

На правах рукописи

Марков Александр Федорович

**СИНТЕЗ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
О-ЦИКЛОГЕКСИЛФЕНОЛОВ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2006

Работа выполнена в Новосибирском государственном педагогическом университете

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

Официальные оппоненты: доктор химических наук
профессор Горностаев Л.М.

кандидат химических наук
старший научный сотрудник Осадчий С.А.

Ведущая организация: ФГУП ГНЦ «НИОПИК»

Защита состоится « » декабря 2006 года в 9 ч 15 мин
на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском
институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского инсти-
тута органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « » ноября 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета доктор химических наук



Петрова Т.Д.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. В современном производстве синтетических материалов, а также пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств широко используются добавки антиоксидантов (АО), способствующие увеличению срока службы и хранения, а также улучшению потребительских качеств данных товаров. В последние десятилетия одной из основных тенденций в развитии ассортимента антиоксидантных добавок является создание полифункциональных (гибридных) АО, среди которых важное место занимают серосодержащие производные 2,6-ди-трет-бутилфенола.

Ранее в НИИ химии антиоксидантов Новосибирского государственного педагогического университета был осуществлён синтез широкого спектра производных 4-алкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов, содержащих в *n*-заместителе атом серы в составе различных функциональных групп, и было показано, что наиболее высокой антиоксидантной активностью (АОА) обладают соединения, содержащие в своей структуре равное число фенольных и сульфидных групп, с удалением атома серы от ароматического ядра на 2 и более метиленовых звеньев.

С другой стороны известно, что 2,6-ди-трет-бутилфенолы уступают по антирадикальной активности соответствующим производным 2,6-дициклогексилфенола. В этой связи, представлялось весьма вероятным, что введение в молекулы *o*-циклогексилфенолов тиаалкильного фрагмента приведет к созданию АО, превосходящих по эффективности соответствующие 4-тиаалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолы.

До настоящего времени литературные сведения о серосодержащих *o*-циклогексилфенолах крайне ограничены. Так, в базах данных STN International незначительное число тиопроизводных циклогексилфенолов, в структуре которых атом серы связан непосредственно с ароматическим ядром или отделен от него одним метиленовым звеном; упоминаний о соединениях, в молекулах которых атом серы отделен от циклогексилзамещённого фенольного ядра на несколько метиленовых звеньев, не встречается.

В этой связи, **целью** настоящей работы явились синтез и исследование противокислительной активности *n*-тиаалкил-*o*-циклогексилфенолов.

В процессе выполнения работы предполагалось решить следующие **задачи**:

1. Предложить способы получения полупродуктов для синтеза серосодержащих *o*-циклогексилфенолов с использованием доступных реагентов.

2. Осуществить синтез серосодержащих производных *o*-циклогексилфенолов различного строения.

3. Провести исследование АОА синтезированных соединений в различных модельных системах в сравнении с трет-бутилзамещёнными аналогами.

Научная новизна. Предложены альтернативные пути синтеза *n*-тиаалкил-*o*-циклогексилфенолов, исходя из доступных синтонов – фенола и *o*-крезола.

Впервые проведено алкилирование 4-(γ -галогенпропил)фенолов циклогексеном и циклогексанолом, 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолов – аллиловым спиртом. Выделены и охарактеризованы основные продукты этих взаимодействий – 2-циклогексил-, 2,6- и 2,5-дициклогексил-4-(γ -галогенпропил)фенолы, 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексил-4-(γ -гидроксипропил)фенолы.

Установлено, что эффективным катализатором алкилирования *n*-алкилфенолов циклогексеном является хлорная кислота (10-57 масс. %).

Впервые осуществлен синтез 1-аллилокси-2,6-дициклогексил- и 1-аллилокси-2-метил-6-циклогексилбензолов и их термическая перегруппировка в 4-аллилзамещённые фенолы.

На основе синтезированных *o*-циклогексилфенолов, содержащих в *n*-положении γ -галогенпропильные, γ -гидроксипропильные и аллильные заместители, получены серосодержащие соединения различного строения – представители новой группы полифункциональных фенольных АО.

Синтезировано более 40 новых, не описанных ранее в литературе соединений.

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 алкильный *n*-заместитель моно- и биядерных *o*-циклогексилфенолов приводит к значительному увеличению их суммарной АОА.

Научная и практическая значимость. Предложен эффективный путь синтеза 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексил-4-тиаалкилфенолов из фенола и *o*-крезола. Разработаны эффективные методики получения 4-(γ -галогенпропил)- и 4-аллилзамещённых 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолов – ключевых полупродуктов синтеза полифункциональных фенольных соединений.

В рядах синтезированных соединений выявлены закономерности изменения АОА в зависимости от их строения и природы субстрата окисления, которые могут быть использованы при создании новых гибридных АО.

Установлено, что некоторые из синтезированных соединений существенно превосходят по эффективности используемые в промышленности аналоги и могут найти применение в качестве термостабилизаторов для полимеров, минеральных масел и липидосодержащих продуктов.

По данным исследований, проведенных в НИИ клинической иммунологии СО РАМН, 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексил-4-додецилтиометилфенолы *in vivo* проявляют гепатопротекторные и противовоспалительные свойства и могут найти применение в качестве биологически активных веществ.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на IV Всероссийской конференции молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2003), на Всероссийской конференции молодых учёных и II школе им. акад. Н.М. Эмануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты» (Москва, 2006), на VI и VII Международных конференциях «Биоантиоксидант» (Москва, 2002, 2006).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 14 публикациях (5 статей в рецензируемых журналах, 3 патента и 6 тезисов докладов).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав (литературный обзор, три главы обсуждения результатов собственных исследований и экспериментальная часть), выводов, списка цитируемой литературы (245 наименований, включая собственные публикации автора по теме работы) и приложений. Общий объем диссертации (без приложений) – 161 страница, она иллюстрирована 18 таблицами и 9 рисунками.

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

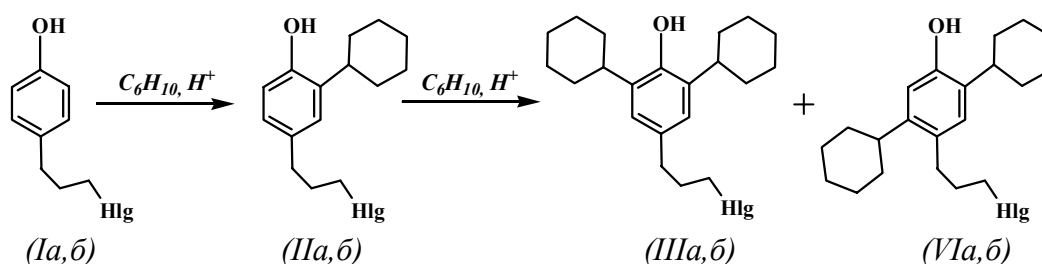
Основное содержание работы

Синтез функционально-замещенных *n*-алкил-*o*-циклогексилфенолов можно осуществить двумя альтернативными путями: *o*-алкилированием функционально-замещенных *n*-алкилфенолов или введением заместителя в *n*-положение *o*-циклогексилфенолов. Нами были реализованы оба этих подхода. В первом случае в качестве исходных синтонов использовали 4-(γ -галогенпропил)фенолы, во втором – фенол и *o*-крезол.

Получение циклогексилзамещенных 4-(γ -галогенпропил)фенолов

Алкилирование 4-(γ -галогенпропил)фенолов (I) осуществляли циклогексеном и циклогексанолом в присутствии различных Н-кислот (H_2SO_4 , H_3PO_4 , $HClO_4$, HBr) при атмосферном давлении с вариациями мольного отношения реагентов, температуры и длительности синтеза.

Наилучшие результаты были достигнуты при использовании 10-57 %-й $HClO_4$ и циклогексена при 120 °С: в этом случае процесс протекал с высокой скоростью согласно следующей схеме превращений:



где Hlg = Br (Ia–IVa) или Cl (Iб–VIб)

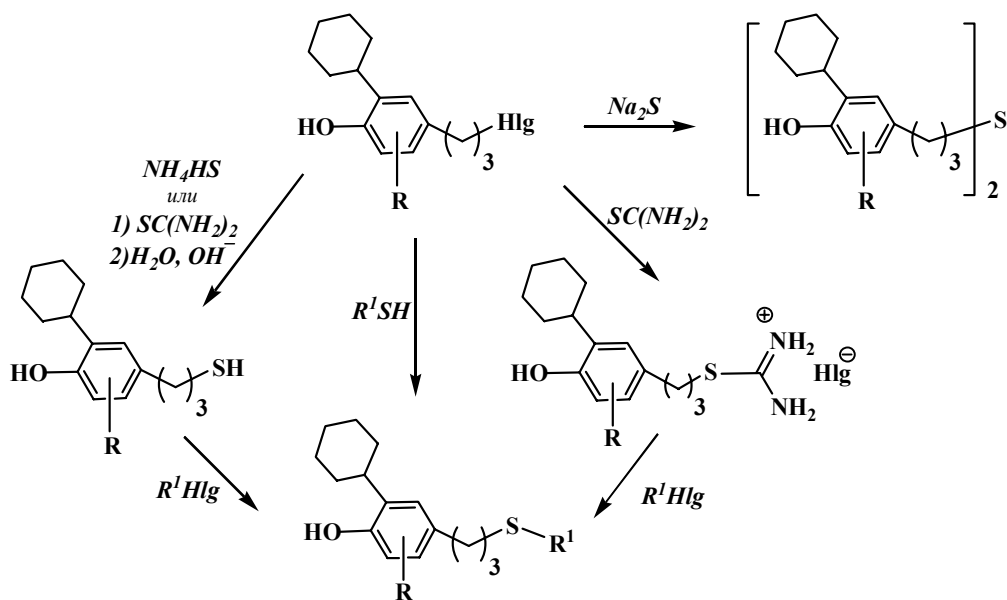
При мольном отношении реагентов (Ia,б) : $HClO_4$: C_6H_{10} равном 1 : 0,2 : 2,05–4 основными продуктами реакции являлись изомеры (IIIa,б) и (IVa,б), при Hlg = Cl их относительное содержание составляло ~ 13 и 87 %, при Hlg = Br – ~ 5 и 95 %, соответственно.

Изомеры (III) и (IV) разделяли хроматографией на силикагеле, а также основываясь на их различной растворимости в CCl_4 и гексане. Состав и строение данных соединений (как и всех других синтезированных нами продуктов) подтверждены элементным анализом и спектральными данными (ЯМР 1H , ГХ-МС).

Направленный синтез моно-циклогексилзамещённых производных (IIa,б) осуществляли при мольном отношении реагентов (Ia,б) : $HClO_4$: C_6H_{10} равном 1 : 0,2 : 0,5-1,25; выходы – 44-50 % (после перегонки под вакуумом).

Получение серосодержащих производных на основе *o*-циклогексил-*n*-(γ -галогенпропил)фенолов

На основе галогенпропилфенолов (II) – (IV) нами были получены различные серосодержащие производные согласно следующей схеме превращений:



Синтезы осуществляли по методикам, разработанным ранее для получения соответствующих производных на основе *o*-трет-бутил-*n*-(ω -галогеналкил)фенолов^{1,2}. Данные методики показали хорошую воспроизводимость – практические выходы серосодержащих *o*-циклогексилфенолов составили 48–85 %. В частности, на основе бромпропилфенола (IIIa) с использованием методики², разработанной ранее с участием автора диссертации, для получения стабилизатора СО-3 был получен циклогексилзамещённый аналог СО-3 – бис-[3-(3,5-дициклогексил-4-гидроксиарил)пропил]сульфид (V).

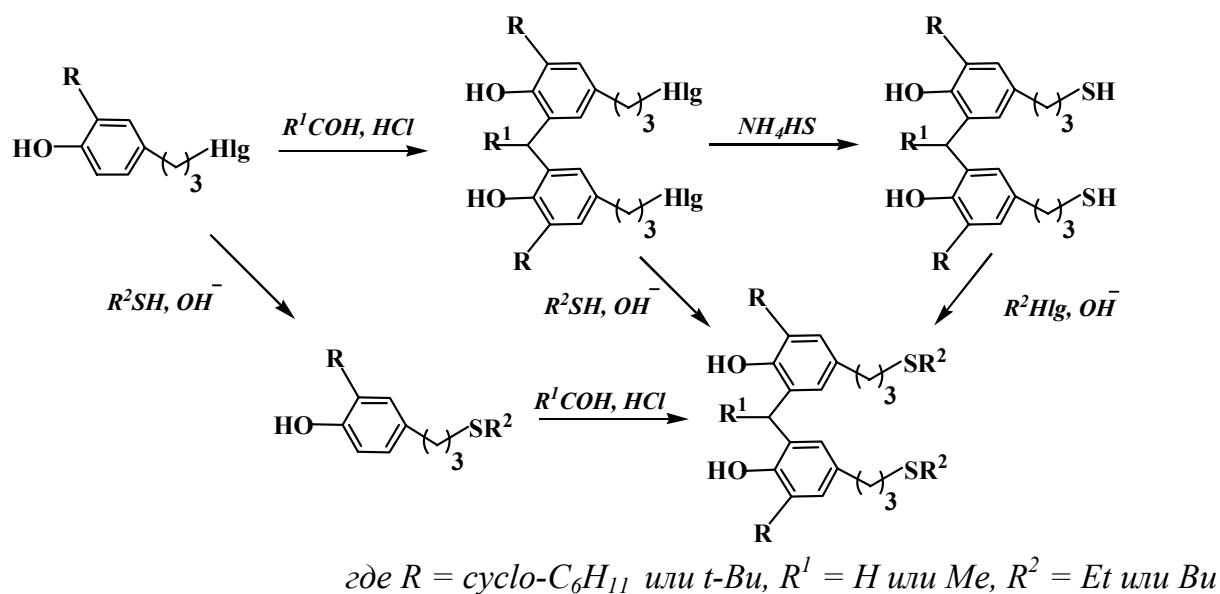
Синтез функционально-замещенных 2,2'-алкилиденбисфенолов

На основе 2-циклогексил- и 2-трет-бутил-4-(γ -галогенпропил)фенолов нами были синтезированы соответствующие 2,2'-алкилиденбис-(4-тиаалкилфенолы) – серосодержащие аналоги известных промышленных стабилизато-

¹ 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.; Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Дюбченко О.И., Стоянов Е.С. // ЖОрХ. – 2001. – № 9 (37). – С. 1317-1320.

² Способ получения бис-[(4-оксифенил)алкил]сульфидов: Пат. 1370952 РФ / Просенко А.Е., Пинко П.И., Марков А.Ф. и др. (1993).

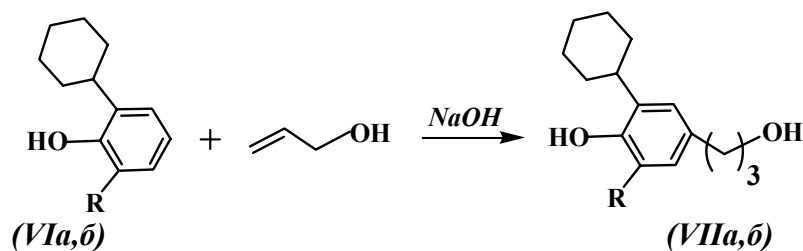
ров 2,2'-метиленбис-(4-метил-6-циклогексилфенола) (Vulkanox ZKF) и 2,2'-метиленбис-(4-метил-6-трет-бутилфенола) (Antioxidant 2246):



Алкилирование *o*-циклогексилфенолов аллиловым спиртом

В качестве исходных синтонов использовали 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолы (VIa,б), полученные нами по реакциям фенола и *o*-крезола с циклогексеном в присутствии фенолята (*o*-крезолята) алюминия.

Первоначально осуществляли алкилирование фенола (VIa) аллиловым спиртом в присутствии NaOH в условиях, предложенных А.П. Крысиным для получения 4-(γ -гидроксипропил)-2,6-ди-трет-бутил-фенола³, выход целевого алканола (VIIa) при этом составил 14 %:



где $R = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ (VIa, VIIa) или Me (VIб, VIIб)

Варьированием мольного отношения реагентов (VIa : $\text{C}_3\text{H}_5\text{OH}$: NaOH – 1 : 2-8 : 0.1-1), температуры (160-200 °С) и длительности синтеза нам удалось повысить выход алканола (VIIa) до 42 %, т.е. в 3 раза.

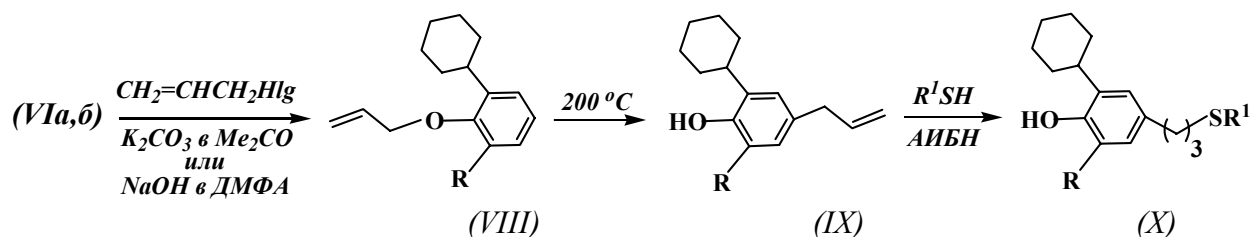
Аналогичным образом с выходом 39 % был получен и алканол (VIIб).

³ Способ получения 4-(γ -оксипропил)-2,6-ди-трет-бутилфенола: А.С. 858306 СССР / Крысин А.П., Халикова Н.У., Ногина Н.И. и др. (1979).

На основе алканолов (VIIa,б) получали соответствующие 4-(γ-галогенпропил)фенолы, которые, в свою очередь, использовали для синтеза серосодержащих соединений. Так, кипячением алканолов (VIIa,б) с конц. HBr получали бромпроизводные (выход – 70-76 %), нагреванием с SOCl₂ и ДМФА – хлорпроизводные (выход – 82-85 %).

Получение *n*-аллил-*o*-циклогексилфенолов и производных на их основе

Синтез 4-тиаалкилзамещённых 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолов осуществляли также через аллильные производные:



где Hlg = Cl или Br, R = cyclo-C₆H₁₁ или Me, R¹ = (CH₂)₂OH, Bu или C₁₂H₂₅

Практически количественных выходов эфиров (VIII) достигали при использовании 2-х кратного избытка аллилгалогенида и проведении процесса в присутствии NaOH в среде ДМФА при 20-40 °С.

Следует отметить, что в базах данных STN International соединения (VIII, IX) не упоминаются. Это позволяет считать, что при выполнении настоящей работы нами впервые была осуществлена перегруппировка Клайзена в ряду *o*-циклогексилзамещённых фенолов.

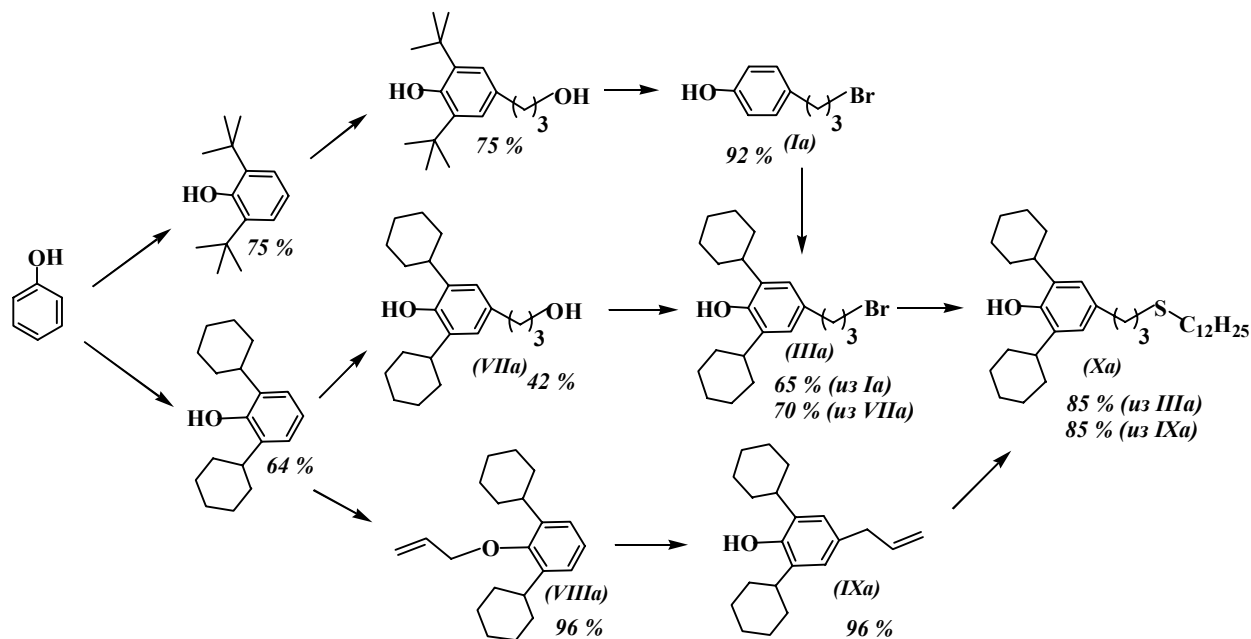
По реакциям *n*-аллилфенолов (IX) с тиолами различного строения в присутствии азо-бис-изобутиронитрила (АИБН) с выходом до 85 % получали сульфиды (X), а посредством проведения гидроборирования-окисления – алканола (VIIa,б) с выходом 83-86 %.

На примере соединения (Xa) нами были пройдены различные пути синтеза 4-алкилтиопропил-2,6-дициклогексилфенолов согласно нижеприведённой схеме и проведена сравнительная оценка их эффективности в расчёте на использование в качестве исходного синтона незамещённого фенола. Выход сульфида (Xa) в расчёте на исходный фенол по пути синтеза через бромпропилфенол (Ia) составил ~29 %, через алканол (VIIa) – ~16 %, через аллилпроизводные (VIIa, IXa) – 50 %.

С точки зрения выходов, количества технологических стадий*, а также

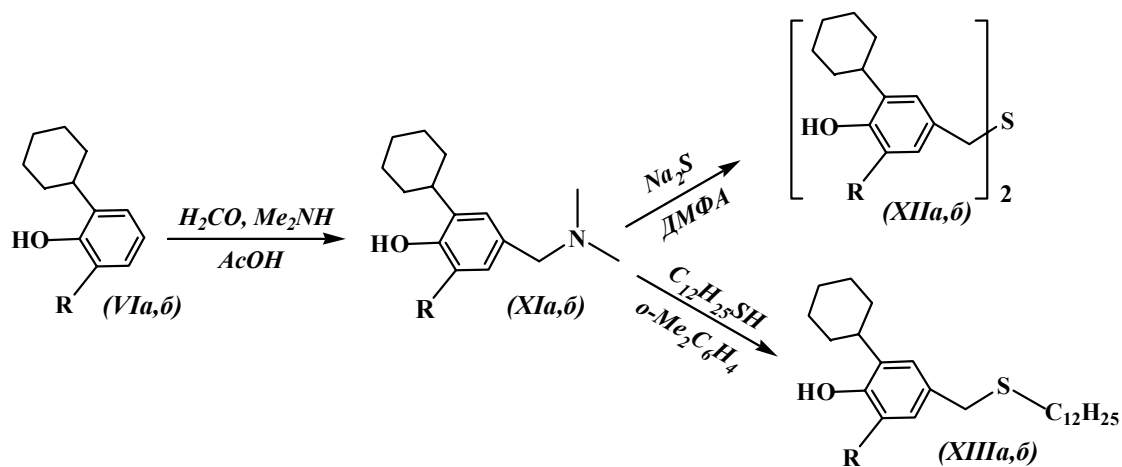
* Особенно с учётом того, что синтез эфира (VIIa) и его перегруппировку в 4-аллилфенол (VIIa) можно проводить в «одном сосуде» без выделения (VIIa)

количества и себестоимости расходных реагентов и растворителей, более предпочтительным представляется путь синтеза (Xa) через аллилпроизводные (VIIIa, IXa). По всей видимости, именно этот путь может быть в перспективе реализован в промышленном масштабе и позволяет рассматривать 4-алкилтиопропил-2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолы как потенциальные практические антиоксиданты, а *n*-аллил-*o*-циклогексилфенолы – как ключевые полупродукты их синтеза.



Синтез *p*-тиометил-*o*-циклогексилфенолов

Наряду с алкилтиопропилзамещёнными производными на основе фенолов (VI) нами были получены и соединения бензильного типа – основания Манниха (XI), симметричные и несимметричные сульфиды (XII, XIII):



где $R = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ (VIa, XI-XIIIa) или Me (VIб, XI-XIIIб)

Выходы соединений (XIa,б) составили 58 и 74 %, (XIIa,б) – 82 и 76 %, (XIIIa,б) – 79 и 78%, соответственно.

Согласно данным поиска в базах данных STN International среди синтезированных нами соединений (II-XIII) только 4-диметиламинометил-2,6-дициклогексилфенол (XIa) и бис-(3,5-дициклогексил-4-гидроксибензил)-сульфид (XIIa) были ранее описаны в литературе другими авторами.

Исследование антирадикальной активности синтезированных соединений

Об антирадикальной активности синтезированных соединений судили по величинам констант скоростей их взаимодействия с пероксидными радикалами k_7 и стехиометрическим коэффициентам ингибирования f , численно равным среднему числу цепей окисления, обрываемых в расчете на одну феноксильную группу ингибитора. Величины k_7 и f определяли в модельных реакциях иницированного АИБН окисления кумола (60 °С), стирола (50 °С) и метилолеата в хлорбензоле (60 °С) с привлечением манометрического метода, основанного на изучении кинетики поглощения кислорода в процессе ингибированного окисления.

Основные эксперименты по окислению кумола проводили при [АИБН] – 3-6 мМ, скорости иницирования W_i – $(0.38-1.44) \cdot 10^{-7}$ М•с⁻¹, длине цепей окисления n – ≥ 76 звеньев; концентрации АО – $(2.5-5.0) \cdot 10^{-5}$ М; по окислению стирола – при [АИБН] – 0.07-0.12 М, W_i – $(2.53-4.10) \cdot 10^{-7}$ М•с⁻¹, $n \geq 116$, [ArOH] – 0.27-0.44 мМ; по окислению метилолеата в хлорбензоле (1:1 по объему) – при [АИБН] – 12 мМ, W_i – $5.12 \cdot 10^{-8}$ М•с⁻¹, $n \geq 56$, [ArOH] – 0.3-0.6 мМ. Все измерения проводили в 5-8-кратной повторности.

Из данных табл. 1 (приведены средние значения k_7 со среднеквадратичными отклонениями) следует, что 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолы превосходят свои трет-бутилзамещённые аналоги по реакционной способности в отношении активных радикалов – значения величин k_7 для соответствующих соединений различаются при окислении кумола и стирола в 4,3-8,6 раза, при окислении метилолеата в 1,5-2,3 раза.

При переходе от 2,6-дициклогексил- и 2,6-ди-трет-бутилфенолов к соответствующим n -крезолам наблюдалось существенное (в 2,5-2,6 раза) увеличение значений k_7 ; вместе с тем, замена метильного n -заместителя на бутил-, тиопропильный, додецилтиометильный или диметиламинометильный в меньшей степени отражалась на реакционной способности фенольной ОН-группы.

Моноядерные 2,6-ди-трет-бутилзамещённые фенолы характеризовались близкими значениями k_7 во всех рассматриваемых модельных субстратах. В то же время для соответствующих 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-цикло-

гексилфенолов наблюдалось уменьшение значений k_7 при переходе от окисления ароматических углеводородов к окислению метилолеата.

По всей видимости, *o*-циклогексилфенолы реагируют с пероксо-радикалами более активно, чем их трет-бутилзамещённые аналоги, вследствие меньшего пространственного экранирования фенольной ОН-группы. Этот же фактор способствует образованию водородных связей между молекулами метилолеата и *o*-циклогексилфенолов, что приводит к снижению реакционной способности последних при окислении названного субстрата.

Для соединений, представленных в табл. 1, при окислении кумола и метилолеата нами были определены коэффициенты ингибирования f . При этом, *o*-дизамещённые соединения *A* и *B* в обоих модельных субстратах характеризовались значениями f близкими к 2, а для 2,5-дициклогексил- и *o*-моно-трет-бутилзамещённых сульфидов (XIV) и (XV) при окислении метилолеата этот показатель принимал более высокие значения ~ 3 . Вероятно, это связано с рекомбинацией феноксилов соединений (XIV) и (XV) с образованием димерных фенольных соединений, способных далее обрывать цепи окисления.⁴

Из анализа кинетических кривых, полученных при окислении кумола в присутствии метиленбисфенолов *C*, следует, что ингибирование осуществлялось двумя типами фенольных ОН-групп с разными значениями k_7 . При этом, Vulkanox ZKF и АО 2246 при окислении кумола по бóльшим значениям k_7' в 1,5-1,9 раза превосходили свои *n*-тиаалкилзамещённые аналоги (XVI) и (XVII).

Известно⁵, что неэквивалентность ОН-групп в молекулах 2,2'-метиленбисфенолов связана с образованием внутримолекулярной водородной связи (ВВС). По всей видимости, размеры *n*-заместителей в случае соединений (XVI) и (XVII) не позволяют молекулам принять конформацию, оптимальную для образования ВВС, вследствие этого водородная связь в молекулах соединений (XVI) и (XVII) оказывается менее прочной, а её активирующее воздействие на реакционную способность ОН-группы, атом водорода которой не задействован в образовании ВВС, менее выраженным.

При окислении стирола и метилолеата для указанных метиленбисфенолов определяли одно значение k_7 , соответствующее более активной ОН-группе.

Во всех случаях, за исключением соединения (XVI) при окислении кумола, метиленбисфенолы превосходили по значениям k_7 моноядерные 2,6-дициклогексил- и 2,6-ди-трет-бутилфенолы с аналогичным *n*-замещением.

⁴ Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. – М.: Наука, 1988. – 247 с.

⁵ Цепалов В.Ф., Харитонов А.А., Гладышев Г.П., Эмануэль Н.М. // Кинетика и катализ. – 1977. – № 5 (18). – С. 1261-1267

Таблица 1

Значения константы скорости k_7
 для моноядерных замещенных фенолов (тип А),
 бис-[3-(4-гидроксиарил)пропил]сульфидов (тип В) и
 2,2'-метиленбис(4,6-диалкилфенолов) (тип С)

Антиоксидант				$k_7 \cdot 10^{-4}, \text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$			
тип	o-заместители		n-заместитель	шифр	кумол	стирол	метилолеат в хлорбензоле
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	H		6,2 ± 0,9	4,5 ± 0,4	...
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me		16,0 ± 2,8	17,0 ± 1,2	4,7 ± 0,2
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₃ SBu		19,5 ± 2,6	15,0 ± 2,4	4,0 ± 0,3
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅	XIIIa	11,8 ± 2,4	15,2 ± 3,0	...
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₂ NMe ₂	XIa	17,2 ± 3,2	13,0 ± 1,0	5,1 ± 0,3
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me	CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅	XIIIб	10,1 ± 1,0	12,6 ± 0,5	...
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me	CH ₂ NMe ₂	XIб	...	14,8 ± 2	3,2 ± 0,4
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	H		0,96 ± 0,2
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	ионол	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,5	2,6 ± 0,4
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SBu		2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,3
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅		2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3	...
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH ₂ NMe ₂		2,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4	2,2 ± 0,2
B	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	...	V	20,0 ± 1,7	15,2 ± 3,0	3,5 ± 0,3
B	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	H	...	XIV	17,2 ± 4,5*	...	2,0 ± 0,2*
B	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	...	CO-3	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,4	2,1 ± 0,4
B	<i>t</i> -Bu	H	...	XV	4,2 ± 0,4	...	1,9 ± 0,2
C	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁		Me	ZKF	30,5 ± 1,6 1,2 ± 0,1	34,8 ± 5,0	...
C	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁		(CH ₂) ₃ SBu	XVI	16,2 ± 2,9 2,5 ± 0,5	33,9 ± 4,8	...
C	<i>t</i> -Bu		Me	2246	27,2 ± 0,7 1,6 ± 0,4	30,8 ± 6,0	4,6 ± 1,1
C	<i>t</i> -Bu		(CH ₂) ₃ SEt	XVII	17,9 ± 4,0 1,6 ± 0,4	27,0 ± 5,0	5,3 ± 0,6

* В данном случае значения k_7 приведены для бис-[3-(2,5-дициклогексил-4-гидроксиарил)пропил]сульфида (XIV); все остальные представленные в данной таблице соединения заместителей в *m*-положении не имеют

Исследование суммарной антиоксидантной активности синтезированных соединений

Суммарная АОА – это способность ингибитора тормозить цепное окисление органических веществ в реальных условиях их производства, эксплуатации, хранения и т.п.

Тиаалкилфенолы являются полифункциональными АО, и их суммарная АОА определяется тремя составляющими: антирадикальной активностью фенольного фрагмента, противопероксидной активностью сульфидной группы и синергической компонентой, обусловленной одновременным присутствием названных функциональных групп в молекуле АО.

Суммарную АОА синтезированных соединений в сравнении с трет-бутилзамещёнными аналогами изучали в модельных реакциях термического самоокисления предельных углеводородных (вазелиновое масло, гексадекан) и липидных (лярд) субстратов. Об эффективности ингибиторов судили по величине периода индукции (τ), которую определяли графически по экспериментально полученным кинетическим кривым. Все измерения проводились в 3-5-кратной повторности, в табл. 2,3 представлены средние значения величины τ со среднеквадратичными отклонениями.

Показано, что при окислении как вазелинового масла, так и лярда 2,6-дициклогексил-*n*-крезол уступал по ингибирующему действию своему трет-бутилзамещённому аналогу ионолу (табл. 2). Вместе с тем серосодержащие соединения, как правило, существенно превосходили по АОА соответствующие *n*-крезолы, что свидетельствует о проявлении сочетанного противокислительного действия их фенольных и сульфидных групп.

При окислении вазелинового масла 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолы однозначно превосходили по АОА свои 2,6-ди-трет-бутилзамещённые аналоги – в случае *n*-алкилтиопропильных соединений – в 1,6-2,7 раза, в случае производных бензильного типа – в 8,1-16,7 раза.

При окислении лярда в ряду тиопропилзамещённых соединений *A* и *B* более эффективными оказались производные 2,6-ди-трет-бутилфенола, в ряду моноядерных бензильных соединений *A* – производные *o*-циклогексилфенолов; в тоже время бисфенолы *D* с различным *o*-замещением мало различались по АОА.

На примере стабилизатора СО-3 и сульфида (V) было показано, что серосодержащие производные 2,6-дициклогексилфенола превосходят соответствующие 2,6-ди-трет-бутилфенолы не только по АОА, но и по термостабильности. Согласно данным термического анализа при нагревании на воздухе образец сульфида (V) теряет 5 % исходной массы при 270 °С, СО-3 – при 225 °С.

Таблица 2

Периоды индукции окисления вазелинового масла и лярда, ингибированного моноядерными 2,4,6-тризамещенными фенолами (тип А), бис-[3-(4-гидроксиарил)пропил]сульфидами (тип В) и бис-(4-гидроксибензил)сульфидами (тип D)

Антиоксидант				Период индукции*, мин		
тип	о-заместители		п-заместитель	шифр	вазелиновое масло	лярд,
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me		21 ± 5	108 ± 8
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₃ SBu		223 ± 12	120 ± 5
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₃ SC ₁₂ H ₂₅	Ха	...	90 ± 4
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅	XIIIa	237 ± 8	978 ± 23
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me	(CH ₂) ₃ SBu		366 ± 10	100 ± 5
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me	CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅	XIIIб	284 ± 8	990 ± 43
A	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	H	(CH ₂) ₃ SBu		...	65 ± 5
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	ионол	43 ± 5	162 ± 8
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SBu		136 ± 5	...
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SC ₁₂ H ₂₅	XVIII	126 ± 8	265 ± 13
A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅		17 ± 2	272 ± 8
A	<i>t</i> -Bu	H	Me		...	78 ± 3
A	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SC ₁₂ H ₂₅		...	92 ± 5
B	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	...	V	184 ± 7	113 ± 6
B	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	...	CO-3	72 ± 5	287 ± 6
D	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	...		144 ± 6	232 ± 8
D	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me	...		121 ± 2	195 ± 9
D	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	...	ТБ-3	15 ± 2	198 ± 8

* Окисление вазелинового масла проводили при 180 °С и С_{АО} = 1,75 мкмоль/г для АО типа А и 0,875 мкмоль/г для АО типов В и D; лярда – при 130 °С и С_{АО} = 2,75 мкмоль/г для АО типа А и 1,375 мкмоль/г для АО типов В и D

Таблица 3

Периоды индукции (τ) окисления гексадекана, ингибированного моно- и биядерными фенолами, 190 °С

АО	ZKF	XVI	2246	XVII	CO-3	ионол	XVIII
С _{АО} , мМ	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	1,75	1,75
τ, мин	30 ± 3	186 ± 10	34 ± 2	223 ± 10	38 ± 3	18 ± 3	72 ± 5

В модельной реакции самоокисления гексадекана (табл. 3) показано, что введение сульфидного фрагмента в *n*-алкильные заместители 2,2'-метиленбисфенолов привело к существенному увеличению АОА – сульфиды (XVI) и (XVII) по способности ингибировать самоокисление гексадекана значительно (в 6,2-6,6 раза) превзошли свои прототипы – промышленные стабилизаторы Vulkanox ZKF и АО 2246, а также серосодержащий аналог ионола – 4-(γ -додецилтиопропил)-2,6-ди-трет-бутилфенол (XVIII) в 2,6-3,1 раза и стабилизатор СО-3 – в 4,9-5,9 раза.

По данным исследований, проведенных в НИИ клинической иммунологии СО РАМН, 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексил-4-додецилтиометилфенолы (XIIa,б) *in vivo* в условиях CCl_4 -индуцированного токсического гепатита у мышей оказывают гепатоцитопротекторное действие, снижают содержание малонового диальдегида в печени и С-реактивного белка в крови экспериментальных животных, что свидетельствует о наличии у названных соединений гепатопротекторной и противовоспалительной активности.

Выводы

1. Осуществлено алкилирование 4-(γ -бромпропил)- и 4-(γ -хлорпропил)-фенолов циклогексеном; выделены и охарактеризованы основные продукты этого взаимодействия – соответствующие 2-циклогексил-, 2,6- и 2,5-дициклогексил-4-(γ -галогенпропил)фенолы. Предложены методики синтеза 2-циклогексил- и 2,6-дициклогексил-4-(γ -галогенпропил)фенолов по реакциям 4-(γ -галогенпропил)фенолов с циклогексеном в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты.
2. На основе 2-трет-бутил- и 2-циклогексил-4-(γ -галогенпропил)-фенолов синтезированы соответствующие функционально-замещённые 2,2'-алкилиденбисфенолы, содержащие в *n*-заместителе атомы галогена, тиольные и сульфидные группы.
3. По реакциям 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолов с аллиловым спиртом и аллилгалогенидами получены важные полупродукты синтеза полифункциональных антиоксидантов – соответствующие 4-(γ -гидроксипропил)фенолы (с выходом до 42 %) и 4-аллилфенолы (с выходом > 90 %).
4. На основе синтезированных *o*-циклогексилфенолов, содержащих в *n*-положении γ -галогенпропильные, γ -гидроксипропильные и аллильные заместители, получены серосодержащие соединения различного строения – представители новой группы полифункциональных фенольных антиоксидантов.

5. На основе 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолов через соответствующие N,N-диметилгидроксibenзиламины получены бис-(4-гидроксibenзил)- и додецил-4-гидроксibenзилсульфиды, в том числе новые, не описанные ранее в литературе.
6. Для ряда синтезированных соединений определены величины констант скоростей (k_7) взаимодействия с пероксидными радикалами кумола, стирола и метилолеата. Показано, что в ряду исследованных соединений независимо от строения *n*-заместителя 2-метил-6-цикло-гексил- и 2,6-дициклогексилфенолы по величинам константы k_7 превосходят свои трет-бутилзамещённые аналоги при окислении кумола и стирола в 4,3-8,6 раза, при окислении метилолеата в 1,5-2,3 раза.
7. Установлено, что *n*-тиаалкил-*o*-циклогексилфенолы проявляют выраженную ингибирующую активность в отношении термического самоокисления вазелинового масла, гексадекана и лярда, и при этом, как правило, значительно превосходят по эффективности *o*-трет-бутилзамещённые аналоги. Синтезированные соединения могут найти практическое применение в качестве термостабилизаторов минеральных масел и других синтетических материалов, антиоксидантов для липидсодержащих продуктов, а также как биологически активные вещества.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Способ получения 4-галоидалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов: Пат. 1376511 РФ / Просенко А.Е., Марков А.Ф., Пинко П.И. и др. (1993)
2. Способ получения бис-[(4-оксифенил)алкил]сульфидов: Пат. 1370952 РФ / Просенко А.Е., Пинко П.И., Марков А.Ф. и др. (1993)
3. Способ получения бис-[(4-оксифенил)алкил]сульфидов: Пат. 1658601 РФ / Просенко А.Е., Марков А.Ф., Пинко П.И., Крысин А.П., Коптюг В.А. (1993)
4. Просенко А.Е., Терах Е.И., Пинко П.И., Кандалинцева Н.В., Марков А.Ф., Крысин А.П., Григорьев И.А. Новые высокоэффективные антиокислительные присадки к смазочным материалам // Наука – производству. – 2004. – № 5 (73). – С. 18-20.
5. Дюбченко О.И., Никулина В.В., Терах Е.И., Кандалинцева Н.В., Марков А.Ф., Григорьев И.А., Просенко А.Е. Синтез и исследование антирадикальной активности замещённых гидроксibenзиламинов и их хлороводородных солей // Нефтехимия. – 2005. – № 5 (45). – С. 1-5.
6. Дюбченко О.И., Никулина В.В., Марков А.Ф., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Хощенко О.М., Шварц Я.Ш., Душкин М.И. Синтез, токсические и гепатопротекторные свойства водорастворимых производных

на основе аминоксилфенолов // Хим.-фарм. журн. – 2006. – № 4 (40). – С. 117-121.

7. Просенко А.Е., Дюбченко О.И., Терах Е.И., Марков А.Ф., Горох Е.А., Бойко М.А. Синтез и исследование антиокислительных свойств алкилзамещенных гидроксибензилдодецилсульфидов // Нефтехимия. – 2006. – № 4 (46). – С. 310-315.
8. Просенко А.Е., Марков А.Ф., Хомченко А.С., Бойко М.А., Терах Е.И., Кандалинцева Н.В. Синтез и антиоксидантная активность алкил-3-(4-гидроксиарил)пропилсульфидов // Нефтехимия. – 2006. – № 6 (46). – С. 1-6.

Тезисы всероссийских и международных конференций

9. Дюбченко О.И., Просенко А.Е., Терах Е.И., Марков А.Ф., Горох Е.А., Душкин М.И. Синтез и исследование антиоксидантной активности соединений, сочетающих в структуре фенольные и алкиламинные группы // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI Междунар. конф. – М., 2002. – С. 177-178.
10. Кочерова Т.Н., Марков А.Ф., Терах Е.И., Просенко А.Е. Синтез 3-(3,5-дициклогексил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов – ключевых синтонов новых высокоэффективных антиоксидантов // Современные проблемы теорет. и эксперимент. химии: Тез. докл. IV Всерос. конф. молод. ученых. – Саратов, 2003. – С. 77.
11. Марков А.Ф., Терах Е.И., Просенко А.Е. Синтез и противоокислительные свойства серосодержащих производных алкилированных 2,2'-алкилиденбисфенолов // Биоантиоксидант: Тез. докл. VII Междунар. конф. – М., 2006. – С. 186-188.
12. Марков А.Ф., Терах Е.И., Просенко А.Е. *o*-Циклогексил-*n*-тиаалкилфенолы как новые полифункциональные антиоксиданты // Биоантиоксидант: Тез. докл. VII Междунар. конф. – М., 2006. – С. 188-190.
13. Куприна Т.С., Челпанова Н.Ю., Кравцов С.О., Марков А.Ф., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. Синтез гидроксиарилпропилтиосульфидов – полифункциональных водорастворимых антиоксидантов // Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: Всерос. конф. молод. ученых и II школа им. акад. Н.М. Эмануэля. – М., 2006. – С.120-121.
14. Бойко М.А., Иванова А.С., Марков А.Ф., Терах Е.И., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. Исследование антирадикальной активности алкил- и тиоалкилзамещенных фенолов // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: Материалы IV Всерос. науч. INTERNET-конф. – Уфа, 2006. – С. 94-95.

Лицензия Л.Р. № 020059 от 24.03.97
Гигиенический сертификат 54.НК.05.953.П.000149.12.02 от 27.12.02

Подписано в печать .11.06. Формат бумаги 60x84/16.
Печать RISO. Уч.-изд.л. . Усл. п.л. . Тираж 100 экз.
Заказ № .

Педуниверситет, 630126, Новосибирск, 126, Вилюйская, 28.

