

УДК 544.421: 542.978

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

**КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
2-ЦИАНО-N'-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-N'-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 расходу кислорода при помощи дифференциальной манометрической установки. Установлено, что 2-циано-N'-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-N'-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 ± 0.06) в среде тетрагидрофурана и (1.90 ± 0.13) в среде 1,4-диоксана. Методом квантовой химии (SMD-M06-2X/MG3S) рассчитана структура наиболее стабильного таутомера 2-циано-N'-фенилацетогидразида и прочности –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-N'-фенилацетогидразидом включает перенос атома водорода от –N–H связи в α -положении относительно фенильного кольца ко вторичному пероксильному радикалу.

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

Введение. Соединение 2-циано-N'-фенилацетогидразид является промежуточным продуктом при синтезе 5-амино-1-фенил-1H-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 внутречерепным кровоизлиянием [2–4]. Было показано, что у производных пиразолона, несмотря на наличие енольного таутомера,

в акте ингибирования принимает участие главным образом –N²–H группа кето-таутомера [1]. У гидразонов также обнаружена антиоксидантная активность [5]. Спектрофотометрическим методом с использованием радикала DPPH или комплекса Fe(TPTZ)³⁺, а также методом ЭПР установлено, что соединения 2-(2-((1H-индол-5-ил)метил)гидразинил)-4-метилтриазол и 2-(2-((1H-индол-5-ил)метил)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 Рифатовна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: jkupova@anrb.ru

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

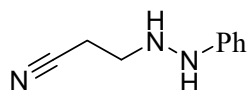
e-mail: stas_g@anrb.ru

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 ингибированном 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.



С х е м а 1. Структурная формула 2-циано-N'-фенилацетогидразида (**1**)

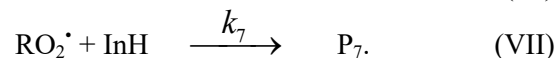
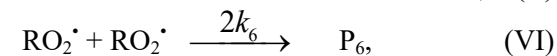
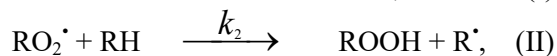
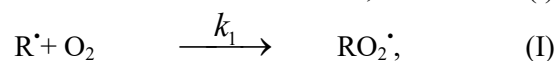
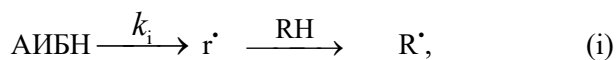
Окисление тетрагидрофурана (309 К) и 1,4-диоксана (333 К) кислородом воздуха осуществляли по методике, описанной в работе [9, 12, 13]. Кинетические опыты проводили в стеклянном реакторе, в который загружали (4.1 ÷ 5.3) мл тетрагидрофурана или 1,4-диоксана, 0.6 мл растворенного в хлорбензоле или 1.3 мл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

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

Результаты и их обсуждение. Константа скорости реакции пероксильных радикалов

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

Жидкофазное ингибированное окисление тетрагидрофурана в условиях нашего эксперимента ($[\text{ТГФ}] = 12.35$ моль/л, $w_i = 2.3 \times 10^{-8}$ моль·л⁻¹·с⁻¹, 309 К) протекает согласно схеме 2 [9]:



С х е м а 2. Механизм радикально-цепного окисления тетрагидрофурана

Здесь RH – тетрагидрофуран (окисляемый субстрат), $\text{RO}_2 \cdot$ – 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 тетрагидрофуран 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 ингибированного окисления, w_0 – скорость неингибированного 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]:

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

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 7.5×10^7 л·моль⁻¹·с⁻¹ [9].

Т а б л и ц а 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·л⁻¹·с⁻¹, 309 К

| [1], 10 ⁵ моль·л ⁻¹ | w , 10 ⁷ моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹ | τ , 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 $fk_7 = (2.4 \pm 0.2) \times 10^4$ л·моль⁻¹·с⁻¹.

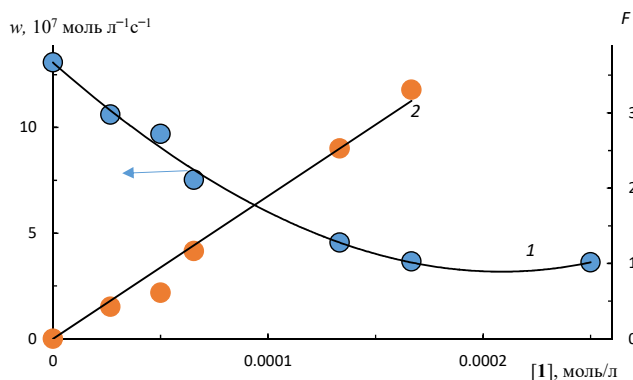


Рис. 1. Зависимость (1) начальной скорости окисления тетрагидрофурана от концентрации соединения 1 и ее преобразование (2) в координатах уравнения (2). Условия реакции: [тетрагидрофуран] = 12.35 моль/л, $w_i = 2.3 \times 10^{-8}$ моль·л⁻¹·с⁻¹, 309 К

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

$$\tau = f[\ln H]/w_i \quad (3)$$

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 (τ). Длительность τ определяли, обрабатывая кинетические кривые интегральным методом по уравнению (1). Полученные значения длительности индукционного периода приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 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·л⁻¹·с⁻¹, 333 К

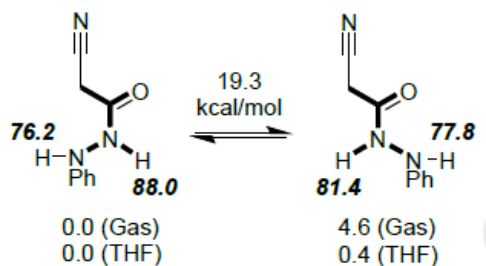
| [1], 10 ⁵ моль·л ⁻¹ | w , 10 ⁷ моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹ | τ , с |
|---|---|------------|
| 0 | 10.4 | 0 |
| 2.5 | 9.0 | — |
| 5.0 | 7.8 | 902 |
| 10.0 | 5.2 | 2504 |
| 15.0 | 3.8 | 3000 |
| 25.0 | 2.9 | 4500 |
| 30.0 | 2.8 | 5410 |

Эффективную константу скорости реакции соединений с пероксильным радикалом 1,4-диоксана (fk_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·моль⁻¹·с⁻¹ [10]. В результате найдена эффективная константа скорости (fk_7) реакции пероксильных радикалов 1,4-диоксана с соединением 1 $fk_7 = (16.3 \pm 1.1) \times 10^4$ л·моль⁻¹·с⁻¹. Стехиометрический коэффициент ингибирования f равен (1.90 ± 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·моль⁻¹·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). Взаимопревращение

щения между этими конформациями затруднены высоким вращательным барьером вокруг связи C(O)–NH.



С х е м а 3. Конформационные превращения 2-циано-N'-фенилацетогидразида

Энергии диссоциации связей –N–H в α -положении относительно фенильного кольца для двух конформаций 2-циано-N'-фенилацетогидразида близки (76.2 и 77.8 ккал·моль⁻¹), 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⁻¹ и значения констант скорости ингибирования лежат в диапазоне = (1.1–2.5) × 10⁵ л·моль⁻¹·с⁻¹ [5]. Удовлетворительное соответствие прочности связей –N–H и константы скорости ингибирования с литературными данными позволяет предположить, что и у 2-циано-N'-фенилацетогидразида в ингибировании участвует –N–H в α -положении относительно фенильного кольца.

Заключение. В ходе кинетического исследования установлено, что 2-циано-N'-фенилацетогидразид является ингибитором окисления кислородсодержащих углеводов. Измерены константа скорости исследованного соединения с пероксильными радикалами и стехиометрический коэффициент ингибирования. 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 α -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. № НИОКТР-125020601626-9.

Литература

- 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)
- 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.
- Demurtas M., Baldisserotto 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. V. 85. P. 568–576.
- 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.
- 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.
- 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. V. 22. № 2. P. 260 (1–12).
- 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.
- Насибуллина Р.А., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л. Ингибирующее влияние 5-амино-1,3,6-триметилаурацила на радикально-цепное окисление 1,4-диоксана в водной среде // *Известия Уфимского научного центра РАН*. 2019. № 4. С. 111–113.
- 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.
- 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-метилаурацила на свободно-радикальное окисление 1,4-диоксана // *Изв. АН. Сер. хим*. 2010. № 3. С. 507–511.
- 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-1H-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. Yakubova 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., Азатын В.В. Ингибирование цепных реакций. Черногловка: 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-3H-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 Nanoplatfom 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., Baldisserottob 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. Ingibiruyushcheye vliyaniye 5-amino-1,3,6-trimetiluratsila na tsiklo-tsepnoye 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., Abdrakhmanov I.B. Ingibiruyushcheye 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-1H-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. Yakubova 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. Денисов Е.Т., Азатын В.В. Ингибирование цепных реакций (Inhibition of Chain Reactions), Черногловка: Изд. Росс. Акад. Наук, 1997, 266 p.

16. Якупова Л.Р., Баева Л.А., Сафиуллин Р.Л. Реакционная способность пероксильных радикалов при применении к 5-метил-4-[(пропилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3N-пиразол-3-ону // *Kinetics and Catalysis*, 2021, vol. 62, no. 1, pp. 888–893.

17. Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Баймуратова Г.Р. Кинетические закономерности жидкофазного окисления 1,4-диоксана в присутствии ингибиторов // *Kinetics and Catalysis*, 2008, vol. 49, no. 3, pp. 366–370.

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 // *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 ± 0.06) in a tetrahydrofuran medium and (1.90 ± 0.13) in a 1,4-dioxane medium. The most stable tautomer structure of the 2-cyano-N'-phenylacetohydrazide and the dissociation energies for -N-H bonds in it (76.2 and 77.8 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) 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 -N-H bond in the α -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.