROS-Scavenging Effect for Intracerebral Hemorrhage Treatment // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2024, vol. 16, no. 31, pp. 40739–40752.
  3. Demurtas M., Baldisserrottob A., Lamprontib I., Moi D., Balboni G., Pacificoc S., Vertuanib S., Manfredini, S., Onnis V. Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones // Bioorg. Chem., 2019, vol. 85, pp. 568–576.
  4. Mohan R.D., Kulkarni N.V. Recent developments in the design of functional derivatives of edaravone and exploration of their antioxidant activities // Molecular Diversity, 2024, vol. 29, no. 2, pp. 1895–1910.
  5. Grabovskii S.A., Odin I.S., Golovanov A.A., Antipin A.V., Safiullin R.L. Aromatic Cross-Conjugated Hydrazones as Inhibitors of the Radical Chain Oxidation of Styrene // Kinetics and Catalysis, 2024, vol. 65, no. 5, pp. 451–457.
  6. Grozav A., Porumb I.-D., Găină L.I., Filip L., Hanganu D. Cytotoxicity and Antioxidant Potential of Novel 2-(2-((1H-indol-5yl)methylene)-hydrazinyl)-thiazole Derivatives // Molecules, 2017, vol. 22, no. 2, 260 p. (1–12).
  7. Amorati R., Valgimigli L. Methods To Measure the Antioxidant Activity of Phytochemicals and Plant Extracts // J. Agricultural Food Chem., 2018, vol. 66, no. 13, pp. 3324–3329.
  8. Nasibullina R.A., Yakupova L.R., Safiullin R.L. Ingibiryushcheye vliyaniye 5-amino-1,3,6-trimetiluratsila na tsiklo-tsepnnoye okisleniye 1,4-dioksana v vodnoy srede // Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN, 2019, no. 4, pp. 111–113.
  9. Yakupova L.R., Nasibullina R.A., Safiullin R.L. Kinetics of the tetrahydrofuran oxidation initiated by 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile // Kinetics and catalysis, 2023, vol. 64, no. 2, pp. 173–180.
  10. Yakupova L.R., Ivanova A.V., Safiullin R.L., Gimadiyeva A.R., Chernyshenko YU.N., Mustafin A.G., Abdurakhmanov I.B. Ingibiryushcheye deystviye proizvodnykh 6-metiluratsila na svobodno-radikal'noye okisleniye 1,4-dioksana // Russian Chemical Bulletin, 2010, no. 3, pp. 517–521.
  11. Grabovskii S.A., Andriyashina N.M., Lobov A.N., Safiullin R.L. High-Pressure Pathway in the Two-Stage Synthesis of 5-Amino-3-Hydroxy-1-Phenyl-IH-Pyrazole // Letters in Organic Chemistry, 2025, vol. 22, no. 5, pp. 372–378.
  12. Amorati R., Baschieri A., Morroni G., Gambino R., Valgimigli L. Peroxyl Radical Reactions in Water Solution: A Gym for Proton-Coupled Electron-Transfer Theorie // Chem. Eur. J., 2016, vol. 22, no. 23, pp. 7924–7934.
  13. Migranov A.R., Yakupova L.R., Safiullin R.L. Amino-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrimidin-4(3H)-one as an oxidation inhibitor // Kinetics and catalysis, 2025, vol. 66, no. 3, pp. 280–285.
  14. Yakupova L.R., Safiullin R.L. Radical-chain oxidation of methyl oleate as a model system for studying the activity and concentration of antioxidants in evening primrose oil and borage seed oil // Kinetics and Catalysis, 2024, vol. 65, no. 6, pp. 717–723.
  15. Denisov E.T., Azatyan V.V. Ingibirovaniye tsepnnykh reaktsii (Inhibition of Chain Reactions), Chernogolovka: Izd. Ross. Akad. Nauk, 1997, 266 p.
  16. Yakupova L.R., Bayeva L.A., Safiullin R.L. Reaktsionnaya sposobnost' peroksil'nykh radikalov pri primenenii k 5-metil-4-[((propilsul'fanil)metil]-2,4-digidro-3N-pirazol-3-onu // Kinetics and Catalysis, 2021, vol. 62, no. 1, pp. 888–893.
  17. Yakupova L.R., Safiullin R.L., Khairullina V.R., Gerchikov A.Ya., Baimuratova G.R. Kineticheskiye zakonomernosti zhidkofaznogo okisleniya 1,4-dioksana v prisutstvii ingibitorov // Kinetics and Catalysis, 2008, vol. 49, no. 3, pp. 366–370.
  18. Yakupova L.R., Safarova D.I., Murzagulova E.I., Safiullin R.L. Kinetika termicheskogo razlozheniya 2,2'-azobis(2-amidinopropan) digidrokhlorida v vodnom rastvore 1,4-dioksana // Butlerov Communications, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 60–66.



## KINETIC ANALYSIS OF THE 2-CYANO-N'-PHENYLACETOHYDRAZIDE ANTIRADICAL ACTIVITY IN MODELS OF OXYGEN-CONTAINING HYDROCARBON FREE-RADICAL OXIDATION

© A.R. Migranov, N.M. Andriyashina, L.R. Yakupova, S.A. Grabovsky, 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

The 2-cyano-N'-phenylacetohydrazide antioxidant activity was measured in model systems of oxygen-containing hydrocarbons radical chain oxidation. Tetrahydrofuran and 1,4-dioxane were both sources of peroxy radicals (oxidation substrate) and solvents. Oxidation of substrates was carried out with atmospheric oxygen. The initiator was 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile. The reaction kinetics were monitored by oxygen uptake using a differential manometric setup. It was found that 2-cyano-N'-phenylacetohydrazide slowed down the rate of tetrahydrofuran and 1,4-dioxane radical chain oxidation. From the dependence of the substrate oxidation initial rate on the inhibitor concentration, the effective rate constant of the 2-cyano-N'-phenylacetohydrazide reaction with tetrahydrofuran peroxy radicals at a temperature of 309 K ( $(2.4 \pm 0.2) \times 10^4 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) and with 1,4-dioxane radicals at a temperature of 333 K ( $(16.3 \pm 1.1) \times 10^4 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) was found. Based on the duration of the induction period length, the stoichiometric inhibition coefficient was calculated, which depends on the solvent:  $(1.06 \pm 0.06)$  in a tetrahydrofuran medium and  $(1.90 \pm 0.13)$  in a 1,4-dioxane medium. The most stable tautomer structure of the 2-cyano-N'-phenylacetohydrazide and the dissociation energies for  $\text{--N--H}$  bonds in it (76.2 and 77.8 kcal $\cdot\text{mol}^{-1}$ ) was found using the Quantum chemical calculations (SMD-M06-2X/MG3S). Based on the quantum chemical calculations and literature data analysis, we assumed that the mechanism by the 2-cyano-N'-phenylacetohydrazide inhibition involves the hydrogen atom transfer from the  $\text{--N--H}$  bond in the  $\alpha$ -position relative to the phenyl ring to the secondary peroxy radical.

Keywords: radical chain oxidation, antioxidant, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, inhibition rate constant, 2-cyano-N'-phenylacetohydrazide.