



На правах рукописи

Taf

ТАГАШЕВА РОЗА ГЕННАДЬЕВНА

**ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА С ПРОСТРАНСТВЕННО
ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ:
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

10 ДЕК 2009

Казань - 2009

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Казанский государственный технологический университет”.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Бухаров Сергей Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Никитина Лилия Евгеньевна,
кандидат химических наук, доцент
Соловьева Светлана Евгеньевна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Казанский государственный университет имени В.И. Ульянова-Ленина»

Защита состоится 23 декабря 2009 года в 16 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при Казанском государственном технологическом университете по адресу: 420015, Казань, ул. К.Маркса, 68, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного технологического университета.

Электронный вариант автореферата размещен на сайте Казанского государственного технологического университета: <http://www.kstu.ru/>

Автореферат разослан «21» ноября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук,
доцент



Захаров В.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одним из актуальных направлений в химии стабилизаторов полимерных материалов является создание полифункциональных антиоксидантов или «гибридных молекул», способных к проявлению эффекта «внутримолекулярного» синергизма. Нахождение разных функциональных групп в непосредственной близости друг к другу существенно повышает вероятность дезактивации активных частиц, участвующих в процессах старения полимеров.

Пространственно затрудненные фенолы являются высокоэффективными ингибиторами свободно-радикальных процессов, что позволяет их использовать в качестве антиоксидантов различных полимерных материалов, жиров и масел предохраняющих их от окислительной и термической деструкции. Кроме того, пространственно затрудненные фенолы применяются как корректоры оксидантных патологий в живых биологических системах. Они являются компонентами ряда лекарственных препаратов, применяемых при лечении различных вирусных заболеваний; псориаза, сахарного диабета.

Производные индола и изатина также проявляют антиоксидантные свойства в полимерных материалах и смазочных маслах. При этом некоторые из них являются лекарственными препаратами и биологически активными соединениями, в частности, противовирусное лекарство – N-метил-β-тиосемикарбазон изатина.

«Гибридные структуры» на основе пространственно затрудненных фенолов и производных индола в литературе практически не описаны. Поэтому синтез и исследование свойств пространственно затрудненных фенольных производных индола является *актуальной* задачей, имеющей как теоретический, так и прикладной характер.

Цель диссертационной работы заключалась в синтезе производных индола, триптофана, изатина, содержащих пространственно затрудненные фенольные фрагменты, а также в исследовании антиокислительной и биологической активности полученных соединений.

В руководстве работой принимала участие к.х.н. Нугуманова Г.Н.

Научная новизна работы. В работе предложен новый способ получения 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата ацилированием 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина кетеном, а также показана возможность использования кетена как ацилирующего агента в синтезе пространственно затрудненного фенольного стабилизатора - 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксibenзил)мезитилена (Агидола-40).

Впервые синтезированы производные индола, триптофана и изатина, содержащие 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные фрагменты. Изучена возможность получения указанных соединений при различных способах активации бензилирующего агента – 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата. Установлено, что бензилирование индола протекает лишь при ионизации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата по механизму алкильного расщепления в простейших спиртах. Бензилирование триптофана протекает в ходе кислотной диссоциации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата в диполярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФА). Для бензилирования изатина можно применять все известные способы активации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата.

Впервые получены основания Шиффа (тиосемикарбазон, фенилгидразон, ацилгидразоны) на основе изатина, содержащего 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильный фрагмент. Синтезированы комплексы тиосемикарбазона бензилированного изатина с Co(II) и Cu(II).

Практическая значимость работы. Разработаны методы бензилирования индола, триптофана, изатина с использованием 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата.

Показана высокая активность пространственно затрудненных фенольных производных индола как стабилизаторов при термоокислительной деструкции галоидированных бутилкаучуков.

Компьютерный биопрогноз с использованием программы PASS обнаружил высокую вероятность проявления следующих видов активности у синтезированных соединений: антивирусная, антитуберкулезная, противоопухолевая. Для некоторых производных индола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами обнаружена бактериостатическая и антимикотическая активности.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

научные сессии КГТУ (Казань 2007, 2008), научная конференция «Современные проблемы химии и защиты окружающей среды» (Чебоксары, 2007), X Молодежная конференция по органической химии (Уфа, 2007), XII Международная научно-техническая конференция «Наукоемкие химические технологии – 2008» (Волгоград, ВолгГТУ, 2008), 12-ая Международная конференция молодых ученых, студентов и аспирантов «Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV кирпичниковские чтения» (Казань, КГТУ, 2008).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, а также 6 тезисов докладов в материалах различных конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 144 страницах, содержит 11 таблиц, 22 рисунка. Состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 110 ссылок на отечественные и зарубежные работы. В литературном обзоре рассмотрены методы введения пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулы органических соединений с использованием 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилacetата; азометины и гетероциклы, содержащие пространственно затрудненные фенольные фрагменты. Во второй главе приведены результаты собственного исследования по синтезу и структуре производных индола со стерически затрудненными фенольными фрагментами. Приведены результаты исследования антиокислительной и биологической активности синтезированных соединений. Третья глава включает описание проведенных экспериментов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Одним из приемов синтеза различных соединений с пространственно затрудненными фенольными фрагментами является введение этих фрагментов в реакции соединений с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильными производными **1a-e**. В подавляющем большинстве случаев применение этих производных основано на их способности выступать в качестве предшественников бензильного карбокатиона **A** и 2,6-ди-трет-бутилметиленихинона **2** (Схема 1).

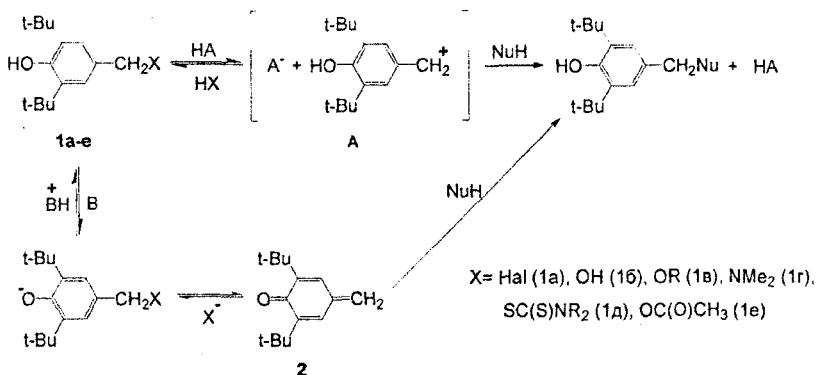


Схема 1

Среди используемых для этой цели бензильных производных, бензилацетат **1e** является активным предшественником, как катиона **A**, так и метиленхинона **2**.

*Ацелирование 3,5-ди-*т*-бутил-4-гидроксibenzильдидиметиламина кетеном*

В литературе описан метод получения бензилацетата **1e** из промышленно доступного основания Манниха **1г** в его реакции с уксусным ангидридом.

Ввиду того, что в настоящее время 70-80% уксусного ангидрида в промышленности получают по реакции кетена с уксусной кислотой, нами была изучена возможность ацелирования основания Манниха **1г** непосредственно кетеном.

Генерирование кетена осуществлялось на установке, разработанной на кафедре ТООНС КГТУ, пиролизом ацетона над вольфрамовой спиралью.

Хроматографический анализ продуктов ацелирования амина **1г** кетеном в среде водного ацетона показал, что содержание бензилацетата **1e** в них достигает 80-85%. Зафиксировано также наличие 1,2-бис(3,5-ди-*т*-бутил-4-гидроксифенил)этана **3** и ряда других продуктов. Превращения, протекающие в системе: амин **1г**, кетен, водный ацетон, могут быть представлены схемой 2.

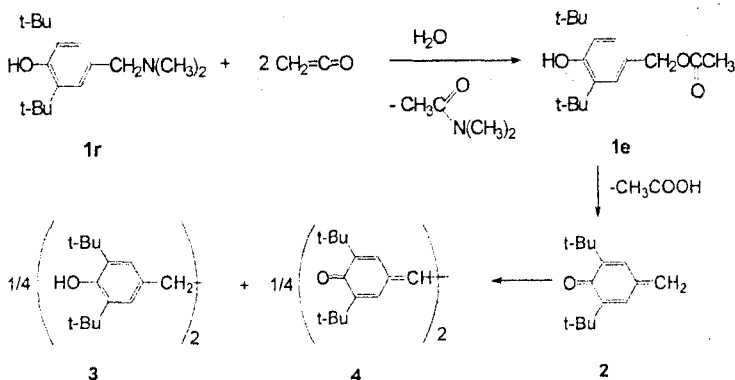


Схема 2

Для предотвращения распада бензилацетата **1e** в присутствии амина **1g** дальнейшие опыты проводились в среде уксусной и муравьиной кислот. При 5 часовом барбатировании кетена в раствор амина **1g** в уксусной кислоте при комнатной температуре из реакционной смеси с 90%-ным выходом выделен продукт, содержащий по данным спектроскопии ЯМР ^1H 78% бензилацетата **1e** и 22% дифенилэтана **3**. Сигналы бензилацетата **1e** в спектре (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.46 с (18H, CMe_3), 2.10 с (3H, CH_3), 5.03 с (2H, CH_2), 5.29 с (1H, OH), 7.19 с (2H, ArH). Сигналы дифенилэтана **3** в спектре ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.46 с (36H, CMe_3); 2.72 с (4H, CH_2); 5.29 с (2H, OH), 7.19 с (4H, ArH). Таким образом, в среде уксусной кислоты все же имеет место разложение бензилацетата **1e** под действием свободного амина **2**.

В более сильной муравьиной кислоте содержание свободной формы амина **1g** минимально, что приводит, с одной стороны к существенному замедлению процесса ацетилирования амина **1g**, а с другой стороны – к отсутствию в реакционной смеси продуктов щелочного разложения бензилацетата **1e**.

При 15 часовом барбатировании кетена в раствор амина **1g** в муравьиной кислоте при комнатной температуре образуется смесь, содержащая по данным спектроскопии ЯМР ^1H 69% 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилформиата **5** и 31% бензилацетата **1e**. Сигналы бензилацетата **1e** и бензилформиата **5** в спектре ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.48 с [18H, CMe_3 , (**1e**)]; 1.48 с [18H, CMe_3 , (**5**)]; 2.10 с [3H, CH_3 , (**1e**)]; 5.05 с [2H, CH_2 , (**1e**)]; 5.15 с [2H, CH_2 , (**5**)]; 5.32 с [1H, OH, (**1e**)]; 5.35 с [1H, OH, (**5**)]; 7.32 с [2H, ArH, (**1e**)]; 7.32 с [2H, ArH, (**5**)]; 8.20 с [1H, $\text{HC}=\text{O}$, (**5**)]. Полученная смесь без разделения может быть

использована в качестве бензилирующего агента в синтезе фенольных стабилизаторов.

Нами осуществлен синтез известного фенольного стабилизатора 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксибензил)мезитилена (Агидола-40) **6** в системе: основание Манниха **1г**, кетен, мезитилен в среде муравьиной кислоты без выделения бензилирующего агента (схема 3):

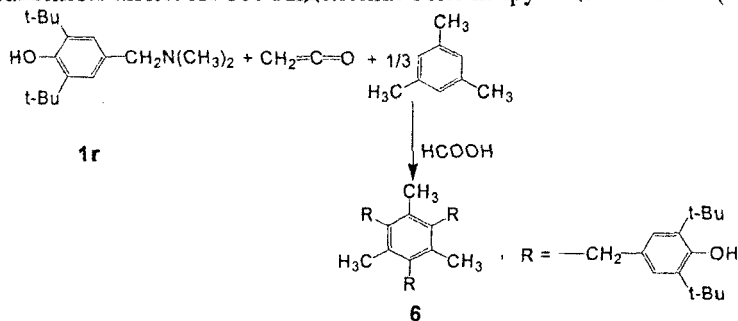


Схема 3

При 6 часовом барбатировании кетена в раствор амина **2** и мезитилена в муравьиной кислоте при 45-50°C из раствора с 40%-ным выходом выделен осадок трисфенола **6**. Сигналы фенола **6** в спектре ЯМР¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с [54H, CMe₃]; 2.29 с [9H, CH₃]; 4.06 с [6H, CH₂]; 5.00 с [3H, OH]; 6.96 с [6H, ArH]. Фильтрат по данным спектроскопии ЯМР¹H содержит бензилацетат **1е** и бензилформиат **5** в соотношении 23.8 и 74.2 % и может быть использован в повторной реакции для увеличения выхода трисфенола **6**.

Таким образом, нами показана возможность реакции ацилирования амина **1г** кетеном как с целью получения бензилирующих агентов, таких как бензилацетат **1е** и бензилформиат **6**, так и в синтезе пространственно-затрудненных фенольных стабилизаторов, например, Агидола-40.

Синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензильных производных индола, триптофана, изатина

В литературе описаны методы активации бензилацетата **1е** в реакциях со слабыми нуклеофилами. Они основаны на кислотной диссоциации бензилацетата **1е** под действием оснований или в растворах диполярных апротонных растворителей (ДМФА, ДМСО) с последующим образованием высокореакционноспособного метиленихинона **2**. в растворах простейших спиртов (метанол, этанол) и

муравьиной кислоты имеет место ионизация бензилацетата **1e** по механизму алкильного расщепления с образованием метиленихинона **2** и бензильного карбокатиона **A** (схема 4).

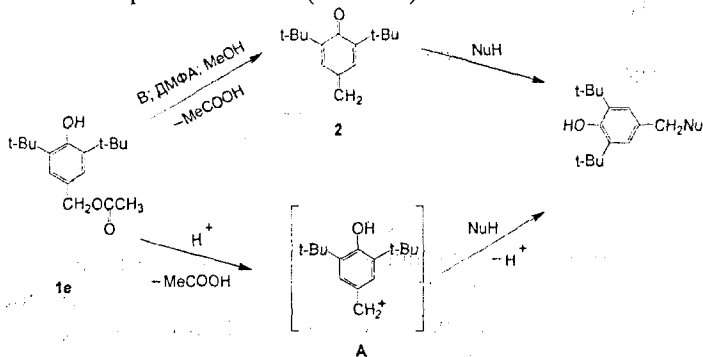


Схема 4

Мы установили, что склонность индола к полимеризационным процессам в кислой среде препятствует получению продукта его взаимодействия с бензилацетатом **1e** через бензильный карбокатион (**A**). Также не увенчались успехом все попытки получить продукт конденсации индола с бензилацетатом **1e** в присутствии оснований и в растворах диполярных апротонных растворителей. По-видимому, вследствие низкой основности ($pK_a -2.4$) и, следовательно, нуклеофильности, индол обладает малой реакционной способностью по отношению к метиленихинону **2**. При указанных способах генерирования метиленихинона **2** из бензилацетата **1e** основными компонентами получаемой реакционной смеси являются продукты побочных превращений метиленихинона **2** – соединения **3** и **4** (схема 1).

В растворах простейших спиртов бензилацетат **1e** находится в равновесии с метиленихиноном **2**, содержание которого в этом случае можно регулировать изменением концентрации и температуры раствора. Действительно, при перемешивании в течение 24 часов при температуре 50°C 0,025 молярного раствора бензилацетата **1e** и индола (в соотношении 3 моль:1 моль, соответственно) в метаноле, из реакционной смеси дробной кристаллизацией с 15% выходом по индолу был выделен 4-[3,3-бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-3H-индол-2-илметилеи]-2,6-ди-трет-бутил-циклогекса-2,5-диенон **7**, а также 2,6-ди-трет-бутил-4-метоксиметилфенол **8** с 20% выходом по бензилацетату **1e**. Смолистый остаток по данным спектроскопии ЯМР ¹H содержит эфир **8**, следы индола и продукта **7**, а также неидентифицированные продукты.

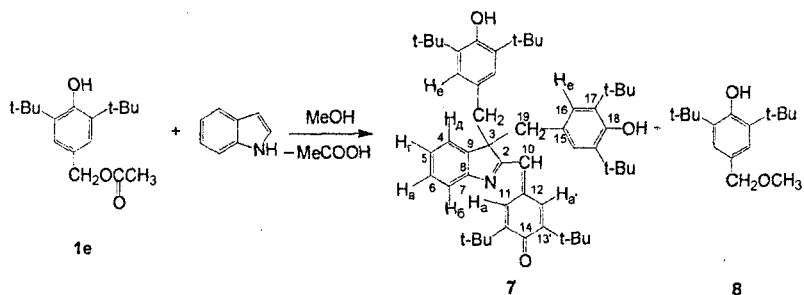


Схема 5

Состав и строение соединения **7** доказаны методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и ИК-спектроскопии. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C проводилось с учетом данных 2 D спектров HMBC и HSQC растворов соединения **7** в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6D_6 . На положение метиленихиноидного фрагмента во втором (у C2-атома), а не в третьем (у C3-атома) положении пятичленного гетероцикла соединения **7** указывает эквивалентность двух метиленовых групп ArCH_2 -фрагментов в спектрах ЯМР ^1H [одна АВ-система] и ^{13}C [синглет, 43.2 м.д.] и отсутствие кросс-пиков $\text{H}_{\text{метиленовый}} \leftrightarrow \text{C}19$ и $\text{H}_{\text{метиленовые}} \leftrightarrow \text{C}10$, а также отсутствие кросс-пиков $\text{H}_{\text{a,a'}} \leftrightarrow \text{C}3$ при наличии кросс-пиков $\text{H}_e \leftrightarrow \text{C}3$ в 2 D спектрах HMBC. Молекулярная и кристаллическая структура полученного продукта **7** установлена также методом рентгеноструктурного анализа. На рис. 1 показана геометрия молекулы соединения **7** в кристалле.

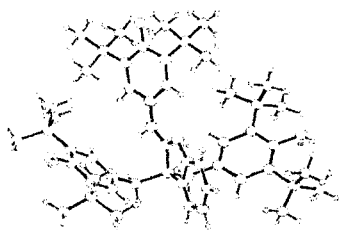


Рис. 1. Геометрия молекулы соединения **7** в кристалле.

Таким образом, в метаноле происходит исчерпывающее бензилирование индола, сопровождающееся окислением одного из пространственно затрудненных фенольных фрагментов.

Триптофан реагирует с бензилацетатом **1e** в растворе ДМСО в мягких условиях с образованием продуктов присоединения по первичной амино-группе.

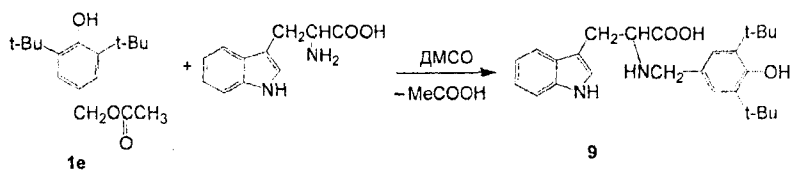
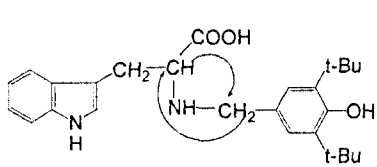


Схема 6

Строение соединения **9** доказано методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР¹H и ¹³C. Наличие в 2D спектре НМВС кросс-пиков между сигналами метиленовых протонов Ar-CH₂ –групп и метиновым углеродом и, соответственно, между метиновым протоном и



метиновым углеродом Ar-CH₂– группы однозначно указывает на положение пространственно затрудненного фенольного фрагмента в молекуле **9**.

Реакция изатина **11** с бензилацетатом **1e** протекает с образованием соединения **12**. В этом случае активацию бензилацетата **1e** можно проводить как диполярными апротонными растворителями (ДМСО, ДМФА), так и кислотными агентами, в частности, муравьиной кислотой.

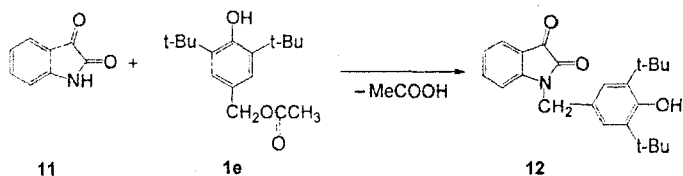


Схема 7

Поскольку нуклеофильные свойства аминогруппы в изатине **11** еще менее выражены, чем в индоле, можно предположить, что его реакция с метиленихином **2** в растворе ДМФА начинается с протонирования карбонильной группы метиленихинона **2** кислым NH-протоном.

Синтез и строение оснований Шиффа на основе бензилированного изатина

Замещенный изатин **12** является удобным промежуточным продуктом для получения соответствующих гидразонов и тиосемикарбазонов, представляющих интерес в плане изучения их

физиологической активности, а также в качестве полифункциональных стабилизаторов.

В связи с этим нами были получены основания Шиффа **13-21** (схема 8). Азометины **13-21** получены кипячением спиртовых растворов эквимолекулярных количеств исходных компонентов в течение 4-6 часов. Для получений соединений **16-19** и **21** необходимо использование кислотного катализатора (уксусной кислоты). Азометины образуются с выходами 60-90%. Строение продуктов доказано методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

Для ацилгидразонов, согласно литературным данным, характерны *cis/trans*-изомерия амидной группы, геометрическая изомерия (*E/Z*) при двойной связи $\text{C}=\text{N}$ и заторможенное вращение вокруг $\text{N}-\text{N}$ связи. В последнем случае обычно реализуется $\text{E}_{\text{N}-\text{N}}$ конфигурация. Ацилгидразон **15** кристаллизуется в виде двух форм **15a** и **15b**, имеющих одинаковый элементный состав, но различающихся растворимостью, температурой плавления и величинами R_f .

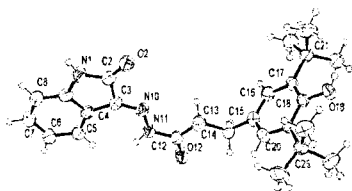


Рис.2. Геометрия молекулы соединения **15a** в кристалле.

По данным РСА (рис. 2) соединение **15a** представляет собой *cis* $_{\text{N}-\text{C}(\text{O})}$, $\text{E}_{\text{C}=\text{N}}$ -изомер и имеет E -конфигурацию относительно $\text{N}-\text{N}$ связи. Соединение **15b**, по-нашему мнению, является Z -изомером относительно связи $\text{C}=\text{N}$.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C индивидуальных изомеров ацилгидразонов **15** и **16** присутствуют сигналы как *cis* $_{\text{N}-\text{C}(\text{O})}$, так и *trans* $_{\text{N}-\text{C}(\text{O})}$ форм этих соединений.

Ацилгидразоны **17**, **17'**, **18**, **19** также получены в виде смеси $\text{Z}_{\text{C}=\text{N}}$ и $\text{E}_{\text{C}=\text{N}}$ изомеров. Кипячение в этаноле смеси изомеров соединений **15-19** приводит к изомеризации $\text{E}_{\text{C}=\text{N}}$ изомеров в $\text{Z}_{\text{C}=\text{N}}$ изомеры.

Бис-ацилгидразоны **20** и **21** получены в виде смеси изомеров, имеющих $\text{E}_{\text{C}=\text{N}}$ или $\text{Z}_{\text{C}=\text{N}}$ конфигурацию гидразонных фрагментов в различных сочетаниях.

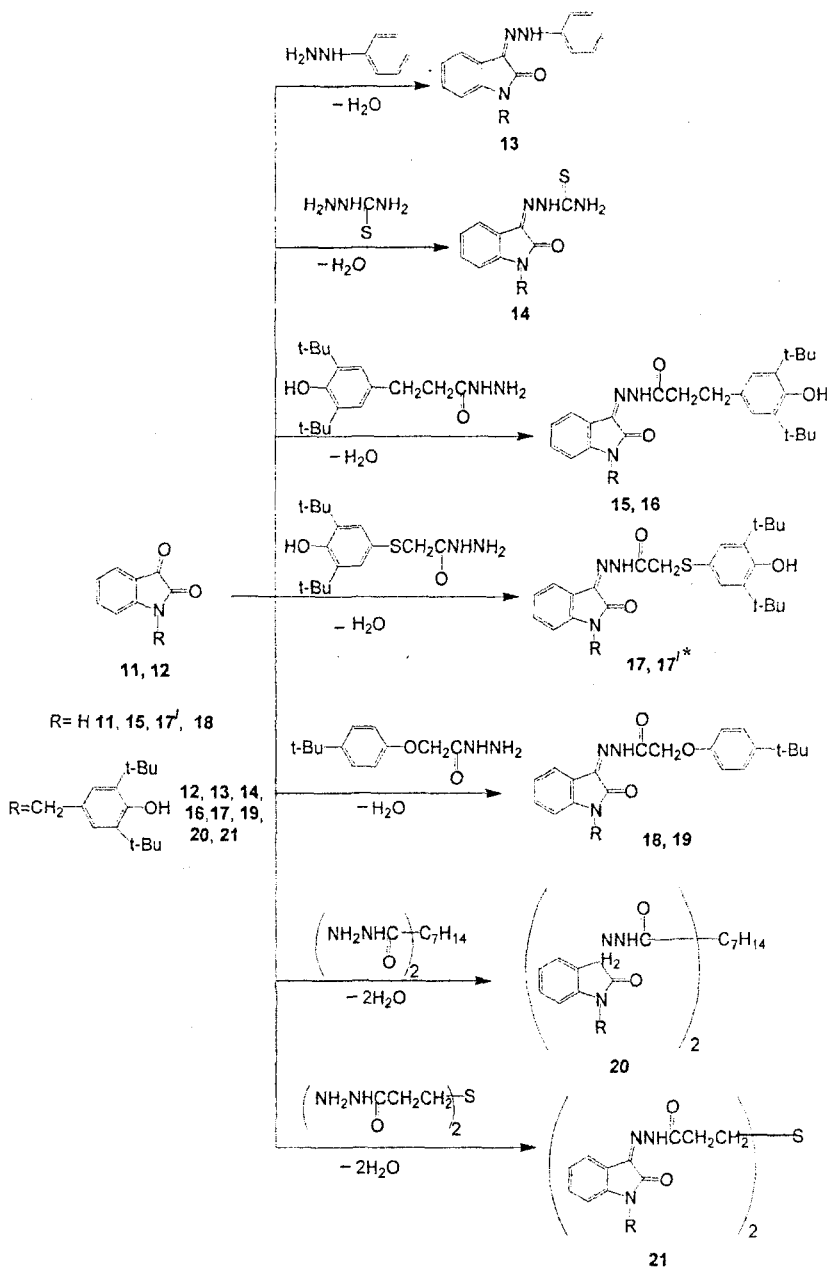


Схема 8

* - соединение **17'** описано в литературе.

Металлокомплексы тиосемикарбазона бензилированного изатина

Известно, что хелатные металлокомплексы, часто обладают более высокой биологической активностью по сравнению с исходными лигандами.

Нами синтезированы металлокомплексы тиосемикарбазона бензилированного изатина **14** с CuCl_2 и $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}$.

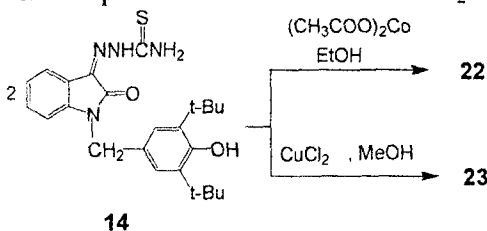
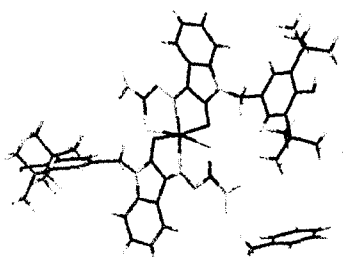


Схема 9

Комплексы **22** и **23** получены прямой реакцией между тиосемикарбазоном **14** и солями металлов в спиртах при кипячении (схема 9).

Строение комплексного соединения **22** было установлено методом РСА (рис. 3). Тиосемикарбазон **14** в комплексном соединении **22** ведет себя



как тридентатный O,N,S-лиганд с координацией через атом кислорода карбонильной группы, атом азота азометиновой группы и атом серы. Необходимо отметить, что образование комплекса протекает с монодепротонированием лиганда **14**.

Рис. 3. Геометрия молекулы соединения **22** в кристалле.

По данным элементного анализа комплекс **23** имеет состав: CuL_2Cl . С диамагнитным характером меди в составе комплекса **23** согласуется отсутствие сигналов в ЭПР и наличие удовлетворительного спектра ЯМР ^1H . Сравнение ИК-спектров комплекса **23** и исходного тиосемикарбазона **14** показало сохранение всех NH и NH_2 групп и следующие смещения сигналов полос поглощения:

Таблица 1. Частоты (см^{-1}) характеристических колебаний в тиосемикарбазоне **14** и комплексе **23**

	$\nu(\text{OH})$	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$
14	3624	3409	3264	3179	1688	1465	1148
23	3628	3329	3232	3151	1698	1466	1132

Отсутствие смещения полосы $\nu(\text{C}=\text{N})$ свидетельствует о неучастии этой группы в комплексообразовании. Смещение полосы поглощения $\nu(\text{C}=\text{O})$ в высокочастотную область может быть вызвано ослаблением ВВС $\text{NH}\dots\text{O}=\text{}$ в комплексе **23**. Сравнение спектров ЯМР ^1H лиганда **14** и его медного комплекса **23** подтверждает координационную связь NH_2 группы с металлом. Вследствие возникающего при этом дезэкранирования NH_2 протонов их сигналы смещены в область слабого поля на 0.2 м.д. Следует при этом отметить, что сигнал NH протона претерпевает аналогичное смещение лишь на 0.025 м.д. Приведенные данные указывают на образование молекулярного хелата, в котором атом одновалентной меди связан с атомами серы тиокарбонильных групп и атомами азота NH_2 фрагмента.

Антиокислительная и биологическая активность пространственно затрудненных фенольных производных индола

Антиокислительная активность синтезированных производных исследовалась в хлор- (ХБК) и бромбутилкаучуках (ББК). Определялась тенденция к выделению галогенводорода при термоокислительной деструкции галоидированных бутилкаучуков (ГБК) (при температуре 170°C) на основе метода «Конго красный» (ГОСТ 14014-91) (ИСО 182/1-90). Ингибирующий эффект, оказываемый изучаемыми соединениями, оценивали по величине индукционного периода (время до начала выделения хлористого водорода или бромистого водорода).

Таблица 2. Время до начала выделения галогенводорода (т, мин) при термоокислительной деструкции ГБК.

Соединение	ХБК	ББК	Соединение	ХБК	ББК
Без стабилизатора	79	43	14	164	62
Ирганокс-1010	120	56	15a	80	56
индол	89	56	15б	120	56
7	153	58	16	105	73
изатин	95	55	17	132	48
12	139	56	17'	127	48
9	113	51	18	82	43
13	167	70	19	163	55

Как видно из таблицы введение пространственно затрудненного фенольного фрагмента практически во всех случаях приводит к увеличению индукционного периода дегидрохлорирования. Индукционные периоды дегидрохлорирования образцов ХБК, стабилизированных соединениями **7**, **12-14**, **15б**, **17** и **19**, находятся на уровне и выше образца, содержащего промышленный стабилизатор Ирганокс-1010. Следует отметить, что соединение **15** было исследовано в виде двух индивидуальных изомеров *E*- и *Z*- относительно связи C=N. При этом была обнаружена значительная разница в стабилизирующей активности двух изомеров.

Процесс дегидробромирования ББК характеризуется гораздо меньшими индукционными периодами по сравнению с дегидрохлорированием ХБК вследствие меньшей прочности связи C-Br. В условиях дегидробромирования ББК пространственно затрудненные фенольные производные индола **7**, **12**, **13**, **14**, **16**, **19** оказывают стабилизирующее действие, сравнимое с таковым для промышленного стабилизатора Ирганокс-1010. Отличия в эффективности ингибирующего действия *Z*- и *E*-изомеров ацилгидразонов **15** не отмечаются.

В лаборатории Химико-биологических исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова было исследовано антимикробное действие синтезированных производных индола, с использованием следующих культур микроорганизмов: *St. aureus* 209p, *B. cereus* 8035. В качестве эталона был взят широко используемый в медицине антибиотик – линкомицин. Антибактериальная активность указана в мг/мл.

Таблица 3. Антимикробное действие пространственно затрудненных фенольных производных индола и вещества-сравнения (активность указана в мг/мл).

	9	14	23	15а	15б	16	13	18	21	Линко- мицин
<i>St. aureus</i>	0.125	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1	1	0.01
<i>B. cereus</i>	0.125	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1	1	0.5

Бактериостатическая активность пространственно затрудненных фенольных производных индола проявляется в концентрациях 0.125-0.5 мг/мл (соединения **9**, **14**, **15а**, **23**). Для ацилгидразонов **15а** и **15б**, которые являются геометрическими изомерами *E*- и *Z*- при двойной связи C=N, антибактериальная активность различна: для *E*-изомера (соединение **15а**) она проявляется при концентрации 0.5 мг/мл, а для *Z*-

изомера (соединение 156) – 1 мг/мл. Необходимо также отметить, что бактериостатическая активность соединения 9 в отношении *V. cereus* 8035 выше, чем у вещества-сравнения – линкомицина.

В лаборатории Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии ФГУМ была изучена бактериостатическая и фунгистатическая (антимикотическая) активность соединений 7, 12 и 14. Результаты испытаний представлены в таблице 4.

Таблица 4. Бактериостатическая и фунгистатическая активность соединений 7, 12 и 14

Соединение- Концентрация, мг/мл	Золотистый стафилококк					Протей					Синегнойная палочка					Грибы рода кандиды				
	Разбавление- порядок					Разбавление- порядок					Разбавление- порядок					Разбавление- порядок				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
7 - 1	-	±	±	±	±	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+
12 - 0.1	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	±	±	±
14 - 1	+	+	±	-	-	-	+	+	-	-	±	±	±	-	-	+	+	+	±	±

Соединения 7, 12, 14 обладают антибактериальной активностью в отношении золотистого стафилококка, синегнойной палочки. Кроме того они проявили высокую противогрибковую активность в отношении грибов рода *Candida albicans*.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показана возможность ацилирования 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина кетеном как с целью получения бензилирующих агентов - 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата и 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилформиата, так и в синтезе пространственно затрудненного фенольного стабилизатора – 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксibenзил)мезитилена (Агидола-40).
2. Впервые синтезированы 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные производные индола, изатина и триптофана. Установлено, что бензилирование индола 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетатом протекает лишь при ионизации последнего по механизму алкильного расщепления в простейших спиртах. Показано, что бензилирование триптофана протекает по первичной амногруппе в ходе кислотной диссоциации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата в диполярных апротонных растворителях (ДМФА, ДМСО). Бензилирование изатина протекает при различных способах активации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата: как в ходе его кислотной диссоциации под

действием оснований или диполярных апротонных растворителей, так и в результате ионизации по механизму алкильного расщепления в растворе муравьиной кислоты.

3. Впервые синтезированы азометины (фенилгидразон, тиосемикарбазон, ацилгидразоны) на основе изатина, содержащего 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные фрагменты. Синтезированы комплексы Cu(II) и Co(II) с тиосемикарбазоном бензилированного изатина.

4. Установлена высокая стабилизирующая активность пространственно затрудненных фенольных производных индола и изатина при термоокислительной деструкции галоидированных бутилкаучуков. Среди полученных соединений найдены вещества, обладающие антибактериальной и антифунгицидной активностью.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. Тагашева Р.Г. Взаимодействие 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина с кетеном [Текст] / Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Ф.Р. Гариева, Г.Н. Нугуманова // Вестник Казан. технол. ун-та. - 2007. - № 1. - С. 35-39.

2. Нугуманова Г.Н. Синтез пространственно затрудненных фенольных соединений на основе индола и его производных [Текст] / Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Р.Г. Тагашева, М.В. Курапова, В.В. Сякаев, Н.А. Мукменева, П.А. Гуревич, А.Р. Бурилов // ЖОрХ. - 2007. - Т. 43.- Вып. 12. - С. 1796-1801.

3. Нугуманова Г.Н. Стабилизация галобутилкаучуков пространственно затрудненными фенольными производными индола [Текст] / Г.Н. Нугуманова, Р.Г. Тагашева, Д.А. Фаткулина, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева, П.А. Гуревич // Вестник Казан. технол. ун-та. - 2009. - № 1. - С. 33-35.

4. Нугуманова Г.Н. Синтез и строение ацилгидразонов изатина с пространственно затрудненными фенольными фрагментами [Текст] / Г.Н. Нугуманова, Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, В.В. Сякаев, Н.А. Мукменева, А.Р. Бурилов // Известия РАН. Серия химическая. - 2009. - № 9. - С. 1873-1877.

Тезисы докладов:

1. Тагашева Р.Г. Синтез 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксibenзил)мезитилена из 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина и мезитилена в присутствии кетена [Текст] / Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Ф.Р. Гариева, Э.З. Зарипова // Научная сессия КГТУ. - Сборник аннотаций сообщений. - Казань. КГТУ. - 2007. - С. 42.
2. Тагашева Р.Г. Синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзиловых эфиров уксусной и муравьиной кислот в реакции 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина с кетеном [Текст] / Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Ф.Р. Гариева, Г.Н. Нугуманова // Тезисы докладов научной конференции «Современные проблемы химии и защиты окружающей среды». - Чебоксары. - 2007. - С. 64.
3. Тагашева Р.Г. Синтез и строение ацетилгидразонов изатина с пространственно-затрудненным фенольным фрагментом [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. - Уфа: изд-во «Реактив». - 2007. - С. 281.
4. Тагашева Р.Г. 3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксibenзиловые производные индола и изатина. Синтез, строение и свойства [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева, Д.А. Фаткулина // Научная сессия КГТУ. - Сборник аннотаций сообщений. - Казань. - КГТУ. - 2008. - С. 40.
5. Тагашева Р.Г. Фенольные антиоксиданты на основе производных индола [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева // Научно-технические химические технологии – 2008: Тезисы докладов XII Международной научно-технической конференции. - Волгоград. - ВолгГТУ. - 2008. - С.143.
6. Тагашева Р.Г. Пространственно затрудненные фенольные производные индола и изатина: синтез, строение, свойства [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева // Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV кирпичниковские чтения: тезисы докладов 12 международ. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов. - Казань. - КГТУ. - 2008. - С.97.

Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф. 207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 20.11.2009 г. Усл. п.л 1,1
Заказ № К-6796. Тираж 100 экз. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.