

На правах рукописи

Снегоцкий Владимир Александрович

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНИЛТИОУКСУСНОЙ  
КИСЛОТЫ**

02.00.03 – Органическая химия

*С.В.С.*

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва - 2006

*1670 - 15.8 167*

Работа выполнена на кафедре органической химии и химии нефти  
Российского государственного университета нефти и газа им. И.М. Губкина

Научные руководители: доктор химических наук, профессор

Виктор Иванович Келарев

доктор химических наук, профессор

Владимир Николаевич Кошелев

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Ирина Александровна Голубева

доктор химических наук, профессор

Михаил Владимирович Дорогов

Ведущая организация:

Институт органической химии

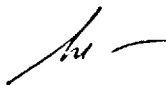
им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится «27» июня 2006 г. в 10 час. в ауд. 302 на заседании Диссертационного совета Д 212.200.12 при Российском Государственном университете нефти и газа им. И.М. Губкина по адресу: 119991, ГСП-1, В-296, Москва, Ленинский проспект, 65.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке РГУ нефти и газа им. И.М. Губкина.

Автореферат разослан «24» мая 2006 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета  
кандидат технических наук



Иванова Л.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

*Актуальность темы.* Известно, что пространственно-затрудненные фенолы проявляют антиокислительные свойства и применяются в качестве присадок для углеводородных топлив, смазочных масел, полимерных материалов, а также для получения фармацевтических препаратов. Среди разнообразных производных этого ряда особый интерес представляют серосодержащие производные пространственно-затрудненных фенолов, в которых антиокислительные свойства усиливаются за счет возможного эффекта синергизма. Экранированные фенолы тормозят окисление, обрывая цепной процесс по реакции с пероксидными радикалами, а сероорганические соединения разрушают гидропероксиды на молекулярные продукты.

Большое внимание исследователей привлекают карбоновые кислоты ряда экранированных фенолов и их различные функциональные производные, так как среди них найдены вещества с высокой антиокислительной активностью, разносторонним биологическим действием, а также с широким спектром других прикладных свойств. Однако до настоящего времени имеются крайне ограниченные и противоречивые сведения о синтезе и свойствах 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты и её функциональных производных.

Соединения такого типа, кроме самостоятельного значения, представляют значительный интерес как реакционноспособные синтоны при получении пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов с несколькими гетероатомами, включающими 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометильные группировки.

Актуальность работы состоит в поиске универсальных путей синтеза серосодержащих пространственно-затрудненных фенолов, включающих гетероциклические фрагменты, на основе доступных и реакционноспособных веществ, изучении их реакционной способности и возможных путей практического применения в качестве новых высокоэффективных антиоксидантов и стабилизаторов, а также в качестве полупродуктов тонкого органического синтеза.

*Цель работы.* Разработка препаративных методов синтеза и изучение свойств функциональных производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты. В соответствии с этим в работе решались следующие конкретные задачи:

1. Разработка методов получения и изучение некоторых химических превращений 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты и её функциональных производных.

2. Применение различных функциональных производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты в качестве синтонов при получении азотсодержащих гетероциклов.

3. Поиск путей возможного практического применения синтезированных соединений.

*Научная новизна.* Впервые получены функциональные производные 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты (сложные эфиры, амид, N-(4-нитрофенил)амид, нитрил, хлорангидрид и гидразид).

Впервые гидразид 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты использован в качестве универсального синтона при синтезе различных азотсодержащих производных с открытой цепью и гетероциклических соединений с фрагментами экранированного фенола: гидразонов, N-ацилгидразонов, ацилтиосемикарбазидов, 1,2,4-триазолин-5-тионов, пиразолов, пиразолинов, 1,3,4-оксадиазолов указанной кислоты.

Впервые гидрохлорид этилового иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилуксусной кислоты использован в качестве удобного синтона при синтезе 2-замещенных имидазо[4,5-b]пиридинов, оксазоло[4,5-b]пиридинов, 2,5-дизамещенных (3H)-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он и  $\Delta^2$ -имидазолинов, содержащие фрагменты экранированного фенола.

Установлено, что взаимодействие 2-амино-4-R-6-хлорметил-сим-триамина с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенолом приводит к образованию 2-амино-4-R-6-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-сим-триазинов.

*Практическая ценность.* Разработаны препаративные методы синтеза различных функциональных производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты и ряда азотсодержащих гетероциклических систем с высокими выходами и чистотой целевых продуктов.

В результате испытаний среди синтезированных соединений были выявлены вещества которые могут быть использованы в качестве присадок для антиокислительной и термической стабилизации реактивных топлив, минеральных и синтетических смазочных масел, антимикробных присадок для реактивных топлив, а также вещества, проявляющие иммуностимулирующую активность.

*Апробация работы.* Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на 5-ой научно-технической конференции "Актуальные проблемы состояния и развития нефтегазового комплекса России", Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2003", 4-ой Международной научно-технической конференции "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии", Всероссийской научно-технической конференции "Современные технологии и оборудование текстильной промышленности", 2-ой Всероссийской научно-практической конференции "Нефтегазовые и химические технологии".

*Публикации:* По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и 8 тезисов докладов на международных, всероссийских и региональных симпозиумах, конференциях и совещаниях.

*Объем и структура диссертации.* Диссертация изложена на 167 страницах и состоит из введения, пяти глав, выводов и списка литературы. Она содержит 15 таблиц, 2 рисунка и библиографию из 190 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

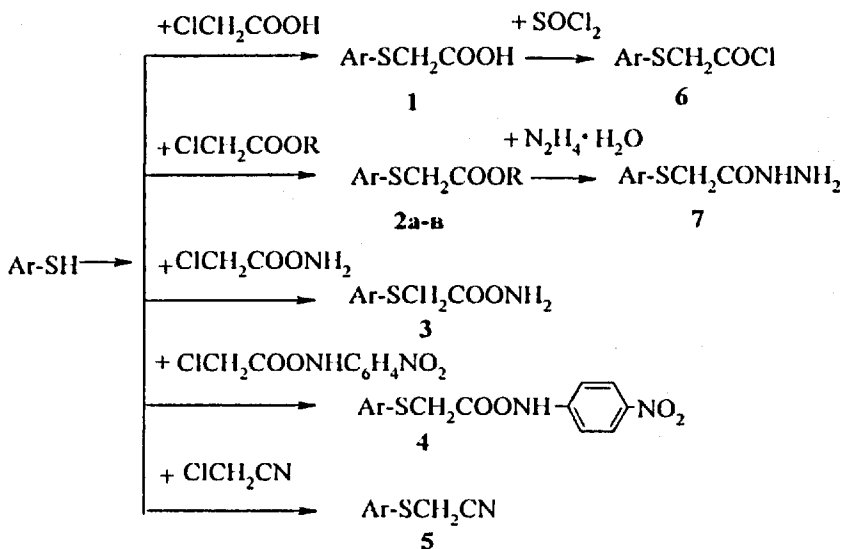
1. Обзор литературы включает в себя описание известных к настоящему времени способов синтеза и свойств функциональных производных карбоновых кислот, содержащих фрагменты экранированного фенола. В результате обзора литературы установлено, что карбоновые кислоты, содержащие, как атом серы, так и фрагмент экранированного фенола, изучены мало. В связи с этим целесообразно было разработать препаративные методы получения функциональных производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты.

## 2. Методы получения и химические превращения функциональных производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты

### 2.1. Синтез 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты и ее производных

Первоначально были разработаны препаративные методы получения 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты (1) и ее основных функциональных производных – сложных эфиров (2а-в), амида (3), N-(4-нитрофенил)амида (4), нитрила (5), хлорангидрида (6) и гидразида (7) по схеме 1:

Схема 1



где Ar=; R=Me(2а), Et(2б), Bu(2в).

В качестве ключевого соединения был использован 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенол. Кислоту 1 синтезировали двумя методами - реакцией 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенола с хлоруксусной кислотой в изопропанол при перемешивании (0-5°C, 1-2 ч) с последующей нейтрализацией реакционной смеси H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при охлаждении, и реакцией 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенола

\* В данной работе использовано следующее обозначение радикала Ar= 4-НО-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

с натриевой солью хлоруксусной кислоты. Выход **1** в первом случае составил 88%, а во втором - 21%. При получении сложных эфиров 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты **2а-в** использовалась реакция 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенола с соответствующим эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии спирта при охлаждении. Выход сложных эфиров **2а-в** составил 75-85%.

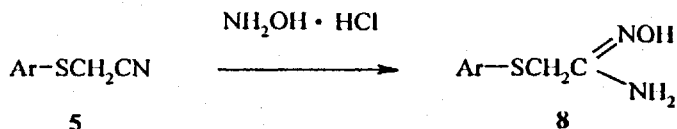
Амид **3** синтезировали реакцией 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенола с амидом хлоруксусной кислоты в кипящем ацетоне и в присутствии  $K_2CO_3$  (выход 75%). Синтез N-(4-нитрофенил)амида 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты (**4**) проводился по реакции 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенола с N-(4-нитрофенил)амидом хлоруксусной кислоты в присутствии KOH в растворе изопропанола при охлаждении (выход 65%). Взаимодействием 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенола с хлорацетонитрилом получали нитрил 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты (**5**) с выходом 81%. Реакция проводилась в ацетоне в присутствии  $K_2CO_3$ .

Хлорангидрид 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты **6** получали кипячением в бензоле кислоты **1** с тионилхлоридом (выход 97%). Гидразид **7** получали взаимодействием метилового эфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты **2а** с 85%-ным гидразингидратом в изопропаноле (кипячение 8ч), выход гидразида **7** составил 65-70%.

## 2.2. Химические превращения нитрила и хлорангидрида 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты

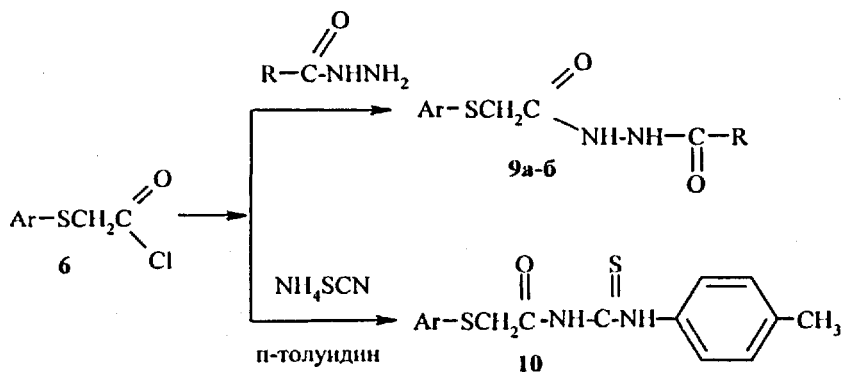
Найдено, что нитрил **5** активно вступает во взаимодействие с гидрохлоридом гидроксилamina (кипячение 3-4ч при перемешивании) с образованием амидоксима 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты **8** (выход 80%):

Схема 2



Хлорангидрид **6** (см. схему 3) вступает в реакцию с гидразидами бензойной и 3-нитробензойной кислот (кипячение в пиридине 4 ч с последующим охлаждением льдом). В результате с выходами 65 и 59% были получены N-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-N'-бензоилгидразин **9а** и N-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-N'-(3-нитробензоил)гидразин **9б**, соответственно.

Схема 3



где  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$  (**9а**),  $\text{m-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**9б**)

При взаимодействии хлорангида **6** с роданидом аммония (кипячение в ацетоне 0,5 ч) образуется изотиоцианат, который при взаимодействии с п-толуидином (кипячение 2 ч) дает N-(п-толил)-N'-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)тиомочевину **10** (выход 50%).

### 2.3. Химические превращения гидразида 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты.

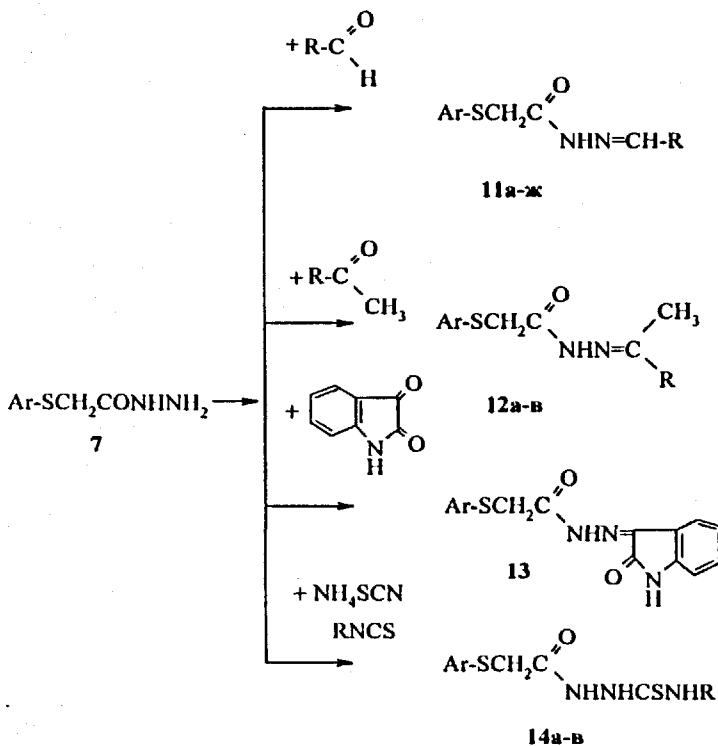
Нами были изучены некоторые химические превращения гидразида **7** (схема 4) с целью получения производных, проявляющих полезные прикладные свойства, а также являющихся удобными синтонами для получения более сложных структур.

При действии на гидразид **7** ароматических и гетероциклических альдегидов (кипячение в изопропанол) получены N-ацилгидразоны **11а-ж** с выходами 70-85%. В реакции того же гидразида с кетонами образуются N-ацилгидразоны (**12а-в**) (выход 75-94%). Аналогично протекает реакция гидразида **7** с изатином, давая



N-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)гидразон 3-изатина **13**. Взаимодействием гидразида **7** с избытком тиоцианата аммония (кипячение, 3-4 ч, разб. HCl) получен 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиоацетил)тиосемикарбазид **14а** (выход 54%). В реакции стехиометрических количеств гидразида **7** и аллил- или фенилизотиоцианатов в диоксане или изопропанолe (кипячение, 4-5 ч) с хорошими выходами (85 и 77%) образуются 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-4-R-тиосемикарбазиды (**14б,в**).

Схема 4

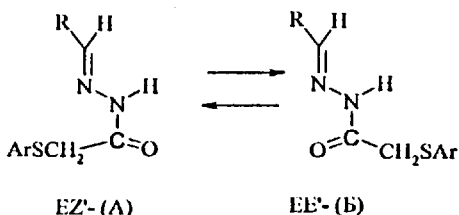


где R =  $\text{C}_6\text{H}_5$  (**11а**), 4- $\text{HO-C}_6\text{H}_4$  (**11б**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**11в**), 5-нитрофурил (**11г**),  $\text{HO-(t-Bu)}_2\text{C}_6\text{H}_2$  (**11д**), индолил-3 (**11е**),  $\text{CCH}_3$  (**11ж**),  $\text{ClCH}_2$  (**12а**), Ph (**12б**), фурил (**12в**), H (**14а**), R =  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  (**14б**), Ph (**14в**)

В ИК спектрах всех полученных N-ацилгидразонов **11** и **12** наблюдаются полосы поглощения, обусловленные фрагментом пространственно-затрудненного фенола: узкая полоса при 3655-3640 см<sup>-1</sup>, характерная для экранированного гидроксила, две полосы средней интенсивности в интервале 1260-1215 см<sup>-1</sup>, относящиеся к колебаниям связей Ar-OH в экранированных фенолах, и две группы полос в области 885-870 см<sup>-1</sup> и 830-820 см<sup>-1</sup> - внеплоскостные деформационные колебания тетразамещенного бензольного кольца. Также наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1650-1635 и 1615-1610 см<sup>-1</sup>, характерные для валентных колебаний группы C=N, соответственно, в N-ацилгидразах и азометинах.

Установлено, что N-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-гидразоны **11а-ж** в твердом состоянии и в растворах существуют в виде равновесной смеси двух конформационных форм более стабильного E-изомера - EZ'-конформеров (A) и EE'-конформеров (B) - схема 5, обусловленных заторможенным вращением вокруг амидной связи N-CO.

Схема 5



В ИК спектрах N-ацилгидразонов **11а-ж** (твердая фаза и растворы) валентным колебаниям C=O группы отвечают дублетные полосы поглощения в области 1700-1645 см<sup>-1</sup>. В растворителях различной полярности, по-видимому, отсутствуют ассоциаты с межмолекулярной водородной связью типа C=O...H-N, так как вид ИК-спектров не меняется с разбавлением. Дублет  $\nu_{\text{C=O}}$  в твердом образце (суспензия в вазелиновом масле) и практически одинаковая разность частот его компонентов в бромформе, метилхлориде и диоксане свидетельствует об отсутствии ассоциации этих соединений с растворителем. Таким образом, дублетная полоса

валентных колебаний карбонильной группы обусловлена присутствием двух поворотных изомеров - EE'- и EZ' -конформера.

**3. Синтез пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений с двумя и тремя гетероатомами, включающими 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометильные фрагменты**

**3.1 Синтез на основе гидразида 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты**

При взаимодействии эквимолекулярных количеств гидразида 7 с ацетилацетоном или дибензоилметаном в метаноле при 45-50°C в течение 4-6 ч образуются (см. схему 6) 3,5-дизамещенные 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-пиразолы (15а,б) и 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-5-гидрокси-Δ<sup>2</sup>-пиразолины 16а,б. В результате конденсации гидразида 7 с бензоилацетоном в аналогичных условиях также получена смесь 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-3-метил-5-фенилпиразола (15в) и 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-5-гидрокси-3-метил-5-фенил-Δ<sup>2</sup>-пиразолина (16в) (Метод А). При кипячении (2-3ч) в этаноле в присутствии каталитических количеств п-толуолсульфокислоты 5-гидрокси-Δ<sup>2</sup>-пиразолины 16а-в практически количественно превращаются в соответствующие пиразолы 15а-в (метод Б). Показано, что пиразолы 15а-в могут быть синтезированы с выходами 68-84 % при кипячении (5-8 ч) эквимолекулярных количеств реагентов в пропанол-2 или диоксане в присутствии каталитических количеств п-толуолсульфокислоты (метод В).

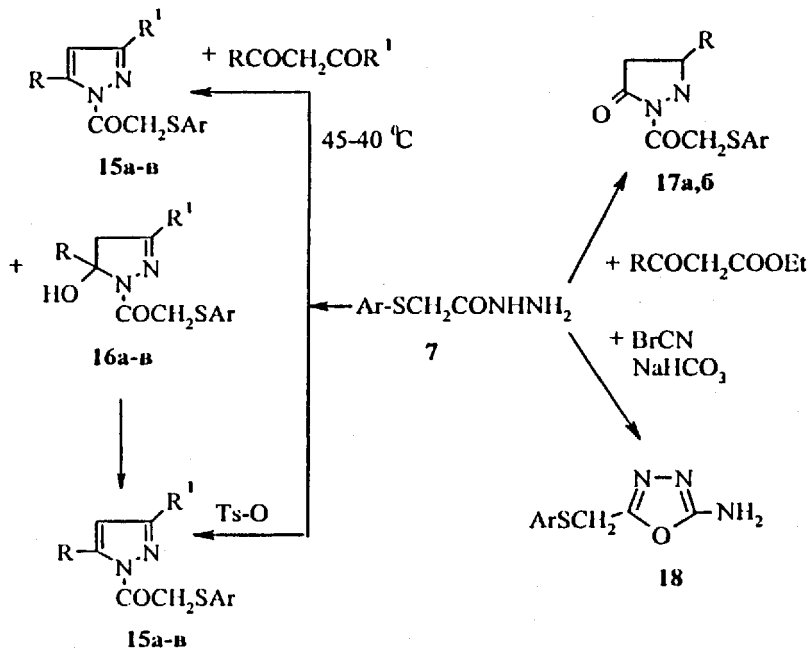
В результате конденсации гидразида 7 с ацетоуксусным и этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты (кипячение в спирте) в течение 4-6 ч образуются 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-3-R<sup>1</sup>-пиразолон-5 (17а,б).

Установлено, что при обработке гидразида 7 бромцианом в диоксане в присутствии водного раствора бикарбоната натрия с выходом 85% образуется 2-амино-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-1,3,4-оксадиазол (18).

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах соединений (15а-в), (16а-в) и (17а,б) сигналы гидроксильных групп оксиарильных фрагментов представлены в виде синглетов в интервале 5,02-5,11 м.д., что характерно для пространственно-затрудненных фенолов. Двум

магнитно-эквивалентным протонам 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенильных группировок отвечают синглетные сигналы при 7,09-7,24 м.д.

Схема 6



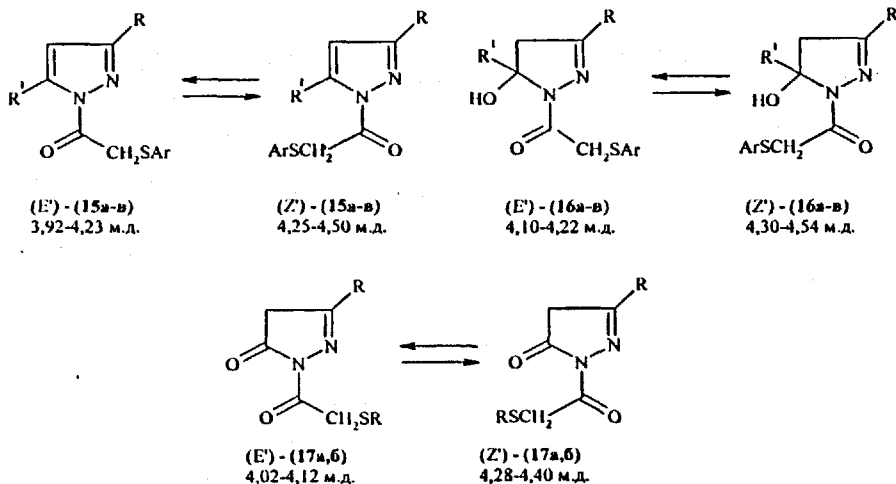
где  $\text{R}=\text{R}^1=\text{Me}$  (15a,16a);  $\text{R}=\text{R}^1=\text{Ph}$  (15b,16b);  $\text{R}=\text{Me}$  (17a);  $\text{R}^1=\text{Ph}$  (15b,16b,17b)

В спектрах  $\Delta^2$ -пиразолина (16a) синглетные сигналы протонов метильных групп в положениях 3 и 5 находятся, соответственно, при 1,94-2,08 и 1,80-1,85 м.д., что согласуется с литературными данными. В спектрах 1-ацил-3,5-диметилпиразола (15a) сигналы протонов метильных групп в положениях 3 и 5 проявляются, соответственно, в области 2,30-2,44 и 2,22-2,27 м.д.

Следует отметить, что в спектрах всех синтезированных соединений сигналы протонов  $\text{CH}_2\text{CO}$ -группы наблюдаются в виде двух синглетов различной интенсивности (схема 7). Это свидетельствует о том, что 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)пиразолы (15a-b),  $\Delta^2$ -пиразолины (16a-b) и пиразолоны-5

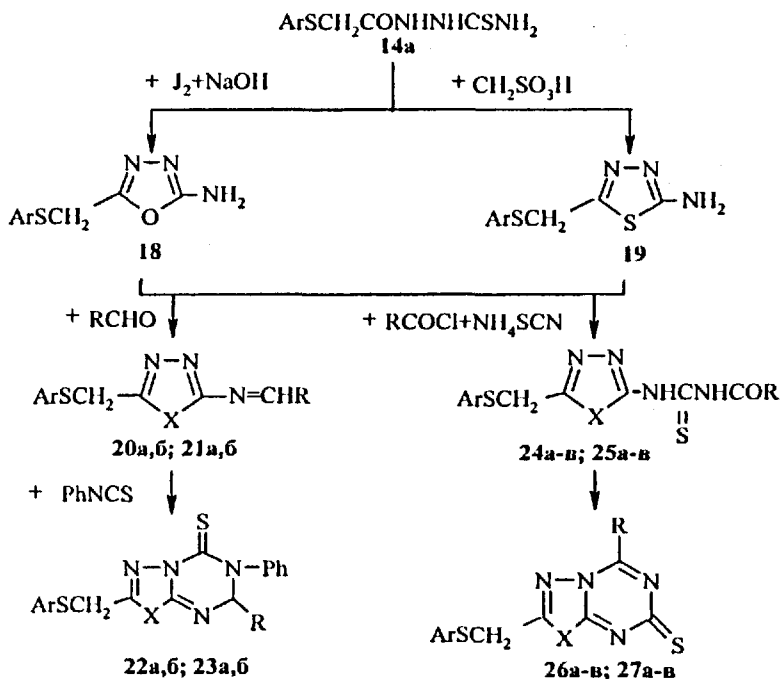
(17а,б) в растворах  $CDCl_3$  или  $DMCO-D_6$  существуют в виде смеси двух поворотных изомеров ( $EE'$ - и  $EZ'$ -) за счет заторможенного вращения вокруг связи  $C(=O)-N$ .

Схема 7



Синглеты в более сильном поле следует отнести к химическому сдвигу протонов  $CH_2CO$ - группы ( $Z'$ )-изомера. Количественная оценка конформационных изомеров, проведенная путем измерения интегральных интенсивностей сигналов протонов  $CH_2CO$ - группы, показала, что в растворах  $CDCl_3$  пиразолоны-5 (17а,б) содержат 60-73% ( $E'$ )-конформера, тогда как конформационное равновесие пиразолов (15а-в) и  $\Delta^2$ -пиразолинов (16а-б) сильно сдвинуто в сторону ( $Z'$ )-конформера (78-92%).

Удобными синтонами для получения amino-1,3,4-окса(триа)диазолов является 1-ацилтиосемикарбазиды и 1-ацил-4-замещенные тиосемикарбазиды. Было показано, что циклизация 1-ацилтиосемикарбазид 14а (см. схему 8), в зависимости от условий проведения реакции, дает либо 2-амино-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)-1,3,4-оксадиазол 18, либо 2-амино-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-1,3,4-тиадиазол 19 (кипячение в толуоле 2 ч, выход 65%).



где X=O (20,22,24,26), S (21,23,25,27); R=Ph (20a,21a,22a,23a,24a,25a,26a,27a); R=4-НО-3,5-(tert-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (20б, 21б, 22б, 23б, 24в, 25в, 26в,27в), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (24б, 25б,26б,27б);

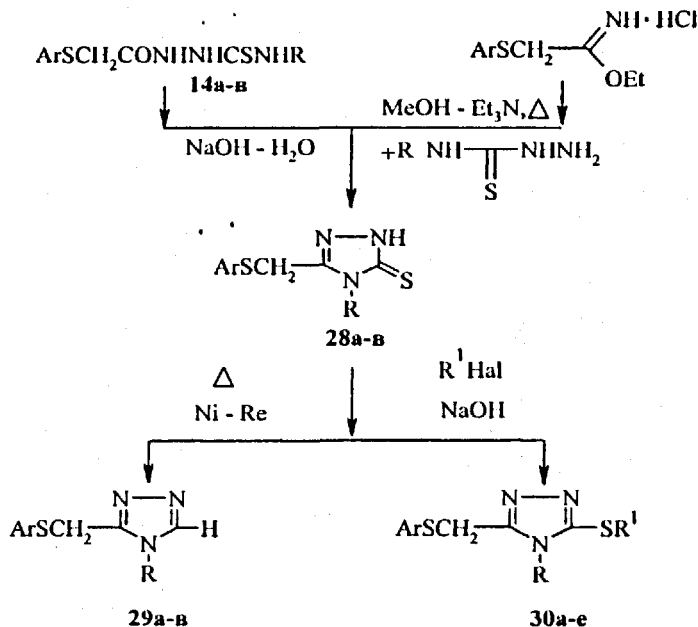
Взаимодействие 1,3,4-окса(тиа)диазолов **18** и **19** с ароматическими альдегидами в пропанол-2 в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты с выходами 77-84% приводит к соответствующим азометинам **20a,б** и **21a,б**.

Известно, что 1,4-циклоприсоединение арилзотиоцианатов к азометинам, производным 2-амино-1,3,4-тиадиазола, приводит к 6,7-дигидро-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]-1,3,5-триазин-5-тионам. В своей работе мы использовали этот метод для получения 2,6,7-тризамещенных производных конденсированных бисгетероциклов, содержащих фрагменты экранированного фенола, исходя из азометинов, полученных на основе 2-амино-1,3,4(тиа)диазолов. Установлено, что при кипячении

(4-5 ч) эквимолекулярных количеств азометинов 20а,б или 21а,б и фенилизотиоцианата в толуоле с выходами 64-67% образуются 2-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-6-фенил-7-*R*-6,7-дигидро-1,3,4-окса(тиа)диазоло[3,2-а]-4,6,8-триазин-5-тионы (22а,б, 23а,б).

В работе также показано, что при обработке 2-амино-1,3,4-окса(тиа)диазолов 18 и 19 ацилизотиоцианатами в ацетоне (кипячение, 3 ч) с выходами 72-86% образуются *N*-ацил-*N'*-[5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил-тиометил)-1,3,4-окса(тиа)-диазол-2]тиомочевины (24а-в, 25а-в). Обработкой *N,N'*-дизамещенных тиомочевин 24а,б или 25а-в пентахлоридом фосфора (молярное соотношение 1:1) в среде  $POCl_3$  (кипячение, 3ч) с выходами 62-78% синтезированы 2-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-5-*R*-1,3,4-окса(тиа)диазоло[3,2-а]-4,6,8-триазин-7-тионы (26а-в, 27а-в). Строение синтезированных 1,3,4-окса(тиа)диазолов 18-27 подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H синтезированных гетероциклов сигналы протонов тиометильной группировки представлены в виде синглетов в интервале 3,62-4,04 м.д. Сигнал протона в положении 7 в спектрах 6,7-дигидро-1,3,4-окса(тиа)диазоло[3,2-а]-1,3,5-триазин-5-тионов (22а,б, 23а,б) наблюдается в виде синглета при 5,95-6,14 м.д.

Далее, с целью получения тиопроизводных 1,2,4-триазола, была изучена циклизация 1-ацил-тиосемикарбазидов 14а-в в щелочной среде (см. схему 9). Показано, что при кипячении (1,5 ч) 1-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил-тиоацетил)-4-*R*-тиосемикарбазидов (14а-в) в 5%-ом растворе NaOH образуется натриевая соль 3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-4-*R*-1Н-1,2,4-триазолин-5-тионов, путем восстановления которой 10%-ной HCl (выдержка при 0°C в течение 10 ч) получены 3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-4-*R*-1Н-1,2,4-триазолин-5-тионы (28а-в). Другим методом 1,2,4-триазолин-5-тионы (28а-в) можно синтезировать конденсацией гидрохлорида этилового иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты с тиосемикарбазидом и 4-фенилтиосемикарбазидом (кипячение 3-4 ч в смеси абсолютный метанол - триэтиламин, выход 58-64 %).



где  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$  (**14a**, **28a**, **29a**),  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  (**14c**, **28b**, **29b**, **30g**),  $\text{Ph}$  (**14d**, **28c**, **29c**, **30d**, **e**);  $\text{R}^1 = \text{Me}$  (**30a**, **g**, **d**),  $\text{HOOCCH}_2$  (**30b**, **e**),  $\text{PhCOCH}_2$  (**30v**);  $\text{Hal} = \text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$

Строение синтезированных 1,2,4-триазолин-5-тионов (**28a-b**) было подтверждено химическими превращениями, характерными для гетероциклов такого типа: синтез 3-(4-гидрокси-3,5-ди-*tert*-бутилфенилтиометил)-1-*R*-1,3,4-триазолов (**29a-b**) (с выходами 77-89%) путем частичного обессеривания 1,2,4-триазолин-5-тионов (**28a-b**) над никелем Ренея, или синтез 2-(4-гидрокси-3,5-ди-*tert*-бутилфенилтиометил)-1-*R*-5-( $\text{R}^1$ -тио)-1,3,4-триазолов (**30a-e**) путем алкилирования 1Н-1,2,4-триазолин-5-тионов **28a-b** в этаноле (выход 64-86%).

В ИК спектрах соединений **28a-b**, **29a-b** и **30a-e** имеются полосы поглощения, обусловленные фрагментом пространственно-затрудненного фенола: узкая полоса при  $3655\text{-}3640\text{ см}^{-1}$ , характерная для экранированного гидроксила, две полосы средней интенсивности в интервале  $1260\text{-}1210\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к колебаниям

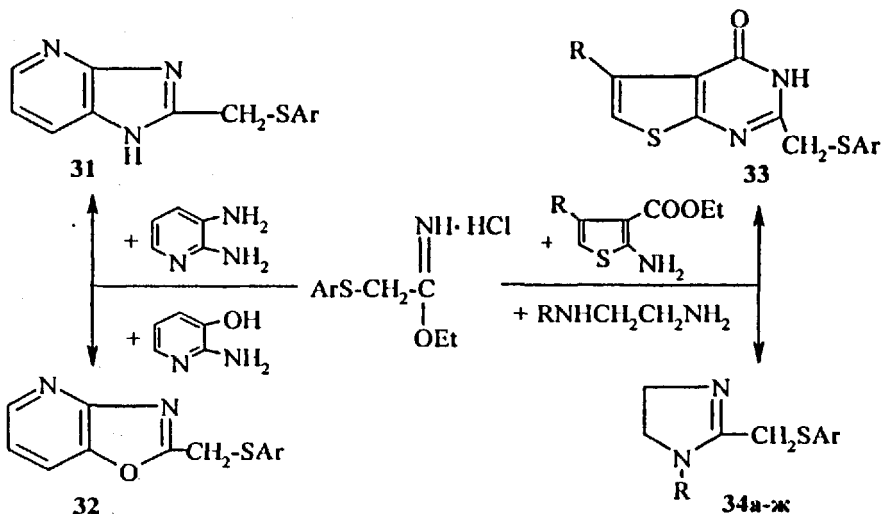


связей Ag-OH в экранированных фенолах и две группы полос в области 885-870 и 830-820  $\text{см}^{-1}$  - внеплоскостные деформационные колебания тетразамещенного бензольного кольца. В ИК спектрах соединений 29а-в и 30а-е наблюдается ряд полос поглощения, связанных с колебаниями 1,3,4-триазольного кольца: 1475-1465, 1390-1380, 1285-1270 и 1025-1010  $\text{см}^{-1}$ .

### 3.2. Синтез на основе гидрохлорида иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты

Нами проведена конденсация гидрохлорида этилового иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты, полученного по известной методике, с 2,3-диаминопиридином и 2-амино-3-гидроксипиридином с образованием, соответственно, 2-замещенных имидазо[4,5-*b*]пиридинов (31) и оксазоло[4,5-*b*]пиридинов (32), содержащие фрагменты пространственно-затрудненного фенола:

Схема 10



где R=4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (33), H (34а), Bu (34б),  $\text{PhCH}_2$  (34в), 4- $\text{HO-3,5-(tert-Bu)}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}_2$  (34г),  $\text{NCCCH}_2\text{CH}_2$  (34д), фурил (34е), тетрагидрофурурил (34ж)

В результате конденсации гидрохлорида иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты с этиловым эфиром 4-метоксифенил-2-амино-

тиофен-3-карбоновой кислоты (кипячение в диоксане, выход 84-85%) синтезирован 2,5-дизамещенный (311)-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (33). Найдено, что при конденсации (кипячение в метаноле 3-4ч.) гидрохлорида этилового иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты с этилендиамином и N-замещенными этилендиаминами образуются 1-R-2-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)- $\Delta^2$ -имидазолины (34а-ж). Для получения  $\Delta^2$ -имидазолинов (34а,в,г) был использован также альтернативный метод - взаимодействие 1-R-2-хлорметил- $\Delta^2$ -имидазолинов с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиофенолом в присутствии метилата натрия в метаноле (кипячение 2-3 ч., выход 68-75%).

### 3.3. Синтез производных сим-триазины, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола

Нами выполнен синтез amino-сим-триазинов, содержащих фрагменты экранированного фенола. Реакцией 2-амино-4-R-6-хлорметил-сим-триазины, полученного по известной методике, с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенолом в метаноле (кипячение 5-6 ч) получены с выходом 60-72% 2-амино-4-R-6-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-сим-триазины (35а,б). Синтезированные соединения 35а,б представляют собой кристаллические вещества с температурами плавления 150-151°C (35а) и 62-63°C (35б).

В ИК спектрах синтезированных соединений 35а,б присутствуют интенсивные максимумы поглощения в интервале 810, 1010, 1105, 1420, 1525 и 1560  $\text{см}^{-1}$ , которые следует отнести к валентным, плоскостным и внеплоскостным деформационным колебаниям кольца сим-триазины. В области валентных колебаний NH в  $\text{NH}_2$ -группы наблюдается широкая полоса поглощения при 1655  $\text{см}^{-1}$ . Полосы поглощения при 3325-3305  $\text{см}^{-1}$  и 3200-3185  $\text{см}^{-1}$  принадлежат асимметричным и симметричным валентным колебаниям N-H ( $\nu_{\text{ас}}$  и  $\nu_{\text{с}}$ ). Также наблюдается узкая полоса поглощения при 3655-3640  $\text{см}^{-1}$ , характерная для валентных колебаний группы OH в экранированных фенолах.

#### 4. Исследование возможных областей практического применения синтезированных соединений

##### 4.1 Стабилизация углеводородных топлив

Исследована возможность стабилизации реактивных топлив Т-6 (ГОСТ 12308-80) и РТ (ГОСТ 16564-71) путем введения в него конденсированных гетероциклических соединений, содержащих 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенильные группировки: 4,6,8-триазин-5-тионы (22а,б, 23а,б), 4,6,8-триазин-7-тионы (26а-в, 27а-в).

Для оценки эффективности антиокислителей были применены методы 12-ти кратного нагрева при 120°C и окисляемости топлива в замкнутом объеме при 180°C. В процессе 12-ти кратного нагрева при 120 °С топливо, не содержащее антиокислителя, подвергается интенсивному окислению. Введение в топливо синтезированных гетероциклов в концентрации 0,003 % мас. приводит к улучшению его антиокислительной стабильности.

Наиболее высоким ингибирующим действием обладают гетероциклы, содержащие в молекуле два фрагмента экранированного фенола, непосредственно связанных с гетероциклическим кольцом 23б, 27в, 22б и 26в. Сочетание в одной молекуле фрагментов фенольного антиоксиданта и сульфидной группировки приводит, по-видимому, к особому случаю синергизма – эффекта автосинергизма, проявляющегося в высокой эффективности антиокислителей.

Все исследованные соединения превосходят по эффективности действия Ионол (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол), увеличивая время достижения максимальной концентрации гидропероксидов до 18-67 мин; в то же время как Ионол – до 6-9 мин. По влиянию на время накопления максимального количества гидропероксидов синтезируемые антиоксиданты можно расположить в ряд:

**23б > 27в > 22б > 26в > 23а > 22а > 27б > 27а > 26а > 26б > Ионол**

По влиянию на максимальное количество образующихся гидропероксидов соединения данной серии располагаются в несколько ином ряду:

**23б > 27в > 22б > 26в > 23а > 22а > 27а > 26а > Ионол > 26б > 27б**

Таким образом, результаты ингибирующего действия испытанных соединений при окислении топлив РТ и Т-6 показали, что введение в состав синтезированных гетероциклов с несколькими фрагментами экранированного фенола, а также совмещение сульфидных группировок и фенильного заместителя приводит к получению высокоэффективных антиокислителей, значительно превышающих эффективность промышленного антиоксиданта - Инола.

#### 4.2 Стабилизация минеральных смазочных масел

Оценена относительная антиокислительная эффективность некоторых из синтезированных соединений с использованием экспресс-метода хемилюминесценции. В качестве объекта исследования было выбрано кабельное масло С-110. Антиокислительную эффективность синтезированных соединений в масле С-110 изучали при 200°C в течение 60 мин и концентрации присадок 0,1 и 0,5% мас. Для сравнения параллельно испытывали образцы масла с известными промышленными антиоксидантами - Инолом и фенил- $\alpha$ -нафтиламином (ФАН). Изменение интенсивности хемилюминесценции в процессе окисления масла определяли на установке типа СНК-7. На основании полученных данных вычисляли относительную антиокислительную эффективность ингибитора по формуле:

$$\mathcal{E} = (1 - I/I_0) \cdot 100\%$$

где  $I/I_0$  – соотношение площадей пиков суммарной интенсивности хемилюминесцентного свечения за время опыта при ингибированном и неингибированном окислении масла.

При введении в масло С-110 исследуемых соединений в количестве 0,1-0,5% мас. величина  $\mathcal{E}$  составляет 18-82%. Анализ результатов испытаний позволяет расположить все изученные соединения в порядке уменьшения их антиокислительной эффективности в масле С-110 в следующий ряд:

23б > 27в > 22б > 26в > 20б ~ 25в > 21б ~ 11д > 24в > 19 > 18 ~ 11б > 21а ~ 26а  
> 24а > 27а ~ Инол > 11а > 11г > 20а > 25а > 22а ~ ФАН > 23а

Наибольшей антиокислительной активностью обладают производные 1,3,4-окса(триа)-диазоло[3,2-а]-4,6,8-триазинов 23б, 27в, 22б, 26в, а также азометины 20б и 21б, содержащие два фрагмента пространственно-затрудненного фенола, при

концентрации 0,5% мас. их относительная антиокислительная эффективность составляет 55-82 %, что значительно превосходит эффективность промышленных антиоксидантов Инола и ФАН (35-44%). Следует отметить, что производные этого гетероцикла и азометины, содержащие только один фрагмент экранированного фенола (соединения 20а, 21а, 22а, 23а, 26а, 27а), значительно уступают по эффективности указанным выше соединениям.

#### 4.3 Стабилизация синтетических смазочных масел

В качестве ингибиторов окисления нами испытаны следующие синтезированные азотсодержащие гетероциклы: пиразолы (15б,в), 4,6,8-триазин-5-тион (23б), 4,6,8-триазин-7-тион (27в), 1,2,4-триазаолин-5-тион (28в),  $\Delta^2$ -имидазолины (34г,е) и сим-триазин (35а). Эффективность антиокислительного действия гетероциклов, содержащих экранированный фенол, в синтетическом смазочном масле (эфире пентаэритрита и СЖК фракции  $C_5-C_9$ ) изучена на манометрической установке и оценена по величине индукционного периода окисления (ИПО).

Большинство исследуемых веществ обладает значительным ингибирующим действием, превосходящим известный ингибитор окисления ФАН, индукционный период окисления (ИПО) для которого равен 60 мин. Увеличение концентрации данного ингибитора до 0,03 и 0,05 моль/л приводит к незначительному увеличению ИПО (на 15-33 мин) и снижению поглощения кислорода.

При концентрации 1% мас. в маслах величина ИПО для этих соединений составляет 160-210 мин (в присутствии 1% мас. ФАН - 52-60 мин); кислотное число после окисления - 1,5-2,8 мг КОН/г (для ФАН - 4,1-4,9 мг КОН/г); осадок после окисления составляет не более 0,07-0,20 % мас.

Антиокислительные свойства синтезированных соединений (34г, 23б, 27в, 24е, 35а, 28в, 15б, 15в) оценивались также на установке барботажного типа по ГОСТ 23797-79. Концентрация присадок в масле составляла 1,0% мас.

Анализ результатов испытаний позволяет расположить эти соединения в порядке уменьшения их антиокислительной эффективности в следующий ряд:



Наибольшую антиокислительную активность проявляют соединения, имеющие два фрагмента экранированного фенола **34г, 23б, 27в**.

#### **4.4 Антимикробная активность**

Изучено влияние различных азотсодержащих гетероциклов, включающих фрагменты пространственно-затрудненного фенола или 3,5-дихлорпиридина, на биостойкость реактивного топлива РТ (ГОСТ 10227-86).

В качестве антимикробных присадок использовались синтезированные нами 3,5-дизамещенные 1-(гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил) пиразолы (**15а-в**), 3-замещенные 2-(гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоацетил)пиразолон-5 (**17а,б**), 4-замещенные 3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-1,2,4-триазаолин-5-тионы (**28а-в**). Биостойкость топлива РТ, защищенного перечисленными выше соединениями, определяли по ГОСТ 9.0234-74; присадки вводили в топливо в концентрации 0,005-0,1% мас.

Наиболее активны соединения **15а,б, 17а** и **28а**, причем 3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-4-Н-1Н-1,2,4-триазаолин-5-тион (**28а**) полностью подавляет рост микроорганизмов при концентрации 0,03- 0,05% мас. Менее активен 1-ацилпиразол **15в**. Низкое биоцидное действие показали также 1-ацилпиразолон-5 **17б**, 1,2,4-триазаолин-5-тион **28б**. Полученные результаты позволяют сделать некоторые выводы относительно связи между строением соединений и проявляемой ими биологической активности. Из испытанных соединений достаточно высокую активность показали пиразолы **15б** и пиразолон **17а**.

#### **4.5 Иммуностимулирующая активность**

В качестве иммуностимуляторов были испытаны следующие синтезированные производные 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-фенилтиоуксусной кислоты и азотсодержащие гетероциклы на их основе: амид **4**, гидразид **7**, гидразин **9а**, гидразоны **11г,д, 12а**, тиосемикарбазид **14а**, пиразолон **17б**, триазаолин **28в**.

Испытания проводились на кроликах средней массой 2,5 кг. В качестве иммуностимулирующей модели был принят известный препарат Дибазол.

По уменьшению иммуностимулирующих свойств испытанные соединения могут быть расположены в следующем ряду:

9a > 176 > 28в > 4 > 11д > 11г > 18 > 12a > 14a > 7

Согласно результатам испытаний наибольшей иммуностимулирующей активностью обладают вещества N'-ацилгидразин 9a, пиразолон 176, 1,2,4-триазолин-5-тион 28в и N-(4-нитрофенил)амид 4, содержащие атомы азота и фенольную группировку. Однако следует отметить, что они по своей иммуностимулирующей активности несколько уступают модельному препарату (Дибазолу). В связи с этим целесообразно продолжить поиск эффективных иммуностимуляторов в ряду функциональных производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты.

### ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Разработаны препаративные методы получения 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты и ее основных функциональных производных – сложных эфиров, амида, N-(4-нитрофенил)амида, нитрила, и гидразида. Изучены химические превращения нитрила, хлорангидрида и гидразида 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты.

2. На основе гидразида 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты разработаны методы синтеза гидразонов, N-ацилгидразонов, 1-ацетилсемикарбазидов указанной кислоты. Установлено, что N-ацилгидразоны в твердом состоянии и в растворах существуют в виде равновесной смеси двух конформационных форм E-изомера, обусловленных заторможенным вращением вокруг амидной связи N-CO – EZ'-конформеров (А) и EE'-конформеров (Б). Показано, что гидразид 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-фенилтиоуксусной кислоты является удобным и реакционноспособным синтоном при получении пятичленных азотсодержащих гетероциклов с двумя гетероатомами (пиразолов,  $\square^2$ -пиразолинов, пиразолонов, 1,3,4-оксадиазолов).

3. Реакцией циклизации 1-ацилтиосемикарбазидов синтезированы 1,3,4-окса(триа)диазолы, содержащие 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометильные фрагменты, и исследованы их свойства. Также получены и изучены свойства 1,2,4-триазолин-5-тионов, содержащих фрагменты экранированного фенола.

4. Показано, что гидрохлорид этилового иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты является удобным синтоном при получении пятичленных азотсодержащих гетероциклов с двумя гетероатомами (2-замещенных имидазо[4,5-b]пиридинов, оксазоло[4,5-b]пиридинов, (3H)-тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов и  $\Delta^2$ -имидазолинов).

5. Разработаны прямые методы синтеза 2-амино-4-R-6-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиометил)-сим-триазинов при взаимодействии 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилтиофенола с 2-амино-4-R-6-хлорметил-сим-триазином.

6. В ходе экспериментальной работы синтезировано и идентифицировано 81 не описанных ранее в литературе производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты, строение которых подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а, в некоторых случаях, встречным или альтернативным синтезом.

7. Результаты лабораторных испытаний синтезированных соединений позволяют рекомендовать некоторые из них к применению в качестве присадок для антиокислительной и термической стабилизации реактивных топлив, повышения термоокислительной стабильности минеральных и синтетических смазочных масел, антимикробных присадок для реактивных топлив, а также в качестве потенциальных биологически активных веществ, проявляющих иммуностимулирующую активность.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях**

1. Келарев В. И., Снегоцкий В. А., Абу-Аммар В. М., Гресько С. В., Кобраков К. И., Черноглазова Е. В. Ингибирование биодеградации реактивных топлив производными азотсодержащих гетероциклических соединений // Известия ТулГУ. Серия "Химия". - Вып. 4.-Тула: Изд-во ТулГУ., 2003 - С. 61-66.
2. Келарев В. И., Кобраков К. И., Снегоцкий В. А., Черноглазова Е. В., Абу-Аммар В. М., Кошелев В. Н., Силин М. А. // Синтез и химические превращения производных 1,2,4-триазолин-5-тиона, содержащих фрагменты экранированного фенола и гетерильные заместители // Известия ТулГУ. Серия "Химия". - Вып. 4.-Тула: Изд-во ТулГУ., 2003 - С. 67-79.
3. Келарев В. И., Снегоцкий В. А., Абу-Аммар В. М., Гресько С. В., Кошелев В. Н. Синтез и исследование антиокислительной активности производных гидразида 4-гидрокси-3,5-дитрет-бутилфенилтиоуксусной кислоты и азотсодержащих гете-



- роциклов на его основе // Известия ТулГУ. Серия "Химия". - Вып. 4.-Тула: Изд-во ТулГУ., 2003- С. 80-97.
4. Келарев В. И., Снегоцкий В. А., Гресько С. В. Разработка термостабильных антиоксидантов для реактивных топлив на основе производных азотсодержащих гетероциклических соединений // II Всероссийская научно-практическая конференция "Нефтегазовые и химические технологии". – Самара, 2003г. – С. 23.
  5. Кошелев В. Н., Вакулин А. Н., Снегоцкий В. А., Чернышева Е. А. Разработка композиционных присадок для стабилизации углеводородных топлив // 5-я научно-технич. конф. "Актуальные проблемы состояния и развития нефтегазового комплекса России". Тез. докладов. Секция 4. – РГУНГ им И.М. Губкина. М., 2003. - С. 61.
  6. Гресько С. В., Снегоцкий В. А. Синтез функциональных производных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилтиоуксусной кислоты // Междунар. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2003". Тез. докладов. Секция - органич. химия. –МГУ им. М. В. Ломоносова., 2003. - С.81.
  7. Кошелев В. Н., Снегоцкий В. А., Гресько С. В., Абу-Аммар В. М. Синтез производных 1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазола, содержащих фрагменты экранированного фенола // XVI Междунар. научно-технич. конф. "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". - Уфа: "Реактив", 2003. - С. 5.
  8. Келарев В. И., Кошелев В. Н., Снегоцкий В. А., Гресько С. В., Абу-Аммар В. М. Синтез производных 1,3,4-окса(тиа)диазоло[3,2-a]-1,3,5-триазина, содержащих фрагменты экранированного фенола // XVI Междунар. научно-технич. конф. "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". - Уфа: "Реактив", 2003. - С. 16.
  9. Келарев В. И., Снегоцкий В. А., Гресько С. В., Абу-Аммар В. М. Перспективные стабилизаторы для полимерных композиционных материалов на основе конденсированных азот и серосодержащих гетероциклов // Всероссийская научно-технической конференции "Современные технологии и оборудование текстильной промышленности" – М.: МГТУ им. А.Н. Косыгина, 2003. - С. 178.
  10. К. И. Кобраков, С. В. Гресько, В. И. Келарев, В. М. Абу-Аммар. Синтез конденсированных азотсодержащих гетероциклов с фрагментами экранированного фенола на основе гидрохлоридов и полиэфиров карбоновых кислот // М.: МГТУ им. А.Н. Косыгина, 2003. - С. 84.
  11. Келарев В. И., Снегоцкий В. А., Гресько С. В., Абу-Аммар В. М. Поиск перспективных модификаторов текстильных материалов в ряду производных S-замещенных тиоуксусных кислот // М.: МГТУ им. А.Н. Косыгина, 2003. - С. 146.

---

Подписано в печать 17.05.06

Объем

Формат 60x90/16

Тираж 100

Заказ 377

---

119991, Москва, Ленинский просп. ,65

Отдел оперативной полиграфии

РГУ нефти и газа им. И.М. Губкина



