

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

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 prolongации 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 пространственного затруднения фенольной ОН-группы при переходе от алкил-[ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкил]сульфидов к соответствующим 3,5-дициклогексил- 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)алканола.

На основе названных алканола осуществлен синтез соответствующих галогенпроизводных. Показано, что высокоэффективным галогенирующим агентом для ω -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)алканола 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-гидокси(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 АОА 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.

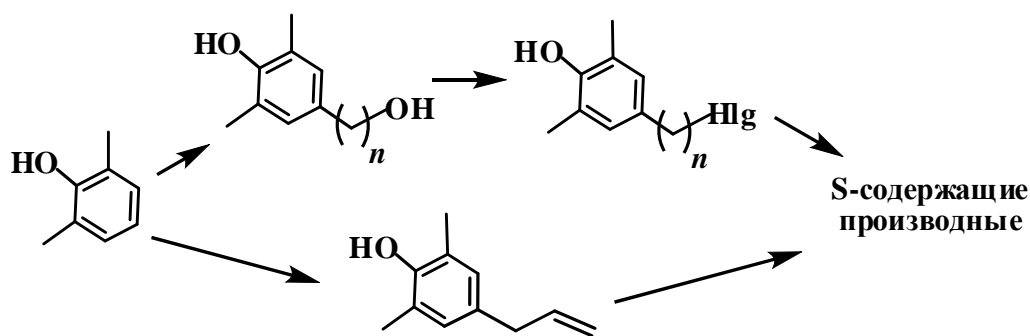
В *третьей главе* приводятся данные об антирадикальной активности синтезированных соединений и эффективности их ингибирующего действия на термическое автоокисление различных субстратов.

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

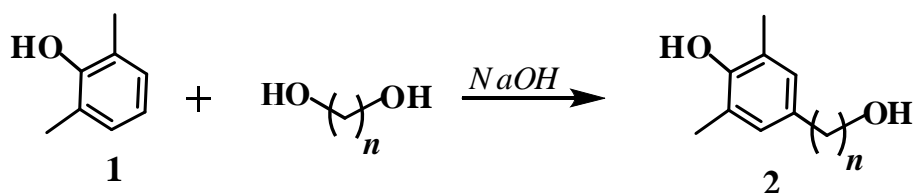
S-содержащие антиоксиданты на основе 2,6-диметилфенола получали через промежуточный синтез гидрокси- и галогеналкил- или аллилзамещённых производных:



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 (C₂-C₆) 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 $n = 2, 3$ (**2a**), 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

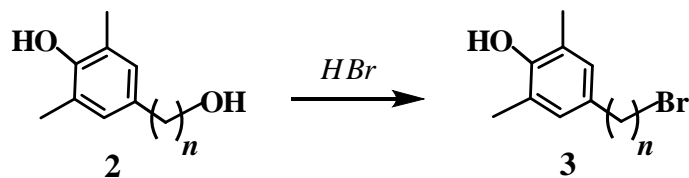
Ранее А.Е. Просенко с соавт. был разработан способ получения ω-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)галогеналканов из соответствующих алканолов с использованием галогенангидридов угольной, сернистой и фосфорных кислот в

¹ Способ получения 4-оксиалкил-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).

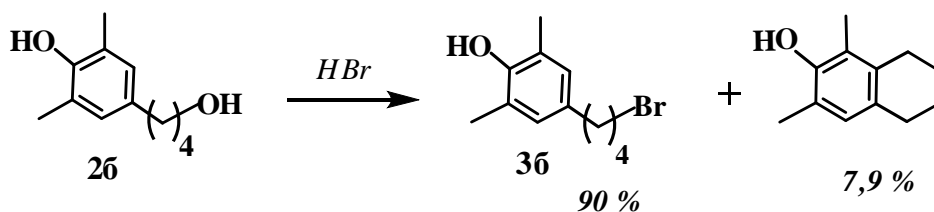
присутствии ДМФА³, позволяющий достигать выходов целевых галогеналканов до 96-98 %. Однако при взаимодействии алканола **2a** с SOCl₂ и PCl₃ в ДМФА соответствующий хлорид получали с выходом не более 55 %.

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



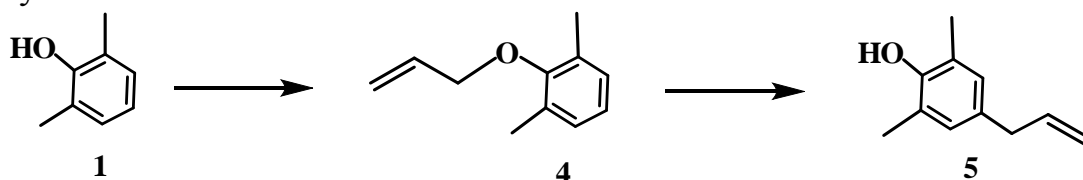
где $n = 2, 3$ (**3a**), 4 (**3б**), $5, 6$

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).

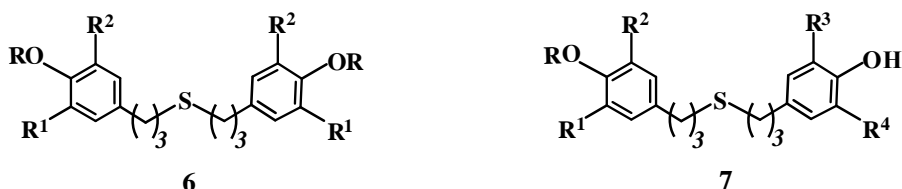
Показано, что оптимальная температура для проведения указанной перегруппировки – 210 °С, в этом случае уже через 0.5 ч. нагревания аллилоксибензол **4** превращается в аллилфенол **5** с выходом 97 %.

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-галоидалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов: Пат. 1376511 РФ / Просенко А.Е., Марков А.Ф., Пинко П.И. и др. (1993)

2. Синтез серосодержащих производных

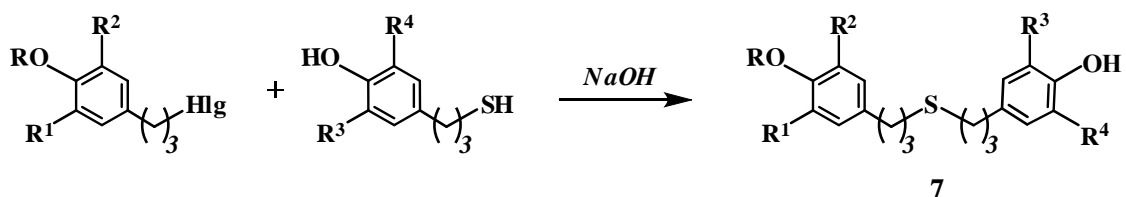
2.1. Синтез сульфидов из 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов

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



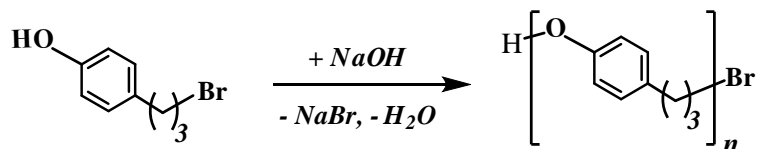
где $R = H, Me$; $R^1, R^2 = H, Me, t-Bu$; $R^3, R^4 = H, t-Bu$

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:



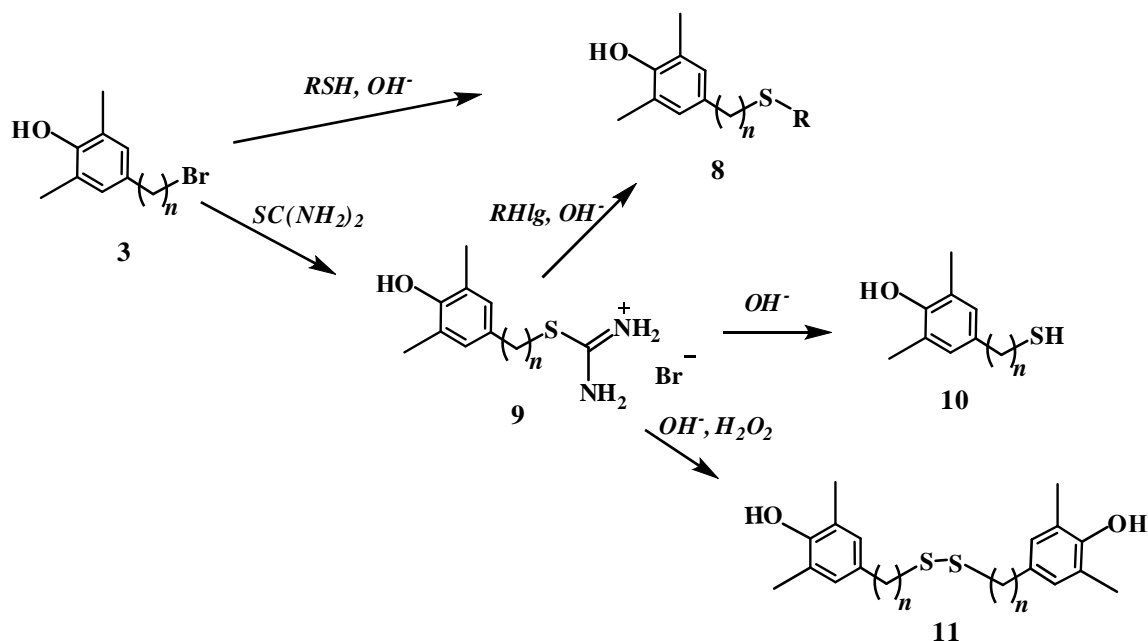
⁴ Просенко А.Е., Марков А.Ф., Коптюг В.А., Крысин А.П., Пинко П.И. Способ получения 4-галоидалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов// Пат. РФ № 1376511 (1993); Просенко А.Е., Скоробогатов А.А., Дюбченко О.И., Пинко П.И., Кандалинцева Н.В., Шакиров М.М., Покровский Л.М. // Изв. АН. – Сер. хим. – 2007. – № 6. – 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 получаются с хорошими выходами, хорошо кристаллизуются и легко подвергаются очистке.

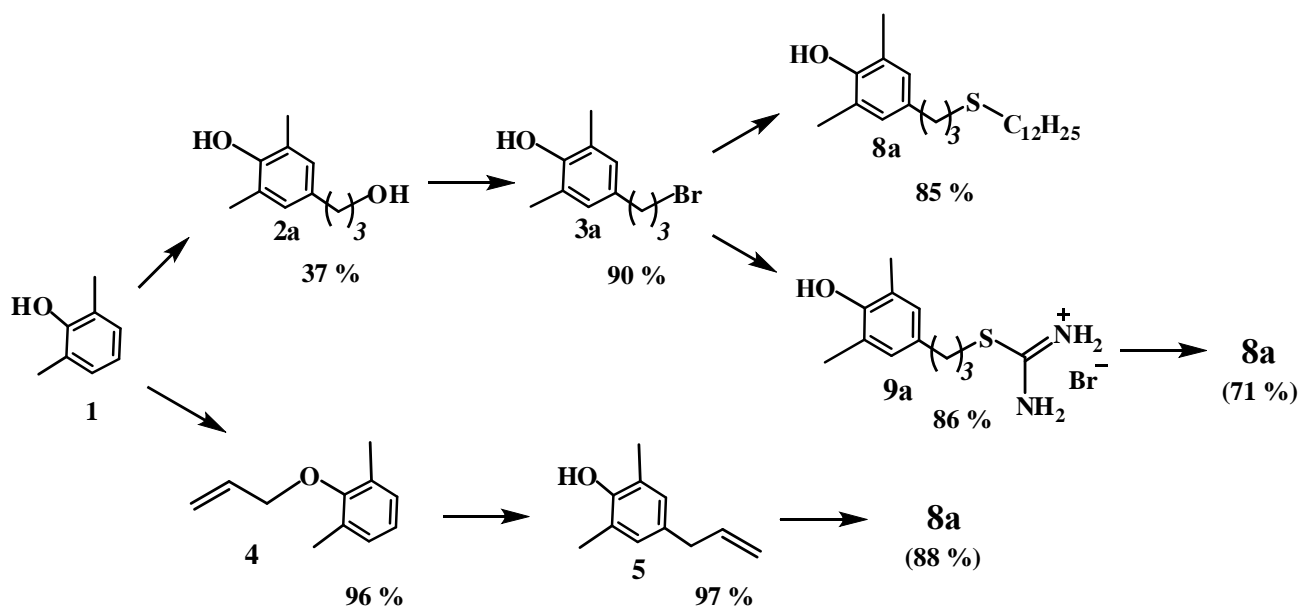
Реакции бромалканов **3** с $SC(NH_2)_2$ осуществляли при $120^\circ C$ в среде этанола при повышенном давлении (ампулы) или в среде бутанола при атмосферном давлении, выходы целевых соединений **9** составили 77-91 %.

Взаимодействием солей изотиурония **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 H₂O₂ приводила к дисульфидам **11**. Таким образом, в частности, нами был получен гомолог известного стабилизатора СО-4 – дисульфид **11a** (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, C₁₂H₂₅SH, C₁₈H₃₇SH, HO(CH₂)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 **8a** 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:



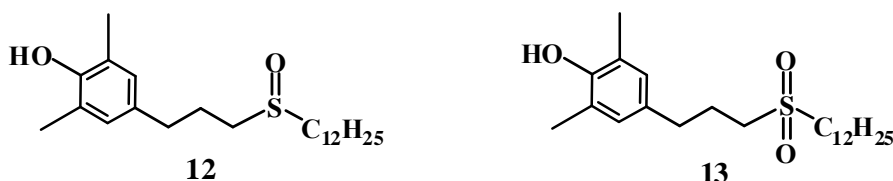
Выход сульфида **8a** в расчете на исходный фенол **1** по пути синтеза **1**→**2a**→**3a**→**8a** составил 28 %, через соль изотиурония **9a** – 20 % и через аллилпроизводные **4** и **5** – 82 %.

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.

2.4. Синтез сульфона и сульфоксида из додецил-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида

Для оценки вклада сульфидных групп в общую ингибирующую активность синтезированных сульфидов на основе 2,6-диметилфенола, важно было синтезировать и провести сравнительное исследование АОА их S-окисленных производных. В качестве модельного синтона, нами был выбран сульфид **8a**, проявивший высокую биологическую активность и наработанный в значительном количестве тремя различными способами.

Окисление сульфида **8a** пероксидом водорода в среде уксусной кислоты при 20 °С привело к сульфоксиду **12** с выходом 76 %, при 70 °С – к сульфону **13** с выходом 82 %:



Сульфоксид **12** получали также с использованием в качестве окислителя метапериодата натрия в водно-спиртовом растворе, выход составил 92 %.

Состав и строение всех синтезированных нами соединений подтверждены элементным анализом и спектральными данными.

По данным поиска в базах данных STN International алканола **2** с $n = 5-6$, а также большинство серосодержащих соединений **6-13** ранее не были описаны другими авторами.

3. Исследование противоокислительных свойств синтезированных соединений

3.1. Исследование антирадикальной активности

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 манометрическим методом, основанным на изучении кинетики поглощения кислорода, в модельных реакциях АИБН-инициированного окисления кумола (60 °С), стирола (50 °С) и метилолеата в хлорбензоле (60 °С). Все измерения проводили в 5-8-кратной повторяемости, средняя квадратичная ошибка во всех случаях не превышала 25%.

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 *o*-метилфенолы характеризуются несколько более прочными связями ОН, нежели их *трет*-бутиллированные 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 бóльшая реакционная способность исследованных *o*-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 $ArOH \cdots OC(OMe)R$.

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

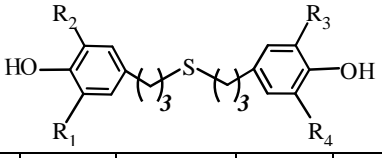
Установлено, что в ряду гомологов СО-3 – симметричных и несимметричных сульфидов **6-7**, наиболее эффективно окисление вазелинового масла ингибируют сульфиды **7а** и **7б**, сочетающие в своей структуре *o*-диметилзамещённый фенольный фрагмент с ди- или моно-*трет*-бутилзамещённым, по АОА эти соединения 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 объём 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 ₃	R ₄	R ₆	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 ArOH/г	Лярд, 130 °С, 1,5 мкмоль ArOH/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 противоокислительных 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

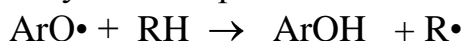
R = 3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил,

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

		Период индукции, мин		
<i>n</i>	R	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 противooksидлительная 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 антиooksидлительный эффект, увеличивая выживаемость клеток *E. coli* дикого типа и клеток штаммов, дефектных по гену ферментов репарации, при их обработке H₂O₂. При этом сульфид **8a** проявлял более выраженный антиooksидлительный эффект по сравнению с классическими антиooksидантами α -токоферолом и тролоксом.

Выводы

1. Взаимодействием 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов с 3-(4-гидроксиарил)-1-пропантиолами 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 сульфонон.
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-тиаалкил-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.