

На правах рукописи



Хомченко Алексей Сергеевич

**СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ
3-(4-ГИДРОКСИ(МЕТОКСИ)АРИЛ)-1-ГАЛОГЕНПРОПАНОВ И
2,6-ДИМЕТИЛФЕНОЛА: СИНТЕЗ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ
АКТИВНОСТЬ**

(02.00.03 – органическая химия)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

15 АПР 2010

Новосибирск-2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук
доцент Просенко А.Е.

Официальные оппоненты: доктор химических наук
профессор Мороз А.А.

кандидат химических наук
Щукин Г.И.

Ведущая организация: Томский политехнический университет


Защита состоится «23» апреля 2010 года в 9 ч 15 мин
на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском ин-
ституте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

по адресу: 630090, г. Новосибирск,
проспект академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «19» марта 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета доктор химических наук

 — Петрова Т.Д.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Увеличение мировых объемов производства полимерных и горюче-смазочных материалов, открывающиеся новые горизонты применения полимеров и создание техники, требующей смазочных масел с высокими эксплуатационными характеристиками, предъявляют повышенные требования к ингибиторам или антиоксидантам (АО), используемым для продления срока службы и улучшения рабочих качеств полимерных материалов и синтетических масел.

В настоящее время отечественный и мировой рынок промышленных стабилизаторов представлен, главным образом, монофункциональными пространственно-затрудненными фенолами и вторичными ариламинами, а также композициями на их основе. Вместе с тем, известно, что полифункциональные ингибиторы, в молекулах которых содержится несколько активных центров с различным механизмом противоокислительного действия, в частности серосодержащие алкилфенолы, проявляют более высокую антиоксидантную активность (АОА). Так, бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (стабилизатор СО-3) и соответствующий дисульфид (стабилизатор СО-4) являются эффективными термостабилизаторами-модификаторами полимерных материалов и ингибиторами окисления масел синтетического и природного происхождения и существенно превосходят по противоокислительным свойствам используемые в промышленности аналоги.

Нами было обнаружено, что структурный аналог СО-3 – несимметричный сульфид, сочетающий в своей структуре фенольные фрагменты с ди-*трет*-бутильным и моно-*трет*-бутильным *орто*-замещением, существенно превосходит СО-3 по способности ингибировать автоокисление минерального масла. В дальнейших работах наших коллег показано, что снижение пространственно-затруднения фенольной ОН-группы при переходе от алкил-[ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкил]сульфидов к соответствующим 3,5-дигексил- и далее к 3-метил-5-циклогексилзамещённым производным также приводит к существенному росту ингибирующей активности. Представлялось весьма вероятным, что высокую АОА будут проявлять и алкил-[ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алкил]сульфиды.

До настоящего времени литературные данные о серосодержащих производных 2,6-диметилфенола крайне ограничены: в базах данных STN International упоминаются главным образом производные бензильного типа и встречаются лишь единичные сведения о соединениях, в молекулах которых атом серы отделен от ароматического ядра на несколько метиленовых звеньев.

В связи с этим *целью* настоящей работы явились синтез и исследование противоокислительной активности серосодержащих производных на основе 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов и 2,6-диметилфенола.

В процессе выполнения работы предполагалось решить следующие задачи:

1. Осуществить синтез структурных аналогов СО-3, различающихся степенью пространственного экранирования фенольной ОН-группы.
2. Предложить способы получения полупродуктов синтеза серосодержащих производных на основе 2,6-диметилфенолов с использованием доступных реагентов.
3. Осуществить синтез серосодержащих производных 2,6-диметилфенола различного строения.
4. Провести исследование антиокислительной активности синтезированных соединений в различных модельных системах в сравнении с *орто-трет*-бутилзамещенными аналогами.

Научная новизна. Впервые осуществлено алкилирование 2,6-диметилфенола алкандиолами в щелочной среде и при повышенном давлении. Выделены и охарактеризованы основные продукты этого взаимодействия – ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алканолы.

На основе названных алканолов осуществлен синтез соответствующих галогенпроизводных. Показано, что высокоэффективным галогенирующим агентом для ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алканолов является бромоводородная кислота.

Найдены условия взаимодействия 2,6-диметилфенола с 3-галогенпропенами-1, позволяющие получать аллилокси-2,6-диметилбензол с практически количественным выходом.

На основе синтезированных ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)галогеналканов и 4-аллил-2,6-диметилфенола, получены тиопроизводные, содержащие атом серы в составе различных функциональных групп (-S-, -SS-, -SH, -S(O)-, -S(O)₂, SC(NH₂)₂Br), – представители новой группы полифункциональных фенольных антиоксидантов.

Синтезированы новые гомологи стабилизатора СО-3 – симметричные и несимметричные 3-[4-гидрокси(метокси)арил]пропилсульфиды, содержащие в *орто*-положениях ароматических колец различное число *трет*-бутильных и метильных заместителей.

В целом, синтезировано более 50 соединений, большинство из которых является новыми, не описанными ранее в литературе.

Проведено сравнительное исследование АОА синтезированных соединений во взаимосвязи со структурой в различных модельных системах. Для ряда соединений впервые измерены константы скорости взаимодействия с пероксидными радикалами кумола, стирола и метилолеата. Показано, что введение атома бивалентной серы в *n*-заместитель 2,6-диметил-4-алкилфенолов и замена *трет*-бутильных *o*-заместителей на метильные в молекулах *n*-тиоалкилфенолов приводят к значительному увеличению ингибирующей активности соединений в отношении автоокисления предельных углеводородных субстратов.

Практическая значимость. Разработаны метод получения ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алканолов и эффективные методики синтеза ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)бромалканов и 4-аллил-2,6-диметилфенола – ключевых полупродуктов синтеза полифункциональных фенольных соединений.

Предложен эффективный и экономичный путь синтеза алкил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфидов из 2,6-диметилфенола через аллилпроизводные.

Выявлены закономерности изменения АОО тиопроизводных ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алкильного типа в зависимости от строения и природы субстрата окисления, которые могут быть использованы при создании новых полифункциональных антиоксидантов.

Установлено, что ряд синтезированных соединений существенно превосходит по эффективности используемые в промышленности аналоги и могут найти применение как термостабилизаторы минеральных масел и полимерных материалов.

Проведенные в НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и в Институте цитологии и генетики СО РАН исследования биологической активности додецил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида выявили, что по противокислительным свойствам *in vitro* данное соединение превосходит витамин Е и тролокс, а *in vivo* проявляет выраженные гепатопротекторные и противовоспалительные свойства. Это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований названного сульфида и его структурных аналогов в качестве биологически активных веществ.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на 4-ом международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремний-органических соединений «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 2002), на V Молодежной научной школе-конференции по органической химии. (Екатеринбург, 2002), на VI Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2003), на VII Молодежной научной школе-конференции по органической химии. (Екатеринбург, 2004), на IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006), на Всероссийской конференции молодых учёных и II школе им. акад. Н.М. Эмануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты» (Москва, 2006), на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 11 публикациях (4 статьи в журналах списка ВАК и 7 тезисов докладов).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав (литературный обзор, две главы обсуждения результатов собственных исследований и экспериментальная часть), выводов, списка цитируемой литературы (242 наименования, включая собственные публикации автора по теме ра-

боты) и приложений. Общий объем диссертации (без приложения) – 146 страниц, она иллюстрирована 20 таблицами и 5 рисунками.

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной университетской темы «Синтез и исследование полифункциональных фенольных антиоксидантов» (номер государственной регистрации 01.200.209186).

Основное содержание работы

Во *введении* обосновывается актуальность темы, показаны её научная и практическая значимость, определены цель и задачи исследования, основные пути их реализации.

Первая глава представляет собой литературный обзор. В ней представлены механизм ингибирующего действия фенольных АО и их серосодержащих синергистов, рассмотрены области применения 2,6-диметилфенола и его производных, способы синтеза и практическое значение 4-тиоалкилзамещённых 2,6-диметил- и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов.

Во *второй главе* представлены результаты собственных исследований в области синтеза функционально-замещённых, в том числе серосодержащих, производных на основе 2,6-диметилфенолов, а также получения сульфидов из 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов с различной степенью пространственного экранирования фенольной ОН-группы.

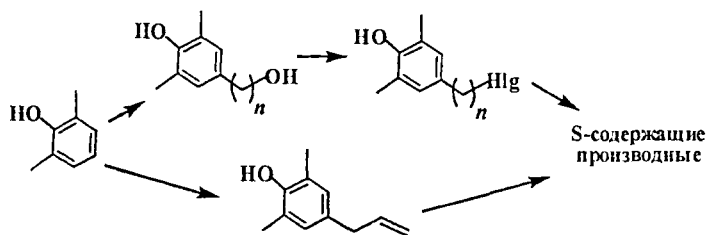
В *третьей главе* приводятся данные об антирадикальной активности синтезированных соединений и эффективности их ингибирующего действия на термическое автоокисление различных субстратов.

Четвертая глава – экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным материалам и оборудованию, приведены методики синтеза соединений, их спектральные характеристики, температуры плавления и данные элементного анализа, а также описаны использованные методы исследования антиоксидантной активности.

Приложения включают перечень синтезированных соединений и отчет НИИ клинической иммунологии СО РАМН о результатах исследований биологической активности додецил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]-сульфида.

1. Промежуточные продукты синтеза серосодержащих производных на основе 2,6-диметилфенола

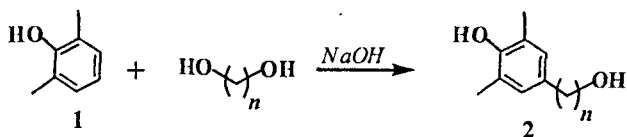
S-содержащие антиоксиданты на основе 2,6-диметилфенола получали через промежуточный синтез гидрокси- и галогеналкил- или аллилзамещённых производных:



где $n = 2-6$, Hlg = Cl, Br

1.1. Алкилирование 2,6-диметилфенола алкандиолами

Первоначально алкилирование 2,6-диметилфенола (1) алкандиолами в присутствии NaOH осуществляли в условиях, предложенных А.П. Крысиным¹ и коллективом американских авторов² для получения ω -(3,5-ди-*трет*-алкил-4-гидроксифенил)алканолов. Впоследствии было установлено, что взаимодействие диолов (C_2-C_6) с фенолом 1 протекает при более высокой температуре (200-240 °С), чем с 2,6-ди-*трет*-бутил-фенолом (190-220 °С). Варьированием мольного отношения реагентов, температуры и длительности синтеза нам удалось найти условия, позволяющие получать алканолы 2 с практическим выходом до 45 %:



где $n = 2, 3$ (2а), 4 (2б), 5, 6

Предложенная методика синтеза алканолов 2 на примере 4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)бутанола-1 (2б) была успешно апробирована в автоклавном отделении ОПХ НИОХ СО РАН, выход целевого алканола после двукратной вакуумной перегонки алкилата составил 45 %.

1.2. Синтез ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-1-галогеналканов

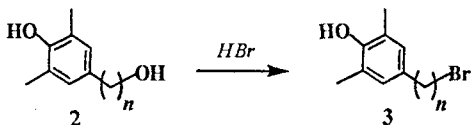
Ранее А.Е. Просенко с соавт. был разработан способ получения ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)галогеналканов из соответствующих алканолов с использованием галогенангидридов угольной, сернистой и фосфорных кислот в

¹ Способ получения 4-окснлалкил-2,6-ди-*трет*-бутилфенолов: А.С. 877918 СССР / Крысин А.П., Пустовских И.И., Борисенко Л.А. и др. (1979).

² Alkylation of 2,6-di-*tert*-alkylphenols with alkanediols: Pat. US 4260832 / Dane K. Parker, Richard H. Kline (1981).

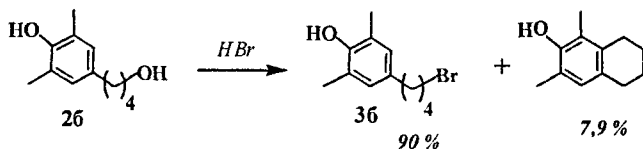
присутствии ДМФА³, позволяющий достигать выходов целевых галогеналканов до 96-98 %. Однако при взаимодействии алканол 2а с SOCl₂ и PCl₃ в ДМФА соответствующий хлорид получали с выходом не более 55 %.

Более результативным оказалось использование конц. бромоводородной кислоты – в этом случае целевые бромалканы 3 получали с выходами 80-90 %:



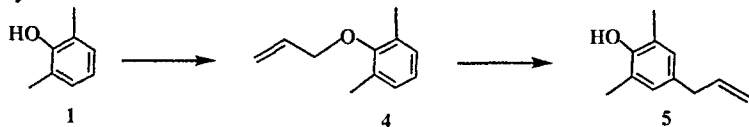
где $n = 2, 3$ (3а), 4 (3б), $5, 6$

При проведении реакции бромирования бутанола 2б наряду с целевым бромидом 3б был выделен и охарактеризован образующийся в ходе реакции побочный продукт – 5,6,7,8-тетрагидро-1,3-диметилнафталенол-2:



1.3. Синтез 4-аллил-2,6-диметилфенола

Синтез 4-аллил-2,6-диметилфенола из фенола 1 осуществляли известным образом через промежуточное получение аллилфенилового эфира и перегруппировку Кляйзена:



Алкилирование фенола 1 осуществляли 3-хлор(бром)пропенами-1 с использованием различных оснований и растворителей, варьированием мольных отношений реагентов, температуры и длительности нагревания реакционной массы. Лучших выходов аллилоксибензола 4 (96 %) достигали при проведении реакций в присутствии NaOH в среде ДМФА при 50 °С. Это позволяло вводить аллилоксибензол 4 в перегруппировку Кляйзена без дополнительной очистки (т.е. без перегонки под вакуумом).

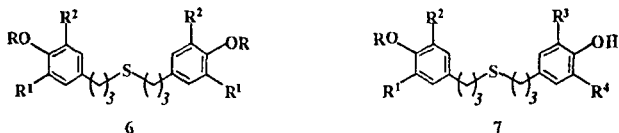
Показано, что оптимальная температура для проведения указанной перегруппировки – 210 °С, в этом случае уже через 0.5 ч. нагревания аллилоксибензол 4 превращается в аллилфенол 5 с выходом 97 %.

³ Способ получения бис-[3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропил]сульфида: Пат. 1238364 РФ / Просенко А.Е., Пинко П.И., Ким А.М. и др. (1993); Способ получения 4-галоалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов: Пат. 1376511 РФ / Просенко А.Е., Марков А.Ф., Пинко П.И. и др. (1993)

2. Синтез серосодержащих производных

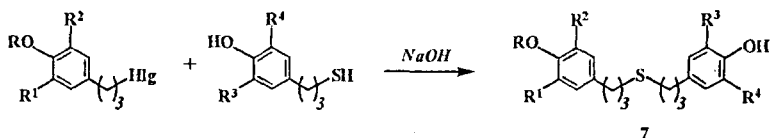
2.1. Синтез сульфидов из 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов

На основе 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов⁴ и бромидов 3а нами были получены гомологи стабилизатора СО-3 – сульфиды 6, 7 с различной степенью пространственного экранирования фенольной ОН-группы:



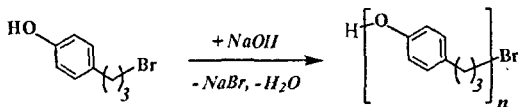
где $R = H, Me$; $R^1, R^2 = H, Me, t-Bu$; $R^3, R^4 = H, t-Bu$

Симметричные сульфиды 6 синтезировали известным способом⁵ по реакциям названных галогенпропанов с Na_2S , несимметричные сульфиды 7 – с использованием 3-(4-гидроксиарил)пропантиолов-1⁶:



где $R = H, Me$; $R^1, R^2 = H, Me, t-Bu$; $R^3, R^4 = H, t-Bu$; $Hlg = Cl, Br$

Выходы целевых продуктов 7 в данном превращении в значительной степени зависели от степени пространственного экранирования фенольной ОН-группы в молекуле вводимого в реакцию галогенида. Так, при использовании в синтезах 3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов выходы соответствующих сульфидов 7 составляли $\geq 70\%$, а при использовании 3-(4-гидроксифенил)-1-бромпропана – лишь 38-39%. По всей видимости, это обусловлено протеканием конкурентной реакции конденсации:



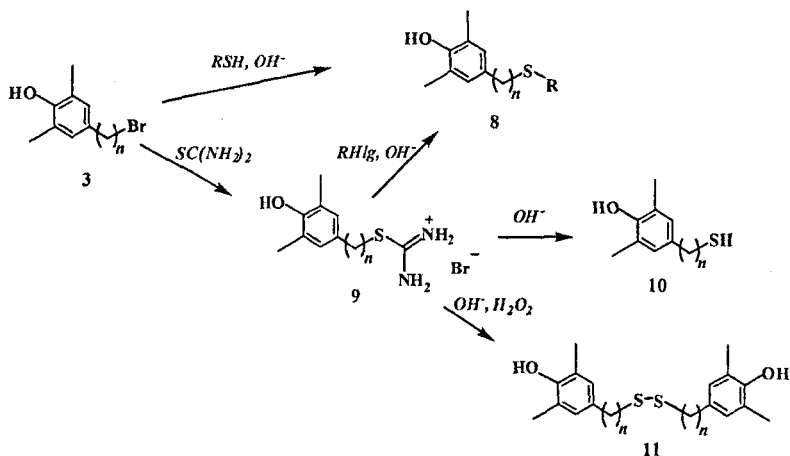
⁴ Просенко А.Е., Марков А.Ф., Коптюг В.А., Крысин А.П., Пинко П.И. Способ получения 4-галондалькил-2,6-ди-трет-бутилфенолов// Пат. РФ № 1376511 (1993); Просенко А.Е., Скоробогатов А.А., Дюбченко О.И., Пинко П.И., Кандалинцева Н.В., Шакиров М.М., Покровский Л.М. // Изв. АН. – Сер. хим. – 2007. – № 6. – С. 1078-1083.

⁵ Способ получения бис-[(4-оксифенил)алкил]сульфидов: Пат. 1370952 РФ / Просенко А.Е., Пинко П.И., Марков А.Ф. и др. (1993)

⁶ Пинко П.И. Синтез, свойства и антиокислительная активность ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов и производных на их основе. – Дис... канд. хим. наук / НГПУ – Новосибирск, 2003. – 162 с.

2.2. Получение серосодержащих производных на основе ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-1-бромалканов

На основе бромалканов **3** нами были получены различные серосодержащие производные согласно следующей схеме превращений:



где $n = 2-6$; $R = Et, Bu, C_{12}H_{25}, C_{18}H_{37}$

Как будет показано ниже, среди серосодержащих производных ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алкильного типа наиболее высокую ингибирующую активность проявляют несимметричные сульфиды **8**, в связи с чем мы уделяли особое внимание синтезу именно этого класса соединений.

Не вызывает сомнений, что наиболее удобным и технологичным является прямой путь синтеза сульфидов **8** по реакциям бромидов **3** с алкантиолами, однако возможности использования данного пути существенно ограничены малым ассортиментом продажных тиолов. Ассортимент выпускаемых промышленностью галогеналканов существенно шире, и это обуславливает интерес к использованию последних для синтеза сульфидов **8**.

На основе бромалканов **3** можно получить различные классы серосодержащих соединений. Мы остановили свой выбор на реакции с тиомочевинной, приводящие к образованию соответствующих изотиурониевых производных **9** по следующим причинам: во-первых, соли изотиурония являются удобными синтонами для получения алкантиолов **10** и их производных (дисульфидов **11**, сульфидов **8**); во-вторых, они получают с хорошими выходами, хорошо кристаллизуются и легко подвергаются очистке.

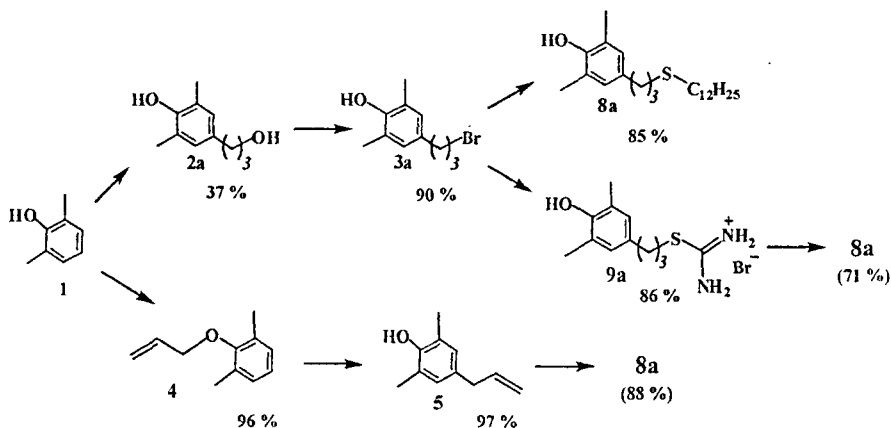
Реакции бромалканов **3** с $SC(NH_2)_2$ осуществляли при $120^\circ C$ в среде этанола при повышенном давлении (ампулы) или в среде бутанола при атмосферном давлении, выходы целевых соединений **9** составили 77-91 %.

Взаимодействием солей изотиуруния 9 с алкилгалогенидами различного строения в присутствии щелочи получали целевые сульфиды 8 с выходами от 69 до 96 %. Нагреванием солей 9 с водным раствором NaOH с выходами 82-95 %, получали алкантиолы 10, обработка последних H_2O_2 приводила к дисульфидам 11. Таким образом, в частности, нами был получен гомолог известного стабилизатора СО-4 – дисульфид 11а (11 с $n = 3$) с выходом 84 %.

2.3. Синтез сульфидов на основе 4-аллил-2,6-диметилфенола

Получение алкил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфидов осуществляли также путем свободнорадикального присоединения к аллилфенолу 5 тиолов различного строения ($BuSH$, $C_{12}H_{25}SH$, $C_{18}H_{37}SH$, $HO(CH_2)_2SH$, 3,5-*t*-Bu-4-НОС₆H₂(CH₂)₃SH, 4-НОС₆H₄(CH₂)₃SH). Синтезы осуществляли в присутствии АИБН при 60-120 °С, выходы целевых продуктов достигали 88 %.

На примере соединения 8а нами были проведены различные пути синтеза названных пропилсульфидов и проведена сравнительная оценка их эффективности в расчете на использование в качестве исходного соединения 2,6-диметилфенола:



Выход сульфида 8а в расчете на исходный фенол 1 по пути синтеза 1→2а→3а→8а составил 28 %, через соль изотиуруния 9а – 20 % и через аллилпроизводные 4 и 5 – 82 %.

С точки зрения выходов, количества технологических стадий, а также доступности и себестоимости реагентов и растворителей, третий путь представляется более предпочтительным. Именно он, с нашей точки зрения, может быть в перспективе реализован в промышленном масштабе, что позволяет рассматривать алкил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфиды как потенциальные практические антиоксиданты.

Показано (табл. 1), что независимо от характера *n*-замещения и природы окисляемого субстрата 2,6-диметилфенолы, включая синтезированные 4-тиаалкилзамещённые, превосходят свои *трет*-бутилзамещённые аналоги по реакционной способности в отношении активных радикалов.

Известно, что *о*-метилфенолы характеризуются несколько более прочными связями ОН, нежели их *трет*-бутилированные аналоги. Так, по данным⁷ для 2,6-диметил- и 4-метил-2,6-диметилфенолов значения энергии связи ОН составляют соответственно 84,7 и 82,3 ккал/моль, а для 2,6-ди-*трет*-бутил- и 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенолов – 82,1 и 81,2 ккал/моль. В этой связи, не вызывает сомнений, что большая реакционная способность исследованных *о*-диметилфенолов в реакциях с пероксидными радикалами обусловлена снижением стерических препятствий для их протекания.

Следует отметить, что производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола во всех модельных системах характеризовались близкими величинами k_7 , в то же время для 2,6-диметилфенолов константы k_7 при окислении кумола и стирола имели более высокие значения, чем при окислении метилолеата. Возможной причиной такого снижения величин k_7 является образование водородных связей между молекулами ингибитора и эфира $\text{ArOH}\cdots\text{O}(\text{OMe})\text{R}'$.

При переходе от *n*-незамещённых 2,6-диалкилфенолов к соответствующим *n*-метилфенолам наблюдалось существенное увеличение (в 2,3-4 раза) значений k_7 , вместе с тем, замена метильного *n*-заместителя на алкилтиопропильный, как правило, не отражалась на реакционной способности фенольной ОН-группы.

Таблица 1

Значения константы скорости k_7 для 2,6-ди- и 2,4,6-тризамещённых фенолов

Антиоксидант			$k_7 \cdot 10^{-4}, \text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$			
<i>о</i> -Заместители		<i>n</i> -Заместитель	шифр	кумол	стирол	метилолеат в хлорбен- золе
Me	Me	H		...	$3,8 \pm 0,3$...
Me	Me	Me	ТМФ	$10,4 \pm 1,0$	$15,5 \pm 2,3$	$3,6 \pm 0,4$
Me	Me	$(\text{CH}_2)_3\text{SBu}$		$15,0 \pm 2,2$	$18,8 \pm 3,1$	$4,0 \pm 0,4$
Me	Me	$(\text{CH}_2)_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	8a	$15,2 \pm 2,1$	$13,7 \pm 1,1$	$3,3 \pm 0,3$
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	H		$0,96 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,2$...
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	ионол	$2,4 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,4$
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{SBu}$		$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,3$
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$		$2,2 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$

⁷ Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. – М.: Наука, 1988. – 247 с.; Handbook of antioxidants: bond dissociation energies, rate constants, activation energies and enthalpies of reactions. / Denisov E.T., Denisova T.G. – CRC Press LLC, 2000. – 289 p.

Для *n*-замещённых соединений, представленных в табл. 1, при окислении кумола и метилолеата нами были определены и значения коэффициентов ингибирования *f*. Во всех случаях *f* принимал значения близкие к 2, что соответствует количественному превращению их молекул исследованных АО в феноксильные радикалы, а последних – в стабильные молекулярные продукты.

3.2. Исследование суммарной антиоксидантной активности

Под антиоксидантной активностью (АОА), называемой также суммарной, общей или брутто-ингибирующей активностью, принято понимать способность ингибитора тормозить цепное окисление органических веществ в реальных условиях их производства, эксплуатации, хранения и т.п.

Учитывая возможные области применения синтезированных нами тиопроизводных (стабилизация полимерных и горюче-смазочных материалов, ингибирование перекисного окисления липидов), их АОА изучали в модельных реакциях термического автоокисления предельных углеводородных (вазелиновое масло, гексадекан) и липидного (лярд) субстратов. За скоростью окисления этих субстратов следили с использованием манометрического (по скорости поглощения O₂) и йодометрического (по скорости накопления первичных продуктов окисления – пероксидов) методов. Об эффективности ингибиторов судили по величине периода индукции ингибированного окисления (τ). Все измерения проводили в 3-5-кратной повторности, в табл. 2-6 представлены средние значения величины τ , отклонения от которых не превышали 7 %.

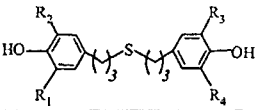
Установлено, что в ряду гомологов СО-3 – симметричных и несимметричных сульфидов 6-7, наиболее эффективно окисление вазелинового масла ингибируют сульфиды 7а и 7б, сочетающие в своей структуре *o*-диметилзамещённый фенольный фрагмент с ди- или моно-*трет*-бутилзамещённым, по АОА эти соединения в ~2,4 раза превосходили СО-3 (табл. 2). При окислении лярда наибольшую эффективность проявляли сульфиды 7а и 7в, в молекулах которых ди-*трет*-бутилзамещённый фрагмент сочетался с диметил- или моно-*трет*-бутилзамещённым, однако по противоокислительной активности эти соединения незначительно (~10 %) уступали СО-3.

Показано, что в условиях термического автоокисления синтезированные серосодержащие производные на основе 2,6-диметилфенола существенно превосходили по эффективности как монофункциональный 2,4,6-триметилфенол (ТМФ), так и его композиции с диалкилсульфидом (табл. 3).

Это позволяет считать, что предлагаемые нами АО характеризуются полифункциональным механизмом противоокислительного действия и выраженным эффектом внутреннего синергизма. Наличие последнего, по всей видимости, связано с благоприятным пространственным взаиморасположением сульфидной и гидроксильной групп в молекуле АО, вследствие которого молекула гидропероксида, образовавшаяся на фенольной ОН-группе ингибитора без выхода в объем субстрата восстанавливается атомом серы. Такая “тандемная реак-

Таблица 2

Периоды индукции окисления вазелинового масла и лярда, ингибированного структурными аналогами СО-3

					Период индукции*, мин			
					Вазелиновое масло		Лярд, 130 °С	
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	шифр	180 °С, 0,875 мкмоль АО/г	175 °С, 1,25 мкмоль АО/г	1,375 мкмоль АО/г	1,25 мкмоль АО/г
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	СО-3	81	171	260	287
Me	Me	Me	Me		141		110	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	Me	7а	193		238	
H	<i>t</i> -Bu	Me	Me	7б	198		105	
H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	7в	152	268	240	231
H	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu			64		155
H	<i>t</i> -Bu	H	<i>t</i> -Bu			106		90
H	H	H	<i>t</i> -Bu			30		56
H	H	H	H			10		21
Ионол						64		123
Без ингибитора					5	5	15	12

* здесь и далее различия в абсолютных значениях τ при окислении вазелинового масла и лярда связаны с тем, что различные серии экспериментов проводили в разные годы с использованием различных партий масла и лярда

Таблица 3

Синергизм в композициях ТМФ с дидодецилсульфидом и у бис-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида (RSR)⁸

Ингибитор	Период индукции, мин	
	Вазелиновое масло, 180 °С, 2,5 мкмоль АгОН/г	Лярд, 130 °С, 1,5 мкмоль АгОН/г
ТМФ	32	78
(C ₁₂ H ₂₅) ₂ S	5	20
ТМФ + (C ₁₂ H ₂₅) ₂ S (1:0.5)	168	78
RSR	238	110
Без ингибитора	5	20

⁸ Терах Е.И., Просенко А.Е., Никулина В.В., Зайцева О.В. // ЖПХ – 2003. – № 2 (76). – С.261-265.

ция” предотвращает возможность распада ROOH на свободные радикалы. В случае же бинарных композиций (межмолекулярный синергизм) молекула гидропероксида, образовавшаяся в реакции фенола с пероксорадикалом, для восстановления на диалкилсульфиде должна мигрировать до него через окисляющийся субстрат. В течение этого пути сохраняется вероятность распада ROOH на свободные радикалы с зарождением новых цепей окисления.

Сравнительное исследование АОА структурно-связанных рядов синтезированных серосодержащих производных на основе 2,6-диметилфенола позволило выявить некоторые закономерности изменения их противобоокислительных свойств в зависимости от строения молекулы ингибитора и природы окисляемого субстрата.

В ряду производных, содержащих атом бивалентной серы в составе различных функциональных групп, способность ингибировать окисление вазелинового масла изменялась в широких пределах, при этом наибольшую активность проявлял несимметричный сульфид **8a** (табл. 4). В отличие от сульфида **8a** и “частично окисленного” сульфоксида **12**, сульфон **13** по эффективности не превосходил монофункциональный ТМФ, что подтверждает значимость вклада S-содержащих групп в АОА синтезированных соединений.

Таблица 4

Периоды индукции окисления вазелинового масла (ВМ, 180 °С, 1,75 мкмоль ArOH/г), гексадекана (190 °С, 1,5 мкмоль ArOH/г), и лярда (130 °С, 2,75 мкмоль ArOH/г), ингибированного тиопроизводными 2,6-диметил- и 2,6-ди-трет-бутилфенолов

Антиоксидант	Период индукции, мин			Антиоксидант	Период индукции, мин	
	ВМ	ГД	Лярд		ВМ	Лярд
RSH	70		115	R ¹ SH	26	195
RSR	141		110	R ¹ SR ¹ (CO-3)	81	260
RSSR	203		115	R ¹ SSR ¹ (CO-4)	120	232
RSC ₁₂ H ₂₅ (8a)	364	288	105	R ¹ SC ₁₂ H ₂₅	126	275
RS(O)C ₁₂ H ₂₅ (12)		276	117			
RS(O) ₂ C ₁₂ H ₂₅ (13)		95	69			
ТМФ	40	106	75	Ионол	43	150

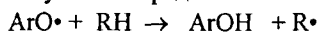
R = 3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил,

R¹ = 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил

Независимо от строения S-содержащей функциональной группы, тиопроизводные 3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропильного ряда, ингибировали окисление вазелинового масла и гексадекана эффективнее соответствующих *о-ди-трет*-бутилзамещённых производных (табл. 4-5). Замена метильных *о*-заместителей на циклогексильные группы в структуре додецил-[3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)пропил]сульфидов также приводила к снижению АОА в отношении автоокисления вазелинового масла (табл. 5).

При увеличении числа метиленовых звеньев (*n*), разделяющих ароматическое ядро и атом серы, ингибирующее действие алкил-[ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алкил]сульфидов на окисление вазелинового масла и гексадекана изменялось немонотонно, и наибольшую АОА проявляли соединения с *n* = 2 и *n* = 5-6 (табл. 6).

Вместе с тем, при окислении лярда *о*-метилзамещённые тиаалкилфенолы уступали по АОА соответствующим производным 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, ионол также значительно превосходил по эффективности ТМФ (табл. 4). По всей видимости, это связано с тем, что в отличие от гексадекана и вазелинового масла лярд содержит в своем составе остатки ненасыщенных жирных кислот со слабыми связями C^α-H, это увеличивает вероятность протекания реакции продолжения цепей окисления с участием радикалов АО:



о-Диметилзамещённые феноксильные радикалы, вследствие меньшей стабильности, вступают в указанную реакцию активнее ди-*трет*-бутилзамещённых аналогов, что значительно снижает эффективность ингибирующего действия 2,6-диметилфенолов.

Таблица 5

Периодов индукции окисления гексадекана и вазелинового масла в присутствии додецил-[3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)пропил]сульфидов и лярда в присутствии бутил-[3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)пропил]сульфидов

Орто-заместители		Период индукции, мин		
		Вазелиновое масло, 180 °С, 1,75 мкмоль АО/г	Гексадекан, 190 °С, 1,5 мкмоль АО/г	Лярд 130 °С, 2,75 мкмоль АО
Me	Me	382	228	110
Me	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	365		100
Me	<i>t</i> -Bu	327		190
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	237		120
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	126	128	277
Ионол		43	73	162
Без ингибитора		6	7	15

Кроме того, менее экранированные 2,6-диметилфенолы, очевидно, образуют водородные связи со сложноэфирными группами молекул лярда $\text{ArOH}\cdots\text{O}=\text{C}<$, в силу чего в значительной степени утрачивают своё преимущество над 2,6-ди-*трет*-бутилфенолами по реакционной способности в отношении активных радикалов.

По данным исследований, проведенных в НИИ клинической иммунологии СО РАМН, додецил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (8a) *in vivo* в условиях CCl_4 -индуцированного токсического гепатита у мышей оказывал выраженное антиоксидантное и гепатоцитопротекторное действие, о чем свидетельствуют достоверное снижение содержания малонового диальдегида в тканях печени и аланинаминотрансферазы* в сыворотке крови экспериментальных животных. Кроме того, сульфид 8a снижал уровень С-реактивного белка в крови до уровня интактных животных, что указывает на наличие у названного соединения и противовоспалительной активности.

Таблица 6

Периоды индукции окисления вазелинового масла (180 °С, 1,5 мкмоль АО/г), гексадекана (190 °С, 1,5 мкмоль АО/г), и лярда (130 °С, 2,75 мкмоль АО/г), ингибированного алкил-[3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкил]сульфидами

n	R	Период индукции, мин		
		Вазелиновое масло	Гексадекан	Лярд
2	Bu	422		100
2	C ₁₂ H ₂₅	335	343	122
2	C ₁₈ H ₃₇	387		84
3	Bu	361		110
3	C ₁₂ H ₂₅	314	228	105
3	C ₁₈ H ₃₇	304		102
4	Et	205		103
4	Bu	191		98
4	C ₁₂ H ₂₅	273	307	78
4	C ₁₈ H ₃₇	244		88
5	C ₁₂ H ₂₅	282	339	101
5	C ₁₈ H ₃₇	264		86
6	Bu	356		107
6	C ₁₂ H ₂₅	276	351	77
6	C ₁₈ H ₃₇	225		78
Без ингибитора		5	7	15

* гепатоцеллюлярный фермент, выходящий в кровяное русло при повреждении мембран гепатоцитов

В Институте цитологии и генетики СО РАН и Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН была изучена противоокислительная активность, мутагенность и генотоксичность сульфида **8a** в бактериальных тестах, а так же методом доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей. Показано, что сульфид **8a** не обладает генотоксичными и мутагенными свойствами и проявляет выраженный антиокислительный эффект, увеличивая выживаемость клеток *E. coli* дикого типа и клеток штаммов, дефектных по гену ферментов репарации, при их обработке H_2O_2 . При этом сульфид **8a** проявлял более выраженный антиокислительный эффект по сравнению с классическими антиоксидантами α -токоферолом и тролоксом.

Выводы

1. Взаимодействием 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов с 3-(4-гидроксиарил)-1-пропандиолами в щелочной среде осуществлен синтез симметричных и несимметричных сульфидов – гомологов стабилизатора СО-3, отличающихся степенью пространственной затрудненности фенольных групп.
2. Осуществлен синтез промежуточных продуктов на основе 2,6-диметилфенола:
 - Предложен одностадийный способ получения ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алканолов взаимодействием 2,6-диметилфенола с алкандиолами в щелочной среде. Показано, что реакция протекает при более высокой температуре (240 °С) в отличие от алкилирования 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (190-220 °С).
 - На основе ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алканолов получены соответствующие галогенпроизводные, показано, что наиболее эффективным галогенирующим агентом для ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-алканолов является бромоводородная кислота.
 - На основе проведенной оптимизации разработан эффективный способ получения 4-аллил-2,6-диметилфенола взаимодействием 2,6-диметилфенола с аллилгалогенидами в присутствии NaOH в среде ДМФА с последующей перегруппировкой по Кляйзену, выход в расчете на исходный фенол 93%.
3. На основе ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)галогеналканов получены представители различных классов серосодержащих производных: солей изотиурония, тиолов, несимметричных сульфидов, дисульфидов, сульфоксидов и сульфонов.
4. Реализован альтернативный способ синтеза алкил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфидов путем свободно-радикального алкилтилирования 4-аллил-2,6-диметилфенола.

5. Для ряда синтезированных соединений определены величины констант скоростей (k_7) взаимодействия с пероксидными радикалами кумола, стирола и метилолеата. Показано, что 4-(ω -алкилтиопропил)-2,6-диметилфенолы по величинам константы k_7 превосходят свои *трет*-бутилзамещённые аналоги при окислении кумола и стирола в 6,0-7,8 раза, при окислении метилолеата в 1,7-1,8 раза.
6. Установлено, что синтезированные серосодержащие производные 2,6-диметилфенола эффективно ингибируют автоокисление вазелинового масла, гексадекана и лярда, причем, по противоокислительным свойствам в отношении термоокисления вазелинового масла и гексадекана существенно превосходят соответствующие тиопроизводные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола.
7. Показано, что синтезированные соединения могут быть использованы в качестве ингибиторов окислительной деструкции минеральных масел и других предельных углеводородных материалов, а также в качестве биологически активных веществ.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Просенко А.Е., Терах Е.И., Горох Е.А., Хомченко А.С., Панферов М.А. Синтез и исследование противоокислительной активности симметричных и несимметричных сульфидов на основе 3-[4-гидрокси(метокси)арил]-1-бромпропанов // Нефтехимия. –2003. – № 3(43).–С. 190-195.
2. Просенко А.Е., Марков А.Ф., Хомченко А.С., Бойко М.А., Терах Е.И., Кандалинцева Н.В. Синтез и антиокислительная активность алкил-3-(4-гидроксиарил)пропилсульфидов // Нефтехимия.– 2006.– № 6 (46).– С. 442-446.
3. Хомченко А.С., Кравцов С.О., Бойко М.А., Просенко А.Е. Синтез и антиоксидантная активность 4-тиоалкил-2,6-диметилфенолов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2008. - № 16. – С.133-142.
4. Кемелева Е.А., Васюнина Е.А., Сеницина О.И., Хомченко А.С., Гросс М.А., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Невинский Г.А. Новые перспективные антиоксиданты на основе 2,6-диметилфенола // Биоорганическая химия. – 2008.– № 4 (34).– С .558-569.

Тезисы всероссийских и международных конференций

5. Просенко А.Е., Пинко П.И., Горох Е.А., Марков А.Ф., Хомченко А.С., Григорьев И.А. Пути синтеза новых рядов тиоалкилфенолов и исследование их свойств // 4-ый межд. симп. по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи»: Сб. науч. Трудов, – С.-Пб., 2002. –С. 78.
6. Хомченко А.С., Терах Е.А., Горох Е.А. Просенко А.Е. Синтез и антиокислительные свойства 3-(4-гидрокси(метокси)арил)пропилсульфидов // Мат. V

- Молодежной науч. школы-конф. по органической химии.– Екатеринбург, УрО РАН, 2002. –С 470.
7. Хомченко А.С., Просенко А.Е., Григорьев И.А. Синтез серосодержащих антиоксидантов на основе 2,6-диметилфенола // Мат. VI Молод. науч. школы-конф. «Актуальные проблемы органической химии». – Новосибирск, 2003. – <http://www.nioch.nsc.ru/school>.
 8. Хомченко А.С., Терах Е.И., Просенко А.Е. Новые высокоэффективные серосодержащие антиоксиданты на основе 2,6-диметилфенола // Мат. VII Научн. школы-конф. по органической химии. – Екатеринбург, УрО РАН, 2004. – С. 303.
 9. Хомченко А.С., Кравцов С.О., Терах Е.И., Просенко А.Е. Синтез и исследование ингибирующей активности серосодержащих антиоксидантов на основе 2,6-диметилфенола // Мат. II Всерос. конф. молод. ученых и школа им. акад. Н.М. Эмануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты» – М.: Изд-во РУДН, 2006. – С. 154-155.
 10. Хомченко А.С., Кравцов С.О., Просенко А.Е. Синтез и исследование противокислительной активности серосодержащих антиоксидантов на основе 2,6-диметилфенола // Мат. IX Научной школа-конф. по органической химии.– М., 2006. –С.390.
 11. Хомченко А.С., Терах Е.И., Просенко А.Е. Синтез и исследование ингибирующей активности серосодержащих антиоксидантов на основе 2,6-диметилфенола // Мат. Всерос. науч. конф. «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск, 2007. – С. 136.

Подписано в печать 15.03.10. Формат бумаги 60×84/16.
Печать RISO. Уч.-изд.л. 1,5. Усл. п.л. 1,4. Тираж 100 экз.
Заказ № 7.

Педуниверситет, 630126, Новосибирск, Виллойская, 28